

REACTIVITE DES EPOXYDES—III¹

METHODES DE SYNTHESE D'HYDROXYALKYL-1 VINYL-2 CYCLOPROPANES: REACTIONS D'EPOXYDES γ,δ -ETHYLENIQUES AVEC LES AMIDURES DE LITHIUM DANS L'HMPT

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—From the study of the reactivity of γ,δ -ethylenic epoxides in the presence of lithium amides in non polar medium (ether, hexane, benzene) the normal behaviour of these compounds is found (β -elimination). In HMPT as a solvent, a total change of reactivity is possible; γ -elimination takes place and leads to the formation of 1-hydroxyalkyl-2-vinyl cyclopropanes in high yield. Nevertheless this cyclization needs a favourable epoxide configuration to be attained, otherwise β -elimination is still observed.

INTRODUCTION

Au cours de l'étude de l'effet de solvant sur l'ouverture des époxydes par les amidures de lithium, nous avons pu constater avec l'époxy-3,4 cyclooctène, que l'attaque de l'hydrogène époxydique (α -élimination) ne se produisait plus en opérant dans l'HMPT, mais que la base arrachait un hydrogène allylique en 8 (élimination -1.4).¹

Par ailleurs, l'étude effectuée par Crandall, en milieu non polaire, sur deux époxydes γ,δ -éthyléniques, l'époxy-5,6 hexène 1 et l'époxy-5,6 cyclooctène 3 permet de constater que 1 donne lieu à l' α -élimination et à la substitution nucléophile et 3 à la β -élimination (la base n'arrache donc pas d'hydrogène en position allylique).^{2,3}

Nous nous sommes alors demandé si l'emploi d'HMPT changerait la réactivité des époxydes γ,δ -éthyléniques et permettrait à la γ -élimination de se dérouler (attaque de la base sur un hydrogène allylique et ouverture de l'époxyde par l'anion obtenu) conduisant à la formation de vinylcyclopropanols qui peuvent être d'utiles intermédiaires de synthèse.

Nous avons ainsi été amenés à étudier un certain nombre d'époxydes γ -insaturés (Fig. 1) choisis en raison de caractéristiques structurales pouvant présenter un effet sur le déroulement de l'isomérisation en milieu polaire.

Nous avons étendu cette étude au cas d'époxydes dans lesquels l'insaturation est une triple liaison⁴ ou un phényle. Ce dernier cas sera seul détaillé ici.

Ainsi, nous avons considéré le cas des époxydes méthyléniques 1, 4, 8 dont la réactivité est faible en milieu non polaire.^{2,5,6} Dans le même milieu, 2 présente par contre deux méthyles très réactifs en α du groupe

époxyde.⁷ L'étude des produits obtenus à partir de 5, 6 et 7 doit pouvoir permettre de déterminer l'influence de la stéréochimie sur la réactivité.

Le comportement de ces époxydes a été également étudié en milieu non polaire (éther-hexane)—ce qui n'avait pas été décrit antérieurement sauf pour 3.

RESULTATS

En milieu non polaire

Les résultats obtenus dans le milieu réactionnel éther-hexane ont été rassemblés sur le Tableau 1.

La détermination de la structure des différents composés soit par comparaison avec les données de la littérature (3a, 3b, 3c, 6a)^{1,8} soit par leurs caractéristiques spectrales (4a, 6b, 6c, 6d) ne pose pas de problèmes particuliers. Les composés 5a et 5b n'ont pu être séparés mais les caractéristiques spectrales de leur mélange permettent de déterminer leur structure. Ce sont des alcools allyliques (l'hydrogène en α de l'hydroxyle ne fournit qu'un signal à 4.2 ppm); le nombre des protons éthyléniques est compris entre 4 et 5; on note la présence d'un doublet à 1.75 ppm ($J = 5$ Hz); en IR on trouve deux

bands à 905 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}_2$) et 970 cm^{-1} ($\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$).

En milieu polaire

Les résultats obtenus ont été rassemblés sur le Tableau 2.

L'hydrogénation du mélange de 1b et 1c—dont les caractéristiques spectrales correspondent à celles de la littérature⁹—fournit les deux éthylcyclopropylcarbinols

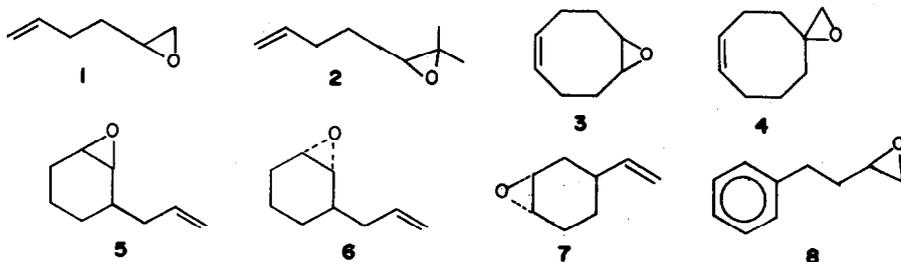
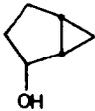
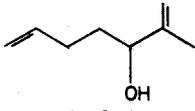
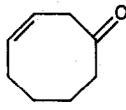
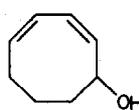
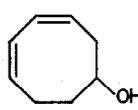
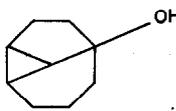
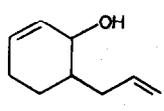
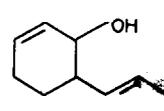
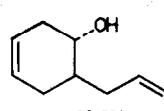
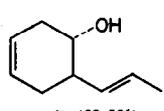
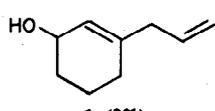
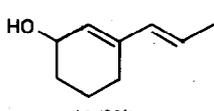


Fig. 1.

Tableau 1.

