

INDUCTION ASYMÉTRIQUE ET CYCLOADDITIONS[2 + 1]—III†

EPOXYDATIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES D'ALCOOLS α -ÉTHYLÉNIQUES SECONDAIRES ET SYNTHÈSES STÉRÉODIRIGÉES DES α -ÉPOXY-ALCOOLS

P. CHAUTEPS et J.-L. PIERRE*

Laboratoire de Chimie organique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble,
B.P. 53, 38041 Grenoble Cedex, France

(Received in France 30 June 1975; Received in the UK for publication 30 September 1975)

Abstract—Stereochemical results and reaction rate constants for epoxidation of 2-methylene-cyclohexanols by *p*-nitro peroxybenzoic acid lead to a stereochemical model which allows the stereoselective epoxidation of α -ethylenic alcohols to be interpreted. Several aliphatic alcohols have been epoxidized and stereochemical data are in good agreement with this model. Stereodirected syntheses of diastereoisomeric epoxy-alcohols are described: epoxidation of α -ethylenic alcohols and reduction of epoxy-ketones lead in some cases to diastereoisomeric epoxy-alcohols with high and complementary selectivities.

Ce travail s'intègre à une étude générale de la stéréochimie des cycloadditions [2 + 1], lorsque les faces de la double liaison sont diastérotopiques, c'est-à-dire lorsque cette cycloaddition implique une induction asymétrique. Il rapporte l'ensemble de nos résultats concernant la stéréochimie de la réaction d'époxydation des alcools α -éthyléniques secondaires.

Nous avons dans un précédent travail² mis en évidence une diastéréosélection particulièrement importante lors de l'époxydation d'alcools α -éthyléniques secondaires en série aliphatique. Ce phénomène, également mis en évidence par Sassiver¹ n'avait pu être interprété de façon rationnelle. Afin de donner une interprétation cohérente et généralisable de ces résultats, nous avons envisagé l'étude de substrats de géométrie fixée. Pendant ce travail parut une publication de Whitham *et al.*,³ traitant dans cet esprit de l'époxydation des cyclohexénols. L'ensemble des travaux concernant l'époxydation des cyclohexénols a d'ailleurs récemment été passé en revue par Berti.⁶ Dans ce mémoire nous décrivons successivement (a) l'étude de l'époxydation de méthylène-2 cyclohexanols qui, associée à l'étude de Whitham concernant les cyclohexène-2 ols, nous a permis d'établir un modèle stéréochimique; (b) l'étude de l'époxydation d'alcools α -éthyléniques secondaires aliphatiques, bien interprétée par le modèle établi; et (c) la synthèse stéréodirigée d' α -époxy-alcools en utilisant les réactions complémentaires d'époxydation décrites ci-dessus d'une part, les réductions diastéréosélectives d'époxy-cétones, d'autre part.

Récherche de modèles stéréochimiques—étude de méthylène-2 cyclohexanols

Pour l'époxydation des doubles liaisons par un peracide, il est connu que sur un composé à géométrie rigide, lorsque l'oléfine porte un substituant quelconque en α , le

cycle époxydique est formé préférentiellement du côté le moins encombré, sauf si le groupement en α est un hydroxyle. Il est alors admis que l'hydroxyle participe à la réaction et en règle la stéréochimie.⁶

A partir de cyclohexène-2 ols bloqués, Whitham³ a montré que la réaction était plus rapide et plus sélective lorsque l'hydroxyle était en position quasi-équatoriale plutôt que quasi-axiale (Fig. 1).

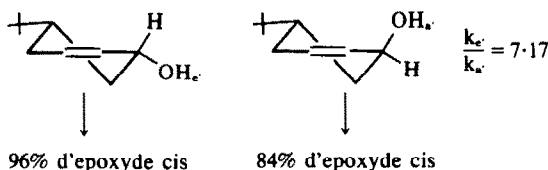


Fig. 1. Cis se réfère aux positions relatives de l'hydroxyle et du cycle époxydique créé.

Ainsi, par exemple, nous avons effectué l'époxydation de l'alcool dérivé de l'isophorone par l'acide para nitro perbenzoïque. La conformation demi-chaise avec l'hydroxyle quasi-équatorial est manifestement favorisée (l'autre conformère implique une interaction 1-3 diaxiale Me-OH) et on obtient effectivement 96% d'époxy-alcool cis, comme avec le composé quasi-équatorial de Whitham (Fig. 2).

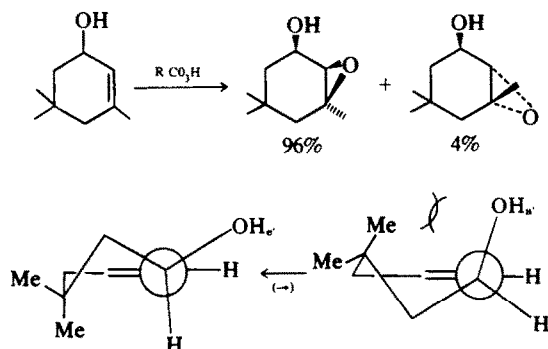


Fig. 2. Epoxydation de l'isophorol.

*Mémoires précédents; Refs. 1 and 2.

†Une importante diastéréosélection a été mise en évidence récemment lors de l'époxydation d'alcools α -éthyléniques secondaires par Bu-O-O-H , catalysée par des complexes de métaux de transition.⁴ La stéréochimie de cette réaction qui implique un "réactif" notablement différent du réactif usuel n'a pas été interprétée.

