

## DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DE QUELQUES DERIVES DU BICYCLO[2.2.2]OCTANE: UTILISATION COMPAREE DE LA REGLE DES OCTANTS ET DE LA METHODE D'HOREAU

D. VARECH et J. JACQUES

Laboratoire de Chimie organique des Hormones,\* Collège de France, Paris V°

(Received in France 4 July 1972; Received in the UK for publication 28 July 1972)

**Résumé**— On a préparé une série de dérivés du bicyclo[2.2.2]octane de configurations absolues connues par corrélation chimique avec des produits de référence confirmés (bicyclo[2.2.2]octanol, acide bicyclo[2.2.2]-octène carboxylique).

La 1 (R) carbométhoxy-2(S) bicyclo[2.2.2]octanone-6 et la dicarbométhoxy-2(S)3(S) bicyclo[2.2.2]-octanone-6 présentent un dichroïsme circulaire *inverse* de celui que prévoit la règle des octants. Par contre, dans cette série, la méthode d'Horeau fournit des résultats cohérents et exacts.

**Abstract**— A series of bicyclo[2.2.2]octane derivatives whose absolute configurations are known through chemical correlations with confirmed reference products (bicyclo[2.2.2]octanol, bicyclo[2.2.2]octene carboxylic acid) have been prepared.

1 (R) 2 (S)-carbomethoxy bicyclo[2.2.0]octan-6-one and 2 (S) 3 (S)-dicarbomethoxy bicyclo[2.2.2]octan-6-one show a circular dichroism opposite to that which is predicted by octant's rule. On the contrary, in this series, Horeau's method gives coherent and exact results.

LA CONFIGURATION absolue de l'acide (–) *trans* bicyclo-octane[2.2.2]dicarboxylique-2(S)3(S) **1a** a été déduite par Montaudon et Overberger<sup>1</sup> de la comparaison de sa courbe de dispersion rotatoire avec celle de l'acide *trans*-cyclohexane dicarboxylique-1,2.

En relation avec des problèmes stéréochimiques que nous avons rencontrés dans la série de l'éthanoanthracène (où l'on retrouve le motif bicyclo[2.2.2]octanique), cette détermination nous a paru demander des vérifications supplémentaires. Si celles-ci nous ont conduit à confirmer l'exactitude de la configuration précédemment admise, elles ont été également l'occasion d'observations portant sur les limites d'application de la règle des octants qu'il nous semble utile de faire connaître.

*Préparation de quelques dérivés de l'acide bicyclo[2.2.2]octane mono- et di-carboxylique.*

(a) L'acide bicyclo[2.2.2]octène dicarboxylique **2**<sup>2</sup> a été dédoublé par l'intermédiaire de ses sels de brucine. Dans MeOH pur, c'est le sel de l'acide *dextrogyre* qui est le moins soluble, alors que, dans MeOH *aqueux*, c'est le sel (hydraté) de l'acide *lévogyre* qui précipite d'abord.

Cet acide éthylénique (+) est hydrogéné en acide bicyclo [2.2.2] octane dicarboxylique de signe opposé **1a**.†<sup>3</sup>

\* Groupe de Recherche du C.N.R.S. associé au Collège de France.

† Nous n'avons retrouvé, malgré les indications données par Hagishita et Kuriyama,<sup>3</sup> d'autre mention bibliographique concernant la préparation et le dédoublé de ce composé que dans la "Dissertation" de Nishimura.<sup>15</sup>

Le sel de sodium de l'acide éthylénique **2**, traité par le brome, est transformé en bromo-lactone **3a** et par l'iode en iodo-lactone **3b**. Ces halogéno-lactones, par saponification ménagée, fournissent les hydroxy-diacides correspondants facilement relactonisables par simple chauffage. L'iodhydrine-acide **4a** est oxydée en iodo-céto-diacide **5a** qui est deshalogéné par le zinc en milieu acétique en céto-diacide **5b**.

Par ailleurs l'iodo-lactone-acide **3b**, transformée en ester méthylique **3c**, puis traitée par l'hydrure de tributylétain selon<sup>4</sup> est désiodée<sup>2</sup> en lactone **3d**. Celle-ci, par ouverture du cycle lactonique et estérification par le diazométhane, donne finalement accès à l'hydroxy-diester **4b**.

(b) Pour des raisons qui apparaîtront évidentes dans la seconde partie de ce travail (consacrée à la configuration absolue des composés précédents), nous avons été conduits à mener une suite d'opérations analogues à partir de l'acide bicyclo[2.2.2]-octène *mono* carboxylique.<sup>5</sup>

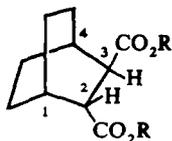
La condensation entre le cyclohexadiène et l'acrylate d'éthyle<sup>5</sup> conduit à un mélange d'acides bicyclo[2.2.2]octène carboxyliques très riche en acide *endo* **7**. Cet acide a été dédoublé selon Cervinka et Kříž<sup>6</sup> par le *thréo*(-)(*p*-nitrophényl)-1 amino-2 propane diol-1,3. L'acide *lévogyre* est hydrogéné catalytiquement en acide **6 dextrogyre**.

L'acide **7** est transformé en iodo-lactone **8a** selon Boehme *et al.*<sup>7</sup> Celle-ci est désiodée par l'hydrure de tributylétain en lactone **8b**, déjà plusieurs fois décrite à l'état racémique. L'ouverture alcaline du cycle lactonique conduit à l'hydroxy-acide **9a** dont l'ester méthylique **9b** a été oxydé en céto-ester **10**.

