

## REACTIVITE DES EPOXYDES—II†

### INFLUENCE DU MILIEU REACTIONNEL LORS DE L'OUVERTURE DES EPOXYDES PAR LES AMIDURES DE LITHIUM

M. APPARU\* et M. BARRELLE

Université Scientifique et Médicale de Grenoble, Laboratoire de Chimie Organique, BP 53, Centre de Tri, 38041 Grenoble Cédex, France

(Received in France 10 October 1977; Received in the UK for publication 6 December 1977)

**Abstract**—The suppression of  $\alpha$ -elimination during opening of epoxides by lithium amides (RRNLi) is possible by the use of HMPT as a solvent. This solvent effect is general and is of some interest for the preparation of allylic alcohols by epoxides opening with lithium amides. Formation of by-products such as ketones or aminoalcohols is also avoided in this polar solvent.

#### INTRODUCTION

Parmi les très nombreux travaux auxquels a donné lieu l'étude des époxydes, leur réarrangement par les amidures de lithium—bases fortes peu nucléophiles—s'est avéré une méthode de synthèse intéressante des alcools allyliques. Les auteurs—Cope,<sup>1</sup> Crandall,<sup>2</sup> Rickborn et al.<sup>3</sup>—qui ont étudié ce type de réaction se sont attachés à déterminer le mécanisme du réarrangement, l'effet de la structure de l'époxyde et l'influence de la base. Les caractéristiques de l'isomérisation qu'ils ont pu établir sont les suivantes:

(1) La  $\beta$ -élimination est le mode de réaction normal: il s'agit d'une *syn*-élimination (Fig. 1a) qui conduit à la

formation d'alcools allyliques à double liaison généralement *trans*.<sup>4</sup>

De façon générale, l'ordre de réactivité des hydrogènes est le suivant: benzylique, allylique  $> 1^{\text{aire}} > 2^{\text{aire}} > 3^{\text{aire}}$ . Les rapports entre les vitesses de réaction de chaque type d'hydrogène sont supérieurs à 100.

(2) Quand la  $\beta$ -élimination est retardée on observe l'apparition d'un autre type de réaction faisant intervenir l' $\alpha$ -élimination. La première étape est un échange entre un hydrogène époxydique et le lithium,<sup>2a,c,5</sup> le carbénoïde obtenu conduisant à des réactions d'insertion (Fig. 1b).

(3) Si la  $\beta$ -élimination et l'obtention de produits d'insertion sont défavorisées, on note la formation de cétones. Les études ne permettent pas de préciser clairement leur mécanisme d'obtention (Fig. 1c ou 1d).

(4) L'emploi d'une base volumineuse défavorise la

†Partie I: M. Apparou et M. Barrelle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 947 (1977).

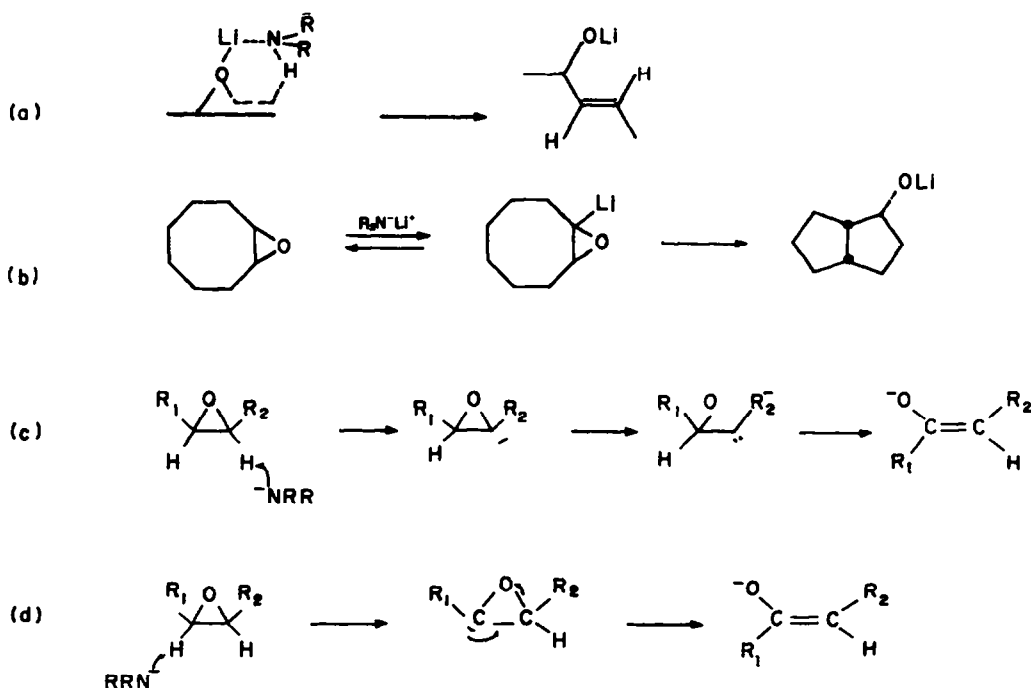


Fig. 1.

