

La désamination nitreuse des aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanols-1 *cis* et *trans*¹

H. FAVRE, Z. HAMLET,² M. MÉNARD,³ G. ROBLOT,⁴ ET J. TEMLER

Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec

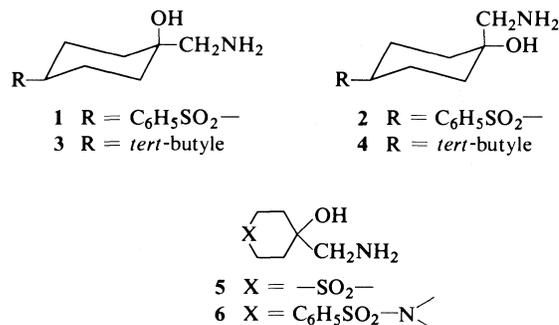
Reçu le 20 mai 1970⁵

La désamination nitreuse de l'aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 *cis* donne 60% d'époxyde et 23% de cétone agrandie, tandis que son isomère *trans* donne 28% d'époxyde et 60% de cétone agrandie. La forte proportion d'époxyde s'explique par un effet inductif et de champ du groupe phénylsulfonyl; un effet conformationnel, qui fait qu'un groupe —CH₂NH₂ donne plus d'époxyde en conformation équatoriale qu'axiale, se retrouve également dans cette réaction. Cette étude a nécessité la préparation des phénylthio-4 et phénylsulfonyl-4 cyclohexanols et méthyl-1 cyclohexanols *cis* et *trans*.

Nitrous acid deamination of *cis*-1-aminomethyl-4-phenylsulfonyl-1-cyclohexanol gives 60% of epoxide and 23% of ring-expanded ketone whereas the *trans* isomer gives 28% of epoxide and 60% of ring-expanded ketone. The large proportion of epoxide is accounted for by the inductive effect and the field effect of the phenylsulfonyl group; a conformational effect wherein the CH₂NH₂ group leads to more epoxide when in an equatorial conformation than in an axial is also observed in this reaction. This study required the preparation of 4-phenylthio and 4-phenylsulfonyl cyclohexanols and *cis*- and *trans*-1-methyl cyclohexanols.

Canadian Journal of Chemistry, 49, 3086 (1971)

Dans le but de connaître la résultante des effets stéréoélectroniques et des effets de champ et d'induction sur la formation des époxydes et des cétones agrandies dans la désamination nitreuse, nous avons étudié les aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanols-1 *cis* et *trans* (**1** et **2**).⁶ Du côté des effets stéréoélectroniques, nous avons montré (**1**) qu'en série cyclohexanique la conformation équatoriale ou axiale du groupe aminométhyle influençait le cours de la réaction, l'amino-alcool **3** donnant 20% d'époxyde, son



¹Tiré en partie de la thèse de doctorat de M. Ménard (1959) et du mémoire de maîtrise de G. Roblot (1967).

²Boursier post-doctoral du Conseil National de Recherches du Canada, 1962–1964; attaché de recherches, 1964–1966. Adresse actuelle: Université Sir George Williams, Montréal, Québec.

³Boursier du Conseil National de Recherches du Canada. Adresse actuelle: Bristol Laboratories of Canada, Candiac, Québec.

⁴Adresse actuelle: Institut des substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France.

⁵Révision reçue le 6 mai 1971.

⁶Les configurations *cis* et *trans* correspondent aux groupes OH et C₆H₅SO₂ dans les composés **1**, **2**, **11**, **12**, **16**, et **17**, et OH et C₆H₅S dans **20** et **21**. Les époxydes seront *cis* et *trans* selon la configuration des alcools tertiaires d'ouverture.

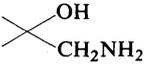
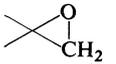
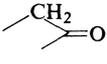
La conformation des amino-alcools **1** et **2** doit comporter le groupe C₆H₅—SO₂— équatorial dans les deux cas, vu la valeur *A* de 2.5 kcal/mol du groupe phénylsulfonyl (voir discussion plus loin).

isomère **4** 5% seulement. Cette observation était confirmée plus tard, en série décalinique (**2**). Du côté des effets de champ et d'induction, la présence d'un groupe électronégatif augmente sensiblement la formation d'époxyde, aux dépens de la cétone agrandie. Le groupe sulfonyl influence particulièrement la réaction: c'est ainsi qu'en série thiannique l'amino-alcool **5** conduit à 67% d'époxyde pour 14% de cétone agrandie (**3**), tandis qu'en série pipéridique (**6**) la cétone agrandie ne représente que des traces, l'époxyde se formant à plus de 99% (**4**) (tableau 1).

(A) Synthèse des amino-alcools **1** et **2** et désamination nitreuse

Nous avons choisi la voie classique (schéma 1) (**5**), cétone → nitro-alcool → amino-alcool, pour la préparation des amino-alcools **1** et **2**. L'ester-

TABLEAU 1. Pourcentages de formation d'époxyde et de cétone agrandie dans la désamination nitreuse

Amino-alcool de départ	Epoxyde (%)	Cétone agrandie (%)
		
1	60*	23†
2	28‡	60*
3	20§	80§
4	5§	90§
5	67*	14
6	91*	Traces†

*Isolé comme tel.

†Isolé sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone.

‡Isolé sous forme de pipéridino-alcool.

§Dosage par c.p.g.

lactone **7a** sert de produit de départ (**6**, **7**). Traitée par le thiophénolate de sodium (**8**), **7a** donne l'acide ester **7b**, qui conduit facilement au diester **7c** et au diacide **7d**. Une cyclisation de Dieckman du diester donne la cétone **8**, qu'il faut toutefois purifier par sa semicarbazone pour obtenir un produit très pur. Une oxydation par le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique, selon (**3**), permet de convertir la cétone **8** en cétone **9**.

En présence d'une quantité équimoléculaire de méthylate de sodium (**5**, **9**) (ou légèrement plus grande), la cétone **8** traitée par le nitrométhane conduit à un mélange de deux nitro-alcools isomères duquel nous avons retiré par cristallisation fractionnée 62% de l'isomère *trans* **10**, qui conduit par oxydation au nitro-alcool sulfonylé **11**. La cétone **9** ne conduit qu'à un nitro-alcool, qui est l'isomère *cis* **12**.

La réduction des nitro-alcools soit chimique par le fer en poudre et le sulfate ferreux, soit catalytique sur nickel de Raney (**4**), donne les deux amino-alcools isomères **1** et **2**. Les deux amino-alcools ont un pK_a identique et égal à 8.48; l'un **1**, fond à 130–131°, l'autre (**2**) à 171°.

La désamination nitreuse, effectuée dans les conditions déjà décrites (**1**, **4**), solution aqueuse d'acide acétique à 25%, donne au départ de l' amino-alcool **1** un mélange de la cétone agrandie **14** et de l'époxyde **15**; par cristallisation, nous avons retiré du mélange 60% d'époxyde **15** pur, la cétone agrandie (23%) étant caractérisée par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone. L' amino-alcool **2** engendre un mélange de la cétone agrandie **14** et de l'époxyde **13**; après traitement du mélange brut par de la pipéridine, nous avons obtenu

par cristallisation, 60% de cétone **14** pure et 28% de pipéridino-alcool (**11a**), correspondant à autant d'époxyde de **13**. Les pourcentages de cétones agrandies et d'époxyde sont rapportés au tableau 1.

(B) Configuration des amino-alcools **1** et **2**

Le schéma 2 montre la corrélation de configuration qui permet d'attribuer la configuration *cis* à l' amino-alcool de p. de f. 130–131°. D'un côté, l' amino-alcool de p. de f. 130–131° (**1**) conduit par désamination nitreuse à l'époxyde de p. de f. 95–96° (**15**) et par hydrogénation de ce dernier, à l'alcool tertiaire de p. de f. 183–185° (**16**). D'un autre côté, l'action du méthylure de diméthylloxosulfonium (**10**) sur la phénylthio-4 cyclohexanone (**8**) conduit à un mélange des deux époxydes **18** et **19** dans le rapport 81:19, que nous avons transformé, par réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium, en un mélange des alcools tertiaires **20** et **21**; par cristallisation nous avons obtenu l'alcool **20** pur, de p. de f. 64.5–65°, qui donne par oxydation l'alcool sulfonylé **16**, de p. de f. 183–185°.