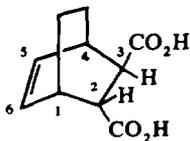
Ce même acide **7**  $[\alpha]_D = -44.7^\circ$  a été transformé, par action du MeLi, en méthylcétone **11**. L'inévitable épimérisation de cette cétone *endo* **11** conduit à un mélange où elle reste cependant majoritaire, à côté de la cétone *exo* **12**. Un dosage par RMN permet de connaître la composition de ce mélange. Les deux cétones **11** et **12**, par hydrogénation, conduisent à la même cétone saturée **13**: l'*exo* à un antipode optique, l'*endo* à l'autre. La pureté optique de la cétone saturée **12** que nous avons obtenue peut donc se déduire de la composition en isomères du mélange de **11** et **12** soumis à l'hydrogénation (en admettant qu'il n'y ait ni épimérisation, ni racémisation supplémentaires). Elle est de 20% pour un produit  $[\alpha]_D^{25} = +43.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

La dégradation de Bayer-Villiger de cette cétone **13** conduit à l'acétate de bicyclo[2.2.2]octanyle **14a**, puis à l'alcool **14b**, possédant un pouvoir rotatoire de  $+4.8^\circ$ , ce qui correspond à une pureté optique de 15%.

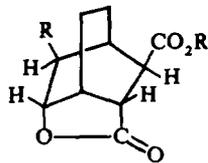
Pour obtenir à l'état de pureté le bicyclo[2.2.2]octanol, nous avons dédoublé son phtalate acide racémique par l'intermédiaire de son sel de déhydroabiétylamine. Cet ester a déjà été laborieusement obtenu par Walborsky *et al.*<sup>8</sup> (par l'intermédiaire de son sel de brucine), puis par Mislow et Berger<sup>9</sup> avec des pouvoirs rotatoires  $[\alpha]_D$  respectivement de  $-7.03^\circ$  et  $18.0^\circ$ : nous avons vérifié qu'un produit présentant un  $[\alpha]_D = -23.8^\circ$ ,  $F = 160^\circ$  est optiquement pur d'après la méthode calorimétrique que l'un de nous a indiquée avec Fouquey.<sup>10</sup> A ce phtalate correspond un bicyclo[2.2.2]octanol  $[\alpha]_D^{25} = -32.0^\circ$ . On notera que ces valeurs de pouvoirs rotatoires maximum sont nettement différentes de celles que Berson et Willmer,<sup>11</sup> à partir de déterminations de la pureté optique par dilution isotopique, attribuent à ce phtalate **13c**  $[\alpha] = 30.5^\circ \pm 3.7$  (CHCl<sub>3</sub>) et à l'alcool **13a**  $[\alpha]_D = 40.0^\circ \pm 4.8$  (CHCl<sub>3</sub>). Nos résultats qui reposant directement sur un dédoublement mené à son terme sont, par contre, en excellent accord avec ceux de Goering et Fickles.<sup>12</sup>



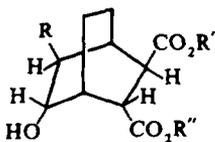
1a: R = H  
b: R = CH<sub>3</sub>



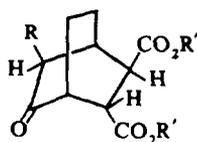
2



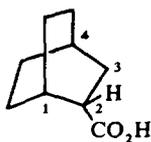
3a: R = Br, R' = H  
b: R = I, R' = H  
c: R = I, R' = CH<sub>3</sub>  
d: R = H, R' = CH<sub>3</sub>



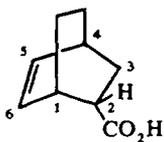
4a: R = I, R' = R'' = H  
b: R = H, R' = R'' = CH<sub>3</sub>  
c: R = R'' = H, R' = CH<sub>3</sub>  
d: R' = R'' = H



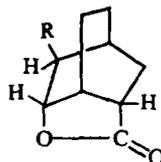
5a: R = I, R' = H  
b: R = R' = H



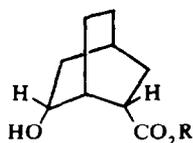
6 (+)



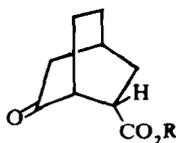
7 (-)



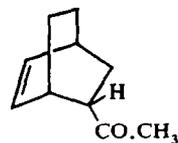
8a: R = I  
b: R = H



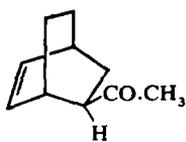
9a: R = H  
b: R = CH<sub>3</sub>



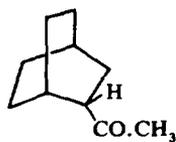
10a: R = H  
b: R = CH<sub>3</sub>



11



12



13



14a: R = OAc  
b: R = H  
c: R = CO<sub>2</sub>H

*Détermination de la configuration absolue des composés obtenus.*

L'acide *endo* bicyclo[2.2.2]octène lévogyre **7**, d'après les résultats de déboulement cinétique par le (+) méthylamino-2 phényl-1 propane, selon Cervinka et Kriz<sup>6</sup> possède la configuration S.

La configuration absolue du 2S(+) bicyclo[2.2.2]octanol **14b** a été déterminée par Walborsky *et al.*<sup>8</sup> par un ensemble de corrélations chimiques que Mislow et Berger<sup>9</sup> ont ultérieurement recoupées par d'autres moyens. Les transformations que nous avons réalisées et qui permettent de passer de l'acide éthylénique **7**(-) au bicyclo octanol (+) **14b** confirment donc ces attributions de configurations *relatives*: les résultats de la méthode d'Horeau<sup>13</sup> appliquée au bicyclo octanol **14b** corroborent les configurations absolues antérieurement proposées par des voies indépendantes.

