

REARRANGEMENTS DES HALOHYDRINES EN PRESENCE DE CARBONATE D'ARGENT SUR CELITE-II^a

HALOHYDRINES CYCLOHEXANIQUES SUBSTITUEES

M. FETIZON,* M. GOLFIER, M. T. MONTAUFIER et J. RENS

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 17 rue Descartes, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 14 June 1974; Received in the UK for publication 19 July 1974)

Abstract—Silver carbonate on Celite reacts with *trans*-diaxial halohydrins of the cyclohexane series, giving epoxides. *cis*-Bromohydrins, where the bromine atom is axial, lead to ketones.

Résumé—Le carbonate d'argent déposé sur Célite réagit sur les halohydrines *trans* diaxiales (en série cyclohexane) en donnant des époxydes. Les bromhydrines *cis*, où le brome est axial, conduisent à des cétones.

Le carbonate d'argent déposé sur Célite réagit dans des conditions très douces sur les bromo-1 cyclohexanol-2 en donnant, avec des rendements en général excellents, une cyclohexanone, un cyclopentylaldéhyde ou un époxy-1,2 cyclohexane. Le résultat de la réaction dépend de la stéréochimie du produit de départ. En utilisant des bromhydrines de configuration connue (stéroïde), on peut énoncer les règles suivantes:¹ (a) Si le brome et le groupe OH sont *trans* diaxiaux, on isole l'époxyde, de manière pratiquement quantitative; (b) Si le brome et le groupe OH sont *trans* diéquatoriaux, seul se forme l'aldéhyde avec contraction de cycle; et (c) Si le brome est équatorial et le groupe OH axial, on obtient un mélange de cyclohexanone et de cyclopentylaldéhyde.

Le bromo-1 cyclohexanol-2 *trans* 1, où coexistent les configurations *trans* diaxiales et *trans* diéquatoriales conduit naturellement à un mélange d'aldéhyde 2 et d'époxyde 3 (Figure 1). De même, le bromo-1 cyclohexanol-2 *cis* 4 fournit en majorité la cyclohexanone, ainsi qu'une petite quantité d'aldéhyde cyclopentyl formique.²

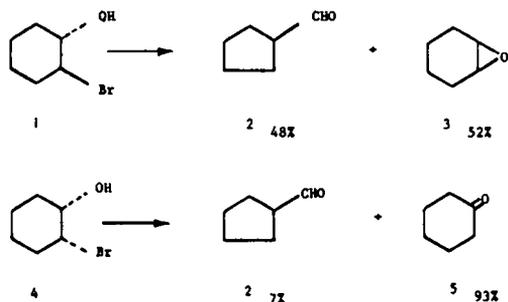


Fig. 1

* Première partie, voir ref. (1).

^b L'époxydation ne paraît fournir qu'un seul des deux isomères.

En raison de l'intérêt des systèmes tels que 2 pour la synthèse de produits naturels de types variés (jasmonoïdes, prostaglandines, terpènes) il est intéressant d'examiner plus en détail cette réaction. En particulier, il convient d'utiliser comme substrat des bromo (ou iodo) cyclohexanols comportant une chaîne latérale capable de fixer plus ou moins complètement la conformation du cycle, tout en constituant l'amorce d'autres étapes. A cet effet, on a donc préparé diverses halohydrines du type 6, et étudié les transformations qu'elles subissent dans le chlorure de méthylène, à température ambiante, sous l'action du carbonate d'argent déposé sur Célite.

Préparation des halohydrines

Halohydrines *trans* diaxiales. Le (cyclohexène-2 yl) malonate d'éthyle 7 a été préparé par condensation du dibromocyclohexane et du malonate d'éthyle.³ Par hydrolyse et décarboxylation, il conduit à l'acide cyclohexène-2 yl acétique 8.⁴ L'iodolactonisation de ce dernier dans le bicarbonate de sodium, en présence d'iode et d'iodure de potassium, donne l'iodo γ -lactone 9 dont la stéréochimie a été déterminée par Arbuzov et ses collaborateurs.⁵ Elle est réduite par le mélange $\text{AlLiH}_4/\text{AlCl}_3$ en un iododiol 10. Le spectre de RMN de ce diol montre que le proton lié au carbone qui porte l'hydroxyle secondaire est couplé avec deux protons voisins. Les deux constantes de couplage sont petites ($J_{ee} \sim 6$ Hz et $J_{ea} \sim 3$ Hz) en accord avec la stéréochimie de 10. Le traitement de l'iodolactone 9 par le nickel de Raney, dans le méthanol à reflux, conduit à la lactone 13 debromée⁷ (Fig. 2).

