

CYCLOALCOYLATION—I

NOUVEAU MODE DE SYNTHÈSE DES DECALONES—I

JEAN-MARIE CONIA et FRANCIS ROUESSAC

Faculté des Sciences de l'Université de Caen

(Received 12 April 1961)

Résumé—L'action du t-amylate de sodium sur les ω -bromobutyl-3 cyclohexanones (cycloalcoylation) conduit aux α -décalones. Si la cyclohexanone de départ n'est pas substituée-2, on obtient un mélange des configurations à l'équilibre (en grande majorité *trans*); mais si la cyclohexanone est alcoylée-2, on obtient uniquement la *cis*- α -décalone à alcoyle angulaire. Cette cycloalcoylation apparaît donc stéréospécifique.

On décrit la synthèse des quatre α -décalones (Va, Vb, V'a, V'b).

Les (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones (IV, IV') sont préparées par action du magnésien de l'éther tétrahydropyrannyle du chloro-4 butanol-1, sur les éthers d'énols des cyclohexanediones-1,3 (I, I'), réduction des (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 ones-I (II, II') obtenues, en cyclohexanones (III, III'), et finalement, traitement de ces dernières par le tribromure de phosphore.

On décrit une variante dans laquelle la cycloalcoylation est effectuée sur les (ω -bromobutyl)-3 cyclohexène-2 ones-I (VI).

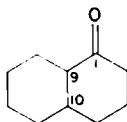
Abstract—The action of sodium t-amylate on 3-(ω -bromobutyl) cyclohexanones (cycloalkylation) yields α -decalones. When the 2-position of the initial cyclohexanone is unsubstituted, the reaction yields an equilibrium mixture of isomers (largely *trans*); but when the cyclohexanone bears a 2-alkyl group, the only product is the *cis* α -decalone with an angular alkyl group. This cycloalkylation thus appears to be stereospecific.

The synthesis of the four α -decalones (Va, Vb, V'a, V'b) is described.

The 3-(ω -bromobutyl) cyclohexanones were prepared by the action of the Grignard reagent from the tetrahydropyranyl ether of 4-chloro-1-butanol on the 1,3-cyclohexanedione enol ethers (I, I'), reduction of the resulting 3-(ω -hydroxybutyl) cyclohexenones (II, II') to the cyclohexanones (III, III'), and finally treatment of the latter with phosphorus tribromide.

A variant is described in which the cycloalkylation is carried out on the 3-(ω -bromobutyl) cyclohex-2-enones (VI).

A LA formule de la décalone-1 correspondent deux configurations; deux stéréoisomères sont, en effet, connus: la *trans*-décalone-1 et la *cis*-décalone-1, pour lesquelles on admet la conformation à "deux chaises"¹—(Bien que deux conformations différentes à "deux chaises" soient possibles pour la cétone *cis*,² elles n'ont pas été isolées.)



L'isomérisation est facile pour les décalones-1 non substituées sur le carbone-9;³⁻⁵ elle procède par énoilisation du côté de ce carbone et s'opère le mieux en milieu alcalin;

¹ D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 340 (1948).

² W. Klyne, *Experientia* 12, 119 (1956).

³ H. E. Zimmerman et A. Mais, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 3644 (1959).

⁴ D. Biquard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 725 (1941).

⁵ W. Huckel, *Liebigs Ann.* 441, 1 (1925).

l'équilibre est alors nettement en faveur de la configuration *trans* (90 à 95%). Par contre la présence d'un substituant angulaire en 9 ne permet plus l'isomérisation par énoélisation et la meilleure technique, pour la méthyl-9 décalone-1 par exemple, fait appel au chauffage (à 250°) en présence de charbon palladié,⁶ la proportion de forme *trans* à l'équilibre n'étant plus que de 40%.

Il apparaît que la configuration de la décalone-1 formée dans une réaction donnée, ne pourra pas être conservée si le milieu réactionnel favorise l'énoélisation. Seule, la présence d'un substituant angulaire en 9 (ou destiné à devenir angulaire dans une synthèse par cyclisation), doit permettre le maintien de la stéréochimie apportée par toute réaction en milieu acide ou alcalin.

L'examen des différentes méthodes de synthèse des décalones-1 permet de les classer en trois catégories:

- (1) les synthèses où le corps de départ a déjà le squelette bicyclique;
- (2) celles où il est procédé à l'édification du cycle portant la fonction carbonyle;
- (3) les alcoylations des décalones-1, à méthylène actif en 2 bloqué ou non.

Les méthodes de la première catégorie font surtout appel à un α -naphтол et passent par l'intermédiaire des décalols-1. D'abord utilisée par Leroux, qui le premier obtint ainsi la *trans*-décalone-1 via le *trans*-décalol-1,⁷ ce mode de préparation fut considérablement utilisé et mis au point par d'autres auteurs;^{5,8-11} il reste à l'heure actuelle, le procédé le plus intéressant, mais il est pratiquement limité à la préparation des *cis*- et *trans*-décalones-1 elles-mêmes. Dans cette même série, il convient de ranger l'obtention du mélange des *cis*- et *trans*-méthyl-9 décalones-1 par application de la réaction de Reimer et Tiemann, au tétrahydro-5,6,7,8 naphтол-1, suivie de l'hydrogénation catalytique de la dichlorométhyl-9 Δ -2,3;4,10-hexalone-1 intermédiaire¹² de même que le passage d'une triméthyl-7,7,10 Δ -1,9 octalone-2 aux deux décalones-1 stéréoisomères correspondantes, par des réactions stéréospécifiques.¹³

La deuxième catégorie rassemble les préparations où, partant d'un cyclohexanique, on lui adjoint le cycle devant contenir la fonction carbonyle. Dans trois d'entr'elles^{5,14,15} la cyclisation est effectuée par une condensation alcaline intramoléculaire d'un composé δ -dicarbonylé; elle conduit à une décalone-1 non substituée-9, donc à l'équilibre où prédomine nettement la configuration *trans*. Dans la synthèse de Bachmann et Dreiding¹⁶ l'étape principale est la cyclisation d'un diacide, ou de son diester, de configuration *cis* portant déjà le méthyle destiné à devenir angulaire; on obtient donc la *cis*-méthyl-9 décalone-1. Dans d'autres synthèses,¹⁷⁻²¹ la réaction de cyclisation conduit à une Δ -4,10(ou 5,10)-méthyl-9 octalone-1; l'hydrogénation catalytique de celle-ci donne la seule *cis*-méthyl-9 décalone-1. Par contre, la réduction

⁶ A. Ross, P. A. Smith et A. S. Dreiding, *J. Org. Chem.* **20**, 905 (1955).

⁷ H. Leroux, *C. R. Acad. Sci., Paris* **144**, 981 (1907).

⁸ A. J. Birch et R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 501 (1944).

⁹ C. D. Gutsche et H. H. Peter, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5971 (1955).

¹⁰ W. G. Dauben, R. C. Tweit et C. Manneskanitz, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 4420 (1954).

¹¹ W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 1317 (1943).

¹² H. Wynberg et W. S. Johnson *J. Org. Chem.* **24**, 1424 (1959).

¹³ F. Sondheimer et W. Wolfe, *Canad. J. Chem.* **37**, 1870 (1959).

¹⁴ J. W. Barrett, A. H. Cook et R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* 1065 (1935).

¹⁵ A. M. Downes, N. S. Gill et F. Lions, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3464 (1950).

¹⁶ W. E. Bachmann et A. S. Dreiding, *J. Org. Chem.* **13**, 317 (1948).