Cond.		Produits formés				
1	72h Eb		+ aminoalcool ^a			
		1a				
2	2h Eb		+ 2b + 2c			
		2a (97%)	3%			
3	4h 20°					
		3a	3b	3c		
4	96h Eb		+ aminoalcool ^a			
		4a (20%)				
5	48h Eb			+ aminoalcool		
		5a	5b			
		25%				
6	24h Eb					6e (3%)
		6a (39.5%)	6b (52.5%)	6c (2%)	6d (3%)	
8	72h ^c	aminoalcool ^a				

^aL'attaque de l'ion amidure se produit sur le méthylène terminal.

^bLe cyclooctadiène-2,5 ol initialement formé s'isomérisé en 3b et 3c qui conduisent à leur tour à 3a.¹³

^cDans le benzène à 70°.

cis et *trans* parfaitement séparés en CPG ce qui permet de déterminer le pourcentage de chaque isomère par comparaison avec des échantillons authentiques de chaque alcool.¹⁰

Dans le cas de 2, la détermination du couplage entre les hydrogènes portés par les carbones substitués du cycle permet de conclure que la forme cyclopropanique *trans* 2b est très prépondérante (95% environ). La forme *cis* est mise en évidence par la présence de signaux à 1.25 ppm (méthyles).¹¹ Les caractéristiques spectrales de 2d permettent de conclure que ce produit est le méthyl-2 heptadiène-3,5-ol-2. L'emploi de Eu(dpm)₃ et des expériences de double irradiation sur le méthyle en position 7 ont permis de montrer que la stéréochimie autour de chaque double liaison est *trans*.

Le composé 3d a déjà été décrit par ailleurs.⁸

Si la présence de signaux à partir de 0.86 ppm indique que 6e est un composé cyclopropanique¹² et celle à 4 ppm du signal du proton situé en α de l'hydroxyle que ce groupe est en position *exo*,¹³ la détermination de la position du groupe vinylo n'a pu être obtenue.

L'ozonolyse de 6e suivie de l'oxydation de l'aldéhyde obtenu a conduit à l'acide alcool. Mais le signal du proton cyclopropanique adjacent au carbonyle est complexe et il ne nous a pas été possible de conclure.

Les caractéristiques spectrales de 7a et 7b montrent que ce sont les éthylidène-4 cyclohexène-2 ols. La RMN permet de déterminer le pourcentage de chaque isomère. Dauben et Ritscher¹⁴ ont pu montrer que dans les spectres des deux éthylidène-3 cyclooctènes (Fig. 2) le proton H_B est rencontré à champ plus faible que H_A et H_C: 6.27 (isomère *cis*) et 6.03 (isomère *trans*) avec J = 12 Hz. Le spectre du mélange 7a + 7b comporte deux doublets centrés sur 6.35 et 5.95 ppm (J = 10 Hz) dont l'intensité

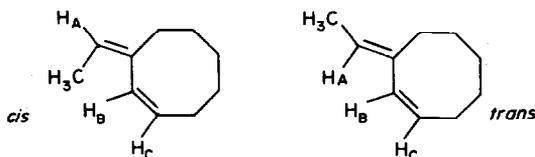
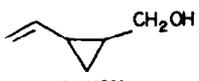
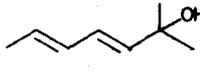
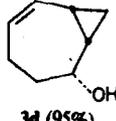
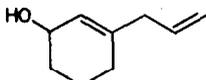
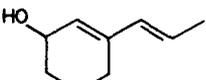
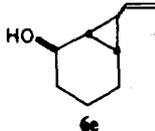
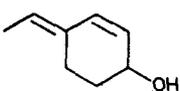
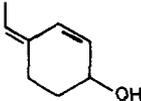
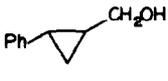
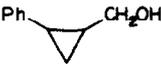


Fig. 2.

Tableau 2.

Cond.		Produits formés		
1	15 mn 30°	 1b (37%)	 1c (63%)	
2	1 hr t° amb	 2b (90.5%)	 2c (4.5%)	 2d (5%)
3	15 mn 35°	 3d (95%)	+ 3a (5%)	
4	3 hr t° amb			
5	40 mn 35°	5a + 5b 9%	 5c = 6c (10%)	 5d = 6d (81%)
6	40 mn 35°	 6e		
7	30 mn t° amb	 7a (65%)	 7b (35%)	
8	30 mn t° amb	 8a (94%)	 8b (6%)	

totale représente un proton. Le rapport de l'intensité des doublets est par ailleurs de 1/2.

La RMN permet également de montrer que 8 conduit à un mélange de forme *cis* et *trans* (cette dernière étant prépondérante): les déplacements chimiques des hydrogènes en α de l'hydroxyle ne sont en effet pas les mêmes.¹⁵

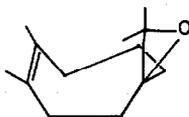
DISCUSSION

Milieu non polaire

L'examen des résultats en milieu non polaire montre qu'on a obtenu les produits normalement attendus (alcools allyliques provenant de β -élimination, alcools d'insertion provenant d' α -élimination, aminoalcools résultant de substitution nucléophile): les époxydes γ,δ -éthyléniques se comportent donc comme les époxydes saturés étudiés dans la littérature.¹

La réactivité des époxydes méthyléniques (1, 4, 8) est faible et on n'observe pas de réaction de β -élimination: celle-ci est remplacée par l' α -élimination, quand cette dernière est possible, ou la substitution nucléophile. En particulier, l'obtention du tricyclo[3.3.1.0^{4,9}]nonanol-1 se justifie parfaitement par insertion dans la double liaison de 4 du carbénoïde initialement formé par échange H-Li sur le méthylène époxydique. C'est à notre connaissance, le seul autre exemple d'insertion de carbénoïde sur un système insaturé lors de l'ouverture d'époxydes par les amidures de lithium, le premier étant 1.² Mais bien que le système soit plus rigide que pour l'époxyde aliphatique, on peut facilement trouver une conformation favorable et dans laquelle le méthylène et la double liaison sont suffisamment proches pour qu'il puisse y avoir insertion.