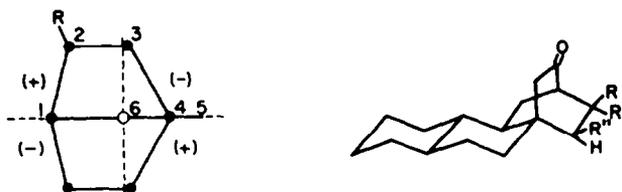
Inversement la cohérence de cet ensemble de données montre qu'on peut, dans cette série, se fier aux indications de la méthode d'Horeau: ce point est important pour la suite de la discussion.

La composé **9b** ne diffère de l'antipode de **14b** que par l'introduction d'un groupe carbométhoxy sur le noyau bicyclooctanique. Son déboulement partiel par l'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique conduit à retrouver la configuration absolue qui se déduit de la configuration admise pour l'acide éthylénique **7** et pour la lactone qui lui correspond **8b**.

L'hydroxy-diester **4b** a été également soumis à la méthode d'Horeau: celle-ci permet de lui assigner une configuration en accord avec celle qui a été proposée pour l'acide **1** auquel nous l'avons relié chimiquement. C'est à la lumière de cet ensemble cohérent de corrélations qu'il nous faut maintenant examiner les déductions stéréochimiques que l'on tire du dichroïsme circulaire des cétones.

Le dichroïsme circulaire du céto-ester **10b** et du céto-diester correspondant a **5b** présente dans les deux cas un effet Cotton *néгатif* à -290 nm. Si l'on considère le diagramme de la figure (Fig. 1) on peut voir que la règle des octants prévoit un effet Cotton de signe opposé.

Une telle contradiction a déjà été signalée par Crabbé *et al.*<sup>14</sup> dans le cas de dérivés diterpénoïdes **15** possédant également un système bicyclooctanique substitué.



15

FIG 1. Diagramme d'octant d'une (R) bicyclo[2.2.2]octanone substituée en 2 (R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> dans le cas de **10b**). Le substituant situé en 3, *trans* par rapport au substituant en 2 est caché par le cycle (dans le cas de **5b** par exemple)

Le dérivé non substitué (R = R' = R'' = H) présente une courbe de dispersion rotatoire avec un effet Cotton dans le sens prévu ( $\Phi_{310} = +1608$ ): il en est de même pour le diester *trans* (R' = R'' = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R = H):  $\Phi_{319} = +941$ . Au contraire l'effet Cotton du diester *cis* (R'' = R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = H) est anormalement fort

( $\Phi_{303} = -4664$ ) dans le sens opposé à celui que fait attendre la règle. Cette "exception" a été mise sur le compte d'une déformation du système par suite de la répulsion entre les deux groupes esters *cis*.

Il serait sans doute possible de trouver une explication *a posteriori* de l'anomalie que nous avons nous-mêmes constatée dans le cas des cétones **5b** et **10b** (en faisant toutefois intervenir d'autres raisons par rapport au cas précédent, puisqu'ici l'inter-

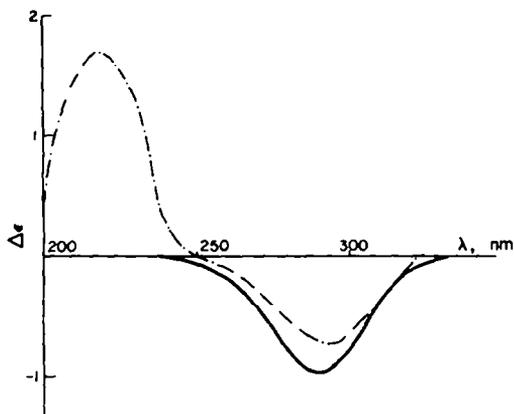


FIG 2. Courbe de dichroïsme circulaire de la dicarboxy-2(R), 3(R) bicyclo[2.2.2]octanone-6 (en pointillés) et de la carbométhoxy-2(R) bicyclo[2.2.2]octanone-6 (en trait plein)

action entre esters *trans* ne peut plus être invoquée). Nous avons cru plus utile d'attirer simplement l'attention, à titre préventif, sur cette possibilité d'erreur lors des déterminations de configurations absolues de ce type d'arrangement.

La rédaction de ce travail était achevée lorsque nous avons eu connaissance de la Note de Tichy<sup>16</sup> sur la configuration absolue du twistane: les corrélations dont elle fait état prouvent, comme les nôtres, que "l'application des méthodes optiques à l'étude des structures bateau conduit, pour des raisons imprévues, à des résultats erronés."

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au bloc Kofler. Les spectres IR de routine ont été pris sur un Infracord Perkin-Elmer 337. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Aerograph 400. Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian A-60 ou Varian HA 100 (en solution dans le deutérochloroforme à 27°). Dans le texte, le chiffre italique placé après la lettre H se rapporte à la position de l'hydrogène sur le cycle. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane, pris comme référence interne. Les spectres de dichroïsme circulaire ont été enregistrés sur un dichrographe Roussel-Jouan, en solution dans le méthanol sauf spécification contraire. L'épaisseur des cuves utilisées est de 0.1 à 1 mm. La concentration est indiquée en gramme par litre. La lettre *i* qui suit la valeur de l'absorption indique qu'il s'agit d'une inflexion. Le signe ! indique qu'il ne s'agit pas d'un maximum de la courbe mais de la valeur à la longueur d'onde mesurée. Les valeurs ont été calculées pour la pureté optique maxima obtenue pour ce produit. La lettre *Γ* indique la largeur (en nm) de la bande à mi-hauteur.

