

TRANSPOSITION DES OXIRANNES-ETHANOLS PAR L'INTERMEDIAIRE D'ALCOXYETAINS

J. -P. BATS, J. MOULINES,* P. PICARD et D. LECLERCQ

Laboratoire de Chimie Appliquée, Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

(Received in France 7 December 1981)

Abstract—Oxiraneethoxytributyltins prepared from the corresponding oxiraneethanols, on heating at $\sim 200^\circ$ gave, after demetalation with isophthalic acid, 2-oxetanemethanols and/or 3-oxolanols. As appears from about thirty rearrangements the choice between oxetane and oxolane formation is dependent on: (1) the relative degree of substitution of the oxirane ring; cyclization occurring predominantly at the more substituted carbon; and (2) the configuration of the oxirane ring, when both its ends are equally substituted; *cis* form being more suitable for generation of the smaller ring. The reaction is shown to proceed with inversion of configuration at the site of oxygen attack. The results of attempts to perform the rearrangement in dilute-phase or through alkaline metal alkoxides in various media support the conclusion that there is a large contribution by electrophilic assistance to the oxirane ring opening. Such assistance can be efficiently provided by a tin atom in a push-pull mechanism which accommodates all the facts. The present method of oxiraneethanol rearrangement may offer a convenient route to functional oxetanes.

De nombreux systèmes carbocycliques ou hétérocycliques peuvent être créés en fermant une structure sur elle-même par attaque nucléophile au niveau d'un carbone lié à un électrophile. Bien que les halogènes (ou leurs analogues) soient les électrophiles les plus fréquemment utilisés, les époxydes^a jouent un rôle privilégié puisqu'il subsiste dans la molécule cyclisée une fonction alcool (ou son précurseur) pouvant se trouver à l'origine d'une suite de transformations.^{1,2}

La taille du cycle dépend non seulement de la longueur de la chaîne "n" unissant le nucléophile à l'oxiranne mais aussi de l'orientation de l'attaque sur les carbones époxydiques. Si l'attaque a lieu suivant "a"—mode "exo"^b—l'hydroxyle sera porté par un carbone extérieur au cycle, si l'attaque a lieu suivant "b"—mode "endo"^c—l'hydroxyle sera porté par un carbone du cycle. Ainsi, des cycles oxygénés à cinq ou six chaînons ont été préparés en très grand nombre à partir d'époxy-alcools,⁵ d'époxy-phénols,⁶ d'époxy- β -cétoesters ou d'époxy- β -dicétones.⁷ Les époxy-alcools, le plus souvent à $n = 3$, sont soumis à l'action d'un acide (acide protique, acide de Lewis) ou d'une base (hydroxyde ou alcoolate alcalin). Les époxy- β -cétoesters et les époxy- β -dicétones traités par des bases engendrent des anions énolates stabilisés réagissant par l'oxygène.

Il est frappant de constater que ces méthodes ne conduisent pratiquement jamais à des cycles oxygénés à quatre chaînons. Ceux-ci pourraient provenir de la cyclisation soit des époxy-alcools à $n = 1$ suivant le mode "endo" soit des époxy-alcools à $n = 2$ (ou oxirannes-éthanol)^d suivant le mode "exo". La première possibilité doit être écartée à la suite des travaux de Payne⁸

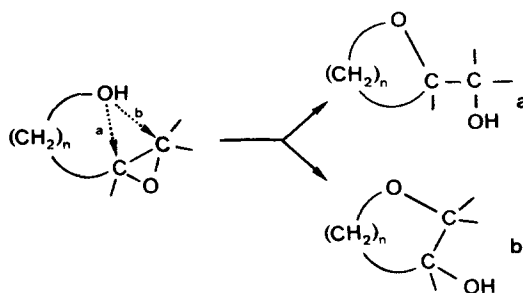


Fig. 1.

qui a toujours observé le mode "exo"; quant à la seconde, elle a été à près peu inexploitée.^{9,10}

Une condition de succès de la cyclisation des oxiranes-éthanol en oxétanes-2-méthanol est à notre avis de se trouver en milieu non acide et de préférence non aqueux. En effet, d'une part, les ouvertures acidocatalysées d'oxétanes se produisent avec facilité, d'autre part la réaction de l'eau peut concurrencer, sinon supprimer, la cyclisation. Ainsi Hartman *et al.*¹¹ en soumettant l'oxirane-éthanol lui-même à l'action de la soude aqueuse n'ont isolé que le butanetriol-1, 2, 4. Plus récemment Murai *et al.*¹² en traitant quelques oxiranes-éthanol dans des conditions voisines (KOH, H₂O, DMSO) obtiennent à côté d'oxétanes-2-méthanol, des triols en quantités souvent importantes.

Ainsi qu'en témoigne la transformation quantitative d'halogéno-3 alcoxytributylétain en oxétanes,¹³ les alcoxyétains se comportent comme des alcoolates nucléophiles dans des réactions de substitution intramoléculaire. Ils satisfont donc à la condition précitée et présentent l'avantage de pouvoir être utilisés en phase pure. En conséquence, nous avons entrepris l'étude de la transposition des oxiranes-éthoxytributylétains.¹⁴

RESULTATS

Les alcoxyétains sont généralement préparés par une réaction de transalcoxylation.⁵ Afin de déplacer l'équilibre le méthanol est éliminé au fur et à mesure de sa formation. Connaissant la sensibilité des époxydes vis-à-

^aNous utiliserons indifféremment dans la suite du texte, le terme oxiranne (préconisé par les règles de nomenclature) et le terme époxyde (consacré par l'usage).

^bSelon la terminologie introduite par A. Eschenmoser³ et développée par J. E. Baldwin.⁴

^cC'est pour cette raison que ces cyclisations peuvent aussi être considérées comme des transpositions moléculaires.