$\beta$ -élimination car l'intermédiaire cyclique coplanaire nécessaire à la *syn*-élimination est plus difficilement obtenu.

(5) Quand la réaction est lente on peut noter des réarrangements ultérieurs de l'alcool allylique initialement formé (obtention de cétones, d'alcools isomères).

(6) Il se forme généralement en quantité plus ou moins grande (selon la structure de la base) des produits de substitution nucléophile (aminoalcools).

L'intérêt synthétique indéniable de cette isomérisation pour la préparation d'alcools allyliques, est évidemment diminué lorsque la  $\beta$ -élimination n'intervient pas seule. Une étude détaillée de la littérature permet de se rendre compte que le cas est assez fréquent.<sup>3</sup>

Les deux premiers points permettent, en outre, de mettre en évidence le rôle important que joue le cation au cours de l'ouverture de l'époxyde

—soit en s'échangeant avec un hydrogène époxydique, première étape de l' $\alpha$ -élimination

—soit en contribuant par complexation avec l'oxygène époxydique à la formation de l'intermédiaire cyclique qui accélère la *syn*-élimination.

L'examen de la littérature permet de constater que le milieu réactionnel employé a toujours été peu polaire (hexane, benzène, éther). Or, dans de tels milieux, l'amidure de lithium existe probablement sous forme d'agrégats (hexane, benzène) ou de paires d'ions de contact (éther). Dans les hydrocarbures le lithium n'est solvato que par l'époxyde et peut donc jouer pleinement son rôle. C'est encore le cas dans l'éther, solvant peu polaire, et qui, bien qu'entrant en compétition avec l'époxyde pour complexer le lithium, n'empêche sûrement pas la solvato de celui-ci par l'oxygène époxydique et, en tout cas, n'empêche pas l'échange H-Li ainsi que le montrent les résultats de Crandall.

Cet état de fait doit pouvoir changer énormément, et avec lui les résultats, si on peut en quelque sorte "soustraire" le cation. Il existe un moyen simple d'y parvenir en opérant dans un solvant aprotique très polaire qui complexera le lithium, en prenant la place de l'époxyde ou de l'éther, et tendra à le séparer de l'anion. L'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) s'avère être un solvant de choix en raison de son nombre donneur très élevé<sup>6</sup> et de son écran de méthyles qui défavorise l'interaction entre le pôle positif et l'anion augmentant ainsi la réactivité de ce dernier.

Nous avons choisi pour étudier l'effet du solvant les réactions d'un certain nombre d'époxydes (rassemblés dans le Tableau 1) d'accès facile et conduisant à une proportion importante d' $\alpha$ -élimination ou de formation de cétones. Le cas de l'époxyde cyclohexane a été envisagé car il donne lieu à l'obtention de produit de substitution nucléophile en plus des réactions d'isomérisation habituelle.

#### RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons reproduit les expériences de la littérature et isolé les composés formés afin de pouvoir comparer les résultats ainsi obtenus avec ceux que fournit l'emploi d'un solvant polaire. Nous avons généralement trouvé une bonne concordance avec les résultats publiés. Toutefois, en opérant dans des conditions plus douces et en suivant la réaction par CPG il nous a été possible de déterminer plus exactement le temps nécessaire à la disparition complète de l'époxyde et de supprimer ainsi la formation de certains produits qui apparaissent ultérieurement.

Puisque l'emploi d'une base volumineuse rend la  $\beta$ -élimination plus difficile,<sup>3d</sup> nous nous sommes placés dans les conditions qui défavorisent le plus la formation d'alcools allyliques dans l'éther ou le benzène, l'effet de l'addition du solvant polaire s'il va dans le sens souhaité n'en étant que plus probant.

#### (1) Epoxydes saturés

L'examen des résultats obtenus avec les époxydes saturés (Tableau 1) permet de constater que dans tous les cas étudiés on a supprimé intégralement la réaction d' $\alpha$ -élimination et la formation de cétones en opérant dans l'HMPT.

On a également empêché la formation d'aminoalcool dans le cas de 1.

Sauf en ce qui concerne l'époxyde cyclooctane 3, les temps de réaction sont moins longs dans l'HMPT que dans l'éther ou le benzène—ou identiques.