Du mélange résultant de l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cétone **8**, nous avons tiré par chromatographie sur gel de silice, l'alcool **20** et son isomère **21**, de p. de f. 52–53° qui par oxydation conduit à l'alcool sulfonylé **17**, de p. de f. 55–56°. L'alcool **16** s'obtient également par cristallisation du mélange des alcools issus de l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cétone **9**.

Nous avons choisi de déterminer les configurations des alcools **20** et **21**, pour connaître celle de l' amino-alcool **1** à l'aide de la corrélation établie plus haut, et nous avons mis en oeuvre la technique de r.m.n. Eliel et Gianni (**11**) ont montré que le signal de résonance du proton cyclohexanique adjacent au groupe C_6H_5-S- se situe à δ 2.85 pour le proton axial et à δ 3.52 pour le proton équatorial. Les spectres de r.m.n. des alcools **20** et **21** montrent un signal à, respectivement, δ 3.00 et 3.30; ces valeurs intermédiaires reflètent l'existence des équilibres $20A \rightleftharpoons 20B$ et $21A \rightleftharpoons 21B$. Pour des valeurs de 0.35 kcal/mol pour $-C(OH)CH_3$ (**12**, **13**) et 0.8 kcal/mol pour $-S-C_6H_5$ (**11**), les équilibres sont de l'ordre de 88:12 pour $20A:20B$, et 68:32 pour $21A:21B$. Pour fin d'attribution de configuration, il est clair que la valeur de δ 2.92 correspond à l'isomère qui contient le plus du

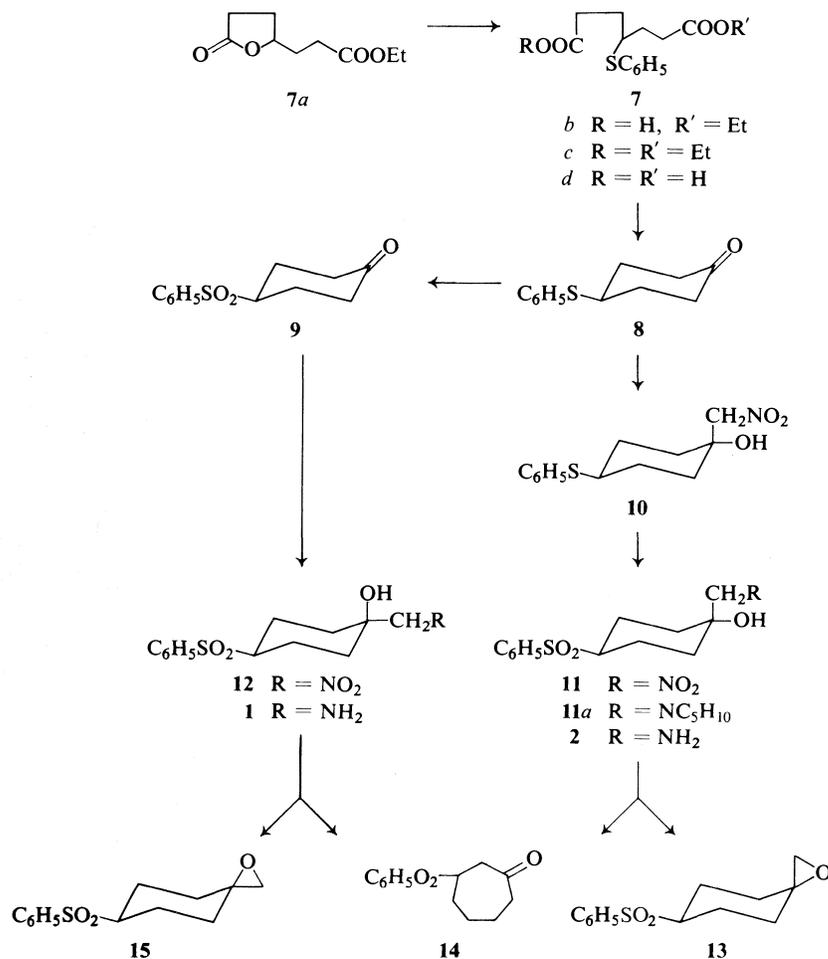


SCHÉMA 1

groupe C_6H_5-S- équatorial, soit l'isomère *cis* **20** (C_6H_5-S est *cis* par rapport à $-OH$).

De cette attribution de configuration, nous concluons que l'alcool sulfonyle **16**, qui résulte de l'oxydation de l'alcool **20**, doit avoir la configuration *cis* de même que les composés **1** et **15**.

Cette attribution de configuration n'est valable que si la règle de l'additivité des énergies conformationnelles des substituants $-OH$ et C_6H_5-S s'applique à un cyclohexane porteur de ces groupes en position 1,4. Nous démontrons que cette condition est remplie par l'étude des phénylthio-4 cyclohexanols-1 *cis* et *trans* **24** et **25**; en déterminant sans ambiguïté leur configuration, nous sommes en mesure de vérifier que les spectres de r.m.n. sont conformes aux équilibres conformationnels attendus. Il est bien entendu que nous utilisons la technique des déplacements

chimiques dans un but strictement qualitatif et non quantitatif (14).

Nous avons synthétisé (schéma 3) les phénylthio-4 cyclohexanols-1 *cis* et *trans* par une méthode qui établit du même coup leur configuration, soit par la réaction du thiophénolate de sodium avec un tosylate. C'est une réaction S_N2 qui se fait avec l'inversion de configuration classique (15). Les monotosylates de cyclohexanediols 1,4 *cis* et *trans*, **23** et **22** sont connus (16); ils conduisent respectivement aux phénylthio-4 cyclohexanols-1 *trans* et *cis*, **25** et **24**. La valeur de l'énergie conformationnelle du substituant $-OH$ varie entre 0.6 et 1.07 kcal/mol (11, 17-19) dans le tétrachlorure de carbone; celle du groupe $-S-C_6H_5$ dans ce solvant est fixée à 0.8 kcal/mol (11). En première approximation, ces valeurs permettent de retenir une