^dNous utilisons ici la nomenclature conjonctive (règle C-51).

vis des agents nucléophiles, nous pouvions craindre une ouverture du cycle oxirannique. Dans les conditions où nous avons opéré, celle-ci n'a jamais été observée. Par action du méthoxytributylétain, les oxirannes-éthanolis **I** sont transformés en oxirannes-éthoxytributylétains **II** de manière quantitative. La transposition est alors amorcée en portant ces derniers à des températures voisines de 200°. L'examen par RMN de prélèvements effectués toutes les demi-heures montre l'affaiblissement progressif des signaux dus aux protons oxiranniques. Ils deviennent inobservables au bout de 2-4 h, simultanément apparaissent de nouveaux signaux. Après un traitement à l'acide isophtalique destiné à provoquer la scis-

sion des liaisons Sn-O,¹⁶ on recueille par distillation soit l'oxétanne-2-méthanol **a** soit l'oxolanne-3 **b** ou encore un mélange de ces deux composés.

Dans le Tableau 1, sont rassemblés les résultats de toutes les transpositions; soulignons qu'elles se sont révélées totalement irréversibles et que les proportions de produits transposés ne varient pas en prolongeant le chauffage ou en élevant la température (sur 50°).

La régiosélectivité de la transposition mise en évidence par les proportions relatives entre alcools oxétanniques et oxolanniques obtenus après démétallation peut être reliée notamment au degré de substitution des carbones "2" et "3" et à la configuration de l'oxiranne.

Tableau 1.

	R _a	R _β	R ₂	c	R ₃	t	t°	Rdt	% a	% b
1	Me, Me	H, H	H	H	H	H	200°	84%	100	-
2	Et, Et	H, H	H	H	H	H	200°	86%	100	-
3	-(CH ₂) ₄ -	H, H	H	H	H	H	200°	85%	100	-
4	-(CH ₂) ₄ -	H, H	H	H	H	H	200°	85%	100	-
5	Me, Me	Me, Me	H	H	H	H	180°	75%	100	-
6	-(CH ₂) ₅ -	Me, Me	H	H	H	H	170°	60%	100	-
7	Me, Me	H, H	Me	H	H	H	190°	78%	100	-
8	-(CH ₂) ₅ -	H, H	Me	H	H	H	190°	80%	100	-
9	Me, Me	Me, Me	Me	H	H	H	160°	82%	100	-
10	Me, Me	Me, Me	Ph	H	H	H	180°	70%	100	-
11	Me, Me	-(CH ₂) ₅ -	Ph	H	H	H	160°	63%	100	-
12	Me, Me	Me, Me	PhOMe	H	H	H	160°	40%	100	-
13	Me, Me	H, H	H	H	Me	Me	200°	80%	40	60
14	Me, Me	H, H	H	Me	H	Me	200°	84%	100	-
15	-(CH ₂) ₅ -	H, H	H	H	Me	Me	200°	78%	75	25
16	-(CH ₂) ₅ -	H, H	H	Me	H	Me	200°	75%	100	-
17	Me, Me	Me, Me	H	H	Me	Me	170°	80%	30	70
18	Me, Me	Me, Me	H	Me	H	Me	170°	77%	100	-
19	Me, Me	Me, Me	H	Me	Me	Me	180°	78%	-	100
20	Me, Me	H, H	Et	Me	H	Me	190°	75%	75	25
21	Me, Me	H, H	Me	Me	Me	Me	200°	72%	15	85
22	Me, Me	Me, Me	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	180°	80%	45	55
23	Me, H	H, H	H	H	H	H	220°	65%	85	15
24	Me, H	H, H	Me	H	H	H	220°	71%	100	-
25	Me, H	H, H	H	H	Me	Me	220°	77%	-	100
26	Me, H	H, H	H	Me	H	H	220°	74%	65	35
27	Me, H	Me, Me	H	H	Me	Me	190°	71%	-	100
28	H, H	H, H	H	H	H	H	210°	55%	20	80
29	H, H	H, H	Me	H	H	H	210°	60%	55	45
30	H, H	H, H	H	H	H	H	220°	68%	-	100
31	H, H	H, H	H	Me	H	H	215°	64%	5	95
32	H, H	Me, Me	H	H	Me	Me	180°	80%	-	100
33	H, H	Me, Me	H	Me	Me	Me	190°	75%	-	100
34	H, H	H, H	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	210°	75%	5	95

c, t : relation cis, trans du substituant avec la chaîne hydroxylée.

t° : température à atteindre pour obtenir la transposition

% a : pourcentage d'alcool transposé à structure oxétannique (après démétallation).

% b : pourcentage d'alcool transposé à structure oxolannique (après démétallation).

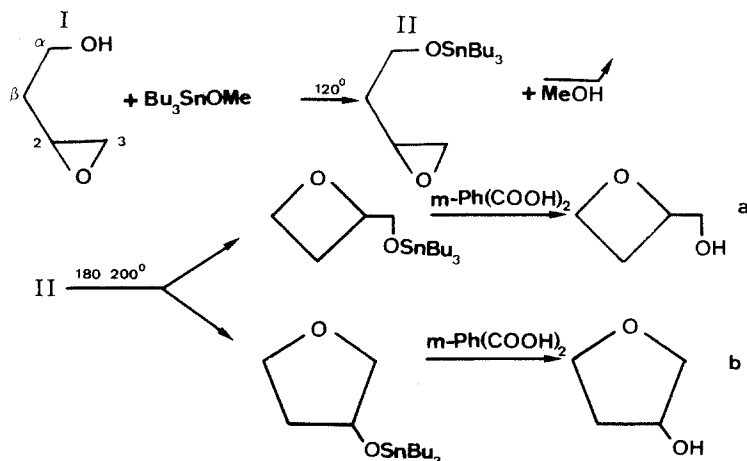


Fig. 2.

"C₃" ne porte aucun substituant; 1 à 12, 23, 28, 29

Lorsque le "C₃" ne porte aucun substituant (le "C₂" est nécessairement le plus substitué par suite de sa liaison avec "C_β") on obtient majoritairement sinon exclusivement l'oxétanne-2-méthanol. La cyclisation de l'oxirane-éthanol 28 lui-même constitue à cet égard la seule exception, mais le remplacement de l'hydrogène sur "C₂" par un méthyle 29 rétablit la prépondérance de l'alcool oxétannique.

"C₃" est entièrement substitué: 19, 21, 27, 33

Chaque fois que "C₃" est entièrement substitué ("C₂" étant moins ou aussi substitué que "C₃"), il y a formation quasi-totale d'oxolanol-3.