Les résultats obtenus avec 2 et 5 confirment pleinement les conclusions de Rickborn:¹⁶ c'est un hydrogène



de carbone primaire ou capable de prendre une position favorable à la *syn*-élimination qui réagit. Cependant, avec 5 la coplanarité nécessaire entraîne une gêne plus importante du groupe allyle et une éclipse partielle des liaisons C-H qui défavorisent la réaction. Celle-ci est effectivement très lente.

Dans le cas de 6 on note un point intéressant. L'attaque d'un hydrogène secondaire est certes encore très prépondérante (92%) et se manifeste par l'obtention de 6a et 6b, mais on note la présence d'une quantité non négligeable d'alcools provenant de l'abstraction du proton du carbone tertiaire 3 (5%). Le rapport vitesse d'arrachement d'hydrogène 2^{aire}/vitesse d'arrachement d'hydrogène 3^{aire} n'est plus supérieur à 100 comme l'a constaté Rickborn¹⁶ mais inférieur à 20. L'examen des deux conformations les plus stables de la molécule de départ peut permettre d'apporter une interprétation (Fig. 3a et b). Si on considère la conformation dans laquelle le groupe allyle est en position *pseudo*-axiale (b) favorable à l'arrachement d'un hydrogène du carbone 6, on constate que pour que la coplanarité O-C₁-C₆-H₆ soit atteinte, il faut tordre la molécule ce qui a pour effet

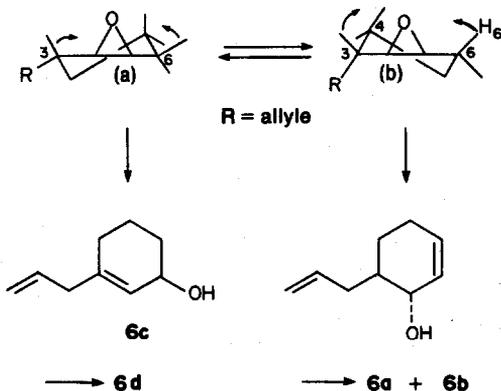


Fig. 3.

d'éclipser les liaisons autour des carbones 3 et 4 initialement parfaitement décalées et défavorise de ce fait la réaction (les flèches indiquent le sens du déplacement des liaisons). Si maintenant on examine le cas où le groupe allyle est en position *pseudo*-équatoriale (a), l'hydrogène porté par le carbone tertiaire 3 est alors celui qui doit être arraché, mais la coplanarité nécessaire implique ici encore des tensions dans la molécule avec éclipse cette fois des hydrogènes des carbones 5 et 6. Ces tensions n'étant pas plus importantes que précédemment la réaction selon cette voie a lieu en partie. On observe ainsi pour la première fois la participation au cours de l'élimination d'un hydrogène tertiaire non activé. Ainsi, si des gênes d'origine stérique (comme dans le cas de 5) ralentissent la réaction, on aboutit à un résultat très différent de celui obtenu par Rickborn¹⁷ avec les phényl-3 époxycyclohexane *cis* et *trans*: l'époxyde *trans* réagit beaucoup plus vite que le *cis* et seul l'hydrogène porté par le carbone tertiaire est arraché; l'activation apportée par le groupe phényle est la cause de ce comportement.

On peut enfin constater qu'avec 6 les produits récupérés ne sont pas les alcools allyliques initialement formés mais qu'une isomérisation ultérieure conduit à 6a et 6b. Les raisons de cette isomérisation, totale ici en raison de la lenteur de la transposition de l'époxyde, n'apparaissent pas clairement.

Milieu polaire

L'examen du Tableau 2 permet de se rendre compte immédiatement que les résultats obtenus dans l'HMPT sont très différents de ceux obtenus en milieu non polaire.

Sauf avec 5 et 7, il s'est formé exclusivement ou de façon très prépondérante des composés cyclopropaniques. L'arrachement par l'ion amidure (activé en raison de la complexation du cation par le solvant) d'un hydrogène allylique conduit donc facilement à la γ -élimination avec les époxydes non cycliques et les composés 3, 4, 6 qui peuvent prendre des conformations favorables à son déroulement. Les travaux effectués sur l'élimination-1,3 montrent, en effet, qu'il s'agit d'un processus E₁CB et que l'attaque intramoléculaire par le carbanion implique une inversion de configuration pour le carbone qui porte le groupe partant.¹⁸⁻²⁰

On se rend compte, quand on examine les modèles moléculaires, que dans le cas de 5 l'inversion du carbone époxydique ne peut se faire qu'au prix d'une déformation qui coûte beaucoup d'énergie. La réaction qui se déroule alors est la β -élimination. Une autre constatation s'impose sur le comportement de ce composé: alors que dans l'éther c'est un hydrogène du carbone 6 (2^{aire}) qui est arraché, dans l'HMPT c'est essentiellement celui porté par le carbone 3 qui réagit (91%). La présence du substituant permet d'affirmer que la *syn*-élimination a été remplacée par l'*anti*-élimination en passant de l'éther à l'HMPT. L'attaque de l'hydrogène tertiaire correspond d'ailleurs à la conformation la plus stable (le groupe allyle est en position équatoriale), la coplanarité H₃-C₃-C₂-O étant parfaitement atteinte (Fig. 4a). Lorsque le substituant est en position axiale (b) c'est un hydrogène de C₆ qui est en position favorable pour donner l'*anti*-élimination. Mais, à cause de la structure *cis* de l'époxyde, la gêne allyle-oxygène est alors importante et cette conformation se trouve défavorisée (9% des produits—5a et 5b). L'obtention de ces deux derniers produits par *syn*-élimination nous semble ici peu probable car elle implique une conformation très défavorisée (l'équivalent de la forme bateau). Ces résultats sont en accord avec la littérature: de façon générale, les réactions d'élimination-1,2 dans le cas des dérivés cyclohexaniques s'opèrent selon le mode *anti*.²⁰ Le cycle à six carbones semble