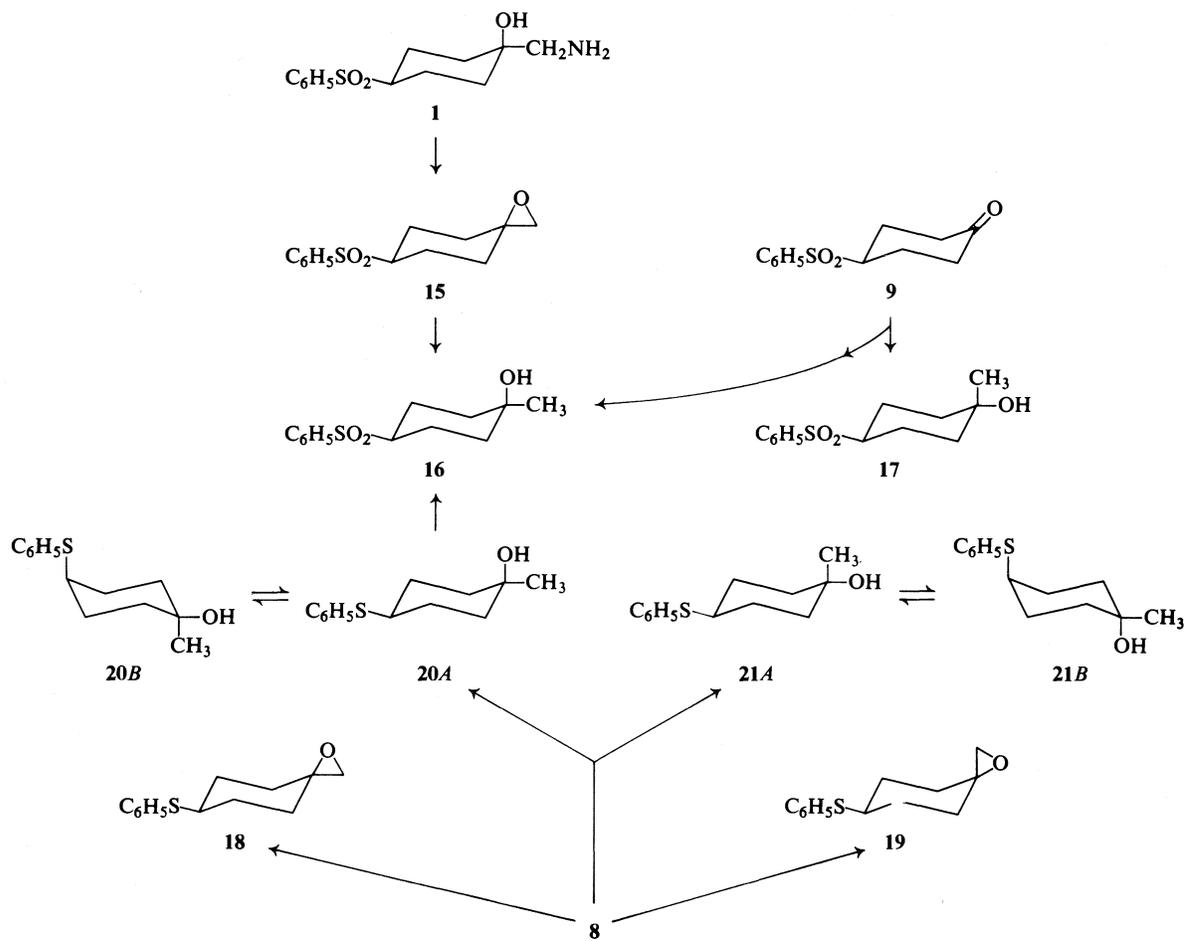


SCHÉMA 2

conformation diéquatoriale pour l'isomère *trans* et annoncent un équilibre voisin de 50:50 pour l'isomère **24A**:**24B** *cis*. Pour assurer la meilleure comparaison possible, nous choisissons le travail d'Elie et Gianni (11) comme système de référence parce que les groupes $CH-OH$ et $CH-S-C_6H_5$ y ont été étudiés dans des conditions identiques. Le tableau 2 rapporte les signaux observés dans les spectres de r.m.n. Il ressort clairement que l'isomère *trans*, comme attendu, a des valeurs inférieures à celles de l'isomère *cis*, tant pour le groupe $CH-OH$ que pour le groupe $CH-S-C_6H_5$. Nous avons aussi mesuré les spectres r.m.n. dans le chloroforme deutérié; ils montrent des déplacements chimiques analogues. La règle de l'additivité jouant dans cette série, il est raisonnable de l'appliquer également aux cas des alcools tertiaires **20** et **21**.

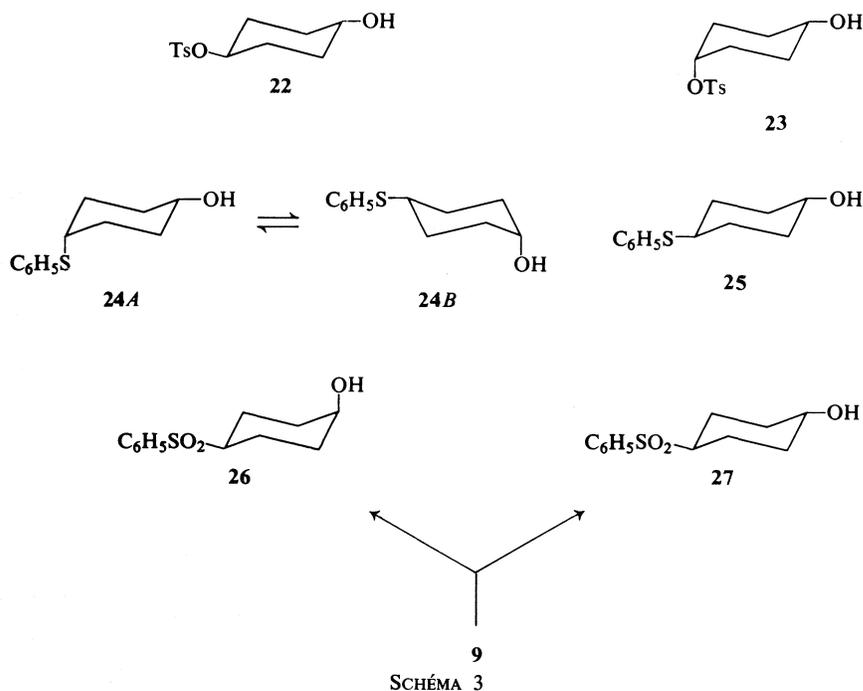
Une confirmation des configurations *cis* et

trans des alcools **24** et **25** vient de l'étude des phénylesulfonyle-4 cyclohexanols-4 *cis* et *trans* **26** et **27**. Par réduction catalytique sur nickel de Raney, la phénylesulfonyle-4 cyclohexanone (**9**) conduit à un alcool dont le spectre r.m.n., dans le chloroforme deutérié, présente une bande à δ 2.88 et une autre à 4.00 de largeur à demi hauteur de 9 Hz. Par réduction par l'hydruure de lithium et d'aluminium la cétone **9** conduit à un alcool dont le spectre r.m.n. montre une bande à δ 2.88 et une autre à 3.50 de largeur à demi hauteur de 23 Hz. On s'attend par l'examen des valeurs des énergies conformationnelles des groupes, $SO_2-C_6H_5$, 2.5 kcal/mol (**20**) et $-OH$, 0.6-1.07 (**11**, **17**, **21**) à ce que les deux alcools épimères aient un groupe phénylesulfonyle équatorial et se distinguent par l'orientation axiale et équatoriale du groupe hydroxyle. Il est manifeste dès lors que l'alcool de réduction catalytique est

TABLEAU 2. Spectres r.m.n. des alcools en valeurs δ^*

	Solvant	$C_6H_5-S-CH=$		$HO-CH=$	
		Axial	Equatorial	Axial	Equatorial
<i>tert</i> -Butyl-4 cyclohexanol					
<i>cis</i>	CCl_4				3.93
<i>trans</i>	CCl_4			3.37	
<i>tert</i> -Butyl-4 phénylthio-1 cyclohexane					
<i>cis</i>	CCl_4		3.52		
<i>trans</i>	CCl_4	2.85			
Phénylthio-4 cyclohexanol-1					
<i>cis</i>	CCl_4		3.20 (16)		3.60 (15)
<i>trans</i>	CCl_4		2.92 (29)		3.48 (27)
<i>cis</i>	$CDCl_3$		3.25 (16)		3.90 (14)
<i>trans</i>	$CDCl_3$		3.03 (22)		3.64 (22)
Méthyl-1 phénylthio-4 cyclohexanol-1					
<i>cis</i>	CCl_4		2.92 (26)		
<i>trans</i>	CCl_4		3.30 (14)		
Phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1					
<i>cis</i>	$CDCl_3$		†		4.00 (9)
<i>trans</i>	$CDCl_3$		†	3.50 (23)	

*Entre parenthèses, on trouve la largeur à mi-hauteur, exprimée en Hz.
 †Valeur de 2.88 pour $C_6H_5SO_2-CH=$, *cis* et *trans*.



l'alcool *cis* (26) et l'alcool de réduction chimique, l'alcool *trans* (27). La corrélation de configuration entre les alcools sulfurés et les alcools sulfonylés se fait par oxydation du groupe sulfure de l'isomère *cis* 24, selon la méthode de Paquette (22): nous avons bien obtenu l'alcool 26, comme attendu.

(C) Conclusions

La désamination nitreuse des aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanols-1 *cis* et *trans* est régie par des facteurs de deux ordres. Un facteur électronique, dû à l'effet électro-négatif du groupe sulfonyle augmente, par rapport à un groupe *tert*-butyle, la formation des époxydes. Un facteur

conformationnel, soit l'orientation axiale ou équatoriale du groupe $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, fait que la formation de l'époxyde est plus grande pour une orientation équatoriale que pour une orientation axiale.

Partie expérimentale

Les points de fusion (p. de f.) ont été déterminés en tubes capillaires, avec un thermomètre étalonné avec des substances pures de p. de f. connu en provenance du Bureau des Standards de Washington. Les spectres i.r. ont été déterminés au moyen d'un appareil Beckman IR-8, dans du chloroforme. Les spectres de r.m.n. ont été enregistrés au moyen d'un appareil Jeolco H60, en solution de tétrachlorure de carbone ou de chloroforme deutérié, avec référence au tétraméthylsilane. Les chromatographies sur plaque en couche mince ont été faites selon la technique décrite par Stahl (17). Les analyses centésimales sont de Midwest-Microlab Co. Indianapolis.