¹⁷ C. K. Chuang, Y. L. Tien et C. M. Ma, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 1494 (1936).

¹⁸ G. H. Elliott et R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* 660 (1938).

¹⁹ J. W. Cook et C. A. Lawrence, *J. Chem. Soc.* 817 (1937).

²⁰ A. M. Gaddis et L. W. Butz, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 117 (1947).

²¹ A. A. Plentl et M. T. Bogert, *J. Org. Chem.* **6**, 669 (1941).

catalytique de la Δ -9,10-octalone-1, cétone obtenue elle aussi par une réaction de cyclisation,²² donne le mélange des *cis*- et *trans*-décàlones-1.

L'alcoylation des décàlones-1, conduisant au dérivé alcoylé-2,¹⁹ nécessite, si l'on désire obtenir la cétone alcoylée angulairement en 9, de bloquer provisoirement le méthylène actif en 2. Ont été utilisés les groupements protecteurs: benzylidène,¹¹ furfurylidène;^{23,24} N-méthylanilino-méthylène,⁸ isopropoxyméthylène^{25,26} et butylthiométhylène.²⁷ La méthylation des décàlones, ainsi bloquées en 2, conduit chaque fois à un mélange de *trans*- et de *cis*-méthyl-9 décàlones-1 (toujours bloquées), dont les proportions varient avec la nature du groupement protecteur; leur séparation est possible et par élimination de ce dernier on obtient la méthyl-9 décàlone-1 correspondante stéréochimiquement pure.

Les différentes méthodes de synthèse des décàlones-1 apparaissent limitées; d'autre part, celles qui procèdent à l'édification d'un cycle, construisent toujours le cycle carbonylé. Il nous a semblé intéressant de préparer les décàlones-1 par alcoylation intra-moléculaire des (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones, c'est-à-dire de fixer, en position 3 d'une cyclohexanone, une chaîne à quatre carbones, terminée par un atome de brome et de refermer cette chaîne par une réaction de *cycloalcoylation*, par l'intermédiaire d'un agent alcalin convenable, tel que le t-amylate de sodium.

Cette méthode s'est révélée facile; elle présente le double avantage

(1) d'être applicable à la préparation de nombreuses décàlones-1, diversement substituées, par exemple gem-diméthylées, ou méthylées angulairement;

(2) d'être stéréospécifique, la cycloalcoylation finale se faisant selon une direction bien déterminée et conduisant, dans le cas des cyclohexanones déjà substituées en 2, à la seule décàlone de configuration *cis*.



Dans ce mémoire, nous exposons la synthèse de quatre représentants de la série: la décàlone-1 (Va)

la diméthyl-3,3 décàlone-1 (Vb)

la méthyl-9 décàlone-1 (V'a)

la triméthyl-3,3,9 décàlone-1 (V'b)

par action du t-amylate de sodium sur les quatre (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones (IVa, IVb, IV'a, IV'b) correspondantes, préparées de manière sensiblement identique.

La préparation de (IVa) et (IVb) se fait par la série de réactions suivantes: le dérivé magnésien du chloro-4 butanol-1, à fonction OH bloquée par le dihydropyranne est mis en réaction avec respectivement l'éther éthylique d'énol de la cyclohexanedione-

²² J. W. Cook et C. A. Lawrence, *J. Chem. Soc.* 1637 (1935).

²³ W. S. Johnson, B. Bannister et R. Pappo, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 6331 et 6339 (1956).

²⁴ W. S. Johnson, I. A. David, H. C. Dehm, R. J. Highet, E. W. Warnhoff, W. D. Wood et E. T. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 661 (1958).

²⁵ W. S. Johnson et H. Posvic, *J. Amer. Chem. Soc.* 67, 504 (1945).

²⁶ W. S. Johnson et H. Posvic, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1361 (1947).

²⁷ R. E. Ireland et J. A. Marshall, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 6336 (1959).

1,3 (Ia), et de la dimédone (Ib); l'hydrolyse acide du produit réactionnel* amène, avec la décomposition du complexe magnésien, la deshydratation de la fonction alcool tertiaire et la régénération de la fonction alcool primaire. Les (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 ones-1 (IIa) et (IIb) sont alors réduites catalytiquement en les cyclohexanones (IIIa) et (IIIb) à partir desquelles on passe aux (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones (IVa) et (IVb) par action de PBr_3 .

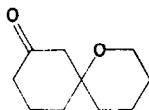
La préparation de (IV'a) et (IV'b), utilise la réaction du même magnésien à OH bloqué précédent, avec respectivement l'éther isobutylique d'énol de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 (I'a) et de la triméthyl-2,5,5 cyclohexanedione-1,3 (I'b)—(comme il a déjà été signalé,²⁸⁻³⁰ la préparation de l'éther isobutylique d'énol de ces cyclohexanediones-1,3 substituées-2 est beaucoup plus facile que celle de l'éther éthylique); les méthyl-2(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 ones-1 (II'a) et (II'b) ainsi obtenues sont réduites par le lithium et l'ammoniac en les cyclohexanones correspondantes (III'a) et (III'b)—(l'hydrogénation catalytique de II'a et II'b est difficile; elle n'a pas conduit à des résultats intéressants)—; par action de PBr_3 sur (III'a) et (III'b), on passe alors aux cétones bromées (IV'a) et (IV'b).

La cycloalcoylation des (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones (IVa) (IVb) (IV'a) (IV'b) en les décalones (Va) (Vb) V'a) (V'b) est faite par l'intermédiaire du t-amylate de sodium, en solution diluée (N/50); la cétone bromée et le t-amylate en quantités équimoléculaires sont mis en réaction dans le benzène bouillant pendant trois heures; après reprise à l'eau chlorhydrique, la décalone est isolée par distillation; les rendements sont compris entre 55 et 60%.

(1) Cycloalcoylation de (IVa)

Préparation de la décalone-1 (Va). La chromatographie de vapeur, les spectres U.V. et I.R., les dérivés caractéristiques montrent qu'on obtient un mélange des deux stéréoisomères constitué par environ 90 % de *trans*, c'est-à-dire le mélange à l'équilibre déjà obtenu différemment et étudié par d'autres auteurs.^{3,4} Comme prévu, la réaction de cyclisation s'opérant en milieu fortement alcalin conduit à l'équilibre, très riche en forme *trans*, ce qui ne veut pas dire que ce soit cette configuration qui se forme dans la réaction de cycloalcoylation. Il y a tout lieu de penser au contraire, que la cyclisation fournit la cétone stéréoisomère *cis* (voir plus loin), laquelle en milieu t-amylate doit être rapidement isomérisée. Il apparaît en fait que le t-amylate de sodium en solution est l'agent d'isomérisation idéal des décalones-1 non substituées-9, beaucoup plus intéressant que les bases utilisées jusqu'ici.³⁻⁵

* L'hydrolyse doit être suffisamment acide pour amener la deshydratation totale de l'alcool tertiaire et la régénération complète de la fonction alcool primaire; un milieu trop acide conduit aussi (dans le cas de IIa, par exemple) à la formation du produit VIII né de l'élimination d'une molécule d'eau entre l'une et l'autre des deux fonctions alcool. (Voir partie expérimentale.)



VIII

²⁸ E. Meek, J. Turnbull et W. Wilson, *J. Chem. Soc.* 811 (1953).

²⁹ N. Saha, P. Bagchi et P. Dutta, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 3408 (1955).

³⁰ A. Eschenmoser, J. Schreiber et S. A. Julia, *Helv. Chim. Acta* 36, 482 (1953).