Dédoublément de l'acide bicyclo[2.2.2]octène-5 dicarboxylique-2,3 *trans* 2. 4 g d'acide racémique préparé

selon<sup>2</sup> ( $F = 214-215^\circ$ ) en solution dans 35 ml de MeOH, traités par 16 g de brucine donnent 9.5 g de sel: acide régénéré  $[\alpha]_D^{25} = -47.0'$  (acétone)

Le sel, recristallisé dans 30 ml de MeOH donne 6.5 g de sel (acide  $[\alpha]_D^{25} = -51.4'$ ). Une 3<sup>ème</sup> recristallisation dans 25 ml de MeOH ne modifie pas le pouvoir rotatoire. L'acide est recristallisé dans un mélange éther-pentane.  $F = 181^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -57.5'$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = -166.0'$  ( $c = 1.7$ , acétone). D.C.:  $\Delta\varepsilon_{218} = +2.1$ ,  $\Gamma = 26$  nm;  $\Delta\varepsilon_{200} = -0.441$  ( $c = 1.55$ ). (Calc.  $C_{10}H_{12}O_4$ ,  $2C_{23}H_{26}N_2O_4$ ,  $3CH_3OH \cdot C$ , 65.53: H, 7.08. Tr. C, 65.6: H, 7.9%). Perte de poids (chauffage à  $100^\circ$  sous 3 mm): 9.0%; théorie pour  $3CH_3OH$ : 9.0%. Les eaux mères de la 1<sup>ère</sup> cristallisation du sel, après addition d'eau, cristallisent (acide régénéré  $[\alpha]_D^{25} = 30^\circ$ ). Ce sel est recristallisé trois fois: successivement dans 45 ml de MeOH, 40 ml d'eau: dans 20 ml de MeOH, 40 ml d'eau (7 g de sel) et enfin dans 10 ml de MeOH et 20 ml d'eau. On isole finalement 4.5 g de sel auquel correspond un acide  $[\alpha]_D^{25} = +54.6'$  (acétone).

La recristallisation de l'acide dans un mélange éther-pentane donne  $[\alpha]_D^{25} = +57.1'$ ;  $[\alpha]_{364}^{25} = +165.0'$  ( $c = 1.8$ , acétone).

Dans une autre opération nous avons traité 250 mg d'acide par 1 g de brucine dans 3 ml de MeOH et 10 ml d'eau. Après une journée de repos, il cristallise 550 mg de sel. l'acide régénéré est positif  $[\alpha]_D^{25} = +17.3'$  ( $c = 2$ , acétone). (Calc.  $C_{10}H_{12}O_4$ ,  $2C_{23}H_{26}N_2O_4$ ,  $12H_2O$ : C, 55.98: H, 7.38. Tr. C, 56.0: H, 7.5%). Perte de poids (chauffage à  $100^\circ$  sous 3 mm): 17.9%; théorie pour  $12H_2O$ : 19.0%.

Acide bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylique-2(S)3(S) (-) **1a**. 430 mg de diacide éthylénique ( $[\alpha]_D = +57.5'$ ) en solution dans 6 ml d'une solution de  $CO_3Na_2$  à 10% sont hydrogénés en 30 mn en présence de 200 mg de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur et acidification de la solution, le précipité est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange éther-pentane.  $F = 185^\circ$  (racémique  $F = 244^\circ$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -75.6'$ ;  $[\alpha]_{364}^{25} = -278'$  ( $c = 1.7$ , acétone) D.C.:  $\Delta\varepsilon_{215} = -3.58$ ,  $\Gamma = 28$  nm ( $c = 1.47$ ).

1(S) Bicyclo[2.2.2]octène-5 dicarboxylate de méthyle-2(S)3(S) (+) trans. Par action du  $CH_2N_2$  sur le diacide éthylénique 2  $[\alpha]_D^{25} = +57.0'$  (acétone). Recristallisé dans un mélange éther-pentane:  $F = 39-40^\circ$  (tube capillaire),  $[\alpha]_D^{25} = +67.4'$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = +198.4'$  ( $c = 0.8$ , MeOH).

Bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylate de méthyle-2(S)3(S) **1b**. Par action du  $CH_2N_2$  sur le diacide  $[\alpha]_D = -75'$ . Le diacide liquide est distillé au tube à boules,  $E_{15} = 130'$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -44.8'$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = -169.6'$  ( $c = 1$ , MeOH) D.C.:  $\Delta\varepsilon_{215} = -4.37$ ,  $\Gamma = 29$  nm ( $c = 2.1$ ).

Lactone de l'acide bromo-5 hydroxy-6 bicyclo[2.2.2]octane-2,3 dicarboxylique **3a**. (a) On neutralise 800 mg de diacide éthylénique racémique 2 par addition de 8 ml de soude N, ajoute 400 mg de  $CO_3HNa$  puis en agitant 0.230 ml de brome pur. Après abandon pendant 1 h 30 on acidifie par HCl N et extrait à l'éther. Après isolement on recristallise dans un mélange éther-pentane: Rdt 240 mg,  $F = 196^\circ$ . (Calc.  $C_{10}H_{11}O_4Br$ : C, 43.65: H, 4.0. Tr. C, 43.9: H, 4.2%). RMN. H-5: 4.50 (doublet), H-4: 2.36 ( $J_{4,5} = 4$ ); H-6: 4.73 (doublet); H-1: 2.56 ( $J_{1,6} = 5$ ) H-2 et H-3:  $\sim 2.8$  (solvant DMSO d).

(b) Lactone de l'acide 1(S)-bromo-5(R) hydroxy-5(R) bicyclo[2.2.2]octane-2 dicarboxylique 2(S).3(S). A partir de 800 mg de diacide 2  $[\alpha]_D = +55.0'$ , on opère comme ci-dessus. Par recristallisation, isole 600 mg de  $\gamma$ -lactone  $F = 166^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -19.7'$ ;  $[\alpha]_{364}^{25} = -62.2'$  ( $c = 1.1$ , MeOH) D.C.:  $\Delta\varepsilon_{213} = -1.1$  ( $c = 2.22$ ).