L'action de la *N*-bromosuccinimide sur l'acide 8, en milieu aqueux conduit à la γ -lactone 15 ($\nu_{\text{C-O}} = 1800 \text{ cm}^{-1}$) (Figure 3) identique à celle décrite également par Arbuzov.⁵ Ce même composé est obtenu par ouverture à l'acide bromhydrique de l'époxyde 18, préparé par action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque⁶ sur l'ester 17.^b

La lactone 15 est aussi isolée en petite quantité lors de la bromation de l'acide 8.

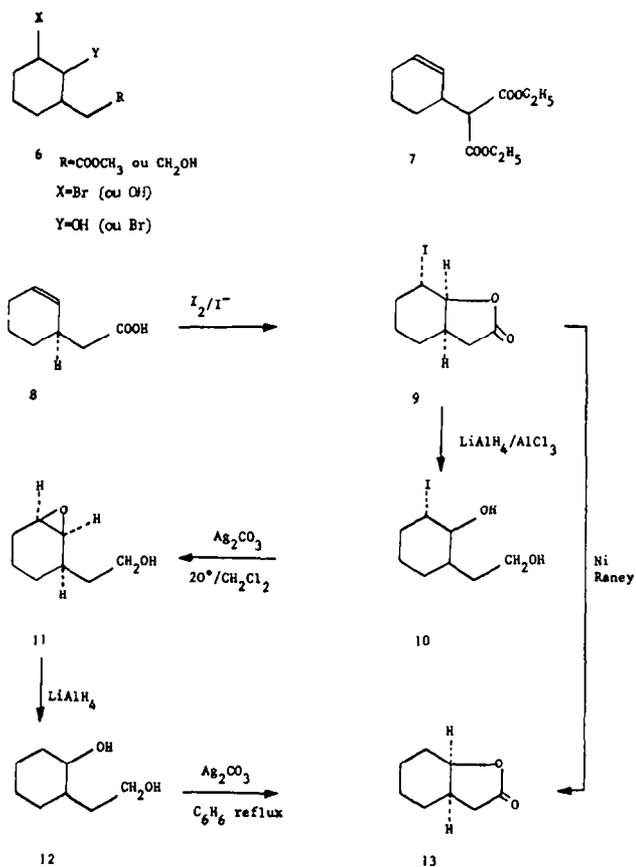


Fig. 2

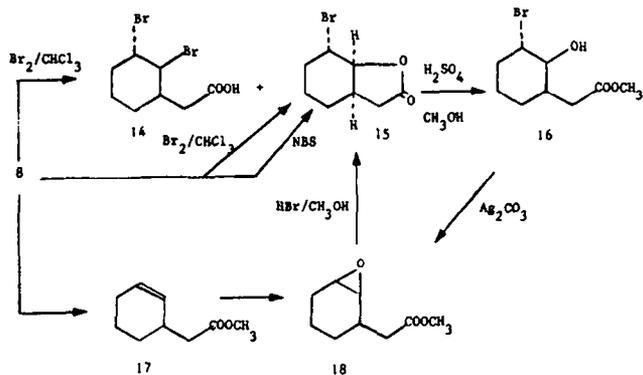


Fig. 3.

Cette bromolactone fournit le bromohydroxyester **16** par traitement au méthanol contenant de l'acide sulfurique.