Le ralentissement observé avec 3 peut s'interpréter comme suit. La complexation du cation par le solvant polaire ne favorise plus la *syn*-élimination qui nécessite pour son déroulement le passage par un intermédiaire cyclique dans lequel l'interaction lithium-anion d'une part et lithium-oxygène époxydique d'autre part, sert de force motrice.<sup>7</sup> Il est possible qu'en présence d'HMPT, qui éloigne l'anion du cation, l'ouverture de l'époxyde fasse intervenir le mécanisme *anti*, favorisé de façon générale ainsi que le prévoit le principe du moindre mouvement.<sup>8,9</sup> Toutefois, pour que cette élimination se déroule dans de bonnes conditions, il faut que les liaisons qui interviennent soient *trans*-coplanaires (l'angle dièdre H-C-C et C-C-X étant donc de 180°). Si on examine des modèles moléculaires, on se rend compte que dans le cas de l'époxyde cyclooctane les conformations favorables à l'*anti*-élimination sont soumises à des contraintes internes importantes. C'est ce qui peut expliquer sans doute son manque relatif de réactivité, quel que soit le mode d'élimination qu'on envisage, dans l'HMPT. Si l'on suppose qu'il s'agit encore de *syn*-élimination, le cation ne joue plus, ou beaucoup moins, son rôle et ce mode d'élimination n'est plus favorisé. Si c'est l'*anti*-élimination qui intervient, il n'existe pas dans ce cas de conformation très favorable à son déroulement. En fait, on ne peut choisir entre ces deux voies car on ne dispose pas de moyen—carbone deutérié sélectivement, ou formation de double liaison *trans* comme dans le cas des composés aliphatiques ou à cycle plus important<sup>10</sup>—pour trancher.

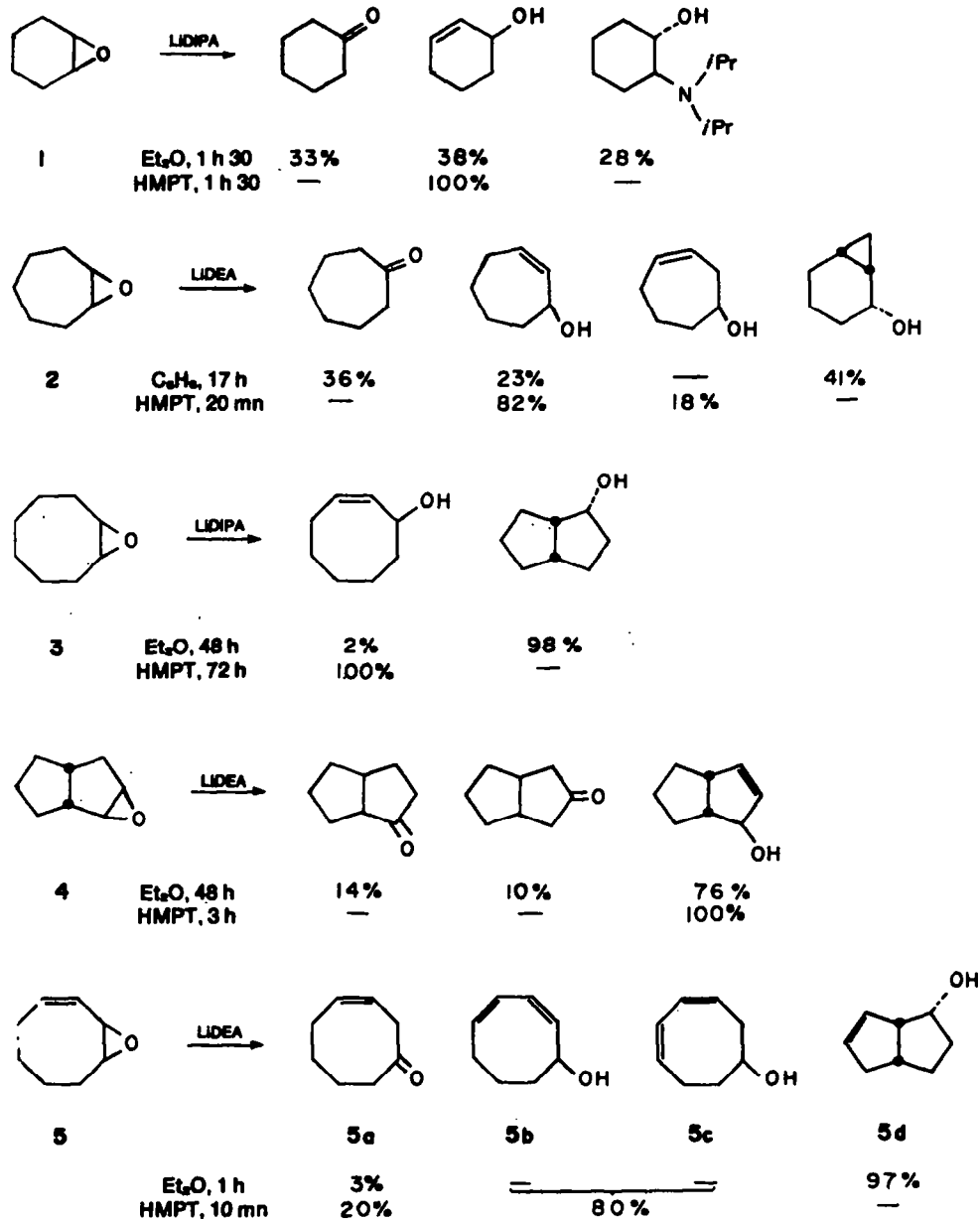
#### (2) Epoxyde $\alpha$ -éthylénique

L'utilisation de l'HMPT comme solvant au lieu de l'éther lors de l'isomérisation de 5 par LiDEA, nous a permis de constater que l'époxyde disparaît très rapidement (en 10 min à température ambiante au lieu de 1 h au reflux d'éther). Si l'hydrolyse est effectuée immédiatement on obtient trois produits:

