Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14
For personal use only.

DÉRIVÉS DU TRIMÉTHYL-1,8,8 BICYCLO[3,2,1]OCTANE

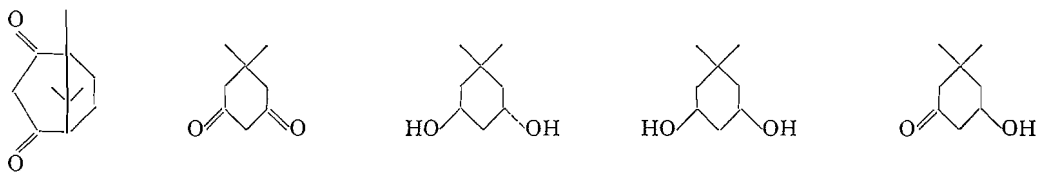
IV. DÉTERMINATION DES CONFIGURATIONS DES DEUX DIMÉTHYL-5,5 CYCLOHEXANEDIOLS-1,3[1]

H. Favre et J-C. Richer[2]

RÉSUMÉ

À la suite de l'analyse des modes de formation et des vitesses d'oxydation chromique des diméthyl-5,5 cyclohexanediols-1,3, les auteurs attribuent la configuration *cis* au diol p.f. 149–151° et la configuration *trans* à l'isomère p.f. 106–107.5°.

Au cours de l'étude de la réduction catalytique de la triméthyl-1,8,8 bicyclo[3,2,1]-octanedione-2,4 (I) (1) nous avons utilisé le dimédon (II) comme substance modèle. Nous avons obtenu avec un rendement de 95% un seul des deux diméthyl-5,5 cyclo-



I II III IV V

hexanediols-1,3 stéréoisomères (p.f. 106–107.5°, III), en opérant à pression atmosphérique et à 25°, en présence de nickel de Raney dans l'éthanol. Les deux diméthyl-5,5 cyclohexanediols-1,3 sont connus à la suite de réductions chimiques ou catalytiques (Tableau I); à notre connaissance, leurs configurations respectives, *cis* et *trans*, ne le sont pas; ce travail a pour but de les déterminer.

TABLEAU I

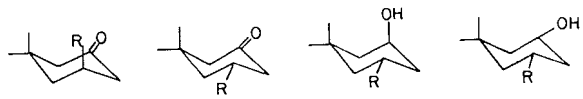
Réductions du dimédon conduisant aux diméthyl-3,3 cyclohexanediols-1,3

Conditions expérimentales	P.f. et rendements en diméthyl-5,5 cyclohexanediols-1,3	Autres produits de réduction	Références
Ni Raney, 150–200 at., 125°	102–104°+146° (80%)	Diméthyl-3,3 cyclohexanol-1 (3.8%)	(2)
Ni Raney, 100 at., 180°	146°	Diméthyl-3,3 cyclohexanol-1 (75%)	(3)
Ni Raney, 748 mm, 23°, $+CHCl_3$	106–107.5° (95%)		Ce travail
Sodium-éthanol	147° (63–68%)	Diméthyl-3,3 cyclohexanol-1 (7%)	(4)
$LiAlH_4$	102–103.2°+147.6–148° (4%)	Diméthyl-5,5 cyclohexène-2 ol-1 (62%)	(5)

Nous avancerons d'abord quelques considérations concernant le mécanisme de l'hydrogénation catalytique. Dans tous nos essais, l'hydrogénation prenait fin après absorption de deux moles d'hydrogène. En interrompant la réaction après fixation d'une

[1]*Manuscrit reçu le 27 août, 1958.*
Contribution du Département de Chimie de l'Université de Montréal, Montréal, P.Q. Ce mémoire est tiré de la thèse de doctorat de J-C. Richer; il fut présenté au 41e Congrès annuel de l'Institut de chimie du Canada à Toronto, les 26–28 mai, 1958.
[2]*Boursier du Conseil national de Recherches du Canada, 1954–1958. Adresse actuelle: Department of Chemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, Ind.*