Bromhydrines cis (Fig. 4). La bromation de l'acide **8**

fournit le dibromoacide **14**. Traité par Na_2CO_3 , il se transforme en une bromo δ -lactone **19** ($\nu_{\text{C=O}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$). En RMN, le proton porté par le carbone qui porte le brome est couplé avec les deux protons voisins. Les deux constantes de couplage, $J_{\text{oc}} \sim 4 \text{ Hz}$ et $J_{\text{ca}} \sim 2 \text{ Hz}$, sont petites, en accord avec la structure **19**.

L'ouverture de cette lactone par le méthanol et l'acide sulfurique donne le bromohydroxy ester **20**, où le brome est axial et l'hydroxyle équatorial.*

*Le $\Delta\nu_{\text{OH}}$ de cette bromhydrine est de 40 cm^{-1} (valeur observée pour les bromhydrines *cis*: environ 40 cm^{-1} ; pour les bromhydrines *trans*: environ 25 cm^{-1}).

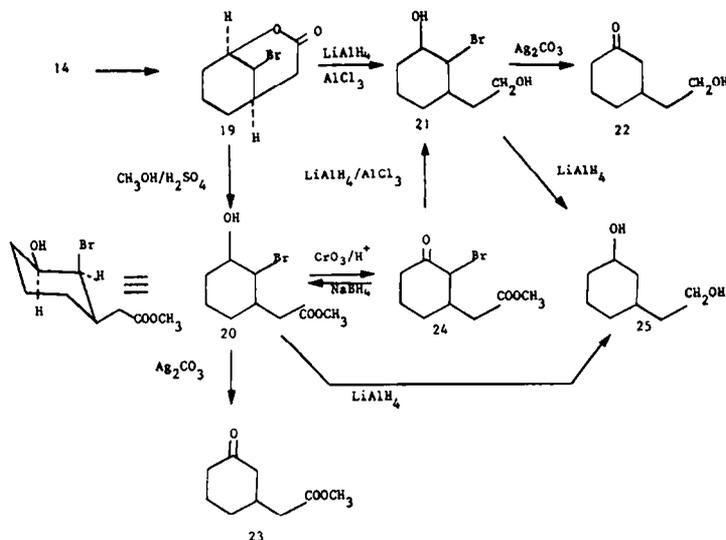


Fig. 4.

La réduction de 20 par $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$, ou celle de la lactone 19 dans les mêmes conditions, conduit au bromodiol 21. D'autre part, le bromohydroxyester 20, oxydé par le réactif de Jones, fournit le bromocétoester 24.

L'halogène est bien en position axiale, comme le montre la faible valeur de la constante de couplage du proton porté par le carbone substitué par le brome ($J \sim 2$ Hz) et le spectre UV.*

D'ailleurs, la réduction du composé 24 par le borohydrure de sodium donne un bromohydroxyester identique à 20 (IR, RMN). En outre, la réduction de 24 par $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ donne un bromodiol identique à 21.

La réduction de l'ester 20 ou de 21 par LiAlH_4 dans l'éther à reflux fournit dans chaque cas le même diol 25. Les tentatives d'épimérisation de 24 en milieu acide (HBr/AcOH) à diverses températures ont échoué: on récupère toujours le produit de départ.†

Action du carbonate d'argent sur les halohydrines

Halohydrines trans-diaxiales. Traité par le carbonate d'argent sur Célite, dans le chlorure de méthylène à température ambiante, l'iododiol 10 donne exclusivement l'époxyalcool 11 (Figure 2). La stéréochimie de l'époxyde 11 est établie sans ambiguïté par sa réduction en diol 12 (ouverture diaxiale de l'époxyde) suivie d'une oxydation par le carbonate d'argent sur Célite: on obtient la *cis* lactone 13, déjà décrite.⁷ De même, l'hydroxybromoester

16 est converti par $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Célite}$ en un époxyde, identique à 18 (IR et RMN).

Bromhydrines cis. Le carbonate d'argent sur Célite transforme le bromodiol 21 en ceto alcool 22. De la même façon, la bromhydrine-ester 20 est transformée en ceto-ester 23.

CONCLUSION

L'étude de l'action du carbonate d'argent sur Célite sur les bromo-1 cyclohexanols du type 6 confirme les résultats obtenus en série stéroïde, et donne une indication nouvelle: une bromhydrine *cis* où le brome est axial se réarrange en cétone. Faute d'avoir pu obtenir de bromhydrine *trans* diéquatoriale, aucune contraction de cycle n'a pu être mise en évidence.