1 Cétones

1.1 Phénylthio-4 pimélate d'éthyle (7c)

A une solution de 12.5 g (0.55 at g) de sodium dans 250 ml de méthanol anhydre on ajoute assez rapidement 60 g (0.55 mol) de thiophénol. On évapore la solution résultante de moitié, on y ajoute 500 ml de toluène anhydre et l'on évapore de nouveau jusqu'au point d'ébullition du toluène. On obtient ainsi une suspension de thiophénolate de sodium dans le toluène ne contenant plus de méthanol. A cette suspension on ajoute 101 g (0.55 mol) de la lactone de l'hydroxy-4 pimélate d'éthyle 7a préparée selon (7) et l'on enlève complètement le solvant au bain-marie maintenu à 165°. Après la fin de l'évaporation le résidu est chauffé encore $\frac{1}{2}$ h à 165°, refroidi, repris par 150 ml d'eau et lavé à l'éther. La solution aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré et extraite par de l'éther. Celui-ci est séché et évaporé pour donner 130 g d'une huile jaune très visqueuse. Ce résidu brut de réaction, p.éb. 198–210°/0.4 mm, équivalent de neutralisation 235, correspond au phénylthio-4 monopimélate d'éthyle (7b) contenant un peu de diacide correspondant. Il est ajouté lentement à une solution de 65 g de chlorure de thionyle dans 500 ml d'éthanol absolu maintenu à 0° dans un bain de sel et de glace. Après la fin de l'addition on laisse le mélange réactionnel revenir lentement à la température de la pièce, puis on chauffe à reflux pendant $\frac{1}{2}$ h. L'éthanol est alors évaporé sous vide et le résidu repris par de l'éther; celui-ci est lavé par du carbonate de sodium à 10%, séché et évaporé. Par distillation du résidu on obtient 132.4 g (75%) de phénylthio-4 pimélate d'éthyle (7c) p.éb. 162°/0.7 mm; $n_D^{25} = 1.5145$. Le résidu brut de la réaction du thiophénolate de sodium avec la lactone de l'hydroxy-4 pimélate d'éthyle (2.4 g), sont laissés pendant 24 h à la température de la pièce, dans une solution de 0.6 g d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau. Après ce temps la solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré et refroidie à 0°. Le précipité est filtré et recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole pour donner 2.1 g d'acide phénylthio-4 pimélique (7d) p. de f. 80–82°. Equivalent de neutralisation calculé, 134.2; trouvé, 133.9.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$: C, 58.18; H, 6.01. Trouvé: C, 57.90; H, 5.93.

1.2 Phénylthio-4 cyclohexanone (8)

En opérant sous atmosphère d'azote et en prenant les précautions usuelles, 109.4 g (0.34 mol) de phénylthio-4 pimélate d'éthyle sont ajoutés à une suspension vivement agitée de 16.3 g (0.68 mol) d'hydrure de sodium dans 600 ml de benzène anhydre. L'addition de 2 ml d'éthanol absolu amorce la réaction et amène une évolution immédiate d'hydrogène. Après 3 h de reflux, l'évolution d'hydrogène a complètement cessé, indiquant la fin de la réaction. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0° et traité consécutivement par 0.68 mol d'acide acétique glacial et 2.04 mol d'eau. L'acétate de sodium trihydraté formé est filtré et lavé plusieurs fois par le benzène. Le résidu obtenu de l'évaporation des filtrats benzéniques est ensuite chauffé à l'ébullition à reflux pendant 4 h avec une solution composée de 150 ml d'acide acétique glacial, 75 ml d'eau et 25 ml d'acide chlorhydrique 18%. La solution refroidie est extraite par l'éther; l'extrait étheré est lavé avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%), puis à l'eau; après séchage et évaporation de l'éther, la distillation du résidu fournit 52.4 g (75%) de phénylthio-4 cyclohexanone (8) p.éb. 130–135°/0.5 mm; $n_D^{24} = 1.5789$. Spectre i.r. (CCl_4) 1719 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Anal. calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OS}$: C, 69.86; H, 6.84. Trouvé: C, 69.76; H, 6.72.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone, p. de f. 149–150° (acétate d'éthyle).

Anal. calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$: C, 55.94; H, 4.69; N, 14.50. Trouvé: C, 55.83; H, 4.70; N, 14.38.

Semicarbazone: p. de f. 137–138° (éthanol-eau).

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{S}$: C, 59.28; H, 6.52; N, 15.97. Trouvé: C, 59.15; H, 6.55; N, 15.96.

1.3 Phénylsulfonyl-4 cyclohexanone (9)

On ajoute lentement 43.5 g de peroxyde d'hydrogène à 30% (10 ml par $\frac{1}{2}$ h) à une solution de 38.7 g de phénylthio-4 cyclohexanone dans 300 ml d'acide acétique glacial maintenu à 5°. Après la fin de la réaction exothermique, le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pendant une nuit et chauffé au bain-marie pendant 2 h. Les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est recristallisé dans l'isopropanol. On obtient ainsi 41.2 g (92%) de 9, fondant à 125–125.5°. Spectre i.r. (CCl_4) 1725 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Anal. calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: C, 60.47; H, 5.92. Trouvé: C, 60.32; H, 5.89.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone: p. de f. 183–184° (chloroforme-éthanol).

Anal. calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$: C, 51.67; H, 4.34; N, 13.39. Trouvé: C, 51.70; H, 4.31; N, 13.23.

Semicarbazone: p. de f. 191–194° (éthanol-eau).

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$: C, 52.86; H, 5.82; N, 14.23. Trouvé: C, 52.93; H, 5.76; N, 14.16.

2 Amino-alcool 1

2.1 Nitrométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol cis (12)

A une solution de 0.21 g (9×10^{-3} at g) de sodium dans 8 ml d'éthanol absolu on ajoute goutte à goutte une solution composée de 2 g (8.4×10^{-3} mol) de phénylsulfonyl-4 cyclohexanone, 0.8 g (13×10^{-3} mol) de nitrométhane et 15 ml de benzène anhydre. Le sel sodé du nitro-alcool précipite au fur-et-à-mesure de l'addition. Quand elle est terminée, le mélange est agité pendant 18 h à la température ambiante. On ajoute alors 20 ml d'éther

anhydre pour précipiter quantitativement le sel sodé du nitro-alcool; on le filtre, le dissout dans l'eau glacée et le neutralise avec 1 ml d'acide acétique glacial. Par filtration on obtient 2.33 g du nitro-alcool **12** brut fondant à 170–172°. Celui-ci recristallisé dans l'éthanol à 95%, donne 1.90 g (76%) de **12** fondant à 175–176°. Spectre r.m.n. (DMSO): δ 4.45, s, 2, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$.⁷

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}$: C, 52.16; H, 5.74; N, 4.69. Trouvé: C, 52.19; H, 5.75; N, 4.61.

2.2 Aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 *cis* (**1**)

(a) On hydrogène 6.0 g de nitro-alcool **12** dans 50 ml d'acide acétique glacial en présence de 2 g de nickel de Raney. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée en 18 h. Le catalyseur est filtré et les filtrats sont évaporés sous vide. Le résidu est repris par l'eau, rendu fortement alcalin par de la soude à 20% et extrait par le chloroforme. Celui-ci est séché et évaporé pour donner 4.8 g (90%) de l'aminométhyl-1 fondant à 130–131° et ne présentant pas de dépression de p. de f. avec un échantillon préparé suivant *b*.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$: C, 57.96; H, 7.11; N, 5.20. Trouvé: C, 57.92; H, 7.17; N, 5.28.

(b) Selon le mode opératoire 3.1 de notre travail antérieur (4), 1.6 g de nitro-alcool **12** donnent après cristallisation dans l'eau 1.2 g (83%) d'aminométhyl-1 sous formes de fines aiguilles fondant à 130.5–131°. Le pK_a , déterminé selon (4), est de 8.48.

3 Amino-alcool 2

3.1 Nitrométhyl-1 phénylthio-4 cyclohexanol *trans* (**10**)

En procédant comme décrit en 2.1, 60 g de phénylthio-4 cyclohexanone donnent 64 g d'une huile jaune pâle qui cristallise après quelques heures. Le p. de f. du produit brut est de 61–64°. Par cristallisation répétées dans un mélange éther – éther de pétrole on obtient 47.4 g (62%) de nitro-alcool **10** fondant à 69–70°. Les filtrats donnent une huile qu'il fut impossible de cristalliser.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NS}$: C, 58.44; H, 6.42; N, 5.24. Trouvé: C, 58.45; H, 6.49; N, 5.33.