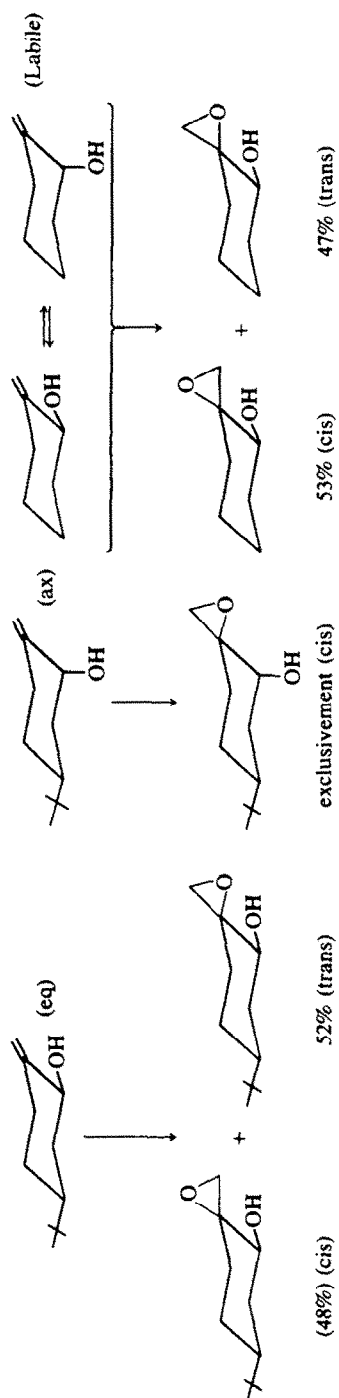


Fig. 3. Époxydation des méthylène-2 cyclohexanols.

Étude de méthylène 2 cyclohexanols (Fig. 3)

Les alcools racémiques étudiés ont été préparés selon ref. 8. Ils constituent des modèles nouveaux et complémentaires par rapport aux cyclohexène-2 ols, impliquant (alcool *eq*) une position géométrique relative nouvelle, entre hydroxyle et double liaison. Nos résultats apparaissent dans la Fig. 3 (toutes les époxydations sont faites par l'acide para nitro perbenzoïque dans le chloroforme).

Il apparaît donc que, lorsque la double liaison et la liaison C-OH sont éclipsées, aucun effet stéréodirecteur notable n'intervient (alcool *eq*). Au contraire, s'il peut être défini par rapport à la double liaison un "côté de l'hydroxyle", l'époxydation a lieu de ce côté (alcool *ax*), ce qui rejoint les résultats généraux. Le terme labile conduit à une réaction non stéréosélective.

Nous avons, dans un premier temps, effectué des réactions compétitives (suivies en CPV) qui nous ont montré que l'alcool *eq* était époxydé environ deux fois plus vite que l'alcool *ax* et que le méthylène-2 cyclohexanol était époxydé plus vite que le cyclohexène-2 ol. Il apparaît donc que l'assistance à la réaction n'est pas empêchée par l'effet d'éclipse entre hydroxyle et double liaison, bien au contraire. Afin d'établir des conclusions rigoureuses, nous avons entrepris l'étude de la cinétique des réactions d'époxydation des méthylène-2 cyclohexanols. Des constantes de vitesse du deuxième ordre ont été obtenues par la méthode titrimétrique usuelle;⁹ elles sont regroupées dans le Tableau 1 (les réactions ont été effectuées dans le benzène; la stéréochimie de la réaction n'est pas modifiée dans ce solvant).

Tableau 1. Cinétique d'époxydation des méthylène-2 cyclohexanols

Alcool	<i>eq</i>	<i>ax</i>	Labile
$k \times 10^2$ (l M ⁻¹ . sec ⁻¹)	4.40 ± 0.05	2.40 ± 0.03	3.84 ± 0.1

Compte tenu de la stéréochimie des réactions, on peut établir les réactivités relatives de chaque face de la double liaison, pour les termes bloqués (Fig. 4).

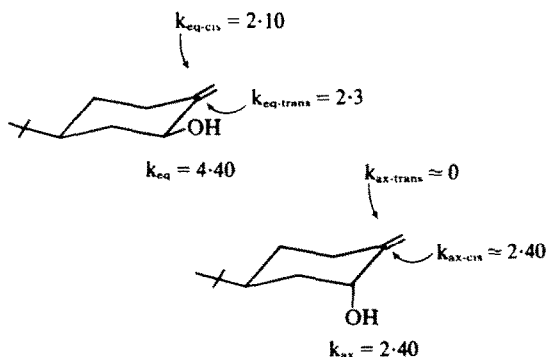
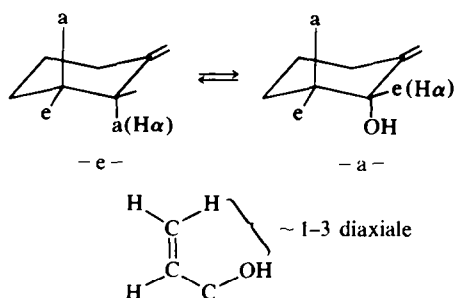


Fig. 4.

Étude du méthylène-2 cyclohexanol labile (Fig. 5). Afin de tester la validité des résultats et d'interpréter la réaction observée pour le composé labile, il était nécessaire d'étudier l'équilibre conformationnel impliqué par ce composé.