Nous remercions la D.G.R.S.T. et le C.N.R.S. pour une allocation de recherche.

PARTIE EXPERIMENTALE

(Cyclohexène-2 yl) malonate d'éthyle 7. A été préparé selon³ à partir de 186 g de dibromocyclohexane, 128 g de diéthylmalonate dans une solution de 41 g de Na, dans 620 ml d'éthanol. On obtient 114 g d'un liquide incolore. $E_{\text{max}} = 110^\circ$.

Acide (cyclohexène-2 yl) acétique 8. 64 g de diacide, $F = 162-166^\circ$, ont été préparés selon la littérature⁴ à partir de 104 g de (cyclohexène-2 yl) malonate d'éthyle. La décarboxylation à 190° de ce composé, suivie d'une distillation, permet d'obtenir l'acide 2. $E_{0.05} = 76^\circ$, $n_D^{20} = 1.478$, $F = 9-11^\circ$.

Cis (trans hydroxy-2 iodo-3 cyclohexyl) acétolactone 9. 1.4 g (10 mmoles) du produit 2, dissous dans 60 ml de CO_2HNa 0.5 N sont traités par 5 g (20 mmoles) de I_2 et 10 g (60 mmoles) de IK dans 30 ml d'eau, 24 h à l'obscurité.⁹ Après extraction à l'éther et recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole, on obtient un produit pur. $F = 62-64^\circ$ (Litt.³ $F = 65^\circ$). Spectre de masse: $M = 266$ (calculé 266), $m/e = 139, 95, 121, 93$, métastable 95 (139 \rightarrow 121). Spectre de RMN (CDCl_3): (2H), 280 Hz (m) (H en α de I et H jonction de cycle. (2H), 148 Hz (t) (CH_2 en α du C=O). Spectre IR (film): γ -lactone 1790 cm^{-1} .

*Dans les spectres UV de 23 et 24, la bande d'absorption du groupe C=O n'apparaît que comme un faible épaulement. Mais la différence entre l'absorption de 24 et celle de 23 présente un maximum net voisin de 295 nm, qui traduit l'effet bathochrome et hyperchrome attendu pour un brome axial.⁹

†En milieu alcalin, même dans des conditions douces, on n'obtient que des mélanges fortement colorés, qui n'ont pu être séparés.

Trans hydroxy-2 cis (β -hydroxy-éthyl)-3 iodocyclohexane 10. A 100 mg de AlLiH_4 et 360 mg de Cl_3Al dans l'éther sec, on ajoute à 0°, 500 mg d'iodolactone 3 dissous dans l'éther sec. On laisse la réaction se poursuivre 24 h à température ambiante. Après extraction habituelle on obtient un produit que l'on recristallise dans un mélange éther-éther de pétrole $F = 73-74^\circ$. Spectre de masse: pas de pic de masse (270), $m/e = 143, 125, 107, 127, 128$. Spectre RMN (CDCl_3): (1H) 268 Hz (m) (H en α de l'I), (2H) 220 Hz (t) (CH_2OH), (1H) 232 Hz (q) (CH-OH), (2H) 192 Hz (s) (OH). Spectre IR (film): $\nu_{\text{OH}} = 3300 \text{ cm}^{-1}$, pas de bande à 1790 cm^{-1} .

Cis époxy-1,2 (β hydroxyéthyl)-3 cyclohexane 11. 2.7 g (10 mmoles) d'iododiol 4 sont mis à réagir en présence de 35 g (60 mmoles) de $\text{CO}_2\text{Ag}_2/\text{Céélite}$ dans CH_2Cl_2 à température ambiante, 24 h. Après filtration du mélange réactionnel et évaporation du solvant, on obtient 1.4 g d'époxyde. Spectre de masse: $M = 142$ (calculé 142), $m/e = 31, 124, 55, 67$. Spectre RMN (CDCl_3): (2H) 226 Hz (t) ($\text{CH}_2\text{-OH}$), (2H) 190 Hz (m). Spectre IR (film): 840, 940 et 1260 cm^{-1} .