3.2 Nitrométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 *trans* (**11**)

On dissout 25 g de nitro-alcool **10** dans un mélange de 30 ml d'anhydride acétique et de 30 ml d'acide acétique maintenu à 0–5° dans un bain de glace. A cette solution on ajoute lentement 30 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. Après la fin de la réaction exothermique, on laisse le mélange au repos pour la nuit. L'addition de 300 ml d'eau provoque une cristallisation abondante de fines aiguilles de nitro-alcool **11**, fondant à 126°. Par recristallisation dans un mélange éthanol-eau on obtient 21 g (75%) du nitro-alcool fondant à 132–134°. Spectre r.m.n. (DMSO) δ 4.55, s, 2, CH_2NO_2 ; (CDCl_3) 4.53, s, 2, CH_2NO_2 .⁷

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}$: C, 52.16; H, 5.74; N, 4.69. Trouvé: C, 52.21; H, 5.92; N, 4.73.

3.3 Aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 *trans* (**2**)

(a) Selon le mode opératoire 2.2a, 18.2 g de nitro-

⁷Pour fins de comparaison, les signaux de r.m.n. des *tert*-butyl-4 nitrométhyl-1 cyclohexanols-1 (**1**), apparaissent (CCl_4) comme singulets à δ 4.48 lorsque le groupe $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ est axial, et à δ 4.30 lorsqu'il est équatorial.

alcool **11** sont hydrogénés et donnent 90% de l'aminométhyl-1 fondant à 171° et ne présentant pas de dépression de p. de f. avec un échantillon préparé suivant *b*.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}$: C, 57.96; H, 7.11; N, 5.20. Trouvé: C, 57.89; H, 7.14; N, 5.21.

(b) Selon le mode opératoire 3.1, de notre travail antérieur (4), 10 g de nitro-alcool **11** donnent après cristallisation dans l'eau 8.1 g (90%) d'aminométhyl-1 fondant à 171°. Le p. de f. de mélange avec son isomère *cis* est de 123–126°. Le pK_a , déterminé selon (4), est de 8.48.

4 Désamination nitreuse

4.1 Désamination nitreuse de l'aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol *cis* (**1**)

A une solution de 1.1 g de l'aminométhyl-1 dans 10 ml d'acide acétique à 25% maintenue à 0° dans un bain de glace et de sel, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0.4 g de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau. L'addition provoque la formation d'un volumineux précipité blanc. Le mélange est agité 2 h à 0° et extrait par du chloroforme. La couche organique est lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%, séchée et évaporée. On obtient ainsi 1.0 g d'une huile incolore qui cristallise lentement à froid. Par extraction du résidu avec trois portions de 150 ml d'éther, on isole une solution étherée *B* et un résidu *C*. L'évaporation de la solution étherée *B* donne 0.8 g d'un solide blanc fondant à 90–96°; celui-ci est recristallisé dans le butanol secondaire pour donner 0.6 g (60%) d'époxyde de phénylsulfonyl-4 méthylène-1 cyclohexène *cis* (**15**), p. de f. 95–96° après recristallisation dans le butanol-2.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.84; H, 6.39. Trouvé: C, 61.81; H, 6.48.

Le résidu *C* et les filtrats de cristallisation de l'époxyde **15** sont combinés, évaporés sous vide et traités par 10 ml d'une solution de dinitro-2,4 phénylhydrazine préparée suivant (23). On isole ainsi 0.4 g (correspondant à 0.23 g de cétone, soit 23%) de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de la phénylsulfonyl-4 cycloheptanone (**14**) fondant à 196° et ne présentant pas de dépression de p. de f. avec un échantillon préparé suivant 4.2 plus loin.

4.2 Désamination nitreuse de l'aminométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol *trans* (**2**)

L'aminométhyl-1 (**2**) est dissous dans 100 ml d'acide acétique à 25%. La solution résultante est maintenue à 0° dans un bain de glace et de sel. On y ajoute goutte à goutte, une solution de 4.2 g de nitrite de sodium dans 30 ml d'eau et l'on continue l'agitation pendant 2 h encore à la même température. Le mélange est extrait par le chloroforme; celui-ci est lavé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, séché et évaporé. On isole ainsi 12.1 g d'une huile jaune pâle très visqueuse (*A*).

(a) L'huile *A* (3.0 g) fournit, après quatre cristallisations dans le solvant acétate d'éthyle – éther de pétrole 0.9 g (30%) de la phénylsulfonyl-4 cycloheptanone (**14**) fondant à 87–88°.

Anal. calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.87; H, 6.39. Trouvé: C, 61.81; H, 6.46.

Spectre i.r.: bande à 1709 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Dinitro-2,4 phénylhydrazone: p. de f. 196–197° (chloroforme-éthanol).

Anal. calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$: C, 52.77; H, 4.66; N, 12.95. Trouvé: C, 52.67; H, 4.68; N, 12.92.

(b) L'huile A (5.6 g) est chauffée à l'ébullition pendant 2 h avec 6 ml de pipéridine et 20 ml de méthanol. Le méthanol est évaporé sous vide et le résidu est repris par 100 ml de chloroforme et 50 ml d'acide chlorhydrique à 10%. La couche organique est séchée et évaporée pour donner 3.3 g (60%) de phénylsulfonyl-4 cyclohexanone fondant à 87–88° après recristallisation dans l'isopropanol. Le point de fusion mixte avec un échantillon obtenu suivant a est de 87°. La couche acide est neutralisée par de la soude à 20% et extraite par du chloroforme. Après séchage et évaporation du solvant on isole 2.7 g (correspondant à 1.6 g de l'époxyde 13, soit 28%) de *pipéridinométhyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 trans* (11a) fondant à 98–104°. Après cristallisation dans un mélange éther-alcool le p. de f. est porté à 103–104°.

Anal. calc. pour $C_{18}H_{27}O_3NS$: C, 64.06; H, 8.06; N, 4.15. Trouvé: C, 64.00; H, 8.08; N, 4.12.

Chlorhydrate préparé dans l'éther et recristallisé dans l'isopropanol: p. de f. 232–233°.

Anal. calc. pour $C_{18}H_{28}O_3NSCl$: C, 57.81; H, 7.55; N, 3.75. Trouvé: C, 57.80; H, 7.56; N, 3.84.

5 Méthyl-1 phénylthio-4 cyclohexanols-1 cis et trans (20 et 21)

A une solution d'iodure de méthylmagnésium préparée à partir de 6.2 g de magnésium et 2.40 g d'iodométhane dans 100 ml d'éther anhydre, on ajoute 6.2 g de phénylthio-4 cyclohexanone (8) en solution dans 50 ml d'éther anhydre. Après ébullition de 1.5 h et repos à 25° de 11 h, on ajoute à la solution éthérée 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on isole à la manière habituelle 7.0 g d'une huile incolore. Le spectre i.r. montre l'absence complète de cétone de départ. La c.p.g. montre deux pics dans le rapport 45–55 correspondant aux alcools 21 et 20. Les alcools ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (1.2 m), en utilisant comme éluant des fractions de 20 ml de benzène-acétone 9:1. On obtient ainsi, à partir de 3.7 g de mélange, 2.0 g (54%), fractions (10–22), de l'alcool *cis* 20 et 1.3 g (35%), fractions 28–45 de l'alcool *trans* 21. Alcool *cis* 20, p. de f. 64.5–65°, identique à celui décrit en 5a. Spectre i.r. (CCl_4) 3615 (bande fine, —OH non associé); 3580–3250 cm^{-1} (—OH associé). Spectre de r.m.n. (CCl_4) (valeurs δ) 1.17 (s, 3, —CH₃); de 1.20 à 2.20 (massif, 9); 2.92 (bande large, 1, largeur à demi hauteur 26 Hz, —S—CH=); de 7.10 à 1.50 (massif, 5, C₆H₅—).

Anal. calc. pour $C_{13}H_{18}OS$: C, 70.24; H, 8.11; S, 14.42. Trouvé: C, 70.41; H, 8.09; S, 14.60.