—la cyclooctène-3 one (20%). Cette cétone est facilement identifiée par son temps de rétention en CPG et par la présence d'un doublet (correspondant à deux protons) à 3 ppm, caractéristique d'un groupe méthylène situé entre une double liaison et un groupe carbonyle.<sup>11</sup>

—un mélange de cyclooctadiène-2,4 ol et cyclooctadiène-3,5 ol (80%). Le second alcool est nettement prépondérant ainsi que le montre le spectre de RMN du mélange. Il est en effet très aisé de déterminer l'importance de chaque isomère grâce au signal que donne le proton en  $\alpha$  du groupe hydroxyle: entre 4.05 et 4.55 pour

Tableau 1.



LIDIPA = LIN(*i*Pr)<sub>2</sub>  
LIDEA = LINEt<sub>3</sub>

le premier et 3.55 et 4.00 pour le second (cf. Partie Expérimentale).

Si l'hydrolyse est effectuée après des temps de réaction plus longs ou si l'isomérisation est conduite à température plus élevée, on constate que la proportion de cétone augmente et que c'est finalement le seul produit obtenu. Nous avons du montrer que cette évolution est due à une isomérisation des alcools sous l'effet du milieu basique (cf. Annexe).

Ainsi, l'emploi d'HMPT modifie ici aussi complètement le comportement de l'époxyde: l' $\alpha$ -élimination est encore entièrement supprimée et remplacée par l'attaque de la base sur le carbone 8 (élimination-1,4) l'alcool

initialement obtenu s'isomérisant en cyclooctène-3 one et cyclooctadiène-3,5 ol.

Des prélèvements effectués rapidement après la fin de l'addition devraient montrer la présence en quantité importante de cyclooctène-3 one (ou de cyclooctène-2 one) si l'attaque du proton époxydique allylique intervenait encore de façon importante: il n'en est rien. Après quelques minutes de réaction, alors qu'une grande partie de l'époxyde a déjà disparu, il s'est formé moins de 5% de cétone par rapport au mélange de diols ainsi qu'on peut l'établir grâce à une courbe d'étalonnage tracée à partir de mélanges connus cétone-diols. Ceci signifie que le passage par une des deux voies généralement en-

visagées pour justifier la formation de cétones<sup>2a,2f</sup> (Figs. 1c et 1d) ne se produit pas lors de l'isomérisation de l'époxyde, ou alors très peu (<5%) et que la cycloocténone n'est pas un produit primaire.

#### CONCLUSION

Les résultats obtenus avec l'HMPT comme solvant au cours de l'ouverture des époxydes par les amidures de lithium permettent de conclure que l'emploi de ce solvant supprime la formation de produits d' $\alpha$ -élimination et de substitution nucléophile, ainsi que celle de cétones (lorsque celles-ci sont des produits primaires).

La suppression de réactions parasites à partir d'époxydes par emploi d'un solvant aprotique dipolaire s'avère générale.<sup>12-14</sup> Dans le cas présent, elle permet de n'obtenir que les alcools allyliques en élargissant, de ce fait, le domaine où cette transposition des époxydes présente un intérêt synthétique.

#### ANNEXE

On peut noter au cours de l'ouverture de **5** dans l'HMPT la formation de cyclooctène-3 one **5a**. Crandall a pu constater que cette cétone est également un des produits obtenus lors du réarrangement de l'époxy-5,6 cyclooctène par LiDEA dans l'éther.<sup>2b</sup> Cet auteur explique l'obtention du composé carbonylé par migration thermique-1,5 à partir des diénols **5b** et **5c**.

Par ailleurs, Crandall a également montré que des alcools allyliques initialement formés par isomérisation basique peuvent se transposer par arrachement du proton en  $\alpha$  de l'hydroxyle et conduire à la formation de cétone.<sup>2d</sup>

Alors que la formation de cyclooctène-3 one est lente dans l'éther<sup>2b</sup> nous avons pu noter la présence de 20% de ce composé carbonylé lors de l'isomérisation de **5** dans l'HMPT (35°-10 mn). Ceci semble indiquer que la base joue un rôle dans cette isomérisation puisque l'addition de solvant polaire rend l'anion plus réactif.

Afin de déterminer si la transposition en cétone est d'origine thermique, comme le pense Crandall, ou non, nous avons été amenés à synthétiser les deux diols **5b** et **5c** et à étudier leur comportement dans les conditions habituelles d'ouverture des époxydes.

1—Lorsqu'on place le cyclooctadiène-2,4 ol **5b** à 16° dans le benzène, en présence de *N*-lithioéthylènediamine, on note un taux de transformation de 80% de **5b** en cyclooctène-3 one **5a** au bout de cinq heures et demie.