mole d'hydrogène seulement, nous avons pu mettre en évidence la présence de la diméthyl-5,5 cyclohexanolone-3,1 (V) dans le milieu, à côté du dimédon non réduit et du diol III. En pratique, nous avons isolé le produit de déshydratation du β-cétol V, la diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one-1. Cette formation de β-cétol était connue pour la réduction de nombreuses β-dicétones aliphatiques (6). Nous l'avons montrée pour étayer notre raisonnement. Nous formulons ainsi la réaction d'hydrogénation: la réduction catalytique du dimédon conduit d'abord à la diméthyl-5,5 cyclohexanolone-3,1 (V) qui se détache du catalyseur pour s'y fixer à nouveau et se faire réduire en diol. La configuration du diol obtenu dépendra de la conformation du β-cétol V, si aucune isomérisation n'a lieu. Il y a alors une analogie entre la réduction de ce β-cétol et celle de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone-1 (VI A) étudiée en détail par Wicker (7, 8, 9). Cet auteur a montré que dans des conditions douces (température basse, peu de catalyseur alcalin susceptible de provoquer des isomérisations), la cétone VI conduisait principalement à l'alcool *trans* VII (88% de *trans* pour 12% de *cis*); la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone serait réduite sous la conformation VI A de préférence à VI B à cause de l'interférence des deux groupes méthyle axiaux 3 et 5; la fixation de l'hydrogène se fait de façon à donner l'alcool axial.



V B R = OH V A R = OH III R = OH IV R = OH
VI B R = CH_3 VI A R = CH_3 VII R = CH_3 VIII R = CH_3

Ainsi, la conformation V A, préférée à V B pour la diméthyl-5,5 cyclohexanolone-3,1,[3] conduira au diol III *trans*, groupes —OH *a*—*e*, à la condition qu'il n'y ait pas d'isomérisation consécutive à la formation du diol. Nous avons mis en oeuvre un nickel de Raney traité par du chloroforme. Cornubert et ses collaborateurs (12, 13, 14, 15) ont montré que le chloroforme et d'autres composés organiques halogénés abaissaient considérablement l'aptitude du nickel de Raney à réduire les groupes carbonyle; l'explication donnée est que le chloroforme engendre avec le nickel de l'acide chlorhydrique qui neutralise la soude fixée par le catalyseur. Comme nous n'avons pas utilisé les quantités prescrites par Cornubert pour contraindre le nickel et l'empêcher de réduire les groupes carbonyle, mais seulement des quantités modérées n'empêchant pas la réduction, nous pensons que notre nickel s'approchait de la neutralité et puisque nous n'avons opéré ni sous pression ni à température élevée, une isomérisation n'était plus à craindre et une configuration *trans* (III) se justifie pour le diol p.f. 106–107.5°. Le diol p.f. 149–151° est alors le diol *cis*.

Nous avons tenté de corroborer ces configurations par deux méthodes:

1. La résolution en antipodes optiques qui fait de l'isomère dédoublable l'isomère *trans*. Nous avons réussi à préparer le bi-phtalate acide de l'isomère p.f. 106–107.5° (*trans*, donc dédoublable, selon nos considérations antérieures), mais nous n'avons pu en cristalliser les sels de strychnine ou de brucine.

2. L'étude infrarouge des ponts hydrogène internes, à la manière de Kuhn (16), qui a montré que le cyclohexanediol-1,3 *cis*, en solution 0.005 *M* dans le tétrachlorure de carbone, présente deux bandes, 3619 et 3544 cm^{-1}, attribuées respectivement aux groupes —OH libres et —OH liés par un pont hydrogène; l'isomère *trans* ne présente qu'une

[3]*Dans son exposé sur la prééminence des formes équatoriales, Cornubert (10) démontre que le diméthyl-3,3 cyclohexanol existe sous la forme* —OH *équatorial. Eliel et Lukach (36) arrivent à la même conclusion. Nous trouvons dans ces travaux la justification de notre avancé.*

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14
For personal use only.

bande, 3620 cm^{-1}, la distance séparant les hydroxyles axial et équatorial ne permettant pas la formation d'un pont hydrogène interne. Cette méthode est inappliquable au cas des diméthyl-5,5 cyclohexanols-1 *cis* et *trans*, car les deux isomères ne montrent qu'une bande: 3621 cm^{-1} pour l'isomère p.f. 149–151° et 3627 cm^{-1} pour l'isomère p.f. 106–107.5°.

Nous nous sommes alors tournés vers l'étude cinétique de l'oxydation chromique des deux diols III et IV, en nous inspirant des travaux de Vavon (17) et de Winstein (11) (indiquant que les alcools cyclohexaniques axiaux s'oxydent plus rapidement que les alcools équatoriaux (18, 19)), et de Schreiber et Eschenmoser (20) (montrant que la vitesse d'oxydation est proportionnelle à la compression stérique du système; en particulier, qu'un groupe méthyle axial porté par un carbone en β de celui qui porte le groupe —OH augmente considérablement la vitesse de l'oxydation de l'alcool axial, celle de l'alcool équatorial étant sensiblement la même que s'il n'y avait pas le groupe méthyle: cas des cholestanols-2α et -2β, et -3α et -3β).