"C₃" ne porte qu'un seul substituant: 13 à 18, 20, 25, 26, 30 à 32

Ce substituant se trouve par rapport à la chaîne hydroxylée en position soit *cis* ("c") soit *trans* ("t"); on constate alors que pour un couple de stéréoisomères donné la plus forte proportion d'oxétanne-2-méthanol est toujours associée à la configuration *cis*.

La stéréochimie de la transposition est déterminée à partir d'un oxirane-éthanol dont les configurations relatives des carbones de l'oxirane sont connues (la transalcoxylation et al destannylation ne pouvant amener de changements). Ainsi l'époxydation (*cis*-addition) du triméthyl-2, 3, 3 hexène-4 ol-2 *cis* (ou *Z*) conduit à l' α , α , β , β , 3-pentaméthyl-oxirane-éthanol (2RS, 3SR) 18. Ce dernier par transposition donne l' α , 3, 3, 4, 4-pentaméthyl-oxétanne-2-méthanol (2SR, α SR)^e comme le prouve l'étude radiocristallographique de son dinitrobenzoate.¹⁷ La configuration du carbone attaqué (carbone "2") a donc été inversée.

^ePar suite du changement de numérotation: le carbone "2" de la structure oxirannique correspond au carbone "2" de la structure oxétannique; le carbone "3" de la structure oxirannique correspond au carbone " α " de la structure oxétannique.

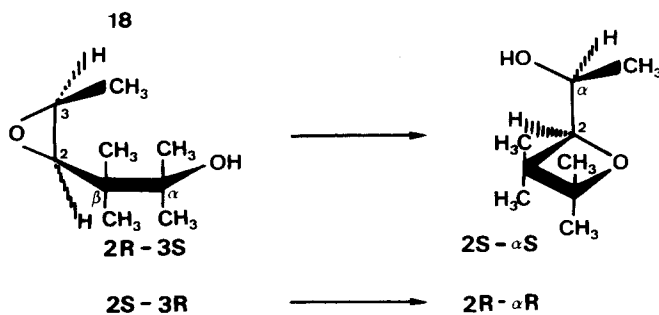


Fig. 3.

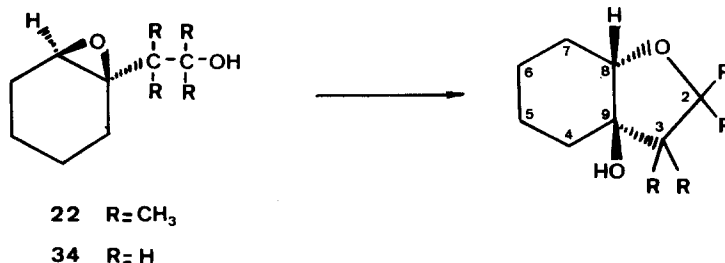


Fig. 4.

Cette conclusion est d'ailleurs corroborée par le fait que les octahydrobenzofuranols-9 dérivant des oxiranes-éthanol 22 et 34 possèdent une jonction de cycle *cis*. En effet le signal du proton "H₈", parfaitement repérable dans les spectres RMN, a une largeur (8 Hz) et une allure ("triplet") incompatibles avec une orientation purement axiale de ce proton et par suite avec une jonction *trans*.

Enfin, l'influence des solvants—dont le choix est malheureusement limité par le point d'ébullition, la stabilité thermique, la miscibilité à l'organoétain et la non réactivité—est mise en évidence par une série d'essais (Tableau 2) effectués sur l' α , α diméthyl-oxirane-éthoxytributylétain 1. Celui-ci étant dissous dans divers solvants, puis chauffé à 193°, on suit sa disparition dans le temps ainsi que la formation du produit transposé: le diméthyl-3,3 oxétanne-2méthoxytributylétain.

Par rapport à la réaction effectuée en phase pure la dilution de l'organoétain dans des solvants de type hydrocarbure ou éther provoque un ralentissement considérable alors que la dilution dans des alcoxyétains n'a que peu d'effet sur la vitesse.

DISCUSSION

L'importance du rôle joué par l'étain, déjà manifeste dans l'expérience précédente, ressort encore davantage

Tableau 2.

Solvant	Fraction molaire	% de produit transposé
Phase pure	1	100% en 2,5 h
Phénylcyclohexane	0,05	15 à 20% en 6 h
Ether de phényle	0,05	a
Ether de benzyle	0,05	a
Bu ₃ SnOMe	0,1	100% en 3h
Bu ₃ SnOtBu	0,1	100% en 3,5 h

^a Aucun produit transposé n'a été détecté après 6 h de chauffage.

quand on examine, sur deux exemples, les possibilités de transposition par l'intermédiaire d'alcoolates alcalins. Les oxirannes-éthanol 4 et 9 traités par le diisopropylamidure de lithium dans le THF puis chauffés (2 h) au reflux de ce solvant sont retrouvés inchangés après hydrolyse; sous l'action de l'hexaméthylidisilylamidure de potassium dans le THF, ils donnent des résines résultant vraisemblablement d'une polymérisation. Néanmoins, l'addition de tert-butylate de potassium à une solution dans le THF de ces mêmes composés conduit à un mélange 1/1 du produit de transposition attendu et du produit résultant de l'ouverture de l'époxyde par le tert-butylate.

De leur côté Masamune *et al.*¹² en traitant des α , α -dialkyloxirannes-éthanol par des hydroxydes alcalins (NaOH, KOH, LiOH) en solution dans le DMSO aqueux obtiennent régulièrement des oxétannes-2-méthanol. Par contre avec d'autres agents basiques (hydruide de sodium, butyllithium, diisopropylamidure de lithium) dans des solvants tels que DMSO, DME ou THF, le produit de transposition ne se forme que dans quelques cas et de façon minoritaire.¹⁸

Nos résultats et ceux des auteurs précités démontrent à notre avis la nécessité, pour la bonne marche de la transposition, d'une assistance électrophile. Celle-ci n'a pu être efficacement apportée que par les solvants pratiques,¹⁹ l'eau ou le tert-butanol libéré à l'occasion de la formation de l'alcoolate, car les cations alcalins soit restent au contact de l'oxyanion soit se coordonnent au solvant de préférence à l'oxygène époxydique.