Cis (β hydroxyéthyl)-2 cyclohexanol 12. 1.3 g d'époxyde 5 sont réduits en présence de 1 g d' AlLiH_4 dans l'éther sec, 3 h à température ambiante. Après extraction, on obtient 0.6 g de diol. Spectre de masse: $M = 144$ (calculé 144). Spectre de RMN: (1H) 245 Hz (s) OH, (2H) 225 Hz (t) ($\text{CH}_2\text{-OH}$). Spectre IR (CCl_4): 3615 cm^{-1} ; 3300 cm^{-1} . Phényluréthane: $F = 235^\circ-237^\circ\text{C}$.

Cis (hydroxy-2 cyclohexyl)-acétolactone 13. 0.6 g de diol 6 sont portés à reflux en présence de 8.5 g (30 equiv) de $\text{CO}_2\text{Ag}_2/\text{Céélite}$ dans le benzène. La réaction est effectuée dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark, pendant 24 h. Après filtration, on obtient la lactone 7, pure en CPV (colonne LARC, $T = 170^\circ$, Temps de rétention 116'). Spectre de masse: $M = 140$ (calculé 140) $m/e = 96$. Spectre de RMN: (1H) 274 Hz (q) $J = 4$ cps, (2H) 150 Hz (t) ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), (8H) 92 Hz (s) + enveloppe. Spectre IR: γ -lactone 1780 cm^{-1} .

Cis époxy 2,3 cyclohexylacétate de méthyle 18. (1) L'ester méthylique de l'acide cyclohexène acétique 17 (2.8 g) est traité par 4.3 g d'acide paranitrobenzoïque à 0° dans CHCl_3 .⁹ Après 24 h à température ambiante, l'acide paranitrobenzoïque est filtré et la solution lavée au carbonate de soude puis à l'eau. Après évaporation du solvant, on obtient 2.7 g d'époxyde. Le spectre de RMN de ce composé atteste la présence d'un seul isomère. (3H) 220 Hz (s) (COO-CH_3), (2H) 188 Hz (m) (époxyde). Spectre IR (CCl_4): 1740, 1260, 940 et 850 cm^{-1} . (2) Le bromohydroxyester 16 traité par le carbonate d'argent dans CH_2Cl_2 , dans les mêmes conditions que l'iododiol 4, conduit au même époxyde 18.

Cis (trans hydroxy-2 bromo-3 cyclohexyl) acétolactone 15. 1.75 g d'acide 8 dans 200 ml d'un mélange alcool t-butylque/eau 85/15, sont traités par une solution de 2.25 g de NBS^{11} dissous dans 300 cc du mélange alcool t-butylque/eau, auquel on a ajouté 5 cc d'acide perchlorique. Le mélange réactionnel est laissé 24 h à 0°, extrait à l'éther, lavé au bicarbonate de soude, et on obtient 2 g de γ bromolactone 15. Spectre de RMN: (2H) 146 Hz (t) (en α du C=O), (2H) 270 Hz (m) (C-Br-H et CH-O). Spectre IR (CCl_4): 1800 cm^{-1} , $F = 55-57^\circ$.

Cis (trans hydroxy-2 bromo-3 cyclohexyl) acétate de méthyle 16. 220 mg de lactone 15 sont traités par quelques gouttes de H_2SO_4 concentré dans 25 ml de méthanol¹² et laissés à reflux 10 h. Après extraction habituelle, on obtient 180 mg de bromohydroxyester 10. Spectre RMN: (3H) 220 Hz (s) (-COO-CH_3), (1H) 252 Hz (m) (-CH-Br), (1H) 232 Hz (q) (-CH-OH). Spectre IR (film): 3450, 1730 cm^{-1} , (CS_2): 3580, 3620 cm^{-1} .