Nous avons ainsi commencé par mesurer les vitesses d'oxydation des cyclohexanediols-1,2, -1,3 et -1,4 *cis* et *trans* dont les configurations sont bien connues. Les résultats (Tableau II) appellent les commentaires suivants: (*a*) les diols-1,2 *cis*, -1,3 *trans* et -1,4 *cis* s'oxydent plus rapidement que leur isomère *trans*, *cis* et *trans* respectif; (*b*) les diols qui s'oxydent plus rapidement présentent nécessairement un groupe —OH axial et l'autre équatorial; nous en concluons que les diols qui s'oxydent plus lentement le font sous leur conformation diéquatoriale et non diaxiale.

TABLEAU II

Vitesses d'oxydation chromique des cyclohexanediols

Alcools*	Conformations†	Concentrations molaires en alcool	Concentrations molaires en CrO_3	$v = -d CrO_3/dt$‡ mole $\times litre^{-1} \times min^{-1}$
Cyclohexanol	$a+e$	7.136×10^{-4}	10.22×10^{-4}	2.8×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,2 *cis* (21)	$a-e$	3.542×10^{-4}	10.70×10^{-4}	5.00×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,2 *trans* (22, 23)	$e-e$ $a-a$	3.585×10^{-4}	10.70×10^{-4}	1.68×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,3 *cis* (24)	$e-e$ $a-a$	3.585×10^{-4}	10.60×10^{-4}	1.76×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,3 *trans* (25, 26)	$a-e$	3.539×10^{-4}	10.60×10^{-4}	3.4×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,4 *cis* (27, 28, 29, 30, 31, 32)	$a-e$	3.558×10^{-4}	10.60×10^{-4}	2.12×10^{-6}
Cyclohexanediol-1,4 *trans* (27, 33, 34)	$e-e$ $a-a$	3.553×10^{-4}	10.60×10^{-4}	1.72×10^{-6}
Diméthyl-5,5 cyclohexanediol-1,3 *cis*, p.f. 149–151° IV	$e-e$ $a-a$	3.555×10^{-4}	10.60×10^{-4}	2.4×10^{-6}
Diméthyl-5,5 cyclohexanediol-1,3 *trans*, p.f. 106–107.5° III	$a-e$	3.542×10^{-4}	10.60×10^{-4}	20.00×10^{-6}

*On trouve à la suite des diols les références bibliographiques concernant leurs configurations et leurs modes de préparation. Les points de fusion de ces diols sont identiques à ceux décrits dans la littérature.

†Pour les conformations du cyclohexanol, voir (10, 11).

‡Acide acétique aqueux, 90.9% (v/v); $t = 24.9° \pm 0.1°$.

Il est clair que ces résultats sont essentiellement approchés. Winstein (11) considère que la réaction d'oxydation est la résultante de plusieurs réactions ayant des vitesses distinctes: (*a*) estérification (réaction d'équilibre, rapide); (*b*) formation de la cétone (réaction lente); (*c*) réactions secondaires, par exemple oxydation de la cétone formée (vitesses inconnues). Dans le cas des diols-1,3 qui nous intéressent, ces réactions secondaires peuvent être extrêmement complexes; les β-cétols issus des diols-1,3 *cis* et *trans*

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14.
For personal use only.

pouvant (*a*) s'oxyder en dicétone, susceptible elle-même d'être oxydée, (*b*) se déshydrater en cétone α,β-éthylénique, aussi oxydable. De toute façon, nous avons déterminé la vitesse d'oxydation d'une manière simple, en extrapolant graphiquement au temps zéro les vitesses données par l'équation $v = -d\ CrO_3/dt$, et nous ne tirerons de la comparaison des vitesses d'oxydation que des renseignements qualitatifs, d'autant plus que nous prenons pour acquis que l'acide chromique oxydera l'un et l'autre des groupes hydroxyle,[4] ce qui rend toute étude quantitative prématurée. Les cyclohexanediols-1,3, dont l'isomère *trans* s'oxyde 1.9 fois plus rapidement que l'isomère *cis*, nous serviront de point de comparaison pour interpréter les résultats de l'oxydation des diméthyl-5,5 cyclohexanediols-1,3 (III et IV). De ces derniers, l'isomère p.f. 106–107.5° s'oxyde 8.3 fois plus rapidement que l'isomère p.f. 149–151°. Nous interprétons ceci en faisant du premier de ces diols l'isomère *trans*, $a-e$, et du deuxième le diol *cis*, oxidé sous sa forme $e-e$. Nous retrouvons non seulement la différence attendue entre les vitesses d'oxydation, mais encore une accélération notoire de la vitesse du diol diméthylé *trans* (III) par rapport à celle du cyclohexanediol-1,3 *trans*, bien en accord avec la présence d'un groupe méthyle axial sur le carbone en β de celui qui porte le groupe —OH axial. Les configurations déduites de l'oxydation chromique sont donc les mêmes que celles tirées plus haut du mécanisme de l'hydrogénation catalytique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE[5]