(2) Cycloalcoylation de (IVb)

Préparation de la diméthyl-3,3 décalone-1 (Vb). Cette décalone n'est pas décrite dans la littérature. L'étude du produit rectifié $Eb_{18}:130^\circ$ a été menée de la même manière que pour (Va). La chromatographie de vapeur donne ici aussi deux pics très inégaux, celui que nous attribuons à l'isomère *cis* (le plus petit) apparaissant lui aussi le premier; mais le rapport des aires, qui était voisin de 10 pour (Va), est ici proche de 20. D'autre part le spectre I.R. du produit isolé à la sortie du chromatographe et correspondant au pic principal est pratiquement identique à celui du produit rectifié. Enfin les températures de fusion des dérivés (oxime, semicarbazone, DNP) obtenus à partir de ce produit de rectification sont stables après une seule recristallisation.

Il apparaît donc que la diméthyl-3,3 décalone-1 obtenue est constituée pratiquement par un isomère unique (95%) auquel nous attribuons la configuration *trans*, ce que confirme d'ailleurs le maximum d'absorption U.V. ($292,5\text{ m}\mu$ dans l'alcool) qui correspond parfaitement à une *trans*-décalone-1 (le maximum pour la *cis* serait attendu $5\text{ m}\mu$ plus haut).^{4,24}

(3) Cycloalcoylation de (IV'a)

Préparation de la cis-méthyl-9 décalone-1 (V'a). Les isomères *cis* et *trans* sont bien connus; leurs spectres I.R. notamment ont été donnés par Dreiding⁶ et par Gautschi.³¹ L'étude du produit isolé par rectification nous montre qu'il est constitué uniquement par la cétone *cis*. La chromatographie de vapeur donne un seul pic parfaitement symétrique. Les spectres I.R. et U.V. du produit de rectification et du produit isolé à la sortie du chromatographe sont identiques et en accord avec ceux publiés pour l'isomère *cis*. Les dérivés caractéristiques confirment la structure *cis*.

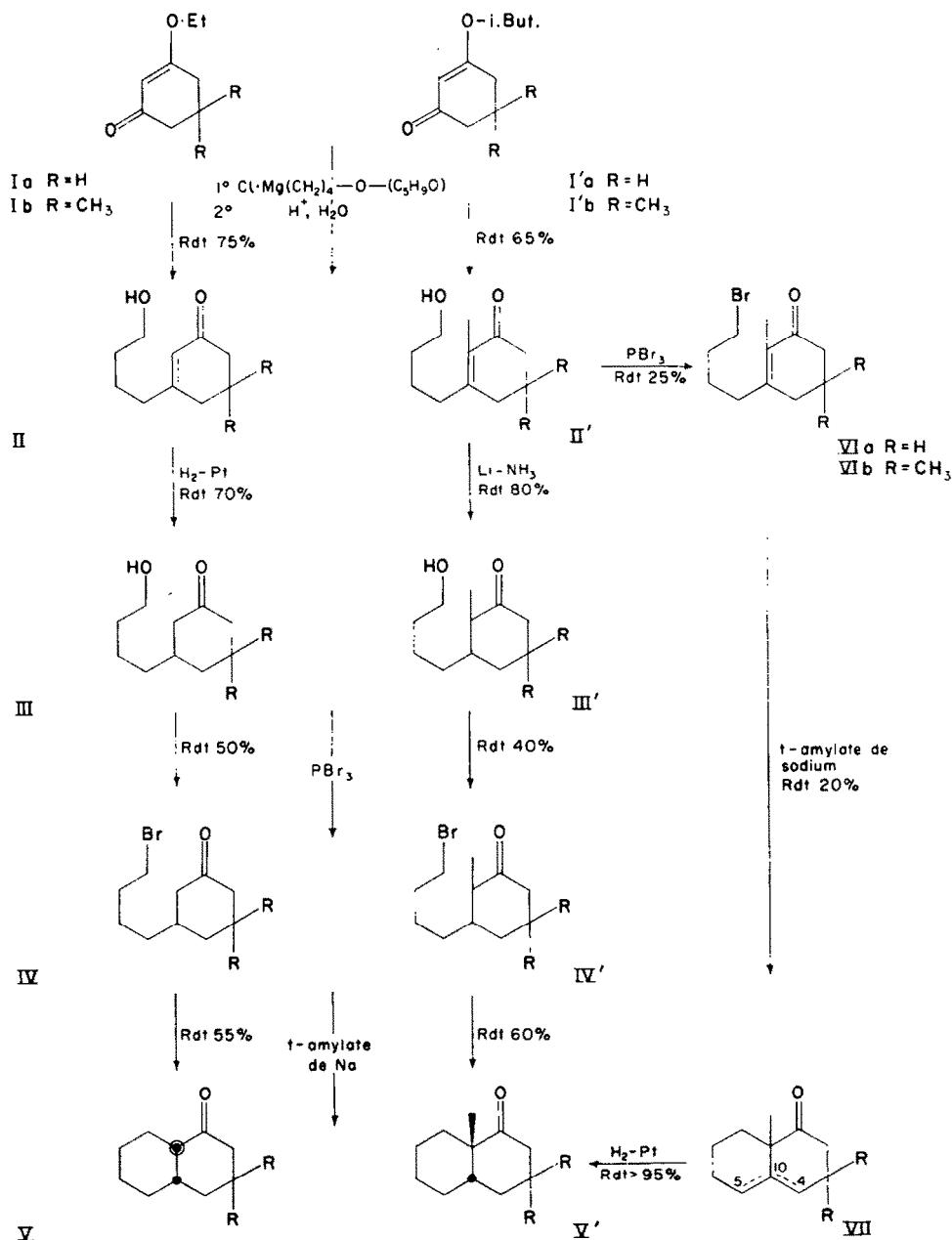
En vue d'obtenir un échantillon d'isomère *trans*, nous avons isomérisé la *cis*-décalone-1 (V'a) selon la technique de Dreiding et de ses collaborateurs,⁶ laquelle fait appel au chauffage à 250° sur charbon palladié. L'examen en chromatographie de vapeur, dans les mêmes conditions que pour la cétone (V'a) de cycloalcoylation, du mélange *cis-trans* ainsi obtenu, montre que les deux isomères sont parfaitement séparés, la cétone *trans*, identifiée par son spectre I.R. étant élue après la cétone *cis*, comme pour (Va) et (Vb). D'autre part l'isomérisation semble moins facile que ne l'indiquent les auteurs;⁶ en accord avec ces derniers, nous avons constaté que les proportions à l'équilibre sont voisines de 40% de *trans* et 60% de *cis*; mais il faut un contact de 24 heures (au lieu de 2 heures) à 250° sur un excès de charbon palladié, pour obtenir ce rapport *cis/trans*. Un contact plus long fait apparaître sur le chromatogramme trois pics supplémentaires, dont les temps de rétention sont plus courts que ceux des deux cétones isomères, et qui semblent dus à des produits d'aromatisation.

En accord avec,¹⁸⁻²¹ on a obtenu la même *cis*-méthyl-9 décalone-1 (V'a), par hydrogenation catalytique de la méthyl-9 octalone-1 (VIIa), préparée dans la variante exposée plus loin.