Acide trans (cis dibromo-2,3 cyclohexyl) acétique 14. A 10 g d'acide Δ^2 -cyclohexène-acétique 8, dissous dans 100 ml de chloroforme on ajoute à 0°, 11.5 g de brome dans 100 ml de chloroforme. On laisse réagir 2 h à température ambiante. On lave avec une solution saturée de sulfite de soude, puis à l'eau. La solution chloroformique est traitée par de la soude à 10%, extraite à l'éther et lavée. On obtient ainsi 1.6 g de γ bromolactone 15

($F = 55-57^\circ\text{C}$) (Litt.³ $F = 58^\circ-59^\circ\text{C}$). La phase aqueuse est acidifiée, extraite à l'éther. On obtient 14.7 g de dibromoacide brut. Après trois recristallisations dans l'acide formique on a un produit pur. $F = 96-97^\circ$. Spectre de masse: 300 (calculé: 300), $m/e = 219, 139, 79$. Spectre RMN: (1H) 634 Hz (s) (-COOH), (2H) 290 Hz (m) (-CH-Br). Spectre IR (film): 1700 cm^{-1} .

Cis (cis bromo-2 hydroxy-3 cyclohexyl) acétolactone 19. 14.7 g de dibromoacide sont traités par 300 ml d'une solution de carbonate de soude à 5% à 80° pendant environ 10 h.¹³ Le produit de la réaction est extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient 4 g d'un produit que l'on recristallise dans le mélange éther-éther de pétrole. $F = 75-76^\circ$. Spectre de masse: 219 (calculé 219). Spectre RMN (1H) 288 Hz (q) (CH-Br), (1H) 266 Hz (m) (CH-O), (2H) 192 Hz (q) (CH_2 en α du CO). Spectre IR (CCl_4): 1750 cm^{-1} .

Cis β (cis bromo-2 hydroxy-3 cyclohexyl) éthanol 21. (1) 0.438 g (2 mmoles) de bromolactone 19 dans l'éther sec, sont ajoutés à 0°, à 0.076 g (2 mmoles) de AlLiH_4 et 0.246 g (2 mmoles) de Cl_3Al dans l'éther sec. On laisse la réaction se poursuivre à température ambiante 10 h environ. On ajoute de la glace et on extrait à l'éther le mélange réactionnel. On obtient 320 mg de bromodiol homogène sur plaque de silice analytique. $F = 86-88^\circ$. CPV: Colonne 25% Carbowax, 2°/minute ($50 \rightarrow 200^\circ$). Temps de rétention: 24 min. Spectre de masse: $m/e = 142, 124, 106$. Spectre RMN: (1H) 282 Hz (m) ($>\text{CH-Br}$), (2H) 222 Hz (t) ($\text{-CH}_2\text{-OH}$), (1H) 210 Hz (m) ($>\text{CH-OH}$), (2H) 155 Hz (s) (-OH). Spectre IR (CCl_4): 3580, 3630 cm^{-1} . (2) 400 mg de bromocétoster 24 dans l'éther sec, sont ajoutés à 0° à une solution de 70 mg de AlLiH_4 et 400 mg de Cl_3Al dans l'éther sec. Le mélange est laissé 24 h à température ambiante. Après addition de glace, et extraction en continu de la solution aqueuse par l'éther, on obtient 0.335 g de bromodiol. $F = 91-92^\circ$ (recristallisé éther-éther de pétrole). Spectres RMN, IR, Masse identiques à 22. F mélange: $85-91^\circ$.

(β -Hydroxyéthyl)-3 cyclohexanone 22. 0.7 mmoles (0.150 g) de bromodiol 15 ou 20 sont traités par 4 équivalents de CO_2Ag_2 dans le chlorure de méthylène, une nuit à température ambiante. Après filtration du réactif et évaporation du solvant, on obtient 45 mg de cétoalcool, purifié par chromatographie. Spectre de masse: $M = 142$ (calculé 142). Spectre IR (CCl_4): 1715, 3450, 3620 cm^{-1} . Spectre de RMN: (2H) 220 Hz (t) ($\text{CH}_2\text{-OH}$), (1H) 160 Hz (s) (-OH).