Le méthylène cyclohexane adopte une conformation chaise et s'inverse comme le cyclohexane (T_c : -110°C; ΔG^\ddagger : 8.4 kcal mole⁻¹).¹⁰ Nous ne prenons donc en considération que les deux conformères représentés sur la Fig. 5. L'étude expérimentale est effectuée en RMN à

(Tc(H α): -95°C; $\Delta G_c^\circ \leq 8.86$ kc.mole⁻¹)

	n_c	n_a
RMN	≤ 0.8	≥ 0.2
$ax \rightleftharpoons eq$	0.70	0.30
théorique	0.68	0.32
cinétique	0.72	0.28

Fig. 5. Méthylène-2-cyclohexanol.

100 MHz, dans CFCl_3 . A -110°C, deux sites sont observés pour H_α , séparés par 32 Hz. Le proton H_α du composé majoritaire résonne à champ le plus fort, donc est axial;¹⁰ c'est bien le conformère avec OH équatorial qui est majoritaire. L'intégration des deux signaux H_α ne peut être faite à -110°C car il y a encore échange et il n'a pas été possible de descendre à plus basse température du fait de la viscosité de la solution. Mais si on irradie à la fréquence de résonance des protons vinyliques, pour supprimer le couplage allylique, la largeur à mi-hauteur du massif correspondant à H_α dans les conditions d'échange rapide ($L/2 = 16$ Hz à +30°; 14 Hz à +60°) est égale à la somme des constantes de couplage de ce proton avec les hydrogènes méthyléniques voisins, abstraction faite d'éventuels couplages à longue distance:

$$L/2_{\text{rel}} \leq 16 = n_c(J_{aa} + J_{ac}) + n_a(J_{ea} + J_{ec}).$$

A partir des valeurs J_{ij} de la référence,¹⁰ on peut estimer: $n_c \leq 0.8$; $n_a \geq 0.2$. La coalescence des deux sites H_α intervient à -95°C. En estimant $\Delta\nu$ un peu supérieur à 32 Hz il vient: $k \geq 71$ sec⁻¹; $\Delta G_c^\circ \leq 8.86$ kcal.mole⁻¹, valeur proche de celle concernant l'inversion du méthylène cyclohexane.

L'équilibration des composés tertiobutylés *ax* et *eq* par la méthode usuelle (isopropylate d'aluminium-acétone) conduit à 70% de *eq* et 30% de *ax*.

L'éclipse de la liaison C-OH et de la double liaison est assimilable à une interaction 1-3 diaxiale H-OH, soit à 0.45 kcal.mole⁻¹. *e* et *a* ne diffèrent alors approximativement que d'une interaction 1-3 diaxiale H-OH, d'où: $\Delta G_{ax-eq} \approx 0.45$ kcal.mole⁻¹, d'où: $n_a \approx 0.32$ et $n_c \approx 0.68$, valeurs très proches des valeurs expérimentales précédentes.

Etude cinétique

L'application de l'équation de Winstein-Holness aux

constantes de vitesse d'époxydation conduit à $k = n_a k_a + n_c k_c$, soit $3.84 = 2.4 n_a + 4.4 n_c$, d'où $n_c = 0.72$ et $n_a = 0.28$.

Les valeurs de n_c et n_a ainsi obtenues sont en parfait accord—compte tenu de la précision des diverses mesures, avec les valeurs précédentes et cette concordance valide les mesures cinétiques effectuées.

La stéréochimie de l'époxydation du composé labile peut être calculée:

$$[\text{cis}]/[\text{trans}] = (2.1 \times 0.7 + 2.4 \times 0.3)/2.3 \times 0.7 = 1.3.$$

Ce résultat peut être considéré comme en accord convenable avec le résultat expérimental compte tenu surtout de l'imprécision de la mesure expérimentale (CPV) des proportions relatives d'époxy-alcools *cis* et *trans* obtenus.

Etablissement d'un modèle stéréochimique d'époxydation des alcools aliphatiques

Le modèle de Whitham. La géométrie "à l'état de transition" est essentiellement du type ET_1 , conduisant de façon privilégiée à l'époxy-alcool S^*R^* , sauf si α = alkyle, cas pour lequel ET_2 peut devenir privilégié du fait de l'interaction $\text{R}-\alpha$ dans ET_1 (Figure 6).

Avant d'exposer notre propre interprétation nous ferons les remarques suivantes: (a) le modèle de Whitham ne justifie pas l'effet observé de la grosseur de R sur la stéréosélectivité (cf Tableau 2; paragraphe suivant); (b) tout en admettant que ET ressemble au produit de départ, ce qui semble logique compte tenu de l'exothermicité de la réaction, il utilise une barrière de rotation non classique pour les alcools α -éthyléniques (il est connu qu'il intervient usuellement une éclipse avec la double liaison); (c) il n'envisage pas l'intervention de l'hydroxyle en une autre position que celle du type "quasi-équatorial". Or nos

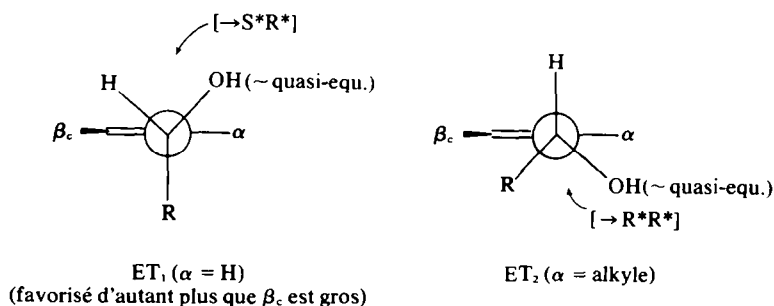


Fig. 6. Le modèle de Whitham.