(4) Cycloalcoylation de (IV'b)

Préparation de la cis-triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b). La cétone rectifiée brute, $Eb_6:118-121^\circ$, obtenue par action du t-amylate sur (IV'b), se solidifie dès sa distillation, fondant entre 50° et 58° ; une seule recristallisation suffit pour obtenir un

³¹ F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog et R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta* 37, 2280 (1954).



point de fusion fixe $F = 58^\circ$. En chromatographie de vapeur cette cétone brute donne un seul pic symétrique; le produit correspondant recueilli à la sortie du chromatographe fond toujours à 58° . Il est alors évident que l'isomère formé est unique; son spectre I.R. ne permet pas de conclure quant à sa configuration, mais le maximum d'absorption U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 289 $m\mu$) s'accorde beaucoup mieux avec une configuration *cis* que *trans*.^{4,24}

Une confirmation à la structure *cis* de (V'b) a été apportée par son obtention par hydrogénation catalytique de la triméthyl-3,3,9 octalone-1 (VIIb) préparée dans la variante ci-après. De même qu'on avait obtenu à partir de (VIIa) une seule décalone de configuration *cis* (V'a) (réaction déjà signalée, dans ce cas précis, comme stéréospécifique¹⁸⁻²¹), de même obtient-on ici une seule décalone (V'b) dont la configuration *cis* est ainsi plus solidement établie.

L'isomérisation de la *cis*-triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b) apparaît encore plus difficile que celle de la *cis*-méthyl-9 décalone-1 (V'a). Après 24 heures à 250° sur charbon palladié, on retrouve le produit pratiquement inchangé; on note simplement une fusion moins franche du produit brut; mais le chromatogramme fait apparaître toujours le pic unique de la cétone *cis*.

Variante II' → VI → VII → V'

Cette variante, qui n'a été appliquée qu'à l'obtention des deux décalones à méthyle angulaire (V'), consiste à inverser l'ordre des réactions de réduction de la double liaison éthylénique et de cycloalcoylation. Dans la voie normale, 1'(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II') est d'abord réduite, puis traitée par PBr₃ et 1'(ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IV') soumise à la cyclisation par le t-amylate; dans la variante, on procède d'abord à l'action de PBr₃ sur (II'), qui donne 1'(ω -bromobutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (VI), laquelle est alors soumise à la cycloalcoylation par le t-amylate, conduisant à l'octalone non conjuguée (VII), qui est ensuite réduite catalytiquement en la décalone à méthyle angulaire (V').

La cycloalcoylation des cyclohexénones (VIa) et (VIb) implique le déplacement de la double liaison en 4,10 ou en 5,10. Les faibles quantités en octalones (VIIa) et (VIIb) obtenues ne nous ont pas permis de préciser la position de leur double liaison. On est conduit vraisemblablement, dans les deux cas, à un mélange des deux octalones possibles, car les DNP obtenues n'ont pas de point de fusion franc, même après plusieurs recristallisations, alors que les analyses donnent les chiffres attendus. Les spectres U.V. et I.R. des cétones obtenues et de leur DNP accusent bien, dans les deux cas, la présence d'un carbonyle non conjugué.

L'hydrogénation des octalones rectifiées brutes (VIIa) et (VIIb), en présence de platine, conduit quantitativement aux *cis*-méthyl-9 décalones-1 (V'a et V'b) obtenues par la voie normale. Ceci est vérifié par les spectres I.R. et les DNP. La chromatographie de vapeur indique la seule présence de l'isomère *cis*.

Le rendement final en les décalones (V'a) et (V'b) est plus faible, car les bromobutyl-3 cyclohexénones (VI) sont fragiles et se décomposent partiellement lors de la distillation, même sous vide poussé; de plus, leur cycloalcoylation par le t-amylate conduit à une importante proportion de produits résineux.

Cependant, l'obtention de (V'a) et (V'b) par cette variante montre que notre réaction de cycloalcoylation est applicable aux cétones cycliques non saturées; d'autre part, elle confirme la configuration *cis* pour la triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b) obtenue par la voie normale.

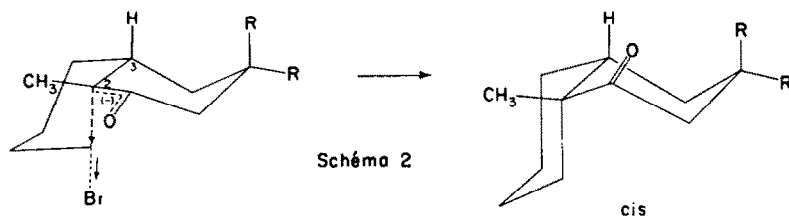
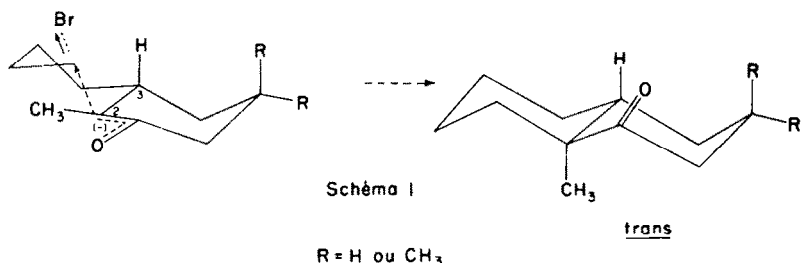
DISCUSSION

La méthode de synthèse des décalones-1 ici décrite, donne des rendements globaux voisins de 12 %, à partir des éthers d'énol des cyclohexanediones-1,3. Les rendements indiqués pour chaque étape se rapportent à des produits rectifiés purs. Certaines

étapes, notamment la bromuration, sont probablement susceptibles d'amélioration. La variante donne des rendements globaux plus faibles, par suite de l'isolement difficile de la bromobutylcyclohexénone et sa résinification importante dans la réaction de cycloalcoylation.

La stéréospécificité de la cycloalcoylation, qui, dans les cas où l'on part d'une (ω -bromobutyl)-3 méthyl-2 cyclohexanone, conduit à la seule *cis*-méthyl-9 décalone-1, apparaît intéressante. (Notons que nous avons vérifié expérimentalement que les quatre décalones ainsi préparées restent inchangées lorsqu'elles sont traitées par le t-amylate de sodium, dans des conditions voisines de la réaction de cycloalcoylation, [on retrouve le même mélange *cis-trans* pour les décalones non méthylées en -9(Va et Vb) et le maintien intégral de la configuration *cis* pour les méthyl-9 décalones (V'a) et (V'b)]).

Si l'on considère les (ω -bromobutyl)-3 méthyl-2 cyclohexanones, on peut admettre que, selon toute probabilité, la chaîne ω -bromobutyle est liée au cycle par une liaison



équatoriale (cette probabilité devient une quasi-certitude dans le cas de la cyclohexanone ayant, en plus, un gem-diméthyle en 5 et nous avons vu que, dans les deux cas, la cycloalcoylation suit le même processus stérique et donne uniquement la *cis*-méthyl-9 décalone-1 correspondante).

Deux processus stériques seulement pourront donc présider à la cycloalcoylation: soit l'attaque du carbone porteur du brome par le carbanion en C-2 (avec expulsion simultanée de l'halogène), la liaison créée étant du même côté que l'hydrogène du carbone 3 (voir schéma 1), avec formation de la *trans*-méthyl-9 décalone-1 (*alcoylation équatoriale*); soit la même attaque par le même carbanion en C-2, du carbone porteur du brome, mais ce dernier se trouvant du côté opposé à l'hydrogène du carbone 3 (voir schéma 2), avec formation de la *cis*-méthyl-9 décalone-1 (*alcoylation axiale*).

L'expérience donne uniquement la *cis*-décalone; elle apporte l'évidence d'*alcoylations de cyclohexanones non rigides et non encombrées stériquement, s'effectuant uniquement selon une direction axiale*.