La tendance de l'atome d'étain à accepter des électrons est en revanche bien connue; elle est souvent mise en évidence par la RMN de cet élément (isotope 119) car le changement de coordination (de 4 à 5 ou 6) provoque un déplacement considérable (plusieurs centaines de ppm) du signal de résonance vers les basses fréquences. Une étude en RMN-¹¹⁹Sn nous a confirmé que les alcoxytributylétains ne sont pas autoassociés²⁰ et ne

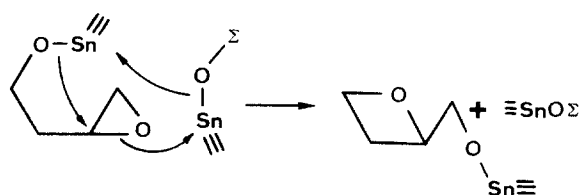
montrent aucune aptitude à former des complexes avec des donneurs variés et, en particulier, avec des époxydes. De même, nous n'avons trouvé aucune preuve de l'existence d'une association intramoléculaire dans les spectres d'oxirannes-éthoxytributylétains. Par conséquent, la formation préalable d'un complexe, généralement admise dans les réactions des époxydes en présence d'acide de Lewis, doit ici être écartée (a fortiori aux températures²¹ requises pour la transposition).

L'action de l'étain s'exercerait plutôt dans un mécanisme de transfert électronique du type de celui proposé par Feldstein *et al.*²²

Pour rendre compte de la régiosélectivité observée lorsque "C₂" et "C₃" sont inégalement substitués il faut supposer que la contribution de l'électrophile l'emporte sur celle du nucléophile. Ainsi dans l'état de transition l'ouverture du cycle oxirannique étant plus avancée que la fermeture de l'hétérocycle à quatre ou cinq chaînons, il se développe alors sur le carbone siège de la substitution une charge positive qui est d'autant mieux stabilisée que ce carbone porte un plus grand nombre de groupes donneurs. Cette hypothèse est en accord avec le fait que les alcoxyétains ne sont pas des nucléophiles forts.

L'influence de la configuration de l'oxiranne sur la régio-sélectivité mérite un examen particulier.²³ Souignons tout d'abord que Masamune *et al.*²⁴ n'ont pas retrouvé cette influence en opérant à vrai dire dans d'autres conditions (KOH, H₂O, DMSO) et en se limitant à un seul exemple.

Le fait que la configuration *cis* soit moins favorable à une cyclisation "endo" n'est pas sans précédents. Coxon *et al.*²⁵ ont constaté que le méthyl-3 oxiranne-propanol *cis* sous l'action de l'éthérate de trifluorure de bore, se cyclise uniquement selon le mode "exo", l'isomère *trans* selon les deux modes (5 et 6 chaînons). Lallemand *et al.*²⁶ ont montré, en prolongement des travaux de Stork,² que la carbocyclisation d'alkyl-3



En phase pure $\equiv\text{Sn} - \text{O} - \Sigma$ représente soit le réactif lui-même soit le produit transposé; en solution dans un solvant stannique $\equiv\text{Sn} - \text{O} - \Sigma$ représente suivant les cas Bu_3SnOMe ou Bu_3SnOtBu .

Fig. 5.

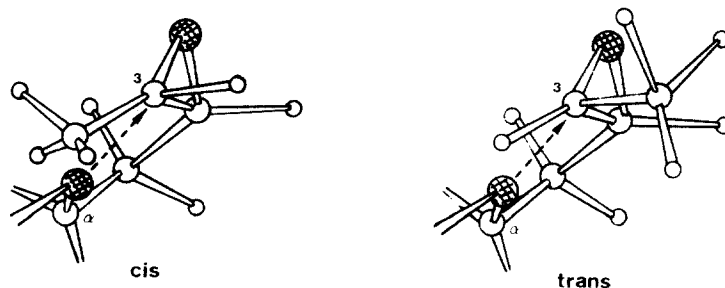


Fig. 6.

oxiranes-butanenitriles *cis* donne seulement des cyclobutanes, celle des isomères *trans* des mélanges de cyclobutanes et de cyclopentanes.

On peut y voir, comme Coxon, la conséquence d'un empêchement stérique; il apparaît de fait, à l'examen des modèles de Dreiding, que la gêne à l'approche dorsale du carbone "3" devient importante lorsque le groupe alkyle dont il est porteur se trouve en position *cis*.

Cette interprétation a pour corollaire que l'encombrement du centre nucléophile (consécutif à la présence de substituants sur le carbone contigu) doit, en amplifiant cette gêne, rendre le mode de cyclisation "endo" encore moins favorable. En d'autres termes dans la série *cis* la diminution du pourcentage d'oxolannols doit aller de pair avec l'augmentation du degré de substitution du carbone "α". Une telle dépendance est effectivement observée entre 31, 26 et 14, mais elle n'a pas la spécificité attendue puisqu'elle se retrouve entre d'une part 30, 25 et 13 qui sont *trans*, d'autre part 28, 31 et 1 qui ne sont pas substitués en "3".

De plus l'oxirane-éthanol 21 dont la structure serait propice à la formation d'un cycle à quatre chaînons par suite de la présence d'un méthyle en relation *cis* avec la chaîne hydroxylée, se transpose majoritairement en oxolannol 21b (85%).

Il semble donc que l'influence de la configuration de l'oxirane sur l'orientation de l'attaque intramoléculaire ne soit pas d'origine entièrement stérique.

CONCLUSION

Compte tenu de la simplicité de mise en oeuvre, de l'absence de produit indésirable et des valeurs souvent élevées des rendements, le passage aux alcoxyétains est le moyen le plus efficace de provoquer la transposition des oxiranes-éthanol. Dans ces conditions cette réaction peut revêtir un intérêt préparatif et constituer une variante utile aux méthodes photochimiques de synthèse d'oxétannes fonctionnels.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 137. Les points de fusion ont été mesurés au banc koffer et au microscope Reichert à platine chauffante. La séparation des mélanges en leurs constituants a été réalisée sur un appareil Intersmat IGC 112 F équipé d'un diviseur de flux. Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à 60 MHz avec un appareil Varian A 60A, à 90 MHz avec un appareil Bruker WH 90. Sauf indications contraires, le solvant est le tétrachlorure de carbone avec comme référence interne le TMS, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hz (abréviations utilisées: mc massif complexe centré sur, s singulet à, d doublet centré sur, t triplet centré sur, q quadruplet centré sur, m multiplet centré sur, ABX multiplet AB d'un système ABX centré sur). Tous les composés décrits ci-dessous ont fait l'objet des analyses centésimales pour C et H sur un appareil Hewlett-Packard type CHN 185: les résultats sont satisfaisants ($\pm 0.3\%$).

