

TRANSPOSITIONS A ETAPES MULTIPLES D'EPOXYDES SESQUITERPENIQUES - I

ACTION DE L'ACIDE FORMIQUE SUR L'EPOXYDE DE CYPERENE. CORRELATION ENTRE LE CYPERENE ET L' α -CEDRENE^a

LUU BANG, M. A. DIAZ-PARRA ET G. OURISSON*

Laboratoire Associé au C.N.R.S., Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, 1 Rue Blaise Pascal,
67008 Strasbourg, France.

(Received in UK 30 November 1972; Accepted for publication 20 February 1973)

Dédicé au Professeur F. Šorm, en hommage à l'occasion de son soixantième anniversaire.

Résumé — Traité par l'acide formique, l'époxyde de cypérène 2 donne une dizaine de produits dont les deux majeurs sont isolés et caractérisés. L'alcool allylique 3 est le produit d'une transposition allylique. Le diol 5 est celui d'une transposition à étapes multiples dont le mécanisme a ceci de remarquable que la première transposition élémentaire ne peut pas être concertée. La structure du diol 5 est confirmée par une corrélation avec l' α -cédrène.

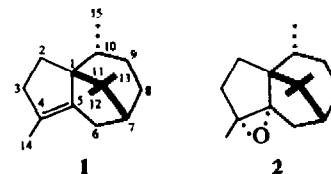
Abstract — Cyperene epoxide 2, on treatment with formic acid, gives about ten products of which the two major ones have been isolated and characterised. The allylic alcohol 3 is the product of an allylic rearrangement. The diol 5 is produced by a multistep rearrangement, the mechanism of which is remarkable in that the first elementary step cannot be concerted. The structure of the diol 5 has been confirmed by correlation with α -cedrene.

Le cypérène a été extrait de l'essence de *Cyperus rotundus* L. pour la première fois par Kimura et Ohtani¹ et obtenu pur par un groupe de chercheurs tchèques.² Sa structure a été démontrée comme étant 1.³ C'est donc un sesquiterpène tricyclique de structure compacte et globulaire. Nous allons voir que, dans une telle molécule, la création d'un carbocation en C-4 ou en C-5 provoque une transposition à étapes multiples. Le carbocation utilisé a été créé par ouverture acido-catalysée de l'époxyde de cypérène.

Le cypérène 1 que nous avons utilisé a été extrait de l'essence de *Cyperus rotundus* L. d'origine chinoise par une distillation sous vide suivie d'une chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent.

Epoxydation du cypérène. L'action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque en solution étherée donne un très bon rendement en époxyde (90%). Les propriétés spectrales de l'époxyde de cypérène sont en accord avec la structure 2. La configuration du cycle oxyrannique semble devoir être α puisque la face β du cypérène est beaucoup plus encombrée que la face α . Nous donnerons plus loin d'autres arguments en faveur de cette configuration α .

^aLa réaction avec l'acide formique fait partie de la thèse de Doctorat d'Université de M. A. Diaz-Parra soutenue en 1967. La corrélation avec l' α -cédrène fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences de Luu Bang soutenue en 1972 et enregistrée au C.N.R.S. sous le numéro A.O. 7361.

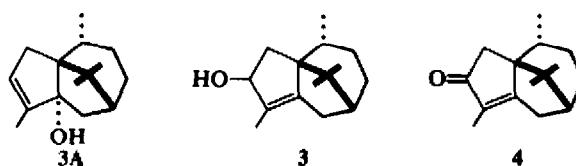


Action de l'acide formique sur l'époxyde de cypérène 2. L'époxyde de cypérène 2, traité à température ordinaire par l'acide formique dans le dioxane, donne en quelques secondes une dizaine de produits dont deux ont été isolés et caractérisés.

Le premier produit, $C_{15}H_{24}O$, est un isomère de l'époxyde 2 (Rdt. 30%). Son spectre IR révèle la présence d'un groupe hydroxyle, et la réaction avec le tétranitrométhane est positive.

Dans son spectre de RMN, on observe les signaux de deux méthyles singulets à $\delta = 0.80$ et 0.98 ppm attribuables à deux méthyles sur un atome de carbone tétrasubstitué, d'un méthyle secondaire à $\delta = 0.68$ ppm ($J = 6$ Hz), d'un méthyle sur double liaison à $\delta = 1.67$ ppm et d'un triplet à $\delta = 4.90$ ppm ($J = 6.5$ Hz) (1H).

D'après ces propriétés spectrales, la structure 3A a d'abord été proposée; elle a ensuite été corrigée par Stéhelin-Fachan⁴ en l'isomère 3. En effet, en réduisant la cypérotundone 4 par l'hydride de lithium et d'aluminium, Stéhelin a obtenu un alcool allylique identique à 3 et, en oxydant l'alcool allylique 3, elle a obtenu la cypérotundone 4.



D'autre part, l'obtention dans des conditions douces d'un acétate de l'alcool allylique confirme la structure 3 pour ce produit.

L'obtention de 3 fait intervenir la rupture de la liaison C-4/0 de l'époxyde 2 et une transposition allylique de l'alcool de structure 3A, non isolé.