Notons cependant que l'examen des modèles moléculaires Dreiding fait apparaître un premier élément défavorisant le schéma 1: la présence de l'hydrogène axial en 3 qui

peut gêner l'attaque du carbanion en C-2 du même côté. (Un exemple du rôle des hydrogènes voisins dans la stéréospécificité de la réaction d'alcoylation des cyclohexanones a été donné par Johnson³²).

D'autre part on rencontre également une certaine difficulté, dans le cas du schéma 1, à amener le carbone porteur du brome juste au-dessus du carbanion en C-2, les interactions des hydrogènes de la chaîne semblant, de plus, n'être pas aussi négligeables que dans le cas du schéma 2.

L'étude d'autres cycloalcoylations de ce type devrait permettre de préciser le rôle de ces différents éléments dans la stéréospécificité de la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Ethers d'énols des cyclohexanediones-1,3 (Ia) (Ib) (I'a) (I'b)

L'éthoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (Ia) et la diméthyl-5,5 éthoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (Ib) sont préparées, selon,³³ par éthérification directe respectivement de la cyclohexanedione-1,3 et de la dimédone, avec l'éthanol en solution benzénique, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (rendements de 70 à 75%).

La méthyl-2 isobutoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (I'a) est préparée selon³⁰ par un procédé identique (Rdt: 88%) appliqué à la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 et à l'isobutanol.

La même méthode³⁰ appliquée à la triméthyl-2,5,5 cyclohexanedione-1,3 obtenue selon,³³ donne la triméthyl-2,2,5 isobutoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (I'b) avec un rendement de 92%: Eb_{0,99}: 114–116°; F: 66° (éther de pétrole); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 268 m μ (20.300); $\nu_{\text{C=O}}$ 1635 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=C}}$ 1616 cm⁻¹; $\nu_{\text{O-C}}$ 1235 cm⁻¹ (en pastille BrK) (voir³⁴).

(Chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX)

Dans un ballon refroidi par une circulation d'eau, contenant 542 g (5 moles) de chloro-4 butanol-1, obtenu selon,^{35,36} on ajoute par petites portions 504 g (6 moles) de dihydropyranne; on porte ensuite le mélange à 40° pendant deux heures. On ajoute alors 25 g de CO₂Na₂ et rectifie sous vide. On recueille 787 g (Rdt: 82%) de (chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX): Eb₁₈: 130–131°; n_D^{25} : 1,4593 (déjà décrit^{37–39}).

(ω -Hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (IIa)

Une solution de 347 g (1,8 moles) de (chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX) dans 700 ml de tétrahydrofurane sec est ajoutée goutte à goutte dans un ballon contenant 50 g (2,05 at. g) de magnésium qui a été préalablement activé par un début de réaction avec une solution étherée de bromure d'éthyle (laquelle a été ensuite éliminée).

La formation du magnésien nécessite une agitation mécanique et un chauffage à ébullition.

Après introduction, on maintient le reflux pendant 2 heures (Rdt en magnésien ~65%). Dans la solution bouillante et agitée on ajoute peu à peu une solution de 153 g (1,1 moles) d'éthoxy cyclohexène-2 one-1 (Ia) dans 300 ml de tétrahydrofurane; le reflux est maintenu encore 2 heures, puis 700 ml de solvant sont distillés. Après refroidissement, le produit réactionnel est versé sur de la glace, et acidifié par ClH jusqu'à pH 5. La phase organique est extraite en trois fois par 1 l. d'éther; les $\frac{2}{3}$ de l'éther sont éliminés par distillation, et au résidu, on ajoute un mélange de 120 ml d'éthanol, 80 ml d'eau et 15 ml d'acide sulfurique. Après repos de quelques minutes, on reprend par 800 ml d'eau et extrait plusieurs fois à l'éther. Les extraits étherés sont rassemblés, lavés avec une solution saturée de carbonate de sodium, séchés sur sulfate de magnésium puis distillés. On isole 139 g (Rdt: 75%),

³² W. S. Johnson et D. Allen, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1261 (1957).

³³ R. L. Shriner et H. R. Todd, *Organic Syntheses Coll.* Vol. II p. 200. John Wiley, New York (1948).

³⁴ J. M. Conia et A. Le Craz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1929 (1948).

³⁵ D. Starr et R. M. Hixon, *Organic Syntheses Coll.* Vol. II, p. 571. John Wiley, New York (1948).

³⁶ H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 422 (1950).

³⁷ C. Crisan, *Ann. Chim.* 436 (1956).

³⁸ H. Spiegelberg et K. Doebel, *Helv. Chim. Acta* **39**, 283 (1956).

³⁹ R. Deniss, F. Hafliger et S. Goodwin, *Helv. Chim. Acta* **40**, 402 (1957).

d'(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (IIa). $E_{b,3}$: 123–128° n_D^{21} : 1,503 λ_{max}^{EIOH} : 235 m μ (8400); ν_{O-H} : 3460 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$: 1670 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$: 1630 cm^{-1} (film liquide) (trouvé C: 71,47; H: 8,92; $C_{10}H_{16}O_2$ exige: C: 71,43; H: 9,52%); p-nitrobenzoate F: 82° (trouvé N 4,39; $C_{17}H_{18}O_5N$ exige N 4,42%).

Nota: Si l'hydrolyse est faite en milieu plus acide (100 ml de SO_4H_2 au lieu de 15), la rectification montre l'existence, dans les fractions de tête du produit final, d'un composé $E_{b,3}$: 100°; F: 56°; λ_{max}^{EIOH} : 282,5 m μ (20) $\nu_{C=O}$: 1710 cm^{-1} (en pastille BrK), qui doit être l'oxa-1 spiro [5,5] undécane-8 (VIII) (trouvé: C 71,00; H 9,44; $C_{10}H_{16}O_2$ exige: C 71,43 H 9,52%) formée dans l'hydrolyse. Ce composé donne une oxime F: 98° (trouvé: N 7,69; $C_{10}H_{17}O_2N$ exige N 7,64%).

(ω -Hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (IIIa)

50 g (0,3 mole) d'(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (IIa) dans 250 ml d'éther sont hydrogénés à la pression ordinaire en présence d'1 g de platine Adams. Après trois heures, on a fixé la quantité théorique, soit 7200 ml d'hydrogène. Après décantation du catalyseur, on évapore 80% de l'éther et le résidu est agité sur secoueuse avec un excès d'une solution de bisulfite de sodium. La combinaison bisulfitique est séparée par essorage, lavée à l'éther, puis traitée par une solution aqueuse bouillante de CO_2Na_2 ; après refroidissement, la cétone régénérée est extraite à l'éther, séchée et rectifiée. On obtient 35 g (Rdt: 70%) d'(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (IIIa) $E_{b,3}$: 112–114°; n_D^{21} : 1,471 λ_{max}^{EIOH} : 284 m μ (21); ν_{O-H} : 3400 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} (film liquide). p-nitrobenzoate F: 64° (trouvé: N 4,31; $C_{17}H_{18}O_5N$ exige: N 4,39%); oxime F: 129° (trouvé: N 7,77; $C_{10}H_{19}O_2N$ exige: N 7,56%).

(ω -Bromobutyl)-3 cyclohexanone (IVa)

Dans un mélange agité mécaniquement et refroidi à 0–5°, de 34 g (0,2 mole) d'(ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (IIIa), 100 ml de benzène sec et 5 ml de pyridine anhydre, on introduit goutte à goutte 27 g (0,1 mole) de tribromure de phosphore. Après introduction, on maintient l'agitation pendant 15 minutes en laissant revenir à la température ordinaire; on hydrolyse par de la glace et neutralise par de la soude aqueuse. Après extraction à l'éther et séchage sur Cl_2Ca , on isole par rectification, 25 g (Rdt: 53%) d'(ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IVa): $E_{b,3}$: 104–106° n_D^{21} : 1,479; $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} (film liquide). DNP F: 115° (trouvé: N 13,42; Br 19,18; $C_{16}H_{21}O_4N_4Br$ exige: N 13,55; Br 19,35%).