La distinction entre les alcools oxétanniques et oxolanniques isomères "a" et "b" a généralement été faite après examen de données RMN en s'appuyant notamment sur:

La multiplicité du signal de l'hydrogène hydroxylique qui indique la classe de l'alcool.

La valeur du déplacement chimique des protons portés par les carbones contigus à l'oxygène hétérocyclique; elle est toujours plus élevée pour un oxétanne-2-méthanol que pour l'oxolannol-3 isomère. Cependant nous avons vérifié sur de nombreux exemples que l'écart n'excède pas 0.3 ppm. Il faut donc se montrer prudent dans l'attribution lorsqu'on ne possède pas les deux alcools de transposition. Dans cette région résonnent également les protons liés au carbone hydroxylé. Lorsqu'ils constituent avec les hydrogènes en "2" des systèmes conduisant à des

spectres complexes, il est préférable de les supprimer (par oxydation au réactif de Collins) ou de déplacer leurs signaux par acylation²⁷ ou par addition de trichloroacétylcyanoate.²⁸ La distinction entre les isomères de constitution devient plus délicate lorsqu'existent pour un alcool donné plusieurs diastéréoisomères; ce problème se pose chaque fois que le carbone "α" est asymétrique.

Préparation des alcools β-éthyléniques

Les alcools β-éthyléniques qui par époxydation donnent les oxiranes-éthanol, ont été préparés par diverses méthodes ne faisant appel qu'à des réactions classiques déjà abondamment décrites.

(A) Alcools de structure: $\text{HO}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{C}=\text{CR}_2$

(1) Par condensation d'organométalliques α-éthyléniques avec les aldéhydes et les cétones. L'action d'un organométallique provenant de $\text{R}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{X}$ sur un aldéhyde ou une cétone peut conduire soit à l'alcool "linéaire" $\text{R}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}-\text{OH}$,

soit à l'alcool "ramifié", $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CR}_2-\overset{|}{\text{C}}-\text{OH}$. Ces

deux alcools n'en font qu'un lorsque $\text{R}=\text{H}$; aussi en condensant le bromure d'allylmagnésium et le bromure de β-méthallylmagnésium sur des aldéhydes et des cétones, les alcools β-éthyléniques sont obtenus avec d'excellents rendements sauf dans le cas où le formaldéhyde est opposé au bromure de β-méthallylmagnésium.²⁹

Avec $\text{R}=\text{Me}$ (chloro-4 méthyl-2 butène-2) l'alcool ramifié se forme par condensation de l'organomagnésien³⁰ sur une cétone peu encombrée (acétone, cyclohexanone).

Miginac³¹ a montré qu'il était possible de passer de l'alcool ramifié à l'alcool linéaire par l'intermédiaire de l'alcoolate de zinc.³² Ainsi le tétraméthyl-2,3,3,4 pentène-4 ol-2 traité par l'iodeure d'éthylzinc puis chauffé dans l'HMPT fournit le triméthyl-2, 4, 5 hexène-4 ol-2.

(2) A partir d'esters β-éthyléniques. La fonction alcool dérive de la fonction ester suite à: une réduction à l'hydrure (alcool primaire), une transformation en méthylcétone³³ suivie de réduction (alcool secondaire), une addition d'un réactif de Grignard (alcool tertiaire).

Ces esters β-éthyléniques proviennent de la déshydratation de β-hydroxyesters α,α-disubstitués (sinon l'ester α-éthylénique conjugué prédominerait): $\text{R}'\text{R}''\text{C}(\text{OH})-\text{CR}_2-\text{CO}_2\text{Me}$, Et; R' et R'' étant choisis de façon à n'obtenir qu'un seul produit ($\text{R}'=\text{R}''$ ou $\text{R}'=\text{H}$, Ph).

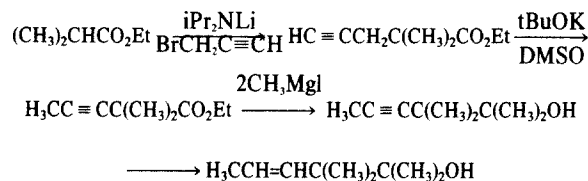
L'addition selon Reformatsky d'un α-halogénoester α,α-dialkylé à des dérivés carbonylés donne directement accès aux β-hydroxyesters α, α-dialkylés. Ainsi le bromoisobutyrate d'éthyle se condense sur les aldéhydes et la cyclohexanone avec de bons rendements. La réaction concurrente d'autocondensation de l'organozincique limite l'intérêt de cette méthode avec des cétones moins réactives. Aussi la plupart des esters de Reformatsky possédant un hydroxyle tertiaire ont été préparés par addition sélective d'un réactif de Grignard à la fonction cétone de β-cétoesters α,α-dialkylés qui ont été obtenus selon trois voies: par alkylation de l'acétylacétate de méthyle; par oxydation d'un ester de Reformatsky dérivant d'un aldéhyde; par acylation d'un ester.

(B) Alcools de structure $\text{HO}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$ (E ou Z)

L'action d'un alcynure métallique sur un époxyde conduit à un alcool β-acétylénique qui est facilement transformé en alcool homoallylique par réduction ménagée de la triple liaison. La configuration de la double liaison dépend de l'agent réducteur utilisé: Z avec l'hydrogène en présence de palladium à 5% sur carbonate de calcium, E avec le sodium dans l'ammoniac liquide.

Si l'époxyde n'est pas facilement accessible, on peut préparer l'alcool acétylénique en condensant le bromure de propargylmagnésium sur un dérivé carbonylé. La triple liaison est ensuite alkylée, mais la fonction hydroxyle doit préalablement être protégée par pyrannylation afin d'éviter la O-alkylation.