Lactone de l'acide iodo-5 hydroxy-6 bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylique **3b**. (a) On dissout 5 g de diacide éthylénique racémique 2 dans 100 ml de  $CO_3HNa$  N et ajoute 13 g d'iode et 25 g de KI dissous dans 30 ml d'eau. On abandonne une nuit, extrait le précipité formé à l'éther, lave par  $S_2O_3Na_2$  jusqu'à décoloration, puis à l'eau. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éther-pentane, 6.4 g,  $F = 180^\circ$ . (Calc.  $C_{20}H_{11}O_4I$ : C, 37.28: H, 3.44. Tr. C, 37.4: H, 3.6%).

(b) Lactone de l'acide 1(S) iodo-5(R) hydroxy-6(R) bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylique-2(S).3(S). On traite de façon identique 390 mg de diacide 2  $[\alpha]_D = +55'$ , on isole 627 mg de produit brut qui, recristallisé dans un mélange éther-pentane, donne 544 mg d'aiguilles brillantes, soyeuses,  $[\alpha]_D^{25} = -51.8'$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = -190.3'$  ( $c = 0.6$ , MeOH) D.C.:  $\Delta\varepsilon_{205} = -4.71$  ( $c = 2.03$ ).

(c) Lactone de l'acide 1(R) iodo-5(S) hydroxy-6(S) bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylique-2(R).3(R). En traitant de façon identique 1.470 g de diacide éthylénique 2  $[\alpha]_D = -59.4'$ , on obtient 2.05 g d'aiguilles brillantes.  $F = 202^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +55.5'$ ;  $[\alpha]_{364}^{25} = +207.9'$  ( $c = 1.05$ , acétone).

Lactone de l'acide 1(S) carbométhoxy-3(S) iodo-5(R) hydroxy-6(R) bicyclo[2.2.2]octane carboxylique-2(S) **3c**. Par traitement au  $CH_2N_2$  de la lactone-acide **3b**  $[\alpha]_D^{25} = -55.5'$  et recristallisations d'un mélange éther-pentane.  $F = 78^\circ$ . (Calc.  $C_{11}H_{13}O_4I \cdot C$ , 39.16: H, 3.89. Tr. C, 39.3: H, 3.9%).  $[\alpha]_D^{25} = -44.6'$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = -163.9'$  ( $c = 1.05$ , MeOH) D.C.:  $\Delta\varepsilon_{258} = -0.35$ ,  $\Gamma = 31$  nm;  $\Delta\varepsilon_{225} = -1.771$  ( $c = 2.08$ ) RMN Me: 3.72: H-5: 4.36. H-6: 4.98 (doublet) H-1 et H-4: 2.49 ( $J_{1,6} = 5$ ,  $J_{4,5} = 5$ ) H-2: 3.15: H-3: 2.87 ( $J_{3,5} = 0$ ;  $J_{2,6} = 1$ ).

Lactone de l'acide 1(S) carbométhoxy-3(S) hydroxy-6(S) bicyclo[2.2.2]octane carboxylique-2(S) **3d**. A 130 mg

de lactone-acide iodée  $[\alpha]_D^{25} = -51.8^\circ$ , traitée au  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en solution dans 0.6 ml de benzène, on ajoute 300 mg d'hydruure de tributylétain, chauffe, sous azote, à  $50^\circ$ , pendant 4 h et abandonne à température ordinaire pendant une nuit: la lactone-ester **3d** cristallise. On filtre les cristaux et lave au pentane: 78 mg,  $F = 94^\circ$ . Recrystallisé d'un mélange éther-pentane:  $F = 94^\circ-95^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25} = +82.6^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +166.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{25} = +273.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , MeOH). (Calc.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C, 62.84, H, 6.71. Tr. C, 62.8; H, 6.7%).

Acide hydroxy-6 bicyclo[2.2.2]octane dicarboxylique-2,3 **4d**. A 3 g d'iodolactone **3b** racémique, on ajoute 17 ml de soude en présence de phthaléine. Après 5 mn la solution s'est décolorée, on ajoute 2 ml de soude N, la solution reste rose. Après 30 mn on acidifie et obtient un précipité soyeux que l'on filtre et lave à l'eau: 2.8 g. Les eaux mères extraites à l'éther fournissent encore 500 mg, soit au total 3.3 g de produit solvaté.

Le point de fusion est impossible à déterminer, le produit se relactonise par chauffage. (Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5$ : C, 35.31; H, 3.85. Tr. C, 35.1; H, 3.9%). RMN du diester méthylique  $-\text{COOCH}_3$ : 3.62 et 3.66 H-6: 4.31; H-5: 4.17 ( $J_{5,6} \sim 3$ ), H-3: 3.4; H-2: 3.13 ( $J_{2,3} \sim 6.5$ ) H-4: 2.4; H-1: 2.3 ( $J_{1,2} = J_{3,4} \sim 2.5$ ;  $J_{4,5} \sim 3$ )  $-\text{OH}$ : 2.46.

Iodo-5 dicarboxy-2,3 bicyclo[2.2.2]octanone-6 **5a**. A 2 g de iodhydrine racémique précédente (solvatée) dissous dans 20 ml d'éther à  $0^\circ$ , on ajoute goutte à goutte 5 ml de solution oxydante de  $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$  (en milieu sulfurique aqueux 5.5N, 10 g de  $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$  en solution dans 42.5 ml d'eau et 7.5 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentré). On agit 2 h et isole comme d'habitude. La recrystallisation dans EtOAc donne 1.1 g de cétone,  $F = 240^\circ$ . (Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}_5$ : C, 35.52; H, 3.28. Tr. C, 35.3; H, 3.4%).