Décalone-1 (Va). Cycloalcoylation de IVa

Dans 100 ml de benzène sec, on ajoute 11,7 g (0,05 mole) d'(ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IVa) et 22 ml d'une solution benzénique 2,2 N de t-amylate de sodium (0,05 mole), et l'on chauffe trois heures à reflux. Après refroidissement, le milieu étant encore légèrement alcalin, on reprend à l'eau et neutralise avec un peu d'acide chlorhydrique. La couche benzénique est décantée, séchée sur Cl_2Ca et rectifiée. On isole 4,1 g (Rdt: 54%) de décalone-1: $E_{b,18}$: 120°; n_D^{21} : 1,4855; λ_{max}^{EIOH} : 290 m μ (22) DNP F: 234°, tous chiffres en accord avec ceux donnés dans la littérature,^{9,10,40} pour la *trans*-décalone-1. L'examen du spectre I.R. de la cétone rectifiée, comparé à ceux donnés dans la littérature,^{9,9} pour les deux isomères *cis* et *trans* (spectres qui ne sont différenciés que par une bande à 938 cm^{-1} pour la *cis*, absente chez la *trans*-, et à 906 cm^{-1} pour la *trans*-, absente chez la *cis*-) montre que cette cétone est constituée par environ 90% d'isomère *trans* et 10% d'isomère *cis*, ce qui correspond au mélange à l'équilibre. La chromatographie de vapeur sur colonne de silicone (1,5 m) à 250°, (pression à l'entrée: 200 g) montre l'apparition de deux pics dont les aires sont approximativement dans le rapport 10: le premier, qui est le plus petit, accuse un temps de rétention de 5,5 minutes, le deuxième de 6,5 minutes. La récupération, à la sortie du chromatographe, du produit correspondant au grand pic, montre qu'il fond bien à 33° (la littérature donne F: 33° pour la *trans*-décalone-1) et son spectre I.R. est superposable à celui donné par un échantillon authentique de *trans*-décalone-1.

L'action du t-amylate de sodium sur la décalone-1 isolée par rectification ne modifie pas le rapport *cis/trans*: on chauffe à reflux pendant deux heures une solution de 0,5 g de décalone-1 dans 10 ml de benzène, à laquelle on a ajouté 1 ml de t-amylate de Na benzénique 2 N; après refroidissement, on lave à l'eau chlorhydrique, sépare la couche organique et évapore benzène et alcool t-amylque sous

⁴⁰ A. L. Wilds et N. A. Nelson, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5360 (1953).

vide; le spectre I.R. du résidu, pratiquement analogue à celui de la décalone de départ, ne montre aucune variation d'intensité des bandes caractéristiques des isomères *cis* et *trans*.

Diméthyl-5,5 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (IIb)

La réaction de la diméthyl-5,5 éthoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (Ib) avec le magnésien du (chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX) et l'isolement du produit réactionnel sont conduits exactement comme ci-dessus pour la synthèse de IIa. A partir de 168 g de Ib (1 mole), on obtient 143 g (Rdt: 73%) de diméthyl-5,5 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (IIb): $E_{b,0.8}$: 135–139°; n_D^{25} : 1,497; λ_{max}^{EtOH} : 237 mμ (7100); ν_{O-H} 3360 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1} $\nu_{C=C}$ 1625 cm^{-1} (film liquide). *p-nitro-benzoate* F: 109° (trouvé N 4,24; $C_{19}H_{23}O_5N$ exige N 4,07%).

Diméthyl-5,5 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (IIIb)

L'hydrogénation catalytique de IIb et la purification subséquente de la cétone saturée, par passage par son dérivé bisulfite, sont conduites comme pour IIa. A partir de 59 g de IIb, on obtient 37,6 g (Rdt: 63%) de diméthyl-5,5 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (IIIb): $E_{b,0.16}$: 118–120°; n_D^{25} : 1,472; λ_{max}^{EtOH} : 284 mμ (23); ν_{O-H} 3460 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1} (film liquide) *p-nitrobenzoate* F: 74° (trouvé N 4,21; $C_{20}H_{25}O_5N$ exige N 4,03)-*Oxime* F: 121° (trouvé N 6,53; $C_{12}H_{23}O_2N$ exige N 6,53%).

Diméthyl-5,5 (ω-bromobutyl)-3 cyclohexanone (IVb)

La bromuration de IIIb par PBr_3 est effectuée comme pour IIIa. En partant de 12,5 g de IIIb, on obtient 8,2 g (Rdt: 50%) de diméthyl-5,5 (ω-bromobutyl)-3 cyclohexanone: $E_{b,0.3}$: 118–121°; n_D^{25} : 1,477; λ_{max}^{EtOH} : 283,5 mμ (22); $\nu_{C=O}$ 1712 cm^{-1} (film liquide) (trouvé C 54,90, H 8,12; $C_{12}H_{21}OBr$ exige C 55,25 H 8,05%). *DNP* F: 93° (trouvé N 12,40; $C_{18}H_{25}O_4N_4Br$ exige N 12,69%).

Diméthyl-3,3 décalone-1 (Vb). Cycloalcoylation de IVb

On procède à la cyclisation de IVb, par le t-amylate de sodium, comme on l'a fait pour IVa (voir ci-dessus). A partir de 6,5 g de diméthyl-5,5 (ω-bromobutyl)-3 cyclohexanone (IVb), on obtient 2,7 g (Rdt: 58%) de diméthyl-3,3 décalone-1 (Vb): $E_{b,18}$: 130°; n_D^{25} : 1,4810; λ_{max}^{EtOH} : 292,5 mμ (26); $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1} (film liquide). Les dérivés caractéristiques obtenus ont un point de fusion fixe après une seule cristallisation. *DNP* F: 198° (trouvé N 15,55; $C_{18}H_{24}O_4N_4$ exige N 15,56%); *Oxime* F: 170–171° (avec sublimation) (trouvé N 7,14; $C_{12}H_{21}ON$ exige N 7,18%); *Semicarbazone* F: 236° (trouvé N 17,93; $C_{13}H_{22}ON_3$ exige N 17,72%).

La chromatographie de vapeur de Vb, dans les mêmes conditions que pour Va, donne un chromatogramme analogue à deux pics, mais dont les aires sont cette fois approximativement dans le rapport 20. Le petit pic (*cis*) apparaît aussi avant le grand (*trans*). La récupération, à la sortie du chromatographe, du produit correspondant au grand pic, montre qu'il a un spectre I.R. pratiquement identique à celui de la cétone distillée. On peut considérer celle-ci comme constituée d'environ 95% d'isomère *trans* et 5% d'isomère *cis*.

En opérant exactement comme pour Va (voir ci-dessus), on constate que l'action du t-amylate sur Vb, isolée par rectification, ne modifie pas le rapport *cis/trans*.

Méthyl-2 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'a)

La réaction de la méthyl-2 isobutoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (I'a) avec le magnésien du (chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX) et l'isolement du produit réactionnel sont conduits comme précédemment pour la synthèse de IIa, à la différence que le chauffage à reflux, après introduction de I'a dans la solution du magnésien de IX, est maintenu pendant 16 heures (au lieu de 2).