Un échantillon d'alcool placé dans les mêmes conditions mais sans amidure et pendant 8 h ne donne lieu à aucune isomérisation notable. On a donc bien affaire à un réarrangement basique. L'oxydation par le bioxyde de manganèse de **5b** suivie de la réduction par LAD de la cyclooctadiène-2,4-one obtenue conduit à l'alcool monodeutérié à 96,5%. Cet alcool soumis au traitement basique fournit la cyclooctène-3 one qui présente un pourcentage de monodeutérioration de 97,8%. On note un effet isotopique important sur la vitesse d'obtention de **5a**. L'analyse du spectre de RMN de ce produit montre que le deutérium est porté par le carbone 5. Ces divers résultats permettent d'affirmer qu'on se trouve en présence d'une isomérisation basique intramoléculaire.

2—Si on place l'alcool **5c** dans les conditions d'isomérisation de **5b**, en opérant à 35° cette fois, on observe la formation de 30% de cycloocténone après 3 h de réaction. En hydrolysant le mélange réactionnel avant la fin de l'isomérisation, il est possible de noter par RMN la présence d'une faible quantité de **5b**.

Ces divers résultats nous permettent de proposer le schéma représenté Fig. 2 sur l'évolution entre **5b**, **5c** et **5a** (sous forme de sels de lithium) car on peut raisonnablement supposer une migration d'hydrogène du même type (intramoléculaire) lors du passage de **5b** à la forme énolique de **5a** ou à **5c**. Notons que l'alcool **5c** peut à son tour conduire à un autre complexe activé; mais ce dernier redonne **5c** par stabilisation.

Etant donné que par isomérisation de **5b** nous n'obtenons à 16° dans le benzène que la cétone **5a**, la formation de ce produit est cinétiquement contrôlée dans ces conditions. On peut ajouter qu'il s'agit également du produit thermodynamiquement le plus stable puisque l'isomérisation de **5c** ne conduit qu'à cette même cétone. Sur le plan pratique ce réarrangement en cétone (sous l'action de la base) des alcools initialement formés constitue le meilleur moyen d'obtention de la cyclooctène-3 one, en raison de la rapidité de la réaction et du très bon rendement obtenu (méthode supérieure à l'ouverture de **5** par l'iodure de magnésium).<sup>15</sup>

#### PARTIE EXPERIMENTALE

*Généralités.* Les spectres IR ont été enregistrés à partir des produits purs sur appareil Perkin-Elmer 237. Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) préparatives ont été effectuées sur Varian Aerograph 705, les analytiques sur Aerograph 600 D. Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 (et HA 100 pour les composés deutériés) le produit étant dissous

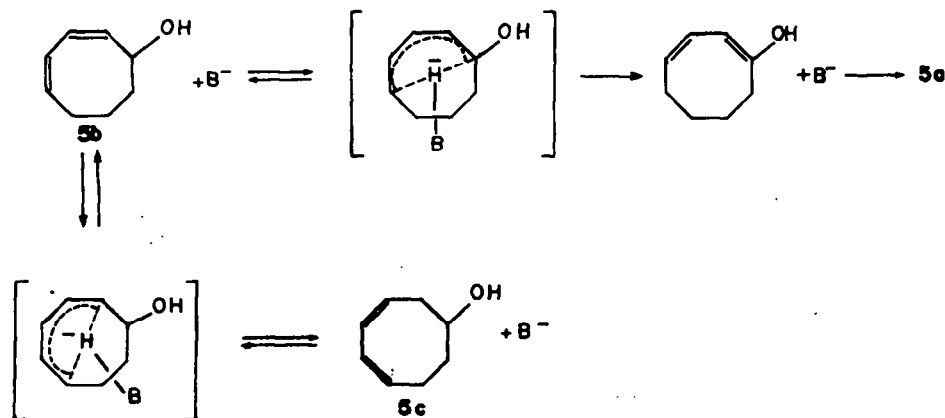


Fig. 2.

dans  $\text{CCl}_4$  et le tétraméthylsilane servant de référence. Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil AEIM59. L'HMPT est distillé sur  $\text{CaH}_2$  et utilisé immédiatement.

Les alcènes sont commerciaux sauf le bicyclo[3.3.0]octène-2 obtenu par isomérisation du cyclooctadiène-1,3 selon Stapp et Kleinschmidt.<sup>16</sup>

Nous avons utilisé la méthode de Crandall *et al.*<sup>17</sup> pour préparer les époxydes. L'action de l'acide peracétique sur le bicyclo[3.3.0]octène-2 conduit à l'obtention d'un mélange d'époxydes *endo* et *exo* dans le rapport 13/87.<sup>18</sup> Le dernier isomère est obtenu pur par CPG (TCEP 1 m 50, 20%, 110°).

#### Préparation des bases

Les amines sont distillées et conservées sur potasse.

**N-Lithioéthylènediamine (LiEDA) dans le benzène.** Nous avons utilisé la méthode de Beumel et Harris<sup>19</sup> légèrement modifiée. On lave sous atmosphère inerte 5 g de dispersion de lithium à 30–40% dans l'huile. Le lithium est ensuite placé dans un ballon à trois cols de 500 ml contenant 200 ml de benzène agité magnétiquement, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome à pression compensée et d'un système permettant de suivre un dégagement gazeux. Le haut du réfrigérant est relié à un système permettant de faire le vide ou d'introduire un gaz inerte. On ajoute alors en 30 min 18 g d'éthylènediamine. On porte au reflux et suit le dégagement gazeux. Celui-ci cesse au bout de 3 h environ. Le lithium a disparu et le ballon contient la base désirée en partie précipitée (poudre blanche).