Les triméthyl-2, 3, 3 hexène-4 ols-2 Z et E, qui ne peuvent être obtenus par aucune des deux méthodes précitées (le tétraméthyl-oxiranne est inerte vis-à-vis du propynyllithium), sont préparés par la série des réactions:



L'isobutyrate d'éthyle est alkylé au bromure de propargyle, la triple liaison est amenée en β de la fonction ester qui est ensuite transformée en alcool tertiaire; enfin une réduction ménagée conduit à une double liaison Z ou E.

Préparation des oxirannes-éthanol

A une solution vivement agitée de 0.05 mole d'alcool β -éthylénique dans 100 cm³ de chloroforme, on ajoute 0.05 mole d'acide paranitroperbenzoïque en veillant à ce que la température ne dépasse pas 30°. Une fois l'addition terminée, on laisse deux

heures à température ambiante (vérifier la disparition des signaux Après filtration du carbonate et évaporation du solvant, on distille l'époxyalcool sous pression réduite (Rdt%; Eb°/mm Hg, (Litt.): 1 (81; 86/26)³⁴; 2 (78; 49/0.2); 3 (88; 55/02);³⁵ 4 (90; 70/0.1);¹² 5 (86; 99/25); 6 (87; 75/0.1);³⁵ 7 (85; 92/25); 8 (94; 85/0.1);¹² 9 (90; 51/0.2); 10 (90; 90/0.1); 11 (65; 127/0.1); 13 (75; 97/25); 14 (78; 103/25); 15 (76; 90/0.1);¹² 16 (90; 108/15);¹² 17 (90; 72/0.2);³⁶ 18 (90; 71/0.1); 19 (68; 65/0.1); 20 (64; 85/0.1); 21 (89; 77/25); 22 (71; 89/0.2); 23 (92; 92/25);³⁷ 24 (94; 87/25); 25 (76; 98/25); 26 (82; 99/25); 27 (91; 105/25); 28 (85; 89/25);³⁸ 29 (71; 93/25); 30 (90; 98/25); 31 (92; 101/25); 32 (77; 100/25); 33 (80; 61/0.5); 34 (78; 68/0.2).

Tableau 3. Oxétannes-2-méthanol

a	Eb°/mm Hg	F°	RMN ¹ H
<u>1</u>	40/0,5		4,60 (mc, 1H); 3,55 (ABX ^f 2H); 2,48 (ABX ^g 2H); 1,43 (s, 3H); 1,37(s, 3H); (OH, t).
<u>2</u>	120/21		4,60 (mc, 1H); 3,50 (ABX ^f 2H); 2,45 (ABX ^g 2H); (OH, t).
<u>3</u>	53/0,1		4,55 (mc, 1H); 3,56 (ABX ^f 2H); 2,15 (d, 2H); (OH, t).
<u>4</u>	75/0,1		4,55 (mc, 1H); 3,54 (ABX ^f 2H); 2,15 (d, 2H); (OH, t).
<u>4^a</u>	127/0,1		4,80 (mc, 1H); 4,36 (mc, 2H); 2,25 (ABX ^g 2H).
<u>5</u>	103/25		4,26 (t, 1H); 3,60 (d, 1H); 1,33 (s, 3H); 1,24(s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); (OH, t).
<u>6</u>	96/0,2		4,20 (t, 1H); 3,60 (d, 2H); 1,15 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); (OH, t).
<u>7</u>	86/25		3,30 (s, 2H); 2,20 (AB ^g 2H); 1,43 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); (OH, t).
<u>8</u>	67/0,1		3,33 (s, 2H); 2,10 (AB ^g 2H); 1,35 (s, 3H); (OH, t).
<u>8^a</u>	131/0,1		7,00 (mc, 5H); 4,18 (AB ^f 2H); 2,17 (AB ^g 2H); 1,42 (s, 3H).
<u>9</u>	48/0,1		3,45 (AB ^f 2H); 1,30 (s, 6H); 1,25 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); (OH, t).
<u>10</u>	93/0,1	88	7,25 (mc, 5H); 3,70 (AB ^f 2H); 1,40 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 0,70 (s, 3H); (OH, t).
<u>11</u>	108/0,1		7,23 (mc, 5H); 3,71 (AB ^f 2H); 1,51 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); (OH, t).
<u>12</u>	118/0,1		6,97 (AA'BB', 4H); 3,75 (AB ^f 2H); 3,75 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 0,68 (s, 3H); (OH, t).
<u>13</u>			4,32 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 2,22 (ABX ^g 2H); 1,42 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,92 (d, 3H); (OH, d).
<u>13^b</u>			5,05 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 2,39 (ABX ^g 2H); 1,44 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,27 (d, 3H).
<u>14</u>	80/25		4,22 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 2,18 (ABX ^g 2H); 1,43 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 0,98 (d, 3H); (OH, d).
<u>14^b</u>			5,00 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 2,00 (ABX ^g 2H); 1,30 (s, 6H); 1,06 (d, 3H).
<u>15</u>			C ₆ D ₆ : 4,48 (mc, 1H); 3,88 (m, 1H); 2,13 (ABX ^g 2H); 1,02 (d, 3H).
<u>15^b</u>			C ₆ D ₆ : 5,14 (m, 1H); 4,61 (mc, 1H); 2,28 (d, 2H); 1,32 (d, 3H).
<u>16</u>	68/0,2		C ₆ D ₆ : 4,43 (mc, 1H); 2,08 (ABX ^g 2H); 1,00 (d, 3H); (OH, d).
<u>16^b</u>			C ₆ D ₆ : 5,00 (m, 1H); 4,50 (mc, 1H); 2,20 (mc, 2H); 1,25 (d, 3H).
<u>17</u>	57/0,2		C ₆ D ₆ : 3,77 (mc, 2H); (OH, d).
<u>17^b</u>			C ₆ D ₆ : 5,18 (m, 1H); 4,11 (d, 1H); 1,29(d, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,00 (s, 3H).
<u>18</u>	51/0,15		C ₆ D ₆ : 3,89 (mc, 2H); 1,24 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,00 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); (OH, d).
<u>18^b</u>			C ₆ D ₆ : 5,24 (m, 1H); 4,16 (d, 1H); 1,22 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,04 (d, 3H); 0,96 (s, 3H); 0,93 (s, 3H).
<u>20</u>	43/0,2		4,75 (q, 1H); (OH, d).
<u>22</u>			CDCl ₃ : 4,74 (mc, 1H); 1,67 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,58 (s, 3H).
<u>23</u>			4,68 (mc, 3H); 3,52 (mc, 2H); 2,38 (mc, 1H); 2d à 1,35 et 1,41 (3H) ^c .
<u>24^d</u>			a' : 4,72 (mc, 1H); 3,24 (s, 2H); 2,25 (ABX, 2H); 1,33 (d, 3H); 1,33 (s, 3H). a'' : 4,62 (mc, 1H); 3,35 (s, 2H); 2,27 (ABX, 2H); 1,37 (d, 3H); 1,28 (s, 3H).
<u>26^e</u>			4,72 (mc, 1H); 4,28 (mc, 1H); 3,68 (mc, 1H); 2,35 (mc, 2H).
<u>28</u>			4,70 (mc, 1H); 4,40 (mc, 2H); 3,80 (mc, 2H); 2,60 (mc, 2H); (OH, t).
<u>29</u>	73/25		4,43 (t, 2H); 3,40 (s, 2H); 2,52 (ABMN, 2H); 1,33 (s, 3H); (OH, t).