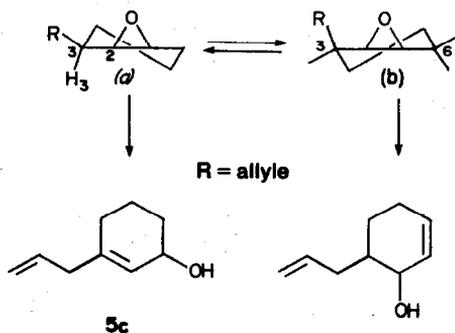


Fig. 4.

même être un cas particulier ainsi que l'a montré Coke^{21,22} (lors d'études sur l'élimination de type Hofmann toutefois): il conduit à l'obtention de composé résultant de *syn*-élimination en proportion bien moindre que les autres cycles. Si l'isomérisation de **5** dans l'éther se déroulait, et avec difficulté, selon le mode *syn* à cause de la présence de l'amidure de lithium peu dissocié, dans l'HMPT qui complexe le cation, le cycle retrouve sa préférence pour l'*anti*-élimination.

Avec **7** on retrouve un comportement identique à celui de **5**. Les groupes vinyloxy et époxy sont en position *trans* et le carbanion obtenu par arrachement de l'hydrogène allylique ne peut conduire à la formation d'un composé cyclopropanique celle-ci impliquant une attaque frontale.

Les deux seuls produits obtenus **7a** et **7b** permettent de constater que l'attaque de la base se porte uniquement sur un hydrogène du carbone 3. L'examen des modèles fait nettement apparaître que dans la conformation la plus stable (Fig. 5a) une des deux liaisons C-H de C₃ est antipériplanaire avec la liaison C₂-O. Bien que contrairement au cas de **5** nous n'ayons pas de preuve que l'élimination suive le mode *anti*, les contraintes stériques sont telles (forme bateau, groupe vinyloxy en position axiale) pour que la *syn*-élimination se déroule que nous n'estimons pas les alcools formés par cette voie. En outre, le cycle à six carbones qui favorise l'*anti*-élimination et la rapidité avec laquelle s'effectue la réaction (30 min à température ambiante) apportent des arguments supplémentaires en faveur de cette hypothèse. Avec le substituant en position axiale (Fig. 5b) on devrait

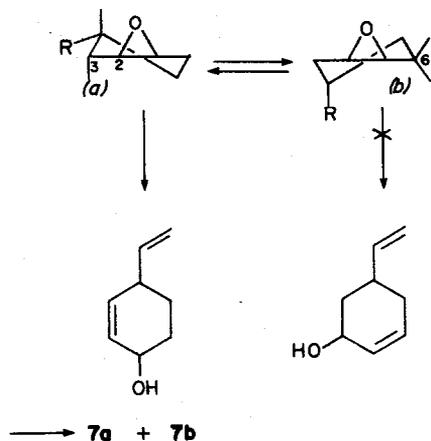


Fig. 5.

obtenir dans un premier temps le vinyl-5 cyclohexène-2 ol par *anti*-élimination (attaque en C₆), l'autre mode d'élimination étant exclu pour les mêmes raisons que précédemment. En fait on ne note pas la formation d'un tel produit (ou de vinylidène-5 cyclohexène-2 ol). Il est probable que dans cette conformation qui est déjà défavorisée avec le substituant axial, la position également axiale de l'hydrogène convenablement placé rend son attaque par l'amidure encore plus difficile en raison de l'encombrement stérique (contrairement à ce qui est observé dans l'autre conformation où l'hydrogène est parfaitement dégagé).

Il est possible de constater qu'avec **2** et **3** il s'est produit un peu de β -élimination à côté de la γ -élimination dans l'HMPT. L'obtention de **2d** et **3a** n'est pas due à l'ouverture du petit cycle sous l'effet du milieu car le mélange **2b**+**2c** et **3d** placés dans les conditions de

transposition des époxydes ne donnent lieu à aucune réaction. Pour **2** il se produit certainement une migration interne de la double liaison après arrachement d'un hydrogène allylique par la base.²³ Dans l'époxyde β,γ -éthylénique ainsi obtenu c'est un hydrogène allylique qui réagit et non un hydrogène de méthyle.²⁴ Avec **3** la présence de produit—sous forme de **3a**'—résultant de β -élimination a plutôt des origines stériques en raison de la structure même de l'époxyde. Un étude de l'isomérisation en présence de bases plus ou moins encombrées nous a permis de le vérifier; nous avons observé le classement suivant (le pourcentage de β -élimination est indiqué entre parenthèses): LiN(iPr)₂(21) > LiNH(C₆H₁₁), LiN(Et)₂(8) > LiNH(CH₂)₂NH₂(5). Cette dernière base est finalement le réactif de choix quand on désire obtenir la γ -élimination en raison de son faible encombrement, de sa facilité de préparation et des propriétés complexantes de l'éthylènediamine.²⁵

CONCLUSION

Les époxydes γ,δ -éthyléniques, en présence d'amidures de lithium, donnent lieu en milieu non polaire aux réactions classiques des époxydes saturés (α et β -élimination, substitution nucléophile). Dans l'HMPT, par contre, il se produit très probablement la formation d'un carbanion intermédiaire résultant de l'arrachement d'un hydrogène allylique. Quand la géométrie de la molécule le permet, les époxydes subissent alors la γ -élimination et on aboutit à des composés cyclopropaniques obtenus rapidement avec de très bons rendements. Quand la γ -élimination ne peut par contre avoir lieu, pour des raisons de configurations défavorables, on observe la β -élimination (*anti* dans les cas considérés).

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités. Les spectres IR ont été enregistrés à partir des produits purs sur appareil Perkin-Elmer 237. Les chromatographies en phase gazeuse préparatives ont été effectuées sur Varian Aerograph 705 et les analytiques sur Aerograph 600 D. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur Perkin-Elmer Hitachi R 24 et Cameca (250 MHz) le produit étant dissous dans CCl₄ et le tétraméthylsilane servant de référence interne. L'HMPT et le DMSO ont été distillés sur CaH₂ et utilisés immédiatement.