**N-Lithiodiéthylamine dans l'éther (LiDEA).** A une solution commerciale de butyllithium dans l'hexane, diluée avec un volume égal d'éther anhydre et refroidie dans la glace, on ajoute en quantité stoechiométrique l'amine dissoute dans de l'éther anhydre. On opère sous atmosphère inerte. Après addition on laisse revenir à température ambiante. La N-lithiodiisopropylamine (LiDIPA) et la N-lithioéthylènediamine, peuvent également être obtenues de cette façon.

#### Isomérisation des époxydes

**Procédé général.** Dans un ballon à trois cols muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une arrivée d'azote on ajoute à 2,5 équivalents d'amidure précédemment préparé dans l'éther (ou le benzène) un équivalent d'époxyde dissous dans un peu de même solvant. On agite magnétiquement. On suit l'évolution de la réaction par CPG et hydrolyse quand l'époxyde a disparu, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave les phases organiques réunies successivement par de l'acide chlorhydrique N, une solution saturée de bicarbonate de sodium, de l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant et purifie les produits obtenus par distillation ou CPG.

Quand on désire opérer dans l'HMPT seul il suffit, après addition de ce solvant (exothermique), de distiller l'éther et l'hexane avant d'introduire l'époxyde. L'hydrolyse est effectuée avec un grand excès d'eau saturée de chlorure d'ammonium.

**Milieu non polaire.** Nous avons d'abord reproduit les expériences de la littérature dans les mêmes conditions afin de repérer les produits provenant de l' $\alpha$ -élimination et les cétones: 1,<sup>24</sup> 2,<sup>24</sup> 3,<sup>26</sup> 4,<sup>26</sup> 5.<sup>26</sup> Les résultats obtenus sont analogues.

On peut toutefois supprimer pratiquement totalement la formation de cycloheptadiène mentionnée dans le cas de 2 en opérant à 60° (et non au reflux de benzène) pendant 17 h (au lieu de 48 h).

La transposition de 1 g (0.008 mole) d'époxy-3,4 cyclooctène 5 est terminée au bout de 1 h de reflux dans l'éther. On obtient 97–98% de bicyclo[3.3.0]octène-7 *ol*-2 *endo* et 2–3% de cyclooctène-3 *one*. La transposition effectuée dans le benzène est achevée au bout d'une heure à 50°C et conduit au même résultat avec un rendement à peu près quantitatif. Avec LiEDA on obtient 67% d'alcool bicyclique et 33% de mélange de cyclooctène-3 *one* 5a, de cyclooctadiène-2,4 *ol* 5b et cyclooctadiène-3,5 *ol* 5c.

#### Milieu polaire

**Epoxycyclohexane 1.** L'addition de deux moles d'HMPT par mole de base à la solution étherée d'amidure supprime entièrement la formation de cétone. La durée de la réaction est la même

(1.5 h). Dans l'HMPT en grand excès (6 moles par mole d'amidure) l'isomérisation nécessite 10 h pour être complète.

**Epoxycycloheptane 2.** L'isomérisation dans l'HMPT est rapide (20 min) et conduit à l'obtention de cycloheptène-2 *ol* et d'un autre produit dans le rapport 82/18. On les sépare sur Carbowax (10%, 1.5 m, 90°). Les caractéristiques spectrales du second produit permettent d'affirmer qu'il s'agit du cycloheptène-3 *ol*.<sup>17</sup>

**Epoxycyclooctane 3.** L'isomérisation dans l'HMPT par l'amidure préparé à partir du butyllithium est très lente (72 h) et conduit à la formation de cyclooctène-2 *ol* uniquement.

**Epoxy-2,3 *exo* bicyclo[3.3.0]octane 4.** Dans l'HMPT, la transposition est terminée en 3 h à 45°. Un essai sur 5 g permet d'obtenir le bicyclo[3.3.0]octène-3 *ol*-2 *exo* avec un rendement de 70% après distillation ( $E_{b10} = 98^\circ$ ).

**Epoxy-3,4 cyclooctène 5.** L'isomérisation par LiEDA ou LiEDA (préparés dans l'éther) avec l'HMPT comme solvant est terminée au bout de 10 min à température ambiante. Lorsque l'hydrolyse (grand excès d'eau) est effectuée immédiatement on obtient 5a (20%) et un mélange de 5b et 5c (80%). Si l'hydrolyse est effectuée 1 h après la disparition de l'époxyde on observe la présence de 5c (70%) et de cétone (30%).