a : benzoate. b : trichloroacétyluréthane. c : traduisent la présence de diastéréoisomères. d : les alcools

diastéréoisomères ont été séparés par CPV sur colonne 10x carbowax 20 M ; 24 a' : diméthyl-2r, 4c oxétanne-2-méthanol

ν_A 140,4 Hz, ν_B 129,6 Hz, ν_X 283 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ 10,8 Hz, J_{AB} 10,8 Hz, J_{AX} 6,8 Hz, J_{BX} 7,1 Hz ; 24 a'' : diméthyl-2r, 4t

oxétanne-2-méthanol ν_A 163,7 Hz, ν_B 109,6 Hz, ν_X 261 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ 54,1 Hz, J_{AB} 11,0 Hz, J_{AX} 7,9 Hz, J_{BX} 6,6 Hz. e : les alcools diastéréoisomères n'ont pu être séparés. f : J_{AB} = 12 Hz. g : J_{AB} = 11 Hz.

Tableau 4. Oxolannols-3

b	Eb°/mm Hg	F°	RMN ¹ H
13			3,77 (mc, 2H); 1,83 (ABX, 2H); 1,28 (s, 3H); 1,21 (3H); 1,17 (3H); (OH, d).
15			C ₆ D ₆ : 3,87 (mc, 2H); 2,03 (ABX, 2H); 1,26 (d, 3H); (OH, d).
15 ^a			C ₆ D ₆ : 4,94 (mc, 1H); 4,13 (m, 1H); 2,12 (ABX, 2H); 1,30 (d, 3H).
17			C ₆ D ₆ : 3,82 (m, 1H); 3,31 (d, 1H); 1,29 (d, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); (OH, d).
17 ^a			C ₆ D ₆ : 4,60 (d, 1H); 3,80 (m, 1H); 1,31 (d, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,82 (s, 3H).
19	67/0,2	104	3,75 (d, 1H); 1,19 (s, 3H); 1,04 (s, 9H); 0,88 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); (OH, d).
20	68/0,2		3,95 (m, 1H); 1,38 (s, 3H); 1,26 (s, 6H); 1,13 (s, 3H).
21		74	1,95 (s, 2H); 1,27 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,08 (s, 6H).
21 ^a			2,45 (AB ^b , 2H); 1,57 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,18 (s, 3H).
22	83/0,1	138	CDCl ₃ : 4,14 (mc, 1H); 1,31 (s, 3H); 1,27 (s, 6H); 1,09 (s, 3H).
23			4,30 (mc, 1H); 3,75 (mc, 2H); 2,33 (mc, 2H); 2d à 1,18 et 1,28 (3H) ^c .
25	93-7/25		
27 ^d	64/0,2		
28			4,40 (mc, 1H); 3,70 (mc, 4H); 1,90 (mc, 2H); (OH, d).
29	79/25		3,85 (ABMN, 2H); 3,50 (AB ^e , 2H); 1,90 (ABMN, 2H); 1,37 (s, 3H).
30			3,90 (mc, 4H); 2,00 (mc, 2H); 1,14 (d, 3H); (OH, d).
31			3,85 (mc, 4H); 1,95 (mc, 2H); 1,17 (d, 3H); (OH, d).
32	41/0,1		3,75 (m, 1H); 3,60 (s, 1H); 3,37 (d, 2H); (OH, d).
33	56/0,5		3,43 (s, 2H); 3,40 (s, 1H); 1,23 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,98 (s, 3H).
34	70/0,5		3,85 (mc, 2H); 3,50 (mc, 1H); 1,85 (mc, 2H).

a : trichloroacétyluréthane . b : J_{AB} = 15 . c : traduisent la présence de diastéréoisomères. d : le passage au dinitro-3,5 benzoate met en évidence la présence de diastéréoisomères (2d à 4,72 et 4,97). e : J_{AB} = 9 .

Préparation du méthoxytributylétain³⁹

Un mélange de 596 g (1 mole) d'oxyde de tributylétain et de 145 g de carbonate de méthyle (1,5 moles) est porté au reflux (120°) pendant 2 h. Par distillation, on recueille le méthoxytributylétain avec un rendement de 90% (Eb_{0,4} = 105°).

Préparation des oxiranes-éthoxytributylétains

Dans un appareil à distiller on mélange en quantités équimoléculaires le méthoxytributylétain et l'oxirane-éthanol. On chauffe à 100-120° sous une pression de 25 mm Hg jusqu'à élimination complète du méthanol; la réaction est quantitative.

Transposition des oxiranes-éthoxytributylétains

Les oxiranes-éthoxytributylétains sont utilisés sans purification ultérieure aussitôt après la transalcoxylation. Ils sont chauffés progressivement au bain d'huile, sous atmosphère d'argon; dès que la transposition débute on maintient la température atteinte jusqu'à achèvement de la réaction (suivie par RMN).

Déstannylation

A l'acide isophtalique: au composé stannique transposé (0,05 mole) on ajoute à température ambiante 0,025 mole d'acide isophtalique (solide); on agit jusqu'à disparition de toute trace d'acide puis on distille directement le ou les alcools de transposition.