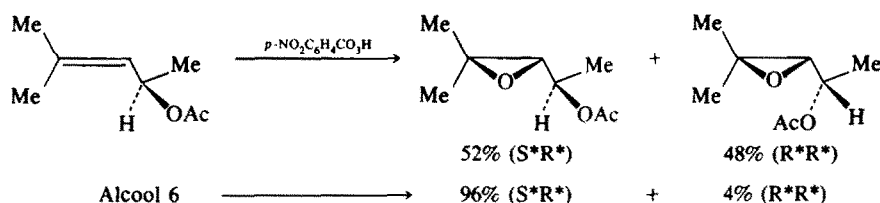


Fig. 8. Effet stéréodirecteur de l'hydroxyle.

L'époxydation par les acides perauriques et persteariques est exceptionnellement lente (un mois environ pour avoir un rendement de 30%) et il est évident qu'il n'intervient plus d'assistance à la réaction; l'association hydroxyle-réactif ne se fait plus, sans doute pour des raisons d'encombrement. Le résultat stéréochimique est alors pratiquement le résultat observé pour l'acétate de l'alcool 6; l'induction asymétrique est pratiquement nulle.†

Synthèses stéréodirigées d' α époxy-alcools

Réduction des α -époxy-cétones par NaBH_4 . Il apparaît pour certains termes du Tableau 2, une haute sélectivité dont le sens peut être prévu par notre modèle stéréochimique. Il nous a semblé intéressant, en particulier sur le plan préparatif, d'essayer de mettre au point une méthode permettant éventuellement la préparation stéréochimique complémentaire des mêmes α -époxy-alcools. Nous avons étudié pour ce faire la stéréochimie de la réduction cinétique des α -époxy-cétones par NaBH_4 ,‡ réaction qui implique également une induction asymétrique.

Si la réduction (par NaBH_4) des α -époxy-cétones en α -époxy-alcools a été fréquemment effectuée, le cours stérique de cette réaction n'a été discuté que par Toromanoff,¹² dans le cas de composés stéroïdes. Cet auteur assimile les époxy-cétones aux cyclopropylcétones et donne une interprétation des résultats observés pour les deux types de composés, traduite dans la règle: "... addition sélective de l'hydrure du côté du méthylène (cyclopropylcétones) ou de l'oxygène (époxy-cétones) du cycle trigonal". Sans infirmer l'interprétation de Toromanoff dans les cas particuliers étudiés par cet auteur, nous avons à la suite de nos propres travaux, développé une interprétation différente et plus générale, de la stéréochimie de la réduction des α -époxy-cétones.

L'ensemble des résultats est regroupé dans le Tableau 4 (les époxy-cétones préparées sont racémiques bien qu'une seule configuration soit représentée).

Dans le cas des cétones C_1 et C_3 étudiées de façon compétitive, nous avons constaté que la réduction de C_3 était beaucoup plus rapide que celle de C_1 .

L'un d'entre nous¹³ a montré lors d'une étude de la réduction des aziridinyl-cétones, que le cours stérique de cette réaction était réglé par la configuration à l'azote; si le doublet de l'azote et le carbonyle sont cis par rapport au cycle aziridinique, un chélate s'établit avec le métal,† dans

Tableau 4. Réduction des α -époxy-cétones par NaBH_4 †

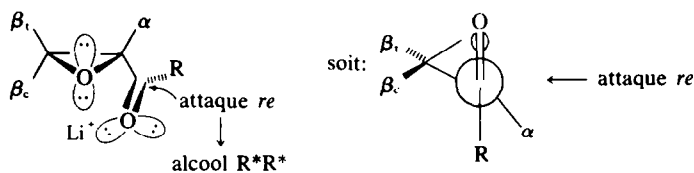
Epoxy-cétone		Epoxy-alcools obtenus % R*R* % S*R*	
1c		100	0
2c*		≥ 95	≤ 5
3c		55	45
4c		≥ 95	≈ 5
5c*		90	10
6c		86	14
7c		65	35
8c		46	54
9c*		≥ 95	≈ 5
10c*		85	15
11c*		100	0
C_1		47 (trans)	53 (cis)
C_2		80 (trans)	20 (cis)
C_3		≥ 95 (trans)	≤ 5 (cis)

† Les termes marqués d'une astérisque n'avaient pas été décrits dans la publication préliminaire.⁷

† Nous avons vérifié qu'il n'y avait pas d'équilibre des alcools.

‡ Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire.⁷

† L'un d'entre nous a récemment démontré que le modèle cyclique de Cram s'établissait non avec le bore du borohydrure mais avec le métal alcalin.¹⁶ Ceci n'a pas d'incidence sur le schéma proposé mais justifie que, dans certains cas, la sélectivité en faveur de l'alcool R*R* soit accrue par adjonction de sel de Na⁺ ou de Li⁺ au mélange réactionnel.

Fig. 9. Modèle cyclique de réduction des α -époxy-cétones.

lequel une face du carbonyle, moins encombrée que l'autre, est attaquée sélectivement (modèle cyclique). Dans le cas d'une époxy-cétone, l'oxygène comporte deux doublets et la relation *cis* entre doublet et carbonyle est toujours établie. Usuellement, nous pensons donc que c'est toujours le modèle cyclique qui doit être utilisé, lorsqu'il a possibilité de s'établir (Fig. 9).