A partir de 182 g (1 mole) de I'a, on obtient 132 g (Rdt: 72%) de méthyl-3 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'a): $E_{b,0.1}$: 132–138°; n_D^{25} : 1,504; λ_{max}^{EtOH} : 246 mμ (12,800); ν_{O-H} 3470 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ 1666 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1627 cm^{-1} (film liquide) (trouvé C 72,01 H 9,67; $C_{11}H_{18}O_3$ exige C 72,48 H 9,88%). *DNP* F: 132–133° (trouvé N 15,31; $C_{17}H_{22}O_3N_4$ exige N 15,48%).

Méthyl-2 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (III'a)

Divers essais d'hydrogénation catalytique de II'a en III'a ont été tentés, dans lesquels on a fait varier solvant et catalyseur. En opérant soit avec le platine Vavon dans l'éther, soit avec le platine Adams dans l'éther, ou dans l'éther + BrH (pH 2), ou dans l'éther + méthanol + NaOH (pH 11),

ou dans l'acide acétique, soit avec le nickel Raney dans l'éther + éthanol, soit avec le charbon palladié 5 % dans le méthanol, on n'a pu obtenir de résultats positifs. Dans les rares essais qui ont conduit à la fixation d'un peu d'hydrogène, on a constaté un commencement de réduction du carbonyle.

On a donc utilisé la méthode de réduction par le lithium, l'ammoniac et l'éthanol. Dans un ballon de 5 l. calorifugé, muni d'un agitateur mécanique et d'un tube à dégagement, on place 73 g (0,4 mole) de méthyl-2 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'a), 300 ml d'éther anhydre et 2,5 l. d'ammoniac liquide. Dans la solution agitée, on ajoute, en une heure, par petits morceaux, 12 g de lithium. (Initialement de couleur orange, le mélange devient bleu-noir). Après 30 minutes de contact, on introduit goutte à goutte 120 ml d'éthanol. On abandonne une nuit pour laisser l'ammoniac s'évaporer. Le résidu est alors repris par 300 ml d'eau et de l'acide chlorhydrique jusqu'à neutralité; la phase organique est décantée, la phase aqueuse est réextraite à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées, séchées, puis distillées. On recueille 60 g (Rdt: 81 %) de méthyl-2 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (III'a): $E_{b, s}$: 130–135°; n_D^{20} : 1,481; ν_{O-H} 3400 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1} (film liquide). *DNP* F: 128° (trouvé N 15,41; $C_{17}H_{24}O_6N_4$ exige N 15,38 %).

Méthyl-2 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IV'a)

La bromuration de III'a par PBr₃ est effectuée comme pour IIIa. En partant de 27,5 g de III'a, on obtient 17,5 g (Rdt: 50 % de méthyl-2 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IV'a): $E_{b, s}$: 143–146°; n_D^{21} : 1,496; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EIOH}}$: 285,5 μ (23) $\nu_{C=O}$ 1712 cm^{-1} (film liquide). *DNP* F: 85° (trouvé N 13,18; $C_{17}H_{23}O_6N_4Br$ exige N 13,11 %).

cis-Méthyl-9 décalone-1 (V'a). Cycloalcoylation de IV'a

La cycloalcoylation par le t-amylate de sodium est réalisée dans les conditions indiquées plus haut pour IVa. A partir de 12,4 g de méthyl-2 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone, on isole par rectification 4,7 g (Rdt: 55 %) de cis-méthyl-9 décalone-1 (V'a) pure: $E_{b, s}$: 130–131°; n_D^{21} : 1,4885; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EIOH}}$: 287 μ (24) $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1} (film liquide), tous chiffres en accord avec ceux donnés dans la littérature^{6, 21} pour la cétone *cis*; son spectre I.R. est entièrement superposable à ceux déjà publiés.^{6, 21} *DNP* F: 164° (point de fusion fixe après une seule cristallisation), en accord avec¹¹ trouvé N 16,18; $C_{17}H_{22}O_4N_4$ exige N 16,18 %).

La chromatographie de vapeur permet de vérifier l'absence de toute trace d'isomère *trans*. Sur colonne d'Apiezon (1,5 m) à 227° (pression d'entrée 130 g) un échantillon de V'a donne un seul pic parfaitement symétrique (temps de rétention: 39 minutes). Par contre, un échantillon de V'a, préalablement soumis à l'isomérisation selon la technique de Dreiding et de ses collaborateurs⁶ (chauffage à 250° sur charbon palladié pendant quelques heures), montre, par chromatographie de vapeur dans les mêmes conditions, l'apparition d'un deuxième pic (temps de rétention: 43,5 minutes) du à la cétone isomère *trans*.

Isomérisation de V'a. En vue de préciser la facilité d'isomérisation de la *cis*-méthyl-9 décalone-1 par chauffage en présence de charbon palladié, quelques essais ont été effectués dans lesquels on a fait varier la durée du chauffage. Des poids égaux de *cis*-méthyl-9 décalone-1 (V'a) et de charbon palladié 5 % ("Engelhard Industrie") sont chauffés, en tube de verre scellé, dans un bain métallique à 250°; après un temps donné, le tube est refroidi, puis ouvert, la décalone extraite à l'éther anhydre et le catalyseur filtré; l'éther est chassé sous vide et le résidu examiné, les proportions en isomères *cis* et *trans* du mélange obtenu étant déterminées par chromatographie de vapeur (dans les conditions ci-dessus) et par spectrographie infrarouge (dans le domaine 1050–900 cm^{-1}). Après 4 heures, le mélange apparaît constitué d'environ 90 % de cétone *cis* et 10 % de cétone *trans*; après 20 heures, ces chiffres deviennent respectivement 70 % et 30 %; après 70 heures: 60 % et 35 %, tandis que le chromatogramme accuse la présence de trois petits pics nouveaux, dont les temps de rétention sont plus courts que ceux des deux cétones isomères. En accord avec,⁶ nous constatons donc que les proportions à l'équilibre sont voisines de 60 % de *cis* et 40 % de *trans*, mais un contact de 24 heures à 250° sur charbon palladié semble nécessaire pour atteindre cet équilibre.

Triméthyl-2,5,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'b)

La réaction de la triméthyl-2,2,5 isobutoxy-3 cyclohexène-2 one-1 (I'b) avec le magnésien du (chloro-4 butoxy)-2 tétrahydropyranne (IX) et l'isolement du produit réactionnel sont conduits comme précédemment pour la synthèse de II'a, c'est à dire comme pour la synthèse de IIa, à la

différence que le chauffage à reflux, après introduction de I'b dans la solution du magnésien de IX, est maintenu pendant 24 heures.

A partir de 294 g (1,4 mole) de I'b, on obtient 188 g (Rdt: 90%, en tenant compte de la cyclohexanedione récupérée après hydrolyse) de triméthyl-2,2,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'b): $E_{b,2}$: 145–150°; n_D^{25} : 1,497; $\lambda_{\max}^{EIOH}$: 245 m μ (7.000); ν_{O-H} 3400 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ 1660 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ 1635 cm⁻¹. DNP F: 158° (trouvé N 14,45; C₁₈H₂₈O₅N₄ exige N 14,36%).

Triméthyl-2,5,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (III'b)

En suivant le procédé de réduction par Li + NH₃ + C₂H₅OH, exposé précédemment pour le passage de II'a à III'a, on obtient, à partir de 63 g (0,3 mole) de triméthyl-2,5,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'b), 49 g (Rdt: 77%) de triméthyl-2,5,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (III'b): $E_{b,3}$: 140–144°; n_D^{25} : 1,479; ν_{O-H} 3450 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ 1705 cm⁻¹ (film liquide). DNP F: 88° (trouvé N 14,22; C₁₈H₂₈O₅N₄ exige N 14,28%).