#### Synthèse des cyclooctadiénols

**Cyclooctadiène-2,4 5b.** Il a été obtenu selon la méthode de Cope *et al.*<sup>21</sup> et n'a pas été distillé; il présente une pureté supérieure à 95%. Ses caractéristiques spectrales sont les suivantes: IR— $\nu(\text{OH})$  3340;  $\nu(\text{C-H})$  3010;  $\nu(\text{C=C})$  1645, 1630; bande caractéristique à 1165, 1050, 1005, 985, 810, 785, 695, 680. RMN— $\delta$  1.1–2.5 (6H, m); 3.9 (H, s, OH); 4.05–4.55 (H, m, CHO); 5.25–6.0 (4H, m,  $\text{C}=\text{C}$ ).

lentement en cyclooctène-3 *one* à température ambiante (35% au bout de huit mois).

**Cyclooctadiène-3,5 *ol* 5c.** Il constitue le produit prépondérant (=85%) de la transposition de l'époxy-5,6 cyclooctène.<sup>22</sup> On obtient en outre de la cyclooctène-3 *one* 5a et du cyclooctadiène-2,4 *ol* 5b. Après oxydation de 5b par  $\text{MnO}_2$  (*vide infra*) on peut séparer par distillation 5a et la cyclooctadiènone formée du cyclooctadiène-3,5 *ol*. Une expérience effectuée sur 20 g d'époxyde permet d'obtenir 10.8 g de 5c. Il présente les caractéristiques suivantes: IR— $\nu(\text{OH})$  3350;  $\nu(\text{C-H})$  3020;  $\nu(\text{C=C})$  1645, 1620; bandes caractéristiques à 1065, 945, 890, 820, 805, 770, 750, 695, 675. RMN— $\delta$  1.2–2.5 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3.2 (1H, s, OH); 3.55–4.0 (1H, quint, CHO); 5.3–6.1 (4H, m,  $\text{C}=\text{C}$ ).

L'alcool est stable à température ambiante pendant de longues périodes.

**Cyclooctadiène-2,4 *ol* (D-1).** On agite à température ambiante un mélange de 35 g de bioxyde de manganèse activé, 250 ml de pentane et 7.25 g d'alcool.<sup>22</sup> Après disparition de l'alcool (2 h) on filtre, épuise à l'éther, élimine les solvants et distille. On obtient 5.7 g (78%) de cyclooctadiène-2,4 *one* pure.<sup>13</sup> On introduit dans un ballon à trois cols équipé, 280 mg de LAD dans 50 ml d'éther anhydre. On ajoute rapidement 1.7 g de cétone dissoute dans quelques millilitres d'éther. On porte au reflux pendant 2 h, hydrolyse et effectue les travaux habituels. On obtient 1.4 g (83%) d'alcool deutérié. IR— $\nu(\text{OH})$  3330;  $\nu(\text{C-H})$  3010;  $\nu(\text{C-D})$  2190, 2160, 2130;  $\nu(\text{C=C})$  1635, 1625; 1185, 1090, 1055, 940, 890, 815, 790, 770, 685, 670. RMN— $\delta$  1.15–2.6 (6H, m); 3.9 (H, s, OH); 5.35–6.0 (4H, m,  $\text{C}=\text{C}$ ).

Analyse du deutérium— $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ : 3.5%;  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{DO}$ : 96.5%  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{D}_2\text{O}$  < 0.2%.

#### Isomérisation des diénols en milieu basique (par LiEDA)

**Isomérisation de 5b.** On place à 16°C un ballon à trois cols contenant, sous atmosphère inerte, 50 ml de benzène, 0.05 équivalent de LiEDA et 0.63 g (0.005 mole) d'alcool. On place en parallèle 0.005 mole d'alcool dans 50 ml de benzène. Des parallèles successifs permettent de suivre l'évolution de la réaction. L'alcool mis en présence d'amidure s'est isomérisé en grande partie en 5a (80%) après 5.5 h. L'essai à blanc ne montre aucune évolution au bout de 8 h. Lors d'un essai effectué à 33° on constate que l'alcool disparaît entièrement après 6.5 h de réaction en présence d'amidure.

**Isomérisation du cyclooctadiène-2,4 ol (D-1).** L'alcool placé en présence de LiEDA à 33° réagit lentement. L'isomérisation n'est complète qu'au bout de plusieurs jours. Après hydrolyse et traitement habituel, on purifie la cétone obtenue par CPG (DEGS 20%, 0.3 m, 105°). IR— $\nu(\text{C-H})$  3030;  $\nu(\text{C-D})$  2180;  $\nu(\text{C=O})$  1700;  $\nu(\text{C=C})$  1660;  $\nu(\text{C-H})$  700. RMN [100 MHz]— $\delta$  1.4-1.9 (4H, m); 1.9-2.2 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{-CHD-CH}_2$ ); 2.25-2.45 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ ); 3 (2H, d,  $J = 8$  Hz,  $=\text{CH-CH}_2\text{-CO-}$ ); 5.3-5.8 (2H, m,  $=\text{C-}$ ). Par rapport à la cétone non deutérée, le massif situé

entre 1.9 et 2.2 ppm est le seul à diminuer d'importance. Analyse du deutérium— $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ : 2.2%;  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{DO}$ : 97.8%;  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{D}_2\text{O} < 0.2\%$ .