Obtention des diènes. Le cyclooctadiène-1,5 et l'hexadiène-1,5 sont commerciaux. Le méthyl-2 heptadiène-2,6 a été préparé par condensation du bromure d'allylmagnésium sur le bromo-4 méthyl-2 butène-2²⁶ (Rdt = 82%).

L'allyl-3 cyclohexène a été obtenu de façon identique à partir du bromo-3 cyclohexène²⁷ et du bromure d'allylmagnésium (Rdt = 80%). Eb₄₈ = 69-70°. IR: ν (=CH₂) 3080; ν (C-H) 3015; ν (C=C) 1655—épaulement—et 1640; γ (CH=CH₂) 1000, 920; γ (H-C=C-H) 730, 695. RMN: δ 1-2, 3 (9H, massif); 4,75-5,20 (2H, m, =CH₂); 5,30-6,20 (3H, m, C=C-H). Anal. C₉H₁₄.

Le phényl-4 butène-1 a été préparé selon la méthode de Gilman.²⁸

Préparation des époxydes

Epoxydes 1 et 3. Ils ont été obtenus par la méthode à l'acide peracétique.²⁹

Epoxydes 2, 5, 6, 8. Ils ont été préparés en utilisant l'acide *m*-chloroperbenzoïque. Dans un ballon à trois cols—équipé d'un agitateur mécanique—contenant 300 ml de chloroforme et 0.1 mole d'alcène à une température comprise entre -5° et 0°, on ajoute 0.1 mole de peracide par petites portions. Après disparition du diène, on filtre. Puis on lave la phase organique par une solution de soude à 10% (2 fois 100 ml) et de l'eau (2 fois 100 ml). On effectue ensuite le travail habituel.

Epoxy-5,6 méthyl-6 heptène-1 2 (Rdt = 84.5%), Eb₆₀ = 74°. IR:

$\nu(\text{C}=\text{CH}_2)$ 3075; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1255; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 1000, 920. RMN: δ 1, 2 et 1.25 (6H, 2 singulets, CH_3); 1.45-1.75 (2H, m, $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.0-2.4 (2H, m, $=\text{C}-\text{CH}_2$); 2.55 (H, t, $J=6$ Hz, proton époxydique); 4.70-5.20 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 5.45-6.20 (H, m, $=\text{C}-\text{H}$). Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

Avec l'allyl-3 cyclohexène on obtient le mélange des deux époxydes *cis* et *trans* dans le rapport 40/60 (Rdt = 76%). $E_{b16} = 84-90^\circ$. On sépare facilement les deux composés par CPG (Carbowax, 30%, 3m, 145°).

Allyl-3 époxycyclohexane *cis* 5. IR: $\nu(\text{C}=\text{CH}_2)$ 3070; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1260; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 1000, 920; bandes à 865, 835, 785, 755. RMN: δ 0.9-2.5 (9H, massif); 2.85-3.10 (2H, massif, protons époxydiques); 4.85-5.25 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 5.30-6.25 (H, m, $=\text{C}-\text{H}$). Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

Allyl-3 époxycyclohexane *trans* 6. IR: $\nu(\text{C}=\text{CH}_2)$ 3080; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1270; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 1000, 920; bandes à 835, 795, 780. RMN: δ 0.8-2.4 (9H, massif); 2.75 (H, d, $J=3.5$ Hz, proton époxydique de C_2); 2.9-3.1 (H, doublet de doublet, $J=2$ Hz et 3.5 Hz, proton époxydique de C_1); 4.80-5.25 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 5.45-6.15 (H, m, $=\text{C}-\text{H}$). Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

Phényl-4 époxy-1,2 butane 8 (Rdt = 81%), $E_{b10} = 104^\circ$; IR: $\nu(\text{C}=\text{C})$ phényle 1610, 1500; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1250; $\nu(\text{C}-\text{H})$ phényle 850, 700. RMN: δ 1.55-1.95 (2H, m, $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2$); 2.2-3.0 (5H, massif très dentelé, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ et hydrogènes époxydiques); 7.2 (5H, s, cycle benzénique).

Epoxyde 4. Il a été obtenu par la méthode de Corey.³⁰ On prépare du méthyleure de diméthylsulfonium à partir de 5.6 g de dispersion à 50% de NaH, 32.5 g d'iodure de triméthylsulfonium et 150 ml de DMSO. Au méthyleure ainsi préparé, on ajoute goutte à goutte 10 g (0.08 mole) de cyclooctène-4-one.³¹ On maintient la température à 35°. Au bout de 7 hr, la cétone a disparu: il ne s'est formé qu'un produit. On verse alors le mélange réactionnel dans un bécher contenant 400 ml d'eau glacée, puis on extrait les produits organiques avec 7 fractions de 100 ml d'éther. Cette phase étherée est lavée avec 50 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est soigneusement évaporé. L'époxyde n'est pas distillé car il s'isomérise par chauffage (Rdt = 94% brut). IR: $\nu(\text{C}-\text{H})$ 3010; $\nu(\text{CH}-\text{O})$ 2985; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1650; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1255; $\nu(\text{C}-\text{H})$ 730. RMN: δ 1.4-1.8 (6H, m); 1.8-2.6 (6H, m, protons allyliques et époxydiques); 5.3-5.9 (2H, m, $=\text{C}-\text{H}$). Le système AB du méthylène époxydique est presque entièrement séparé des signaux des protons allyliques et on peut déterminer le déplacement chimique des protons du méthylène ainsi que leur constante de couplage: $\delta = 2.33$ et 2.47 ($J = 5.2$ Hz). Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

Epoxyde 7. Il est commercial.

Détermination des configurations de 6 et 7

Un échantillon de 6 est réduit par l'hydrure d'aluminium selon le mode opératoire de Lewis.³² On obtient deux produits bien séparés en CPG sur colonne Carbowax (20%, 6m, 120°).