Cis (cis bromo-2 hydroxy-3 cyclohexyl)-acétate de méthyle 20. (1) 3.7 g de δ lactone 19 sont portés à reflux 5 h dans une solution de SO_2H_2 à 0.5% dans le méthanol.¹² Après addition d'eau, et évaporation de la majeure partie du solvant, on reprend à l'éther, lave au CO_3Na_2 et à l'eau. On obtient 3.6 g de bromohydroxyester. Spectre IR (CCl_4): 3570, 1750 cm^{-1} , (CS_2): 3570, 3540 cm^{-1} . Spectre RMN: (1H) 282 Hz (m) ($>\text{CH-Br}$), (3H) 220 Hz (s) (-COOCH_3), (1H) 184 Hz (s) (-OH), (2H) 152 Hz (q) ($\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_3$). (2) 400 mg de bromocétoster 17 sont traités par 400 mg de BH_4Na dans le dioxane à 10% d'eau, en présence de 600 mg de B(OH)_3 , 10 h à température ambiante avec agitation. Après extraction habituelle, on obtient 150 mg de bromohydroxyester, identique à 14.

Trans (bromo-2 céto-3 cyclohexyl) acétate de méthyle 24. 250 mg de bromohydroxyester 20 sont traités à 0° dans l'acétone par le réactif de Jones, jusqu'à couleur orange persistante. Après addition d'eau, évaporation de l'acétone et extraction à l'éther, on obtient 185 mg de bromocétoster. Spectre IR (CCl_4): 1750, 1730 cm^{-1} , (CS_2): 1740, 1725 et 660 cm^{-1} . Spectre RMN: (1H) 276 Hz (m) (CH-Br) J faible (environ 2 cps), (3H) 220 Hz (s) (-COOCH_3).

Cis (β hydroxyéthyl)-3 cyclohexanol 25. (1) 500 mg de bromohydroxyester 20 sont traités par 500 mg de AlLiH_4 dans le THF, 10 h à reflux. Après extraction de la manière habituelle, on obtient 300 mg de diol. Spectre de RMN: (3H) 215 Hz (m) ($\text{-CH}_2\text{-OH}$). CPV: sur colonne Carbowax 25%, Temps de rétention = 25' ($50^\circ-2^\circ/\text{minute}$), 3, 5 dinitrobenzoate - $F = 152-153^\circ$ (recrist.

acétate d'éthyle). (2) On obtient le même composé **23** en réduisant dans les mêmes conditions, le bromodiol **21**. 3, 5 dinitrobenzoate - F = 148-151°, Point de fusion mélange - F = 146-151°.

Cis céto-3 cyclohexylène acétate de méthyle 22. Le bromohydroxyester **19** est traité par le carbonate d'argent dans le chlorure de méthylène, à température ambiante, dans les conditions précédemment employées. Spectre IR (CCl₄): 1715 et 1750 cm⁻¹. Spectre RMN: (3H) 216 Hz (s) (-COO-CH₃).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Fetizon, J. M. Louis et M. Golfier, *Tetrahedron Letters*, 1931 (1973)
²J. M. Louis et Try Meng Huot, résultats non publiés
³R. B. Moffet, C. A. Hart et W. H. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1854 (1947)
⁴Eijkman, *Chem. Zentr.* 2146, II, 1909; *Beilstein* 9, 46; II, 33
⁵Y. A. Arbusov, V. T. Ivanov, M. N. Kolosov, Y. A. Ovchinnikov et M. M. Shemyakin, *Zh. Obshch. Khim.* **34**, 1090 (1964)
⁶M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim.* 1401 (1959)
⁷W. Herz et L. A. Glick, *J. Org. Chem.* **28**, 2970 (1963)
⁸A. Nickon, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 243 (1957)
⁹A. I. Scott, *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*, Pergamon, New York, p. 35 (1964)
¹⁰E. van Tameelen et M. Shamina, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2315 (1954)
¹¹H. B. Henbest et R. Al. Wilson, *J. Chem. Soc.* 4136 (1959)
¹²G. Belluci, F. Marioni et A. Marsili, *Tetrahedron* **28**, 3393 (1972)
¹³R. Grewe, A. Heinke et C. Sommer, *Chem. Ber.* 4136 (1959)