Triméthyl-2,5,5 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IV'b)

L'action de 19 g de PBr₃ sur 25 g de triméthyl-2,5,5 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexanone (III'b), dans les conditions indiquées ci-dessus pour la préparation de IVa, donne 13 g (Rdt: 40%) de triméthyl-2,5,5 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanone (IV'b): $E_{b,5}$: 139–141°; n_D^{25} : 1,491; $\lambda_{\max}^{EIOH}$: 284 m μ (25) $\nu_{C=O}$ 1708 cm⁻¹. DNP F: 102° (trouvé N 12,35; C₁₈H₂₇O₄N₄Br exige N 12,31%).

cis-Triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b)

La cyclisation de IV'b par le t-amylate de Na, conduite comme dans les trois cas précédents, donne à partir de 7 g, 3,0 g (Rdt: 61%) de cis-triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b): $E_{b,6}$: 118–121°, qui cristallise au refroidissement: F (brute): 50–58° et après une seule recristallisation dans l'éther de pétrole F: 59° (point de fusion fixe); $\lambda_{\max}^{EIOH}$: 289 m μ (41) $\nu_{C=O}$ 1696 cm⁻¹ (dans pastille BrK). DNP F: 164–165° (trouvé N 15,16; C₁₈H₂₈O₄N₄ exige N 15,00%). Semicarbazone F: 204° (trouvé N 16,91; C₁₈H₂₈ON₃ exige N 16,74%).

Comme pour V'a, la chromatographie de vapeur d'un échantillon de V'b rectifiée brute, sur colonne (1,5 m) d'Apiezon à 227° (pression d'entrée: 150 g) donne un seul pic bien symétrique (temps de rétention: 43 minutes); le produit récupéré à la sortie du chromatographe fond bien à 59°.

Essai d'isomérisation de V'b. L'isomère formé apparaissant unique, nous avons alors tenté de l'isomériser, par chauffage à 250° en présence de charbon palladié, dans les mêmes conditions que pour V'a. Après 24 heures, le produit récupéré brut, très légèrement jaune, cristallise au refroidissement; on note simplement un point de fusion moins franc F: 50–59°; il donne un spectre I.R. inchangé; un chromatogramme redonne le même pic unique (avec une ligne de base moins régulière).

On verra plus loin une préparation de la cis-triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b) par hydrogénation catalytique de la triméthyl-3,3,9 Δ -5,10 (ou 4,10) octalone-1 (VIIb).

Variante

Méthyl-2 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (VIa)

La bromuration par PBr₃, de la méthyl-2 (ω -hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'a) est conduite comme pour les céto-alcools saturés III, III'. Mais la rectification ne permet d'isoler que peu de méthyl-2 (ω -bromobutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (VIa) (Rdt: 26% seulement): $E_{b,1}$: 145–150°; n_D^{25} : 1,516; $\lambda_{\max}^{EIOH}$: 243 m μ (9600); $\nu_{C=O}$ 1655 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ 1625 cm⁻¹ (film liquide). DNP F: 135° (trouvé N 13,22; C₁₇H₂₁O₄N₄ exige N 13,17%).

Méthyl-9 Δ -4,10 octalone-1 et méthyl-9 Δ -5,10 octalone-1 (VIIa)

Cycloalcoylation de VIa. L'action du t-amylate de sodium est effectuée comme pour les (ω -bromobutyl)-3 cyclohexanones précédentes (voir préparation de Va). A partir de 8,2 g de VIa on n'isole par distillation, puis chromatographie sur alumine neutre dans l'éther de pétrole, que 1,2 g (Rdt: 22%) du mélange VIIa: $E_{b,17}$: 133–134°. DNP F: 114–140° (après plusieurs cristallisations) (la littérature¹⁹ donne: F: 133°); $\lambda_{\max}^{EIOH}$: 365,5 m μ (17.900) (trouvé N 16,17; C₁₇H₂₀O₄N₄ exige N 16,29%).

cis-Méthyl-9 décalone-1 (V'a) (par hydrogénation catalytique de VIIa)

En présence de platine Adams, on hydrogène 1 g du mélange des deux octalones VIIa, dans 5 ml d'éther. Après fixation de la quantité calculée d'hydrogène (3 heures), on décante le catalyseur et

évapore le solvant sous vide. Le spectre I.R. du résidu est identique à celui de V'a obtenue selon la voie normale; la chromatographie de vapeur, dans les mêmes conditions, donne le même pic unique caractéristique de la *cis*-méthyl-9 décalone-1.

Triméthyl-2,5,5 (ω-bromobutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (VIb)

Bromuration, par PBr_3 , de la triméthyl-2,2,5 (ω-hydroxybutyl)-3 cyclohexène-2 one-1 (II'b), comme pour VIa—mêmes rendements en VIb: $E_{0,1} \simeq 140^\circ$; n_D^{25} : 1,501; $\lambda_{\max}^{1000}$: 249 $m\mu$ (10-800). *DNP F*: 127° (trouvé N 12,35; $C_{19}H_{28}O_4N_4Br$ exige N 12,36%).

cis-Triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b). (Cycloalcoylation de VIb et hydrogénation catalytique de VIIb)

2 g de VIb et 20 ml de t-amylate benzénique 2,2 N) dans 40 ml de benzène sont chauffés à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement on reprend par 20 ml d'eau et quelques gouttes de ClH pour neutraliser; la couche organique est séparée, séchée et distillée. On recueille 0,5 g d'une fraction $E_{b,14}$: $120-140^\circ$ (VIIb). Celle-ci est hydrogénée directement dans 5 ml d'éther en présence de 0,15 g de platine Vavon. Après décantation du catalyseur, l'éther est évaporé; un échantillon du résidu, repris par un peu d'éther de pétrole et refroidi à -50° , donne des cristaux F: $56-57^\circ$; le reste, traité par le chlorhydrate de dinitro-2,4 phénylhydrazine, donne une *DNP F*: 164° identifiée, par l'épreuve du mélange et par son spectre I.R., à la *DNP F*: $164-165^\circ$ de la *cis*-triméthyl-3,3,9 décalone-1 (V'b) obtenue par la voie normale.

Nota: Toutes les températures données dans ce mémoire sont corrigées; les points de fusion ont été pris avec un microscope à platine chauffante Kofler. On a utilisé, pour les spectres U.V., un spectrophotomètre Beckman DK-1 et, pour les spectres I.R., un spectrophotomètre Infracord (Modèle 137), la position des bandes principales ayant été précisée avec un Perkin-Elmer 21. Les chromatogrammes de vapeur ont été pris avec un Aerograph (A 90.C), avec l'azote comme gaz porteur.

Les auteurs remercient la Professeur Dreiding (Zurich) pour ses suggestions et d'intéressantes discussions.

Note ajoutée lors de la correction des épreuves: Dans les quatre exemples de synthèse de décalones-1 ici exposés, on est parti d'éthers d'énols de cyclohexanediones-1,3 *symétriques* (Ia, Ib, I'a, I'b). Nous pensons utile de signaler que, pour l'application de cette méthode à la synthèse de décalones nécessitant l'obtention préalable d'éthers d'énols de cyclohexanediones-1,3 substituées *non symétriques*, il faut noter que la réaction de ces derniers avec les magnésiens est une addition-1,4 (ce qui n'apparaît pas dans les formules $I \rightarrow II$ et $I' \rightarrow II'$). Voir