Alcool *trans* 21, p. de f. 52–53°. Spectre i.r. (CCl_4) 3615 (bande fine, —OH non associé); 3580–3250 cm^{-1} (—OH associé). Spectre de r.m.n. (CCl_4) (valeurs δ) 1.20 (s, 3, —CH₃); de 1.25 à 2.20 (massif, 9); 3.3 (bande large, 1, largeur à demi hauteur 14 Hz, —S—CH=); de 7.10 à 7.50 (massif, 5, C₆H₅—S).

Anal. calc. pour $C_{13}H_{18}OS$: C, 70.24; H, 8.11; S, 14.42. Trouvé: C, 70.59; H, 8.26; S, 14.71.

5a Méthyl-1 phénylthio-4 cyclohexanol-1 cis (20)

(a) En suivant le mode opératoire de Corey et Chaykovsky (10): 20.6 g de phénylthio-4 cyclohexanone conduisent à 18.9 g du mélange des époxydes 18 et 19, p.éb. 136–140°/0.4 mm. Le spectre i.r. ne montre ni cétone, ni alcool.

Anal. calc. pour $C_{13}H_{16}OS$: C, 70.87; H, 7.33; S, 14.55. Trouvé: C, 71.18; H, 7.61; S, 14.29.

En c.p.g. les deux époxydes sortent dans l'ordre 19 et 18, (4% de FS 1265 sur Anachrom ABS: colonne de verre de 5.40 m, température de la colonne 200°).

(b) Le mélange des époxydes préparés en (a), 2.1 g est réduit par une suspension de 2.0 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, dans 75 ml d'éther anhydre. Après 2.5 h d'ébullition, on isole à la manière habituelle 2.3 g d'alcool brut, constitué des deux alcools 21 et 20 dans le rapport 18–82 comme le montre la c.p.g. dans des conditions identiques à celles décrites en 5a. Par cristallisation de l'alcool brut dans le pentane, on obtient l'alcool 20 pur p. de f. 64.5–65°, homogène en c.p.g., identique à celui plus haut en 5.

6 Méthyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1 cis (16)

6.1 Par hydrogénation de l'époxyde 15

On hydrogène 147 mg d'époxyde 15 p. de f. 95–96°, dans 25 ml d'éthanol anhydre en présence de palladium à 1% sur carbonate de calcium. On obtient 146 mg d'alcool 16 p. de f. 183.5–185° après cristallisation dans le butanol-2. Le spectre r.m.n. ($CDCl_3$) (valeurs δ) montre une bande fine à 1.22 (—CH₃), un massif de neuf protons de 1.00 à 2.10, une bande étalée —SO₂—CH= à 2.90 et les protons aromatiques 5H, de 7.20 à 8.00. Spectre i.r., 3615 (bande fine, —OH non associé); 3590–3300 cm^{-1} (—OH associé).

Anal. calc. pour $C_{13}H_{18}O_3S$: C, 61.38; H, 7.13. Trouvé: C, 61.33; H, 7.12.

6.2 Par réaction de Grignard

A une solution de 24 g de phénylsulfonyl-4 cyclohexanone préparée plus haut selon 1.3 dans 200 ml de benzène anhydre, on ajoute lentement une solution de 18 g d'iodure de méthylmagnésium fraîchement préparée dans 100 ml d'éther anhydre. Après la fin de l'addition le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 h, puis traité par 100 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La couche organique est décantée, séchée, et évaporée. On obtient ainsi 25.1 g d'une huile très visqueuse qui cristallise lentement. Le produit est dissous dans 500 ml de benzène, absorbé sur 500 g d'alumine (activité I) et élué par fraction de 125 ml, par 500 ml de benzène, 500 ml d'éther (5%) – benzène, 1000 ml d'éther (10%) – benzène, 1000 ml d'éther (30%) – benzène, 500 ml d'éther (50%) – benzène, 500 ml d'éther (75%) – benzène, 500 ml de chloroforme (5%) – éther, 500 ml de chloroforme (10%) – éther, 500 ml de chloroforme (50%) – éther, 2500 ml de chloroforme, et 500 ml de méthanol (5%) – chloroforme. Des fractions de 1 à 30 (3.48 g) on tire par cristallisation dans le butanol secondaire 2.8 g de phénylsulfonyl-4 cyclohexanone. Les fractions 55 à 65 (8.29 g de p. de f. 160–168°) donnent, après recristallisation dans le butanol secondaire, 5.3 g de *méthyl-1 phénylsulfonyl-4 cyclohexanol-1* (16) p. de f. 183–184.5°, identique (p. de f. de mélange) à celui obtenu en 6.1. Les fractions 31 à 54 (6.07 g de p. de f. 107–127°) ne purent être cristallisées de même que les fractions 66 à 75 (7.16 g d'huile brune très visqueuse).

6.3 Par oxydation de l'alcool 20

On dissout 170 mg (3.15 mol) d'alcool 20 dans un mélange de 0.5 ml d'anhydride acétique et 0.5 ml d'acide acétique glacial. On refroidit le tout dans un bain de glace, puis ajoute 0.5 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. On abandonne à 0° durant 2½ h, puis à 25° pendant 12 h; on chauffe ensuite sur bain-marie pendant 30 min. On

ajoute goutte à goutte, à la solution chaude, de l'eau jusqu'à formation d'un léger trouble (10 gouttes environ). Par refroidissement dans l'armoire frigorifique, il se forme des aiguilles blanches, qui sont essorées, lavées avec de l'eau froide et séchées. Il s'agit de l'alcool qui fond à 183–185° et ne donne pas de dépression de point de fusion avec les échantillons préparés selon 6.1 et 6.2.

7 Méthyl-1 phénylsulfonyle-4 cyclohexanol-trans (17)

On oxyde l'alcool **21** (170 mg) comme décrit en 6.3 plus haut. L'alcool ne précipite pas sous forme cristalline, mais comme une huile. On évapore les solvants sous vide à 45° pendant 2 h et on ajoute au résidu 15 ml d'eau, chauffe à l'ébullition à reflux, concentre sous vide de 11 mm. Des cristaux précipitent à la température ambiante dans l'espace d'1/2 h. On essore les cristaux (90 mg), on les sèche à température ambiante. Il s'agit de l'alcool *trans*, qui se présente sous forme monohydratée, p. de f. 55–56°, avec décomposition. Spectre i.r. (CHCl₃) 3615 (bande fine, —OH non associé); 3590–3300 (—OH associé); 1310, 1150 cm⁻¹ (—SO₂—). Spectre de r.m.n. (CDCl₃) (valeurs δ) 1.2 (s, 3, —CH₃); de 1.3 à 2.2 (massif, 9); 2.8 (bande large, 1, —SO₂—CH=); de 7.6 à 8.2 (massif, 5, C₆H₅—SO₂—). Spectre r.m.n. (DMSO-d₆) 1.1 (s, 3, —CH₃); 1.5 à 2.1 (massif, 8); 3.3 (bande large, 1, SO₂—CH=); 4.55 (s, 1, —OH); de 7.6 à 8.1 (massif, 5, C₆H₅—SO₂—). La bande due à la présence d'eau apparaît à 3.47.

Anal. calc. pour C₁₃H₂₀O₄S: C, 57.32; H, 7.40; S, 11.77. Trouvé: C, 57.44; H, 7.25; S, 11.52.

8 Phénylthio-4 cyclohexanol-1 *cis* (24)

Une solution résultant de l'action de 0.137 g (6.0 × 10⁻³ at g) de sodium sur 10 ml d'éthanol anhydre additionnée de 0.73 g (6.64 × 10⁻³ mol) de thiophénol, est versée dans 80 ml d'une solution éthanolique de 1.5 g (5.6 × 10⁻³ mol) du monotosylate de cyclohexanediol-1,4 (**22**) p. de f. 108–111° (benzène-éther de pétrole) préparé selon Owen et Robins (16) p. de f. donné 112°. Après trois semaines à 25°, le précipité formé est filtré, et les eaux-mères, mises à sec, donnent 967 mg d'une huile dont la cristallisation dans l'éther de pétrole fournit 267 mg (23%) de phénylthio-4 cyclohexanol-1 *cis* (**24**) p. de f. 73–75°. La chromatographie sur couche mince ne montre qu'une seule tache (R_f 0.9; éluant: acétate d'éthyle, éther de pétrole, acétone, 3:1:1). Un échantillon analytique fond à 73.5–75° (éther de pétrole). Le spectre i.r. montre les bandes: OH libre 3610, OH lié 3430, C=C (aromatique) 1590 cm⁻¹; les suivantes apparaissent dans le composé *cis* mais sont absentes dans l'isomère *trans* 987 et 954 cm⁻¹. Le spectre r.m.n. montre (CDCl₃) (valeurs δ) entre 7.17 et 7.67 un massif correspondant à cinq protons (phényle); à 3.90 un pic correspondant à un proton (CHOH) (largeur à demi-hauteur 14 Hz); à 3.25 un pic correspondant à un proton (CHS) (largeur à demi-hauteur 16 Hz) entre 1.33 et 2.00, un massif correspondant à neuf protons. Le spectre, dans CCl₄, montre des bandes à 3.20, —SCH= largeur à demi-hauteur 16 Hz et à 3.60 HOCH= largeur à demi-hauteur 15 Hz.