Au chlorure de benzoyle: au composé stannique transposé (0,05 mole) dilué dans 20 ml d'éther anhydre, on additionne goutte à goutte une solution glacée de 0,05 mole de chlorure de benzoyle dans 10 ml d'éther anhydre tout en refroidissant le ballon à 0°. L'addition terminée, on laisse sous agitation à température ambiante pendant 12 h. On évapore le solvant sous vide et on élimine le chlorure de tributylétain par distillation (Eb_{0,1} = 98-100°); le benzoate de l'alcool transposé distille ensuite.

Les principales caractéristiques des oxétannes-2-méthanols isolés sont rassemblées dans le Tableau 3, celles des oxolannols-3 dans le Tableau 4.

REFERENCES

- J. H. Babler et A. J. Tortorello, *J. Org. Chem.* **41**, 885 (1976).
- G. Stork, L. D. Cama et D. R. Coulson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5268 (1974); G. Stork et J. F. Cohen, *Ibid.* **96**, 5270 (1974).
- L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl et A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **53**, 2059 (1970).
- J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 734 (1976).
- J. G. Buchanan et H. Z. Sable, *Selective Organic Transformations* (Edited by S. Thyagarajan), Vol. 2, p. 53. Wiley, New York (1972).
- B. Capon et J. W. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin II* 917 (1977); S. W. Tinsley, *J. Org. Chem.* **24**, 1197 (1959).
- V. N. Yandovskii et B. A. Ershov, *Russ. Chem. Rev.* **403**, (1972) voir Ref.: 94, 95, 97-101, 112-116; L. A. Dotsenko, A. V. Popova et B. A. Ershov, *Zhur. Org. Khim.* **11**, 2261 (1975); L. A. Dotsenko et B. A. Ershov, *Kratk. Tezisy-Vses. Soveshch. Probl. Mekh. Geteroliticheskikh Reakts.* **121** (1974), (*Chem. Abstr.* **85**, 142227) (1976).
- G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **27**, 3819 (1962).
- H. B. Henbest et B. Nicholls, *J. Chem. Soc.* 221 (1959).
- J. G. Buchanan et E. M. Oakes, *Carbohydrate Research* **242** (1965); P. W. Austin, J. G. Buchanan et E. M. Oakes, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 374, 472 (1965).
- F. C. Hartman et R. Barker, *J. Org. Chem.* **28**, 1004 (1963).
- A. Murai, M. Ono et T. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 865 (1976); A. Murai, M. Ono et T. Masamune, *Bull. Chem. Soc. Japan* 1226 (1977).
- B. Delmond, J. C. Pommier et J. Valade, *J. Organometallic Chem.* **47**, 337 (1973).
- J.-P. Bats, J. Moulines et J.-C. Pommier, *Tetrahedron Letters* 2249 (1976).
- G. P. Mack et G. Parker, *Brevet U. S. 2727917* (1956) (*Chem. Abstr.* **50**, 10761 (1956)); B. Delmond, J.-C. Pommier et J. Valade, *J. Organometallic Chem.* **35**, 91 (1972).
- J. Valade et M. Pereyre, *Compt. Rend.* **254**, 3693 (1962).
- M. Hospital, F. Leroy, J.-P. Bats et J. Moulines, *Cryst. Struct. Comm.* 309 (1978).
- T. Masamune, S. Sato, A. Abiko, M. Ono et A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Japan* **53**, 2895 (1980).
- R. E. Parker et B. W. Rockett, *J. Chem. Soc.* 2569 (1965); N. N. Lebedev et Y. I. Baranov, *Kinetika i Kataliz* **7**, 619 (1966) (*Chem. Abstr.* **65**, 16 812a); P. A. Cruickshank et M. Fishman, *J. Org. Chem.* **34**, 4060 (1969).
- P. J. Smith et L. Smith, *Inorg. Chim. Acta, Rev.* **11** (1973); P. J. Smith et A. P. Tupciauskas, *Annual Reports on NMR Spectroscopy* (Edité par G. A. Webb), Vol. 8, p. 305. Academic Press, London (1978).

- ²¹P. J. Smith, R. F. M. White et L. Smith, *J. Organometallic Chem.* **40**, 341 (1972).
- ²²A. Feldstein et C. A. Vanderwerf, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1626 (1954).
- ²³J.-P. Bats, J. Moulines, P. Picard et D. Leclercq, *Tetrahedron Letters* 3051 (1980).
- ²⁴T. Masamune, M. Ono, S. Sato et A. Murai, *Ibid.* 371 (1978).
- ²⁵J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et W. H. Swallow, *Austral. J. Chem.* **26**, 2521 (1973).
- ²⁶J. Y. Lallemand et M. Onanga, *Tetrahedron Letters* 585 (1975).
- ²⁷C. C. I. Culvenor, *Ibid.* 1091 (1966).
- ²⁸V. W. Goodlett, *Analyt. Chem.* **37**, 431 (1965); A. F. Casy, *PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry*, p. 27. Academic Press, New York (1971).
- ²⁹R. B. Kinnel, B. B. Nolloy, D. W. Graham et K. E. Harding, *Org. Prep. Procd. Int.* **4**, 27 (1972) (*Chem. Abstr.* **76**, 139881a).
- ³⁰H. Felkin, Y. Gault et G. Roussi, *Tetrahedron* **26**, 3761 (1970).
- ³¹P. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. France* 1077 (1970).
- ³²F. Barbot et P. Miginiac, *Tetrahedron Letters* 3829 (1975).
- ³³T. M. Bare et H. O. House, *Org. Synth.* **49**, 81.
- ³⁴V. I. Pansevish-Kolyada, E. F. Marchik, B. I. Ionin et G. S. Bychkova, *Zhur. Org. Khim.* 875 (1971).
- ³⁵J. A. Katzenellenbogen et R. S. Lenox, *J. Org. Chem.* **38**, 326 (1973).
- ³⁶T. E. Stanberry, M. J. Darmon, H. A. Fry et R. S. Lenox, *J. Org. Chem.* **41**, 2052 (1976).
- ³⁷P. A. Bartlett et K. K. Jernstedt, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4829 (1977).
- ³⁸H. B. Henbest et R. Barker, *J. Org. Chem.* **28**, 1004 (1963).
- ³⁹A. G. Davies, P. R. Palan et S. C. Vasishtha, *Chem. Ind.* 299 (1967).