Ainsi sont bien interprétés les résultats de la série aliphatique dans laquelle la rotation libre du carbonyle permet toujours l'établissement du chélate: (a) Si $\alpha = \text{H}$, la face *re* (nomenclature des faces du carbonyle selon¹⁴ appliquée à un énantiomère) beaucoup moins encombré est attaquée sélectivement (cétones 1c, 2c, 4c, 5c, 6c, 9c, 10c, 11c); (b) Si α est différent de H, la face *re* devient également encombrée et la sélectivité diminue ou disparaît (cétones 3c, 7c, 8c).

Dans le cas des cétones cycliques qui constituent des modèles rigides, seule C_1 permet l'établissement du modèle cyclique et, effectivement, on obtient une haute sélectivité, en accord avec ce modèle (Fig. 10).

L'établissement du chélate cyclique constitue une "assistance" à la réaction qui est plus rapide avec C_3 qu'avec C_1 pour laquelle le modèle cyclique ne peut s'établir. L'application à C_1 d'un modèle du type Karabatsos¹⁵ (contrôle stérique dans l'approche du réactif, à partir des conformères de basse énergie qui sont, dans ce cas, les demi-chaînes a et b de la Fig. 11¹² conduit à envisager deux attaques sensiblement égales des deux faces du carbonyle; il en est de même si on utilise le modèle de Felkin¹⁵ (Fig. 11).

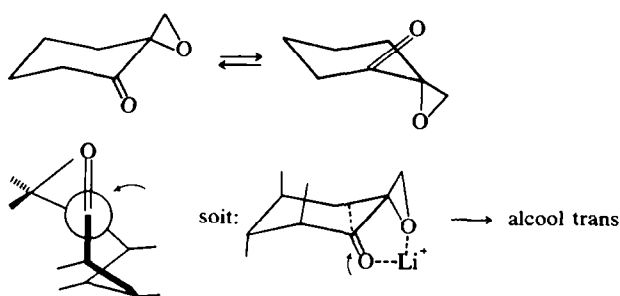
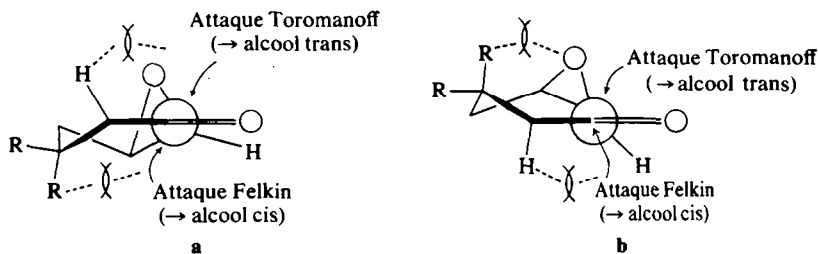
(a et b sont de stabilités comparables si $R = \text{H}$ [cétone C_1]; a est favorisée si $R = \text{Me}$ [cétone C_2])

Dans le cas de C_2 , la forme b est exclue (interaction Me_2O); l'attaque sur a du côté opposé à l'oxygène époxydique impliquant une interaction 1-3 diaxiale entre réactif et méthyle-4 est défavorisée, d'autant plus que l'attaque côté oxygène permet le recouvrement maximum et continu de l'orbitale de l'hydrure et de l'orbitale quasi π de l'époxyde, lors de l'approche et de la fixation du réactif. Il est donc logique que, contrairement à C_1 , C_2 conduise de façon majoritaire à l'alcool trans.

Nous avons proposé une interprétation cohérente de tous les résultats. Seules les cyclanones s-trans ne permettent pas le modèle cyclique et chaque cas doit être alors traité séparément. Contrairement à la nôtre, l'interprétation de Toromanoff¹² n'est pas générale et le résultat obtenu pour C_1 infirme la règle énoncée par cet auteur. Fortuitement, toutes les époxy-cétones examinées dans ref. 12 se ramenaient au cas de C_2 . Plus nettement que pour l'époxydation, le sens de la stéréosélection dans la réduction des époxy-cétones peut être prévue par le modèle proposé.

Synthèses stéréodirigées d' α -époxy-alcools

La comparaison des Tableaux 2 et 4 met en évidence la stéréosélection intervenant dans les deux méthodes. Il apparaît que pour certains termes, le sens de la diastéréosélectivité est inversé selon que l'on époxyde l'alcool éthylénique ou que l'on réduit l'époxy-cétone. Ces termes sont les plus intéressants dans l'optique d'applica-

Fig. 10. Réduction de C_1 .Fig. 11. Réduction des cétones C_1 et C_2 .

tion à des synthèses asymétriques. Pour d'autres termes, une seule des deux voies ne l'est. La présence d'un méthyle en α diminue la sélectivité dans tous les cas. Les résultats sont toujours rationalisés et le sens de la stéréosélection peut toujours être prévu.

CONCLUSION ET PROSPECTIVE

La mise au point de synthèse (dans certains cas hautement sélectives) dirigées d' α -époxy-alcools nous semble intéressante à plus d'un titre.

D'authentiques synthèses asymétriques (énantiosélectives), peuvent aisément être extrapolées des cas les plus favorables décrits (Figure 12) impliquant seulement la résolution du racémique d'un alcool éthylénique, résolution dont le processus est connu.