L'action de l'allyllithium⁸ sur 3 g d'époxycyclohexane conduit à l'obtention de l'allyl-2 cyclohexanol *trans*³³ (Rdt 78%). Le temps de rétention de ce dernier alcool, dans les conditions de CPG précédentes, est le même que celui du premier alcool de réduction de 6.

L'époxyde 7 commercial présente en CPG une pureté de 98%. (a) Sa réduction par l'hydrure d'aluminium fournit un mélange d'alcools: on obtient deux pics entièrement séparés sur colonne TCEP (10%, 6m, 95°). (b) L'hydrogénation (sur Pt) du mélange précédent conduit à l'obtention de deux pics (TCEP 10%, 6m, 80°). (c) L'hydrogénation de *p*-éthylphénol et celle de *m*-éthylphénol³⁴ permettent de repérer les quatre éthylcyclohexanols. La comparaison des mélanges obtenus dans (b) et (c) permet d'affirmer que (b) ne contient que l'éthyl-3 cyclohexanol *trans* et l'éthyl-4 cyclohexanol *trans* dans le rapport 43/57.

Reactivité des époxydes en milieu non polaire

Les conditions opératoires sont celles qui ont été décrites précédemment.¹

Epoxyde 1. L'isomérisation par LiEDA dans l'éther au reflux est lente (72 hr). Il se forme du bicyclo[3.1.0]hexanol-2 *exp*² et de l'aminoalcool qui n'a pas été purifié.

Epoxyde 2. L'isomérisation d'un gramme (0.008 mole) d'époxyde par LiEDA dans l'éther au reflux est complète au bout

de 2 hr. On obtient deux produits dans le rapport 3/97. Le premier est le méthyl-1 (vinyl-2 cyclopropyl)-1 éthanol; le second est le méthyl-2 heptadiène-1,6 ol-3 2a. IR: $\nu(\text{OH})$ 3350; $\nu(\text{C}=\text{CH}_2)$ 3070; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1645; $\nu(\text{CH}_2)$ 905. RMN: δ 1.05-1.85 (5H, m, CH_3 et CH_2); 1.85-2.40 (2H, m, $=\text{C}-\text{CH}_2$); 2.45 (H, s, OH); 3.95 (H, t, $J=7$ Hz, CHOH); 4.65-5.15 (4H, m, $=\text{CH}_2$); 5.25-6.20 (H, m, $=\text{C}-\text{H}$). Anal. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

Epoxyde 3. On obtient des résultats identiques à ceux de Crandall.³

Epoxyde 4. 80% d'époxyde ont réagi au reflux d'éther au bout de quatre jours. Il s'est formé deux produits. (a) Le tricyclo[3.3.1.0^{4,5}] nonanol-1 4a (20%); $F = 96^\circ$. IR: $\nu(\text{OH})$ 3300; $\nu(\text{C}-\text{H})$ cyclopropane 3030. RMN: δ 0.5-2.4 (13H, massif); 2.9 (H, s, OH). (b) L'aminoalcool qui n'a pas été purifié.

Epoxyde 5. Au reflux d'éther l'isomérisation de 120 μl de 5 est terminée en 48 hr. Il se forme deux produits en quantité grossièrement équivalente qui n'ont pu être séparés par CPG 5a et 5b. Leur mélange (30 mg) présente les caractéristiques suivantes. IR: $\nu(\text{OH})$ 3300; $\nu(\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H})$ 970; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 905. RMN: δ 1.2-2.9 (massif, CH_2); 3.2 (H, s, OH); 4.0-4.4 (H, m, CHOH); 4.8-6.2 (massif, $\text{CH}=\text{CH}_2$); doublet à 1.75 ($J=5$ Hz). La recherche d'aminoalcools n'a pas été effectuée.

Epoxyde 6. Dans les conditions précédentes 150 μl d'époxyde sont isomérisés en 24 hr. Il se forme cinq produits. (a) L'allyl-2 cyclohexène-4 ol *trans* 6a (39.5%).⁸ (b) Le propène-1-(*E*)-yl-2 cyclohexène-4 ol-*trans* 6b (52.5%). IR (CCl₄): $\nu(\text{OH})$ 3580 et 3440; $\nu(\text{C}-\text{H})$ 3010; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655; $\nu(\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H})$ 965. RMN: δ 1.4-2.6 (9H, m, CH_2 et d centré sur 1.72, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$); 2.7 (H, s, OH); 3.7-3.85 (H, m, CHOH); 5.25-5.75 (4H, m, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$). (c) Le vinyl-7 bicyclo[4.1.0] heptanol-2 *exo* 6c (3%). (d) L'allyl-3 cyclohexène-2 ol 6c (2%). (e) Le propène-1-(*E*)-yl-3 cyclohexène-2 ol 6d (3%).

Les deux premiers alcools sont séparés sur colonne TCEP (20%, 1m80, 115°).

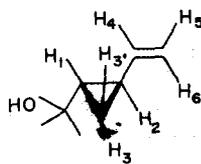
Epoxyde 8. On ne note aucune réaction en présence de LiEDA dans l'éther. Dans le benzène à 70° et pendant 3 jours il se forme le diéthylamino-1 phényl-4 butanol-2. IR: $\nu(\text{OH})$ 3400; $\nu(\text{C}=\text{C})$ phényle 1600, 1495; $\nu(\text{C}-\text{H})$ phényle 745, 700. RMN: δ 1.0 (6H, t, $J=7$ Hz, CH_3); 1.2-1.8 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}$); 2.1-3.0 (8H, massif, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ et $\text{N}-\text{CH}_2$); 3.1 (H, s, OH); 3.2-3.7 (H, m, CHOH); 7.15 (5H, s, C_6H_5).