Dicarboxy-2,3 bicyclo[2.2.2]octanone-6 **5b**. A 700 mg d'iodocétone **5a** racémique dans 15 ml AcOH, on ajoute 400 mg de Zn en poudre. On agit 2 h, filtre et extrait. On isole par extraction 330 mg de produit qu'on recrystallise dans EtOAc.  $F = 214^\circ$ . (Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ : C, 56.60; H, 5.70. Tr. C, 56.5; H, 5.6%). RMN du diester méthylique:  $-\text{COOCH}_3$ : 3.71 et 3.64; H-2: 3.47; H-3: 3.19 ( $J_{2,3} = 6$ ) H-1 ou H-4: 2.64 ou 2.59 ( $J_{1,2} \sim 2.5$ ).

Dicarboxy-2(S),3(S) bicyclo[2.2.2]octanone-6. A partir de la iodolactone **3b**  $[\alpha]_D = -51.8^\circ$ , sans isoler les intermédiaires, on a obtenu, après recrystallisation dans un mélange EtOAc et d'hexane, un produit optiquement pur.  $F = 164^\circ$ . (calorimètre Perkin-Elmer),  $[\alpha]_D^{25} = -4.3^\circ$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = +41.0^\circ$ . DC:  $\Delta\varepsilon_{292} = +0.76$ ,  $\Gamma = 37$  nm;  $\Delta\varepsilon_{216} = -1.78$ ,  $\Gamma = 32$  nm ( $c = 2.08$ ).

1(S) Dicarbométhoxy-2(S),3(S) bicyclo[2.2.2]octanol-6(S) **4** A l'ester méthylique préparé à partir de 480 mg d'iodolactone-acide **3b**  $[\alpha]_D = -51.6^\circ$  (par le  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) on ajoute 1 ml de benzène et 1 g d'hydruure de tributylétain. La solution est abandonnée 24 h sous azote, puis chauffée 2 h à  $50^\circ$ . En agitant, on neutralise par 4 ml de soude N en présence de phthaléine et extrait à l'éther. La fraction aqueuse est acidifiée et extraite (3 fois) à l'éther. On lave à l'eau, sèche et évapore: on récolte 318 mg de produit qu'on traite directement par une solution étherée de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  et recrystallise dans un mélange pentane-éther. Rdt. 238 mg,  $F = 82^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -71.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{364}^{25} = -253.8^\circ$  ( $c = 1.15$ , MeOH). (Calc.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C, 59.49; H, 7.49. Tr. C, 59.2; H, 7.7%). RMN:  $-\text{COOCH}_3$ : 3.62 et 3.66, H-6: 3.96; H-3: 3.19; H-2: 3.07 ( $J_{2,3} \sim 7.5$ ); H-1: 2.4; H-4: 2.1; OH: 1.93. Méthode d'Horeau: Rdt de l'estérification 81%. Rdt. optique 30.3%: acide  $\alpha$ -phénylbutyrique résiduel lévogyre. Encombrement à droite.

Dédoublement de l'acide bicyclo[2.2.2]octène-5 carboxylique-2,7. L'acide a été synthétisé par condensation de l'acrylate d'éthyle sur le cyclohexadiène selon Seka et Trampasch,<sup>5</sup> saponification et distillation. On obtient un mélange très riche en acide *endo* et souillé d'un peu d'*exo* sur lequel le dédoublement est effectué, selon Cervinka,<sup>6</sup> à l'aide du (*p*-nitrophényl)-1 amino-2 propane diol-1,3 ( $[\alpha]_D = +23.1^\circ$ , MeOH).

A partir de 27.5 g d'acide et 39 g de base dans 100 ml de MeOH et 500 ml d'eau, on récolte 21.5 g de sel qu'on recrystallise dans 200 ml d'eau et 35 ml de MeOH. On récolte ainsi 12.2 g, puis par addition d'eau 4.8 g de sel à partir desquels on régénère un acide *endo*,  $[\alpha]_D^{25} = +47.5^\circ$  ( $c = 1$ , EtOH). Les eaux-mères précédentes réunies et acidifiées on régénère 20 g d'acide  $[\alpha]_D = -11.0^\circ$  ( $c = 1.1$ , EtOH). Le dédoublement de cet acide lévogyre est achevé par formation de son sel avec 28 g de *thréol* (-) *p*-nitrophényl amino-2 propane diol. Trois cristallisations du sel obtenu fournissent finalement 12 g de produit correspondant à 5.5 g d'acide  $[\alpha]_D^{25} = -44.7^\circ$  ( $c = 1$ , EtOH). La séparation plus laborieuse de l'énantiomère lévogyre est due à la présence de l'acide *exo*.

Lactone de l'acide iodo-5 hydroxy-6 bicyclo[2.2.2]carboxylique-2 **8a**. (a) Racémique. Préparé selon Whitlock<sup>17</sup> ou Boehme.<sup>7</sup> A une solution de 200 mg de carboxy-5 bicyclo[2.2.2]octène-2 racémique dans 2 ml de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  N, on ajoute une solution de 250 mg de  $\text{I}_2$  et 1 g de IK dans 2  $\text{cm}^3$  d'eau.

Le mélange est abandonné une nuit à l'obscurité.

On extrait la fraction neutre à l'éther, la lave avec une solution à 10% de  $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$  puis à l'eau, sèche et évapore. Recrystallisation d'un mélange éther-pentane  $F: 86^\circ$  (Whitlock indique  $F: 80-81^\circ$ ).

(b) Lactone de l'acide 1(R) iodo-5(S) hydroxy-6(S) bicyclo[2.2.2]octane carboxylique-2(S) A 1.2 g d'acide

$[\alpha]_D^{25} = -44.7^\circ$ , dissous dans 12 ml d'une solution de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  N, on ajoute 2.5 g d' $\text{I}_2$  et 5 g de IK dissous dans 6 ml d'eau. On abandonne une nuit à l'obscurité.\*

Le produit cristallise. Sans filtrer, on extrait la fraction neutre à l'éther, la lave avec une solution à 10% de  $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$  à l'eau. Par évaporation on obtient 2 g de produit brut que l'on recristallise dans l'éther: 1.13 g pur et un 2<sup>ème</sup> jet de 615 mg.