Le dimédon mis en oeuvre a été cristallisé plusieurs fois dans l'éthanol 95%; il fond à 149–150°.

1. Réduction du dimédon en diméthyl-5,5 cyclohexanediol-1,3 trans (III)

Le dimédon (7.28 g) dissous dans 150 ml d'éthanol 95% est introduit dans un ballon à hydrogéner contenant 7.5 g de nickel de Raney; (préparation voir (37)); on ajoute 50 mg de chloroforme (sous forme d'une solution alcool-chloroforme 90–10) et secoue en atmosphère d'hydrogène. Au bout de 42 heures, la réaction s'arrête d'elle-même. On essore le catalyseur, le lave avec un peu de méthanol, évapore le filtrat à pression ordinaire, puis sous vide de 11 mm. Le résidu est repris par de l'éther et lavé avec une solution aqueuse de NaOH 10% puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodim, évapore l'éther et chromatographie le résidu, dissous dans du benzène, sur 100 g d'alumine Merck pour chromatographie; 300 ml de benzène éluent 3.5 g de composés en partie cristallisés, puis 700 ml de benzène éluent 0.209 g de diol p.f. 105–107°; finalement, 350 ml de méthanol éluent 3.7 g de diol p.f. 106–108°. La fraction partiellement cristalline est reprise dans de l'éther de pétrole et adsorbée sur 100 g d'alumine; l'élution par 600 ml de chloroforme donne 0.256 g de liquide brun, puis 300 ml de méthanol éluent 3.2 g de diol p.f. 106–108°. Le diméthyl-5,5 cyclohexanol pur fond à 106–107.5°, après cristallisation dans l'éther. Calculé pour $C_8H_{16}O_2$: C, 66.63; H, 11.18%. Trouvé: C, 66.99; H, 11.06. Le rendement en diol brut est de 95%.

Si l'on ajoute des quantités de chloroforme représentant 7.5, 14 ou 25% de la quantité de nickel de Raney, il n'y a pas d'absorption d'hydrogène.

[4]*Gallagher et Long (35) ont bien démontré ce fait en étudiant l'oxydation chromique de l'ester méthylique de l'acide cholique; bien que réagissant avec des vitesses différentes, les trois groupes* —OH *sont oxydés, et l'oxydation préférentielle de l'hydroxyle en position 7 ne se fait qu'avec un rendement de 40%.*

[5]*Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires, le thermomètre étant étalonné avec des substances provenant du Bureau des Standards de Washington. Les spectres infrarouges ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre "Perkin–Elmer", modèle 112, à simple passage et double faisceau, optique* LiF.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14
For personal use only.

2. Hydrogénation interrompue: préparation de la diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one-1

Le dimédon (5.27 g) est hydrogéné dans 80 ml d'éthanol contenant 90 mg de chloroforme, en présence de 4.5 g de nickel de Raney, jusqu'à fixation de 1.02 mole d'hydrogène; la réaction est interrompue, le catalyseur essoré et lavé avec du méthanol, le filtrat évaporé; le résidu est entraîné par de la vapeur d'eau après adjonction de 50 ml carbonate de sodium (sol. aqueuse 10%). On examine séparément le distillat et les eaux alcalines.

(*A*) *Le distillat.*—Il est saturé par du chlorure de sodium et extrait à l'éther. Les solutions éthérées de plusieurs extractions sont réunies, séchées et évaporées; le résidu est traité par de l'acétate de semicarbazide dans du méthanol. On recueille 125 mg de semicarbazone de diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one-1, p.f. 191–192.5° (méthanol) seule ou en mélange avec une semicarbazone de diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one-1. Analyse: calculé pour $C_9H_{15}ON_3$: N, 23.19%. Trouvé: N, 23.35%.