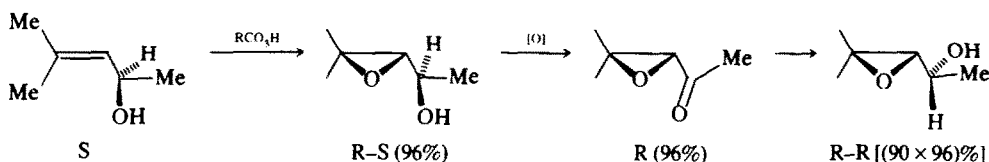
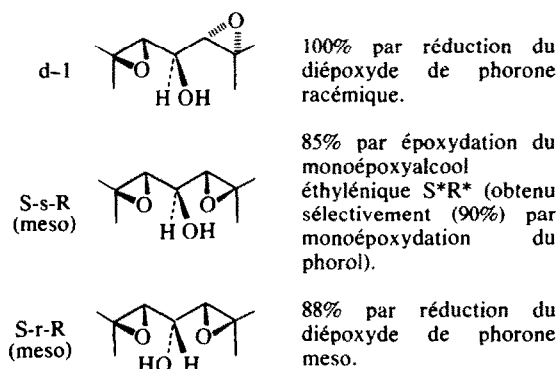


Fig. 12. Exemple de synthèse asymétrique possible.

Les époxy-alcools donnent lieu à diverses réactions d'ouvertures nucléophiles du type SN_2 . Des synthèses entièrement stéréodirigées (et éventuellement asymétriques) peuvent être envisagées pour des diols, triols, amino-alcools, etc. Nous avons nous-mêmes réalisé à partir de la phorone la synthèse stéréodirigée des diépoxy-alcools (racémiques) suivants Ref. 1 (les réactions effectuées suivent rigoureusement le cours stérique prévu par nos modèles):



Nous avons entrepris sur ces bases la synthèse stéréodirigée des divers pentoses.

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf précision contraire, les spectres RMN ont été enregistrés par M. Gey, sur Perkin-Elmer R10 (60 MHz), pour des produits en solution dans CCl_4 avec TMS interne.

Série de l'isophorone

L'isophorol est obtenu par réduction de l'isophorone ($LiAlH_4$ - Et_2O) avec un rendement de 80%. L'isophorone est époxydée avec $NaOH$ 0.6 N et H_2O_2 à 110 volumes selon (17), conduisant à l'époxy-cétone avec un rendement de 70%. L'époxy-cétone est réduite en époxy-alcool avec $NaBH_4$ dans MeOH (cf. mode opératoire type): la CPV sur colonne UCON-OIL de 100 pieds, à $120^\circ C$, indique la formation de deux époxy-alcools (rendement: 60%) dans les proportions 20%-80%. Les époxy-alcools sont séparés par CPV préparative (DEGS 5 pieds $-130^\circ C$) et leurs configurations relatives établies par spectroscopie: l'infra-rouge

montre qu'un seul est chélaté, le produit minoritaire (temps de rétention CPV le plus court) auquel est attribuée la configuration cis. Les spectres RMN confirment les constitutions et les configurations établies (sachant que $\delta H_{ax} < \delta H_{eq}$ en série cyclohexanique et compte tenu du couplage J_{H_1, H_α} en fonction de l'angle dièdre) [Planche I].

Epoxydation de l'isophorol. A une suspension dans Et_2O anhydre de 8 g (5×10^{-2} moles) d'acide *p*-nitro perbenzoïque, on ajoute rapidement 7 g (5×10^{-2} moles) d'isophorol dans 50 cm³ d'éther. Après 15 h de contact on filtre et élimine le solvant. On obtient 5 g. de liquide huileux (Eb. $78-90^\circ C/1$ mm; Rdt: 70%). L'analyse chromatographique indique la présence des deux époxy-alcools précédents dans les proportions 96% et 4%, l'isomère cis étant majoritaire.

Série des méthylène cyclohexanols

Les tertibutyl-5 méthylène-2 cyclohexanols cis et trans sont préparés selon Ref. 18. La préparation de l'alcool trans (OH axial) impliquant un rendement très faible, nous avons re-préparé cet alcool à partir de l'alcool cis par équilibration avec l'isopropylate d'Al, selon la méthode d'Elie.¹⁹

L'époxydation de l'alcool A (OH axial) a été effectuée avec l'acide *p*-nitroperbenzoïque dans le chloroforme pendant environ 9 h. Après filtration puis évaporation du solvant, on obtient une huile visqueuse. La CPV met en évidence la présence d'un seul produit, l'époxy-alcool attendu (Eb: $115^\circ C/1$ mm). L'analyse centésimale est satisfaisante et le spectre RMN, bien que non analysé totalement du fait de sa complexité, en accord avec la constitution considérée. Cet alcool, étudié en IR implique une

Planche I.

		$\delta.10^6$				$J_{H_1H_\alpha}$ (Hz)
cis	 $[H\alpha \text{ axial}; H_1CCH\alpha \approx 45^\circ]$	$H\alpha$	H_1	Me_1	Me_2	
		3.96	3.05	1.3	0.89 et 0.86	1.7
trans	 $[H\alpha \text{ equatorial}; H_1CCH\alpha \approx 80^\circ]$					
		4.05	2.82	1.3	0.90 et 0.95	0.6

forte liaison hydrogène intramoléculaire: il s'agit donc de l'isomère *cis* qui seul peut être chélaté.