Reactivité des époxydes en milieu polaire

Epoxyde 1. 2 g (0.02 mole) d'époxyde sont ajoutés à 2.5 équivalents de LiEDA dans un mélange éther (10 ml) HMPT (30 ml). L'addition est très exothermique. Un prélèvement effectué après un quart d'heure montre que l'époxyde a disparu. On observe un seul pic en CPG. Après le traitement habituel (hydrolyse dans un grand excès d'une solution de chlorure d'ammonium) on récupère deux grammes de mélange de vinyl-2 cyclopropylcarbinol *cis* et *trans*.⁹ IR: $\nu(\text{OH})$ 3300, 3060; $\nu(\text{CH})$ cyclopropane 2980; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640 bande importante; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 995, 905. RMN: δ 0.4-1.6 (4H, 2 massifs, protons cyclopropaniques); 3.35 (H, d, CHOH); 3.90 (H, s, OH); 4.6-5.7 (3H, massif, $\text{CH}=\text{CH}_2$). L'hydrogénation du mélange à l'aide de platine permet de déterminer la proportion d'alcool *cis* et d'alcool *trans* par comparaison en CPG du mélange obtenu et d'échantillons authentiques d'éthyl-1 hydroxyméthyl-2 cyclopropane *cis* et *trans*.¹⁰

Epoxyde 2. 2.5 g d'époxyde sont isomérisés en 1 hr à température ambiante. Il se forme deux produits très facilement séparés sur colonne Carbowax (10%, 1 m 50, 115°).

(a) Le méthyl-1 (vinyl-2 cyclopropyl)-1 éthanol *trans* 2b (95%). IR: $\nu(\text{OH})$ 3380; $\nu(\text{C}=\text{CH}_2)$ 3075; $\nu(\text{CH})$ cyclopropane 2990; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640 très intense; $\nu(\text{CH}=\text{CH}_2)$ 990, 900. RMN: [250 MHz] δ 0.36-0.48 (H_1 , quintuplet); 0.67-0.94 (H_2 et H_3 , 2 multiplets séparés); 1.17 (6H, 2 singulets); 1.32-1.50 (H_2 , septuplet); 2.20



(OH, s); 4.70–4.80 (H₅, doublet de doublet); 4.90–5.02 (H₆, doublet de doublet); 5.24–5.43 (H₄, octuplet).

Les constantes de couplage déterminées par expérience de double irradiation permettent d'attribuer à l'alcool la stéréochimie *trans* (JH₁–H₂ = 4.5 Hz).³⁵ On note à δ 1.25 la présence de deux singulets correspondant à la forme *cis* et dont l'importance est de l'ordre de 5%.¹¹ Anal. C₉H₁₄O.

(b) Le méthyl-2 heptadiène-3,5 ol-2 **2d** (5%). IR: ν(OH) 3360; ν(C–H) 3020; ν(C=C) 1660; γ(C–H) 1000. RMN: δ 1.25 (6H, s, CH₃); 1.75 (3H, d, J = 5 Hz, =C–CH₃); 2.3 (H, s, OH); 5.0–6.3 (4H, massif, protons éthyléniques). Après addition de Eu(dpm)₃ et double irradiation (méthyle sur double liaison) la détermination des constantes de couplage indique que les deux doubles liaisons sont *trans*.

Epoxyde 3. L'isomérisation de 1 g (0.008 mole) d'époxyde dans 50 ml d'HMPT par 2.5 équivalents de LiDEA est terminée après 15 min à 35°. On observe la formation de deux produits dans le rapport 8/92 (ordre de passage en CPG-DEGS). On hydrolyse dans une grande quantité d'eau. Le composé principal est le bicyclo[5.1.0] octène-5 ol-2 *endo* **3d**.⁹ L'autre produit est le cyclooctadiène-3,5 ol **3e**.¹

L'emploi de LiCHA conduit à un résultat analogue contrairement à LiDIPA qui diminue la proportion d'alcool cyclopropanique dans les produits formés (79%). Le meilleur résultat est obtenu en utilisant LiEDA préparé dans l'éther (95%).

L'isomérisation de **3** dans un but préparatif peut être conduite comme suit. On prépare 0.3 mole de LiEDA dans le benzène. On ajoute 250 ml d'HMPT. On additionne en agitant à température ambiante en quelques minutes 10 g d'époxyde **3**. Ce dernier a disparu 15 min environ après la fin de l'addition. On continue l'agitation après avoir porté la température à 50–60° jusqu'à disparition du cyclooctadiénol. Le mélange réactionnel est alors versé dans 500 ml d'une solution saturée de NH₄Cl à 0°. Après le travail habituel, on distille le résidu. Une faible fraction de tête (**3a**) est éliminée et on recueille ensuite 8 g (80%) d'alcool. Eb₉ = 90°.

Epoxyde 4. L'isomérisation est terminée en 3 hr à température ambiante. On obtient le (bicyclo[5.1.0] nonène-5 yl)-1 méthanol. IR: ν(OH) 3300; ν(CH cyclopropane) 3040; ν(C=C) 1660; γ(C–H) 725, 695. RMN: δ 0.15–2.4 (9H, massifs, protons cycliques sur carbones saturés); 2.90–3.70 (2H, 2 doublets, J = 11.5 Hz, CH₂OH); 3.8 (H, s, OH); 5.2–5.9 (2H, m, =C–H). Anal. C₉H₁₄O.

Epoxyde 5. L'isomérisation de 150 mg est terminée en 40 min à 35° (LiEDA dans un mélange 5 ml Et₂O, 5 ml HMPT). Il s'est formé quatre produits.

(a) **5a** et **5b** précédemment obtenus en milieu non polaire (9%).

(b) L'allyl-3 cyclohexène-2 ol **5c** (= **6c**) (10%). IR: ν(OH) 3300; ν(CH₂) 3080; ν(C–H cycle) 3020; ν(C=C) 1640; γ(CH=CH₂) 995, 920. RMN: δ 1.3–2.3 (6H, m); 2.4 (H, s, OH); 2.5–2.9 (2H, m, =C–CH₂–C=); 3.90–4.30 (H, m, CHOH); 4.85–5.20 (2H, m, =CH₂); 5.30–6.05 (2H, m, CH=CH₂ et proton éthylénique du cycle).