(*B*) *Des eaux alcalines.*—On extrait par l'éther le diméthyl-5,5 cyclohexanediol-1,3, p.f. brut 101–103° (1.7 g) et après adjonction d'acide chlorhydrique, le dimédon qui n'a pas réagi (2.1 g).

3. Détermination des vitesses d'oxydation chromique

Le mode opératoire est celui décrit en détail dans la partie III de cette série (37) et les résultats sont rapportés au Tableau II. Les composés ont été préparés selon les travaux antérieurs dont référence est faite au Tableau II.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Conseil National de Recherches du Canada d'une subvention de recherche (H.F.) et d'une bourse d'études (J-C.R.).

BIBLIOGRAPHIE

1. Favre, H. et Richer, J-C. Can. J. Chem. **37**, 417 (1959).
2. Sprague, J. M. et Adkins, H. J. Am. Chem. Soc. **56**, 2669 (1934).
3. Henshall, T. J. Soc. Chem. Ind. London, **62**, 127 (1943).
4. Crossley, A. W. et Renouf, N. J. Chem. Soc. 602 (1915).
5. Dreiding, A. S. et Hartmann, J. A. J. Am. Chem. Soc. **75**, 3723 (1953).
6. Stutsman, P. S. et Adkins, H. J. Am. Chem. Soc. **61**, 3303 (1939).
7. Peppiat, E. G. et Wicker, R. J. Chem. & Ind. 747 (1955).
8. Peppiat, E. G. et Wicker, R. J. J. Chem. Soc. 3122 (1955).
9. Wicker, R. J. J. Chem. Soc. 2165 (1956).
10. Cornubert, R. Bull. soc. chim. France, (5) 996 (1956).
11. Winstein, S. et Holness, N. J. J. Am. Chem. Soc. **77**, 5562 (1955).
12. Cornubert, R. et Kaziz, C. Bull. soc. chim. France, (5) 410 (1952).
13. Cornubert, R. et Phélisse, J. Bull. soc. chim. France, (5) 403 (1952).
14. Cornubert, R. et Réal, M. Bull. soc. chim. France, (5) 407 (1952).
15. Cornubert, R. et Thomas, P. Bull. soc. chim. France, (5) 524 (1954).
16. Kuhn, L. P. J. Am. Chem. Soc. **74**, 2492 (1952).
17. Vavon, G. et Zaremba, C. Bull. soc. chim. France, 1853 (1931).
18. Barton, D. H. R. Experientia, **6**, 316 (1950).
19. Barton, D. H. R. J. Chem. Soc. 1027 (1953).
20. Schreiber, J. et Eschenmoser, A. Helv. Chim. Acta, **38**, 1529 (1955).
21. Clarke, M. F. et Owen, L. N. J. Chem. Soc. 315 (1949).
22. Derx, H. G. Rec. trav. chim. 41, 312 (1922).
23. Brown, J. B., Henbest, H. B. et Jones, E. R. H. J. Chem. Soc. 3634 (1950).
24. Rigby, W. J. Chem. Soc. 1586 (1949).
25. Rigby, W. J. Chem. Soc. 1588 (1949).
26. Clarke, M. F. et Owen, L. N. J. Chem. Soc. 2103 (1950).
27. Grewe, R., Lorenzen, W. et Vining, L. Chem. Ber. **87**, 793 (1954).
28. Willstatter, R. et Lessing, R. Ber. **34**, 506 (1901).
29. Rothstein, B. Ann. chim. **14**, 461 (1930).
30. Olberg, R. C., Pines, H. et Ipatieff, V. N. J. Am. Chem. Soc. **66**, 1096 (1944).
31. Owen, L. N. et Robins, P. A. J. Chem. Soc. 320 (1949).
32. White, J. N. Z. Krist. **80**, 5 (1931).

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14
For personal use only.

33. PERRINE, T. D. et WHITE, W. C. J. Am. Chem. Soc. **69**, 1542 (1947).
34. COOPS, J., DIENSKE, J. W. et SMIT, W. M. Rec. trav. chim. **57**, 637 (1938).
35. GALLAGHER, T. F. et LONG, W. P. J. Biol. Chem. **147**, 131 (1943).
36. ELIEL, E. L. et LUKACH, C. A. J. Am. Chem. Soc. **79**, 5986 (1957).
37. FAVRE, H., LEFEBVRE, M. et RICHER, J-C. Can. J. Chem. **37**, 403 (1959).

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by University of Queensland on 11/18/14
For personal use only.