Époxydation de l'alcool E (OH équatorial): L'époxydation dans le chloroforme conduit à un mélange des époxy-alcools *cis* et *trans* dans un rapport voisin de 1/1 (les valeurs de 48% et 52% sont la moyenne de plusieurs mesures effectuées en CPV). En IR, une liaison hydrogène intramoléculaire est mise en évidence pour les deux alcools, nettement plus forte toutefois pour l'isomère auquel nous avons attribué la configuration *cis*. Les spectres RMN, enregistrés avec adjonction d'Eu (DPM), mettent en évidence un effet de déblindage du proton H_a ($\text{X} \begin{smallmatrix} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{H}_a \end{smallmatrix}$) nettement supérieur dans le cas de l'alcool considéré comme *trans*: ce proton est beaucoup plus proche de l'oxygène époxydique que dans l'alcool *cis*, les positions relatives vis à vis de l'hydroxyle étant identiques dans les deux alcools. Enfin la largeur à mi-hauteur des raies des protons époxydiques sont de 0.14 ± 0.05 hertz pour l'isomère *cis* (CH_2 équatorial) et de 1.2 ± 0.1 Hz pour l'isomère *trans* (CH_2 axial) en accord avec le critère décrit par Carlson.²⁸

Par ailleurs, l'analyse centésimale effectuée sur le mélange des deux époxy-alcools est satisfaisante, ainsi que les spectres IR et RMN (analysés partiellement).

Cinétique d'époxydation des alcools *ax* et *eq*

(a) **Epoxydation compétitive.** Les vitesses relatives d'époxydation des deux alcools éthyléniques sont déterminées en CPV (colonne DEGS 10% VORAPORT 80/100, 6 pieds). Le degré d'avancement de la réaction est obtenu par étude de prélèvements réguliers du mélange réactionnel. La disparition des deux alcools *ax* et *eq* est mesurée par comparaison de leurs signaux en CPV avec un signal de référence interne (Xylène).

Cette mesure semi-quantitative nous a permis de constater que dans le chloroforme comme solvant, l'alcool *eq* s'époxyde plus rapidement que son isomère *ax* ($k_E = 2.5 k_A$).

Selon la même technique on a également remarqué que le méthylène-2 cyclohexanol est époxydé beaucoup plus rapidement que le cyclohexène-2 ol-1 (dans le rapport 6/1).

(b) **Détermination des constantes d'époxydation k_E et k_A .** Les constantes de vitesse ont été obtenues par la méthode décrite par Swern⁹ et Braun.²⁰ La cinétique d'époxydation est déterminée par mesure titrimétrique du peracide en fonction du temps. Il s'agit de réactions du deuxième ordre qui ont donné les résultats du Tableau 1 (à 5°C).

Le méthylène-2 cyclohexanol a été obtenu selon Ref. 21. L'époxydation de cet alcool conduit aux deux époxydes dans les proportions 53% et 47% (Eb. mélange: 81°C/3 mm). Les deux isomères sont séparés par CPV sur colonne UCON OIL POLAR de 5 pieds. L'analyse centésimale effectuée sur le mélange est satisfaisante. Les configurations respectives sont attribuées comme précédemment: dans les deux cas il semble que l'hydroxyle soit de façon majoritaire équatoriale (H_a résonne vers 198 Hz comme pour les époxydes dérivés de *eq*, à champ plus fort—d'où le caractère axial de ce proton—que pour l'alcool dérivé de *ax* dans lequel H_a est équatorial). La chélation, présente dans les deux isomères, est manifestement supérieure pour le terme auquel nous avons attribué la configuration *cis*. Les largeurs à mi-hauteur des raies RMN des protons époxydiques donnent lieu aux mêmes résultats que pour les alcools dérivés de *eq*.

La réduction de l'époxy-cétone correspondante par NaBH_4 dans MeOH conduit quasi exclusivement à l'alcool *trans*.

Série aliphatique

Nous avons déjà décrit la plupart des époxy-alcools du Tableau

Planche 2 ($\delta \times 10^6$)

Alcool	tBu	Me-CHOH-	-CHOH-	H ₁	H ₂
	R*R* 0.88 R*S* 0.90	1.14 1.15	3.7 3.5	2.0 2.05	2.67 2.60
	R*R* 0.90 R*S* 1.0	1.16 1.17	3.6 3.8	2.0 1.95	2.70 2.72
	R*R* 0.90 R*S*	— non isolé	3.4	2.87	3.09 (Me ₂ : 1.30)

Planche 3. (Equilibrations).

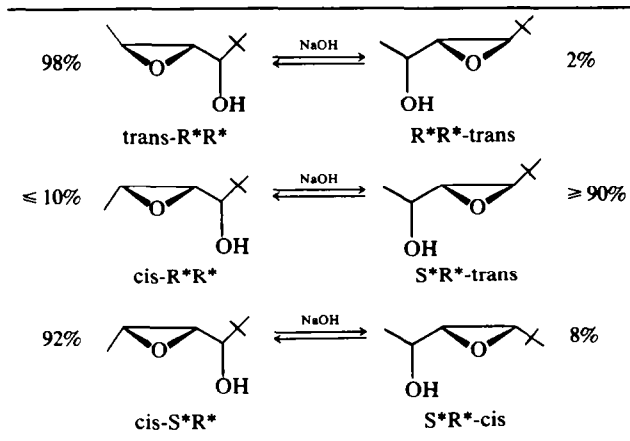


Planche 4 ($\delta \times 10^6$).

	AcO	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	CH-OAc	$\begin{array}{c} \text{—CH—Me} \\ \\ \text{OAc} \end{array}$	H époxyde
Acétate R*R*	2.04	1.30 (s)	4.6	1.33	2.55 (d: 7.0 Hz)
Acétate S*R*	2.04	1.31 (s)	4.66	1.25	2.67 (d: 9.3 Hz)

2.²² La Planche 2 regroupe les caractéristiques RMN des termes non décrits précédemment (la méthode d'époxydation est celle décrite dans Ref. 2 rappelée dans ce mémoire à propos de l'isophorol).