F:  $116^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +119^\circ$   $[\alpha]_{36.4}^{25} = +382^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH).

Les spectres I.R. du racémique et du produit optiquement actif en suspension dans le nujol sont superposables. (Calc.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{I}$ : C, 38.83; H, 3.99. Tr. C, 38.7; H, 3.9%).

RMN: H- $\delta$ : 5.05, H- $\delta$ : 4.45. DC:  $\Delta\epsilon_{260} = +0.47$ ,  $\Gamma = 35$  nm,  $\Delta\epsilon_{228} = -0.75$  ( $c = 2.08$ ).

Lactone de l'acide 1(R) hydroxy-6(R) bicyclo[2.2.2]octane carboxylique-2(S) 8b. On traite 200 mg de iodolactone F:  $116^\circ$   $[\alpha]_D^{25} = +96.8^\circ$  en solution dans 1 ml de benzène par 500 mg d'hydruure de tributylétain pendant une nuit sous azote à température ordinaire puis chauffe 2 h à  $50^\circ$ . On acidifie avec une solution HCl N et extrait à l'éther. Le produit obtenu est filtré sur alumine neutre: avec le pentane passent les dérivés d'étain puis avec le mélange éther-pentane la lactone. On recristallise la lactone dans le pentane: 95 mg F: 210 (en se sublimant),  $[\alpha]_D^{25} = -8.39^\circ$ ,  $[\alpha]_{36.4}^{25} = -68^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH). (Calc.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 71.02; H, 7.95. Tr. C, 71.0; H, 8.0%). RMN: H- $\delta$ : 4.7. DC:  $\Delta\epsilon_{220} = -1.51$  ( $c = 2.2$ ).

1(R) Carboxy-2(S) bicyclo[2.2.2]octanol-6(R) 9. La réaction de déiodation est menée comme ci-dessus sur 1.4 g de lactone  $[\alpha]_D = +119^\circ$  (MeOH); la fraction neutre extraite à l'éther et évaporée est traitée par une quantité connue de NaOH et neutralisée par la même quantité d'HClN sans dépasser le pH = 2. On chasse à froid et recristallise dans un mélange éther-pentane. On isole 450 mg d'hydroxyacide F =  $109^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25} = +82.1^\circ$ ,  $[\alpha]_{36.4}^{25} = +266^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH). (Calc.  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 63.51; H, 8.29. Tr. C, 63.5; H, 8.3%).

Méthode d'Horeau (sur l'hydroxyester après traitement au  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) Rdt optique 16%, acide  $\alpha$  phénylbutyrique résiduel dextrogyre. Encombrement à gauche.

1(R) Carbométhoxy-2(S) bicyclo[2.2.2]octanone-6 10. On estérifie par le  $\text{CH}_2\text{N}_2$  200 mg d'hydroxy-acide précédent  $[\alpha]_D = +82^\circ$ . A la solution d'ester dans 2 ml d'éther on ajoute, goutte à goutte, en refroidissant dans la glace, 3 ml de réactif oxydant (voir plus haut). On agite 5 h à température ordinaire, lave la solution étherée à l'eau avec une solution de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  puis à l'eau, sèche et évapore. On obtient 130 mg de produit brut que l'on distille au tube à boules ( $160^\circ/10$  mm)  $[\alpha]_D^{25} = +12.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{36.4}^{25} = -67.7^\circ$  ( $c = 1.5$ , MeOH)  $[\alpha]_D^{25} = +10.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{36.4}^{25} = -38.1^\circ$  ( $c = 1.05$ , cyclohexane). DC:  $\Delta\epsilon_{290} = -0.96$ ,  $\Gamma = 36$  nm ( $c = 3.2$ ). Dans le cyclohexane ( $c = 1.1$ ):  $\Delta\epsilon_{320} = -0.19$ ,  $i$ :  $\Delta\epsilon_{308} = -0.42$ ,  $i$ :  $\Delta\epsilon_{297} = -0.51$ ;  $\Delta\epsilon_{289} = -0.48$ ,  $i$ ,  $\Gamma = 37$  nm;  $\Delta\epsilon_{230} = +0.51$ .

2,4-Dinitrophénylhydrazone. Recristallisée du MeOH, aiguilles brillantes. F =  $178^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -83.6^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (Calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ : C, 53.03; H, 5.01. Tr. C, 53.0; H, 5.2%).

Acétyl-2 bicyclo[2.2.2]octène 11 et 12. A 2.3 g d'acide 7 ( $[\alpha]_D = -44.7^\circ$ ) en solution dans 15 ml d'éther anhydre, on ajoute en agitant et en refroidissant dans la glace, sous azote, une solution de MeLi préparée à partir de 1 g de Li et 7 ml de  $\text{ICH}_3$  dans 30 ml d'éther.

A la fin de l'addition on maintient l'agitation 1 hr et hydrolyse en versant la solution dans un mélange glace-eau. On extrait le produit brut, 1.7 g, on filtre sur alumine neutre. Le produit obtenu d'après la chromatographie en phase vapeur (colonne hyprose à  $50^\circ$ ) et la RMN est un mélange de cétones 11 (acétyl endo: 60%) et 12 (acétyl exo: 40%) (Me respectivement à 2.15 et 2.2 ppm.)

Acétyl-2(S) bicyclo[2.2.2]octane 13. On hydrogène 600 mg du mélange de cétones éthyléniques 11 et 12 en solution dans 20 ml de  $\text{CHCl}_3$  en présence de 200 mg de Pd/C à 5%. On filtre, chasse et distille au tube à boules  $E_4 = 100^\circ$ . La RMN montre un seul pic Me à 2.15 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +43.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{36.4}^{25} = +219.0^\circ$  ( $c = 1.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (pureté optique d'environ 20%, voir texte p. 5672).