**Isomérisation de 5c.** On opère de la même façon que pour l'alcool précédent. Seule la température diffère (35°). On note l'obtention d'à peu près 30% de cyclooctène-3 one après 3 h de réaction. Un prélèvement effectué à ce moment de la moitié du mélange réactionnel (25 ml), hydrolysé et traité comme d'habitude, montre en RMN, après évaporation du solvant, la présence de quelques pour cent de cyclooctadiène-2,4 ol.

#### Méthode d'obtention de la cyclooctène-3 one 3a

On ajoute goutte à goutte 20 g d'époxyde 5 à une solution de LiEDA dans 300 ml d'HMPT. On maintient la température à 60° environ et suit l'évolution par CPG. Lorsque le produit final est seul présent on refroidit, hydrolyse dans une grande quantité d'eau glacée, extrait à l'éther soigneusement, neutralise la phase étherée à l'aide d'acide chlorhydrique 2N, puis lave à l'eau. On sèche, évapore le solvant et distille. On recueille 17 g (84%) de cétone ( $E_b = 67^\circ$ ).

#### REFERENCES

- <sup>1a</sup>A. C. Cope, H. H. Lee et H. E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2849 (1958); <sup>b</sup>A. C. Cope, M. Brown et H. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2856 (1958); <sup>c</sup>A. C. Cope, G. A. Berchtold, P. E. Peterson et S. H. Sharman, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 6370 (1960); <sup>d</sup>A. C. Cope et J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3125 (1965).
- <sup>2a</sup>J. K. Crandall et L. H. Chang, *J. Org. Chem.* **32**, 435 (1967); <sup>b</sup>J. K. Crandall et L. H. Chang, *J. Org. Chem.* **32**, 532 (1967); <sup>c</sup>J. K. Crandall et H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4526, 4527 (1967); <sup>d</sup>J. K. Crandall et L. H. C. Lin, *J. Org. Chem.* **33**, 2375 (1968); <sup>e</sup>J. K. Crandall, L. C. Crawley, D. B. Banks et L. C. Lin, *J. Org. Chem.* **36**, 510 (1971).
- <sup>3a</sup>B. Rickborn et R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **34**, 3583 (1969); <sup>b</sup>R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2064 (1970); <sup>c</sup>R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **36**, 1365 (1971); <sup>d</sup>C. L. Kisel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 2060 (1972); <sup>e</sup>R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 3919 (1972); <sup>f</sup>R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 4250 (1972).
- <sup>4</sup>J. Sicher, *Angew. Chem., Intern. Edit.* **11**, 200 (1972).
- <sup>5</sup>H. Molines, J. M. Normant et C. Wakselman, *Tetrahedron Letters* 951 (1974).
- <sup>6</sup>M. Swarc, *Ions and ions pairs in Organic Reactions*, p. 5 et suivantes. Wiley Interscience, New York (1972).
- <sup>7</sup>J. Zavada et J. Svoboda, *Tetrahedron Letters* 23 (1972).
- <sup>8</sup>J. Hine, *J. Org. Chem.* **31**, 1236 (1966).
- <sup>9</sup>O. S. Tee, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7144 (1969).
- <sup>10</sup>M. Pankova, M. Svoboda et J. Zavada, *Tetrahedron Letters* 2465 (1972).
- <sup>11</sup>S. Moon et C. R. Ganz, *J. Org. Chem.* **35**, 1241 (1970).
- <sup>12</sup>M. Apparu et M. Barrelle, *Tetrahedron*, sous presse.
- <sup>13</sup>M. Apparu et M. Barrelle, *Tetrahedron*, sous presse.
- <sup>14</sup>M. Apparu et M. Barrelle, Résultats non publiés—L'action de LiEDA sur le diépoxy-1,2,3,4 cyclooctane dans le benzène conduit à l'obtention de bicyclo[3.3.0]octène-3 one (8.5%) et d'oxa-9 bicyclo[4.2.1]nonanone-7 (91.5%). Le premier composé fait intervenir au cours de sa formation une étape d' $\alpha$ -élimination et n'est plus obtenu si on opère dans l'HMPT.
- <sup>15</sup>N. Heap, G. E. Green et G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. C*, 160 (1969).
- <sup>16</sup>P. R. Stapp et R. F. Kleinachmidt, *J. Org. Chem.* **30**, 3006 (1965).
- <sup>17</sup>J. K. Crandall, D. B. Banks, R. A. Colyer, R. J. Watkins et J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* **33**, 423 (1968).
- <sup>18</sup>A. C. Cope, S. Moon et C. H. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4850 (1962).
- <sup>19</sup>O. F. Beumel, Jr. et R. F. Harris, *J. Org. Chem.* **30**, 814 (1965).
- <sup>20</sup>J. K. Whitesell et P. D. White, *Synthesis* 602 (1975).
- <sup>21</sup>A. C. Cope, S. Moon, G. H. Park et G. L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4865 (1962).
- <sup>22</sup>R. M. Evans, *Quart. Rev.* **13**, 61 (1959).