Anal. calc. pour C₁₂H₁₆OS: C, 69.19; H, 7.74; S, 15.39. Trouvé: C, 69.53; H, 7.69; S, 15.19.

9 Phénylthio-4 cyclohexanol *trans* (25)

Une solution résultant de l'action de 0.529 g (2.3 ×

10⁻³ at g) de sodium sur 10 ml d'éthanol-eau (4:1), additionnée de 2.57 g (23.4 × 10⁻³ mol) de thiophénol, est versée dans 70 ml d'une solution éthanol-eau (4:1) de 5.56 g (0.0205 mol) du monotosylate du cyclohexanediol-1,4 *cis* **23**, p. de f. 93–93.5° (éther de pétrole-benzène) préparé selon Owens et Robins (16) p. de f. donné 94–95° (éther de pétrole-benzène). Après 7 jours à 0°, le solvant est évaporé sous vide et le résidu dissous dans du chloroforme. La solution, lavée successivement avec une solution de soude à 5% et à l'eau, puis séchée et évaporée fournit 2.94 g d'une huile jaune. Deux cristallisations dans l'éther de pétrole fournissent 0.736 g (17%) de phénylthio-4 cyclohexanol *trans* (**25**) p. de f. 73.5–74°. Cet alcool ne montre qu'une tache à la chromatographie sur couche mince (R_f 0.80, éluant: acétate d'éthyle, éther de pétrole, acétone, 3:1:1); deux taches apparaissent (R_f 0.8 et 0.9) quand il est mélangé avec le phénylthio-4 cyclohexanol *cis*. Le p. de f. mixte avec le phénylthio-4 cyclohexanol *cis* (**24**) est de 20° plus bas que ce dernier. Un échantillon analytique fond à 74.5–76° (éther de pétrole). Le spectre i.r. montre: OH libre 3610, OH lié 3430, C=C (aromatique) 1575 cm⁻¹; les pics suivants apparaissent dans le composé *trans* mais sont absents dans l'isomère *cis* 1447 (très fin), 1043, 750 cm⁻¹ (très large). Le spectre r.m.n. montre (CDCl₃) valeurs δ entre 7.17 et 7.67, un massif de cinq protons (phényle); à 3.64, un pic correspondant à un proton (CHOH) (largeur à demi-hauteur 22 Hz); à 3.03, un pic correspondant à un proton (CHS) (largeur à demi-hauteur 22 Hz); entre 0.67 et 2.25, un massif correspondant à neuf protons. Le spectre r.m.n. dans CCl₄, montre le proton CHS à 2.92 (largeur à demi-hauteur 29 Hz) et le proton (CHOH) à 3.48 (largeur à demi-hauteur 27 Hz).

Anal. calc. pour C₁₂H₁₆OS: C, 69.19; H, 7.74; S, 15.39. Trouvé: C, 68.87; H, 7.64; S, 14.94.

10 Phénylthio-4 cyclohexanol-1 *cis* (26)

10.1 Par réduction catalytique de la phénylthio-4 cyclohexanone

Le nickel de Raney (17 ml), préparé selon la méthode de Favre-Richer (24), est mélangé avec 10 g de phénylthio-4 cyclohexanone (**9**) et 1.5 l d'éthanol à 99%, dans une ampoule à hydrogénation. Quand l'hydrogénation est terminée, le mélange est filtré sous vide, sur de la terre de diatomée. Le solide est essoré avec 2 l d'acétone bouillante. L'évaporation fournit, après deux cristallisations dans le benzène, 5.73 g (57%) de phénylthio-4 cyclohexanol-1 *cis* (**26**) p. de f. 85–87° homogène à la chromatographie sur couche mince (R_f 0.7; éluant: acétate d'éthyle, éther de pétrole, acétone, 3:1:1). Les eaux-mères, incristallisables, présentent une bande carbonyle en i.r. Un échantillon analytique fond à 85–87° (benzène). Le spectre i.r. montre: OH libre 3610, OH lié 3510, C=C (aromatique) 1580, SO₂ 1300, 1140 cm⁻¹; les pics suivants apparaissent dans le composé *cis*, mais sont absents dans l'isomère *trans* 950 (très fort), 925, 850, 750 (très large) cm⁻¹. Le spectre r.m.n. (CDCl₃) (valeurs δ) montre entre 7.33 et 8.08 un massif correspondant à cinq protons (phényle); à 4.00 un pic correspondant à un proton (CHOH) (largeur à demi-hauteur 9 Hz); à 2.88 un pic correspondant à un proton (CHSO₂—) (largeur à demi-hauteur 22 Hz); entre 1.00 et 2.17, un massif correspondant à neuf protons.

Anal. calc. pour $C_{12}H_{16}O_3S$: C, 59.97; H, 6.71; S, 13.34. Trouvé: C, 59.92; H, 6.60; S, 13.24.

p-Nitrobenzoate

Le *p*-nitrobenzoate est obtenu à partir de l'alcool *cis* selon la technique de Hennion et de Barrett (25) avec un rendement de 99%. Après six cristallisations dans l'éthanol anhydre, le p. de f. est constant, 168.5–170.5° (rendement 56%). Le p. de f. mixte avec le *p*-nitrobenzoate *trans* baisse de 25°. La chromatographie sur couche mince montre une seule tache, dès la première cristallisation (R_f 0.3; éluant: éther de pétrole, chloroforme, acétate d'éthyle, 3:1:1) tandis qu'un mélange de deux *p*-nitrobenzoates *cis* et *trans* donne deux taches (R_f 0.3 et 0.4) dans les mêmes conditions. Un échantillon analytique fond à 168.5–170.5° (éthanol anhydre). Le spectre i.r. montre: 1715 (C=O), 1300, 1140 (SO₂), 1520 (NO₂ sym.), 1340 cm⁻¹ (NO₂ sym.); les pics suivants apparaissent dans le composé *cis* mais sont absents dans l'isomère *trans*: 1300, 990, 880, 850 cm⁻¹.

Le spectre r.m.n. présente (CDCl₃) (valeurs δ) de 7.41 et à 8.50, un massif correspondant à neuf protons (phényle); à 5.53, un pic correspondant à un proton (—CH—OCOC₆H₅) largeur à demi-hauteur 8 Hz; à 3.07, un pic correspondant à un proton (CHSO₂—) (largeur à demi-hauteur 22 Hz); entre 1.50 et 2.42, un massif correspondant à huit protons.

Anal. calc. pour $C_{19}H_{19}O_6NS$: C, 58.60; H, 4.92; S, 8.23. Trouvé: C, 58.41; H, 5.02; S, 8.33.

10.2 Par oxydation du phénylthio-4 cyclohexanol *cis*

On oxyde selon la technique de Paquette (22), 74 mg (0.356×10^{-3} mol) de phénylthio-4 cyclohexanol *cis*. On obtient, par extraction au chloroforme, 76.2 mg (89%) de phénylesulfonyle-4 cyclohexanol *cis* (26) qui recristallisé six fois dans le benzène, donne un p. de f. constant de 85–87° et ne montre pas de diminution de p. de f. quand il est mélangé avec le composé obtenu par réduction catalytique (0.1). De plus, il montre les mêmes spectres i.r. et r.m.n. que ce dernier.