RMN —  $\text{CH}_3$ : 2.15. 2,4-dinitrophénylhydrazone. Recristallisée dans le MeOH. F =  $142-144^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -7.0^\circ$  ( $c = 0.65$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (Calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_4$ : C, 57.82; H, 6.07. Tr. C, 57.8; H, 6.1%).

Hydroxy-2(S) bicyclo[2.2.2]octane 14b. (a) 500 mg de cétone 13, en solution dans 5 ml de  $\text{CHCl}_3$  2 ml AcOH et 1 goutte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré sont traités 3 jours par 750 mg d'acide nitroperbenzoïque à froid et à l'obscurité. On extrait l'acétate et le saponifie par LAH dans l'éther anhydre. L'alcool obtenu est filtré sur alumine et recristallisé dans le pentane: F =  $220^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25} = +4.8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Le spectre de RMN est identique à celui d'un échantillon préparé par synthèse directe (voir ci-dessous).

(b) La condensation du cyclohexadiène (40 g) et de l'acétate de vinyle (70 g) à  $180^\circ$  en tubes scellés (5 jours),

\* Note. La réaction de iodolactonisation effectuée pendant un ou six jours conduit au même produit de cyclisation, contrairement à l'observation déjà contestée par Boehme *et al.*<sup>7</sup>

selon Alder<sup>18</sup> ou Hine<sup>19</sup> donne, après distillation, un mélange de polymères et d'acétoxy-5 bicyclo[2.2.2]-octène-2 *endo* et *exo*. Un traitement par LAH, suivi d'une chromatographie sur alumine, permet d'isoler un mélange qui ne contient que les hydroxy-5 bicyclo[2.2.2]octène-2 *endo* et *exo*. Par hydrogénation en solution dans  $\text{CHCl}_3$  en présence de Pd/C à 5% on obtient 14.3 g de bicyclo[2.2.2]octanol racémique  $F = 208^\circ$ .

*Phtalate de hydroxy-2 bicyclo[2.2.2]octane 14c.* Ce phtalate acide est préparé selon Walborsky *et al.*<sup>8</sup> par réaction de l'anhydride phtalique sur **14b** en présence de pyridine.  $F = 155^\circ$ . Le dédoublement de 12.5 g de phtalate acide est effectué à l'aide de 13.0 g de déhydroabiétylamine dans 300 ml de MeOH sa marche est indiquée dans le tableau ci-dessous.

	Poids de sel dissous (g)	Quantité de MeOH en ml	Poids de sel (g)	$[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3)$ du phtalate acide
1	12.5 g de phtalate + 13 g de déhydroabiétylamine	300	10.7	
2	10.7	320	4.7	$-20.1^\circ$
3	4.2	100	3.1	
4	3.1	50	1.8	$-23.8^\circ$

Le traitement de 2.4 g de sel de déhydroabiétylamine par une solution de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  à 10% donne 1 g de phtalate-acide qu'on recristallise dans le benzène. On obtient finalement 850 mg de produit,  $F = 160^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -23.8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) dont la pureté optique mesurée par la méthode calorimétrique est de  $99 \pm 1\%$ . (Calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 70.05; H, 6.61. Tr. C, 70.1; H, 6.7%).

*Hydroxy-2(R)bicyclo[2.2.2]octane 14b.* A 800 mg de phtalate-acide **14c**  $[\alpha]_D^{25} = 23.8^\circ$ , on ajoute 5 ml d'une solution de soude 2N et tiédist au bain-marie durant 5 min. On abandonne la solution à température ordinaire. L'alcool cristallise. On extrait au pentane et on recristallise (300 mg) dans le pentane,  $F = 220^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

*Méthode d'Horeau.* Rendement optique 12.1%: acide  $\alpha$ -phénylbutyrique résiduel dextrogyre. Encombrement à gauche.

#### BIBLIOGRAPHIE

- G. Montaudo et C. G. Overberger, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 753 (1969)
- J. B. Clements, *J. Org. Chem.* **26**, 2595 (1961)
- S. Hagishita et K. Kuriyama, *Tetrahedron* **28**, 1435 (1972)
- H. O. House, S. G. Boots et V. K. Jones, *J. Org. Chem.* **30**, 2519 (1965)
- R. Seka et O. Trampasch, *Chem. Ber.* **75**, 1380 (1942)
- O. Cervinka et O. Kříž, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **33**, 2342 (1968)
- W. Boehme, E. Schipper, W. E. Scharpf et J. Nichols, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5488 (1958)
- H. M. Walborsky, M. E. Baum et A. A. Youssef, *Ibid.* **83**, 988 (1961)
- K. Mislow et J. G. Berger, *Ibid.* **84**, 1956 (1962)
- C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron* **23**, 4009 (1967); C. Fouquey et M. Leclercq, *Ibid.* **26**, 5637 (1970)
- J. A. Berson et D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 675 (1962)
- H. L. Goering et G. N. Fickles, *Ibid.* **90**, 2862 (1968)
- A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 506 (1961); 965 (1962). A. Horeau et B. H. Kagan, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964)
- P. Crabbé, L. H. Zalkow et N. N. Girotra, *J. Org. Chem.* **30**, 1678 (1965)
- Y. Nishimura, *Dissertation Polytechnic Inst. Brooklyn, Diss. Abst.* **27**(6), 1821 (1966)
- M. Tichý, *Tetrahedron Letters* 2001 (1972)
- H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3412 (1962)
- K. Alder et H. F. Rickert, *Ann.* **543**, 1 (1940)
- J. Hine, J. A. Brown, L. H. Zalkow, W. E. Gardner et M. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 594 (1955)