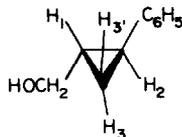
(c) Le propène-1-(*E*)-yl-3 cyclohexène-2 ol **5d** (= **6d**) (81%). IR: ν(OH) 3320; ν(C–H) 3020; ν(C=C) 1650 et 1625; γ(CH) 970. RMN: δ 1.4–2.20 (9H, massif dont CH₃ doublet, J = 6 Hz, =C–CH₃); 2.45 (H, s, OH); 3.90–4.30 (H, m, CHOH); 5.30–5.85 (2H, m, CH₃–CH=C et proton éthylénique cyclique); 5.85–6.20 (H, d, J = 16 Hz, =C–CH=C–CH₃).

Epoxyde 6. Dans les mêmes conditions il se forme un seul produit: le vinyl-7 bicyclo[4.1.0] heptanol-2 *exo* **6e**. IR: ν(OH) 3330; ν(CH cyclopropane et =CH₂) 3080, 3000; ν(C=C) 1640 très intense; γ(CH₂) 900. RMN: δ 0.86–2.20 (9H, massif); 3.40 (H, s, OH); 3.85–4.10 (H, m, CHOH); 4.60–5.70 (3H, m, CH=CH₂).

Epoxyde 7. L'isomérisation de 0.1 mole d'époxyde par LiEDA est terminée au bout de 30 min à température ambiante et conduit à un mélange de deux produits. Eb₉ = 60–61° (Rdt: 80%). On obtient un seul pic par CPG. IR: ν(OH) 3300 ν(C–H) 3020; ν(C=C) 1645, 1610; bandes à 850, 745, 700. RMN: δ 0.85–2.6 (7H, massif, CH₂ et CH₃, ce dernier doublet J = 7 Hz); 2.90 (H, s, OH); 4.0–4.40 (H, m, CHOH); 5.0–6.55 (3H, m dont deux doublets, J = 10 Hz, d'intensité dans le rapport 1/2 centrés sur 5.95 et 6.35).

Epoxyde 8. L'isomérisation de 2 g par LiEDA est complète en 30 min et donne lieu à la formation d'un produit essentiellement. (Rdt: 86%): le (phényl-2 cyclopropyl) méthanol *trans*.¹⁵ Eb₁₂ =

137°. IR: ν(OH) 3340; ν(C=C) phényle 1605, 1595; γ(C–H) phényle 740, 695. RMN (250 MHz): 0.68–0.85 (2H, m, H₃ et H₃); 1.16–1.40 (H₁, m); 1.60–1.78 (H₂, m); 3.30–3.54 (2H, octuplet, CH₂OH); 3.98 (H, s, OH); 6.7–7.40 (5H, m, C₆H₅). Le spectre comporte à δ 3.8 un doublet correspondant aux protons CH₂ de la forme *cis* isomère (6%).¹⁵



REFERENCES

- M. Apparu et M. Barrelle, *Tetrahedron*, **34**, 1541 (1978).
- J. K. Crandall et L. H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 452 (1967).
- J. K. Crandall et L. H. Chang, *J. Org. Chem.* **32**, 532 (1967).
- M. Apparu et M. Barrelle, *Tetrahedron Letters* 2837 (1976);
 M. Apparu et M. Barrelle, à paraître.
- A. C. Cope, P. A. Trumbull et E. R. Trumbull, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2844 (1958).
- C. C. Price et D. D. Carmelite, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4039 (1966).
- B. Rickborn et R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **34**, 3583 (1969).
- M. Apparu et M. Barrelle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 947 (1977).
- J. A. Landgrebe et L. W. Becker, *J. Org. Chem.* **33**, 1173 (1968).
- M. Vidal et P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 675 (1971).
- Y. Bahurel, F. Collonges, A. Menet, F. Pautet, A. Poncet et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2209 (1971).
- R. S. Salomon, M. F. Salomon et T. R. Heyne, *J. Org. Chem.* **40**, 756 (1975).
- W. G. Dauben et G. H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 468 (1963).
- W. G. Dauben et J. S. Ritscher, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3295 (1970).
- R. Perraud, Thèse, Analyse conformationnelle de composés cyclopropaniques Grenoble (1972).
- B. Rickborn et R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **34**, 3583 (1969).
- R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 3919 (1972).
- F. G. Bordwell et B. B. Jarvis, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3585 (1973).
- F. G. Bordwell, B. B. Jarvis et P. W. R. Corfield, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5298 (1968) et réf. 7.
- O. S. Tee, J. A. Altmann et K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3141 (1974).
- M. P. Cooke, Jr. et J. L. Coke, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5556 (1968).
- J. L. Coke et M. C. Mourning, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5561 (1968).
- D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, pp. 175–210. Academic Press, New York (1965).
- R. P. Thummel et B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 4250 (1972).
- J. Smid, *Angew. Chem. Intern. Edit.* 112 (1972).
- J. Tanaka, T. Kabagiri et S. Yamada, *Nippon Kagaku Zasshi* **87**(8), 877 (1966).
- A. C. Cope, S. Moon, C. H. Park et G. L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4865 (1962).
- H. Gilman et J. H. McGlumphy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1322 (1928).
- J. K. Crandall, D. B. Banks, R. A. Colyer, R. J. Watkins et J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* **32**, 423 (1968).
- E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).
- N. Heap, G. E. Green et G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. C*, 160 (1969).
- J. M. Coulter, J. W. Lewis et P. P. Lynch, *Tetrahedron* **24**, 4489 (1968).
- V. Speziale, M. Amat et A. Lattes, *J. Heterocyclic Chem.* **7**(1) (1976).
- E. L. Eliel et T. J. Brett, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5039 (1965).
- J. L. Pierre et P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1040 (1966).