11 Phénylesulfonyle-4 cyclohexanol-1 *trans* (27)

La phénylesulfonyle-4 cyclohexanone (9) (6.0 g, 0.025 mol) en solution dans 150 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, est ajouté goutte à goutte, à une suspension vivement agitée de 3.83 g d'hydrure de lithium aluminium (0.1 mol) dans 100 ml de THF anhydre. Le mélange devenu vert est chauffé jusqu'à reflux pendant 1½ h, puis, agité 10 h à 25°. L'excès d'hydrure est détruit avec 100 ml d'acide chlorhydrique à 10%. La solution est extraite au chloroforme. Les phases organiques réunies, lavées à l'eau, séchées, et évaporées sous vide à 20°, fournissent 6.0 g (100%) de phénylesulfonyle-4 cyclohexanol *trans* (27) brut.

Cet alcool brut est analysé en chromatographie sur couche mince, par un mélange de solvants: acétate d'éthyle, éther de pétrole, acétone 3:1:1; l'alcool brut de la réduction ci-dessus donne cinq taches: R_f 0.4 (très faible) non identifié; R_f 0.5, non identifié; R_f 0.6 phénylesulfonyle-4 cyclohexanol-1 *trans* (27), identifié par cochromatographie avec l'alcool *trans* pur; R_f 0.7 phénylesulfonyle-4 cyclohexanol *cis* (26) identifié en cochromatographie avec l'alcool *cis* pur obtenu en 6.1; R_f 0.9 non identifié.

L'alcool 27 brut fournit après plusieurs cristallisations dans l'eau le phénylesulfonyle-4 cyclohexanol-1 *trans* 27, de

p. de f. 40–50° (déc.). Un échantillon est cristallisé pour analyse dans le benzène: p. de f. 44–45° (déc.). Le spectre i.r. montre: OH libre 3610, OH lié 3510, C=C (aromatique) 1580 cm⁻¹; les pics suivants apparaissent dans le composé *trans* mais sont absents dans l'isomère *cis* 1148, 1050, (très forte intensité), 960, 720, 600 (forte intensité) cm⁻¹.

Le spectre r.m.n. (CDCl₃) (valeurs δ) montre de 7.33 à 8.00 un massif correspondant à cinq protons (phényle); à 3.50, un pic correspondant à un proton (CHOH) (largeur à demi-hauteur 23 Hz), à 2.88, un pic correspondant à un proton (CHSO₂—) (largeur à demi-hauteur 20 Hz) entre 0.83 et 2.58, un massif correspondant à neuf protons.

Anal. calc. pour $C_{12}H_{16}O_3S$: C, 59.97; H, 6.71; S, 13.34. Trouvé: C, 56.14; H, 7.02; S, 12.03.

Anal. calc. pour $C_{12}H_{16}O_3S \cdot H_2O$: C, 55.80; H, 7.02; S, 12.14.

p-Nitrobenzoate

On solubilise à chaud 0.835 g (5×10^{-3} mol) d'acide *p*-nitrobenzoïque et 1.20 g (5×10^{-3} mol) de phénylesulfonyle-4 cyclohexanol *trans* brut dans 65 ml de pyridine. La solution est additionnée de 1.24 g (6.5×10^{-3} mol) de chlorure de benzoyle, puis chauffée 2 h à 100° (préparation selon la technique de Hennion et de Barrett (25)). La solution refroidie, précipitée dans 200 ml d'un mélange glace-eau, filtrée, fournit 1.56 g (80%) de *p*-nitrobenzoate *trans*. Quatre cristallisations dans l'éthanol absolu donne le *p*-nitrobenzoate avec un p. de f. constant de 167–168.5° et un rendement de 27%. La chromatographie sur couche mince du *p*-nitrobenzoate brut avec un mélange: éther de pétrole, chloroforme, acétate d'éthyle, 3:1:1 donne deux taches à la première cristallisation (R_f 0.3 et 0.4): l'une (trace) correspond au *p*-nitrobenzoate *cis*, identifié par chromatographie avec le *p*-nitrobenzoate *cis* pur et l'autre, au *p*-nitrobenzoate *trans*, identifié par cochromatographie avec le *p*-nitrobenzoate *trans* pur p. de f. 167–168.5°. Un échantillon analytique fond à 167–168.5° (éthanol-anhydre). Le spectre i.r. montre les pics 1715 (C=O), 1520 (NO₂ asym.), 1340 (NO₂ sym.), 1300, 1140 cm⁻¹ (SO₂); les pics suivants apparaissent dans le composé *trans* mais sont absents dans l'isomère *cis*: 1320, 940, 810, 610 cm⁻¹.

Le spectre r.m.n. (CDCl₃) (valeurs δ), montre entre 7.33 et 8.58, un massif correspondant à neuf protons (phényle); à 5.02, un pic correspondant à un proton (CHOCOC₆H₅) (largeur à demi-hauteur 23 Hz); à 3.05, un pic correspondant à un proton (CHSO₂—) (largeur à demi-hauteur 22 Hz) de 1.33 à 1.67, un massif correspondant à huit protons.

Anal. calc. pour $C_{19}H_{19}O_6NS$: C, 58.60; H, 4.92; S, 8.23. Trouvé: C, 58.46; H, 4.74; S, 8.30.

On mélange 2.66 g de *p*-nitrobenzoate *trans* (p. de f. 167–168.5°) avec une solution de 3.5 g de soude dans 30 ml d'eau et 45 ml de méthanol. Après 2 h de reflux, le méthanol est évaporé. Après 12 h au réfrigérateur, la suspension obtenue est filtrée. Un lavage à l'eau provoque une cristallisation instantanée dans le filtrat. La filtration fournit 0.38 g (23%) de phénylesulfonyle-4 cyclohexanol-1 *trans* (27) p. de f. 40–50° (déc.).

Nous remercions les Laboratoires Ayerst de Montréal et le Conseil National de Recherches du Canada de leur

- aide financière (subventions T-14, A 0014 et A 5526, et bourse d'études à M.M.).
1. H. FAVRE et D. GRAVEL. *Can. J. Chem.* **41**, 1452 (1963).
 2. R. G. CARLSON et N. S. BEHN. *J. Org. Chem.* **33**, 2069 (1968).
 3. C. G. OVERBERGER et A. KATCHMAN. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1965 (1956).
 4. H. FAVRE, Z. HAMLET, R. LANTHIER, et M. MÉNARD. *Can. J. Chem.* Ce numéro.
 5. H. H. DAUBEN, JR., H. J. RINGOLD, R. H. WADE, et A. G. ANDERSON, JR. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2356 (1951).
 6. W. S. EMERSON et R. I. LONGLEY, JR. *Org. Synth.* **33**, 25 (1953).
 7. A. E. TCHITIBABINE. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 670 (1941).
 8. H. PLIENINGER. *Chem. Ber.* **83**, 265 (1950).
 9. C. A. GROB et W. VON TCHARNER. *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1070 (1950).
 10. E. J. COREY et M. CHAYKOVSKY. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).
 11. E. L. ELIEL et M. H. GIANNI. *Tetrahedron Lett.* 97 (1962).
 12. J. J. UEBEL et H. W. GOODWIN. *J. Org. Chem.* **33**, 3317 (1968).
 13. N. L. ALLINGER et C. D. LIANG. *J. Org. Chem.* **33**, 3319 (1968).
 14. F. R. JENSEN et B. H. BECK. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3251 (1968).
 15. E. L. ELIEL et R. S. RO. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5995 (1957).
 16. L. N. OWEN et P. A. ROBINS. *J. Chem. Soc.* 320 (1949).
 17. A. H. LEWIN et S. WINSTEIN. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2464 (1962).
 18. J. REISSE, J. C. CELOTTI, D. ZIMMERMANN, et G. CHIURDOGLU. *Tetrahedron Lett.* 2145 (1964).
 19. F. A. L. ANET. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1053 (1962).
 20. E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL, et G. A. MORRISON. *Conformational analysis*. Interscience Publishers, New York, N.Y., 1965. p. 439.
 21. E. L. ELIEL, M. H. GIANNI, TH.H. WILLIAMS, et J. B. STOTHERS. *Tetrahedron Lett.* 741 (1962).
 22. L. A. PAQUETTE. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4383 (1964).
 23. R. L. SHRINER, R. C. FUSON, et D. Y. CURTIN. *The systematic identification of organic compounds*. 5ème édition. John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1964. p. 253.
 24. H. FAVRE et J. C. RICHER. *Can. J. Chem.* **37**, 417 (1959).
 25. G. F. HENNION et S. O. BARRETT. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2146 (1957).
 26. E. STAHL. *Chemiker Ztg.* **82**, 323 (1958).