Les configurations relatives des époxy-alcools nouveaux ont été établies par voie chimique par équilibration basique selon ref. 11. Les critères utilisés ont été détaillés dans ref. 2 et nous ne rapportons dans la Planche 3 que les résultats d'équilibration, sans commentaires.

L'époxydation de l'acétate du méthyl-4 pentène-3 ol-2 conduit aux deux époxyacétates (48 et 52%) qui sont séparés par CPV. Ces acétates sont hydrolysés respectivement en alcools R*R* et S*R* ce qui caractérise leurs configurations. La planche 4 regroupe leurs caractéristiques RMN.

Les acides perlauriques et persteariques ont été préparés par action de H_2O_2 sur les acides gras correspondants en solution dans l'acide méthanesulfonique.²³ L'époxydation par ces peracides s'est avérée exceptionnellement lente.

Réduction des époxy-cétones par le borohydrure de sodium

Les différentes époxy-cétones dont nous avons étudié la réduction ont été préparées soit par oxydation alcaline (eau oxygénée à 110 volumes et soude) des cétones $\alpha\beta$ éthyléniques,²⁶ soit par oxydation chromique ménagée (réactifs de Collins ou de Sarett à basse température) des époxy-alcools correspondants.²⁷

Les constantes physiques et spectrales de ces époxydations ont déjà été décrites par ailleurs.^{7,24,25}

Réduction de la méthyl-4 époxy-3,4 pentanone-2

Dans 30 cm³ d'alcool méthylique refroidi à 0°C on ajoute 1 g (1.25×10^{-2} mole) de NaBH_4 et au goutte à goutte 1.5 g (1.25×10^{-2} mole) d'époxy-cétone. La solution est agitée magnétiquement pendant environ 30 min. Après hydrolyse, extraction à l'éther et séchage on obtient un mélange brut qui est analysé en CPV (colonne UCON OIL POLAR 10 pieds; T: 120°C). Les époxy-alcools R*R* et R*S* se trouvent respectivement dans les proportions 86% et 14%. Ils sont ensuite isolés par chromatographie gazeuse préparative.

Une variante de cette réaction consiste à utiliser un mélange éther-eau (50/50) dans lequel on ajoute NaBH_4 et l'époxy-cétone. La solution étherée finale est ensuite analysée en CPV. Les pourcentages d'époxy-alcools sont tout à fait semblables à ceux de la méthode précédente.

Réduction compétitive des époxy-cétones C_1 et C_3

Elle a été faite sur des mélanges de 10^{-2} mole de C_1 et de C_3 en présence de NaBH_4 . La réaction est suivie en CPV en fonction du temps. Cette cinétique sommaire permet cependant de vérifier que la réduction de C_3 est bien plus rapide que celle de C_1 .

REFERENCES

- ¹P. Chautemps et J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr* 2899 (1974).
- ²J. L. Pierre, P. Chautemps et P. Arnaud, *Ibid.* 1317 (1969).
- ³M. L. Sassiver et J. English, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4891 (1960).
- ⁴S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson et J. D. Cutting, *Ibid.* **96**, 5254 (1974).
- ⁵P. Chamberlain, M. L. Roberts et G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. B* 1374 (1970).
- ⁶G. Berti, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 7, p. 97, Wiley-Interscience, 1973.
- ⁷J. L. Pierre et P. Chautemps, *Tetrahedron Letters* 4371 (1972).
- ⁸B. Cross et G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.* 3893 (1960).
- ⁹D. Swern, *Organic Reactions*, Vol. 7, 378 (1953).
- ¹⁰J. T. Gerig et R. A. Rimerman, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1219 (1970).
- ¹¹G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **27**, 3819 (1962).
- ¹²E. Toromanoff, *Bull. Soc. chim.* 2457 (1968).
- ¹³J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Tetrahedron* **30**, 3213 (1974).
- ¹⁴K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2731 (1966).
- ¹⁵S. I. Yamada et K. Koga, *Stereoselective Organic Transformations*, p. 1, Wiley-Interscience, New York (1970).
- ¹⁶H. Handel et J. L. Pierre, *Tetrahedron* **31**, 997 (1975).
- ¹⁷R. L. Wasson et H. O. House, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. IV, p. 552.
- ¹⁸B. Cross et G. H. Whitham, *J. Org. chem.* **25**, 1650 (1961).
- ¹⁹E. L. Eliel et R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5994 (1957).
- ²⁰C. Braun, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, 434 (1949).
- ²¹A. S. Dreiding et J. A. Hartman, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, p. 939 (1953).
- ²²J. L. Pierre, P. Chautemps et P. Arnaud, *Chimie Anal.* **50**, 494 (1968).
- ²³L. S. Silbert, E. Siegel et D. Swern, *J. Org. Chem.* **27**, 1336 (1962).
- ²⁴P. Baret, J. L. Pierre et R. Heilmann, *Bull. Soc. chim.* 4735 (1967).
- ²⁵J. L. Pierre, *Ann. Chim.* **1**, 159 (1966); et réf. cit.
- ²⁶R. L. Wasson et H. O. House, *Organic Syntheses* **37**, 58 (1957).
- ²⁷H. H. Wasserman et N. E. Aubrey, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 590 (1955).
- ²⁸R. G. Carlson et N. S. Behn, *J. Org. Chem.* **32**, 1663 (1967).