Le deuxième produit, C₁₅H₂₈O₂, est aussi cristallisé. Son spectre IR présente une forte absorption dans la région des hydroxyles. Son spectre de RMN présente les signaux de quatre méthyles singulets; leurs déplacements chimiques, respectivement à δ 0·95; 1·04; 1·37 et 1·52 ppm, sont en accord avec deux méthyles sur carbones complètement substitués et deux autres méthyles portés par des carbones portant un oxygène.

Ces résultats indiquent que ce produit doit être un diol; mais il ne peut pas être le diol d'ouverture simple de l'époxyde de cypérène car un tel diol doit contenir un méthyle secondaire comme dans l'époxyde de cypérène dont il dérive. Les réactions ci-dessous, (a)-(d) la corrélation avec l' α -cédrène et des considérations mécanistiques (*vide infra*) ont suggéré et prouvé la structure 5 pour ce diol.

(a) Le diol 5, traité par le chlorure de thionyle à froid donne deux produits isomères C₁₅H₂₄O₃S. L'obtention de sulfites cycliques épimères au niveau du soufre par action du chlorure de thionyle sur les diols 1, 2 et 1, 3 a été décrite dans la littérature⁵ et leurs propriétés spectrales ont été bien étudiées⁶. Les propriétés spectrales de ces deux sulfites cycliques, en accord avec les structures 6A et 6B, plaignent pour le diol en faveur d'une structure contenant un système de deux groupes hydroxyles 1, 3 *cis*.

(b) Le diol 5 traité par le phosgène à froid a donné

un carbonate 7 dont la bande d'absorption en IR à 1720 cm⁻¹ plaide en faveur d'un carbonate dans un cycle à 6 ou 7 chaînons. Ces données sont aussi en accord avec la structure du diol contenant un système de deux groupes hydroxyles 1, 3 *cis*.

(c) Le diol traité à froid par l'oxychlorure de phosphore a donné un chlorophosphoridate dont les propriétés spectrales sont en accord avec la structure 8. Un seul épimère a été isolé.

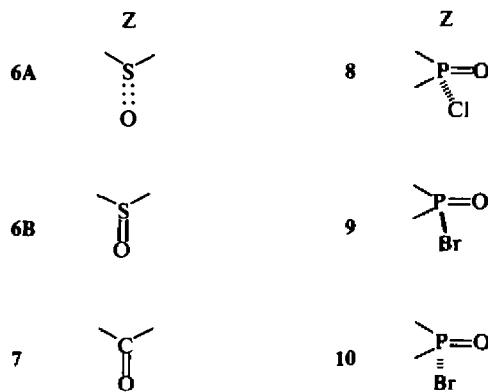
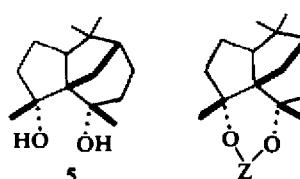
(d) Par contre, le diol traité par l'oxybromure de phosphore a donné un mélange de deux bromophosphoridates isomères qu'on sépare par chromatographie sur colonne de silice. Les propriétés spectrales sont en accord avec les deux structures 9 et 10.

Ces réactions sont donc en accord avec une structure partielle du diol 5 contenant deux groupes hydroxyles 1, 3 *cis*.

Corrélation entre le cypérène 1 et l' α -cédrène 19. A part la position du méthyle en C-10, le squelette de la structure 5 est celui de l' α -cédrène 19, ce qui nous a incités à réaliser une corrélation entre le diol 5 et ce sesquiterpène. Une réaction inattendue nous a permis de réaliser cette corrélation.

Acétylation du diol 5. Le diol 5, traité par le chlorure d'acétyle dans le benzène anhydre et la pyridine, donne, après chauffage sous reflux, un acétate éthylénique dont le spectre de RMN présente le signal singulet d'un méthyle de l'acétate à δ 1·87 ppm et celui d'un proton vinylique (multiplet) à δ 5·14 ppm. La bande d'absorption en IR à 1730 cm⁻¹ ne peut pas départager les structures 11 et 11A.

*L'hydroboration de l'acétate insaturé 11*⁷ donne deux produits; un éther-alcool 12A qui est le produit d'attaque de la double liaison et de réduction de

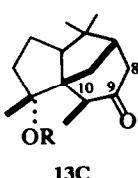
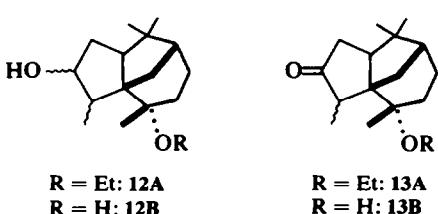
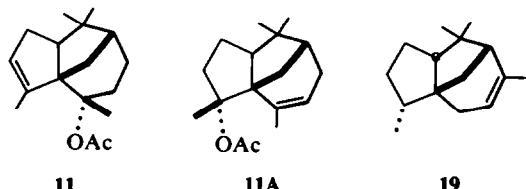


l'acétate par le diborane, et un diol 12B qui provient de l'addition du diborane sur la double liaison et de l'hydrogénolyse de l'acétate. L'obtention d'un éther par action du diborane sur un ester a été observée dans certains cas.⁸

L'oxydation chromique de l'éther-alcool 12A donne un éther-cétone 13A absorbant à 1725 cm⁻¹, et le diol 12B donne dans les mêmes conditions une cétone-alcool 13B absorbant aussi à 1725 cm⁻¹ en IR. Ces valeurs intermédiaires entre les valeurs habituelles des cyclopentanones et des cyclohexanones ne nous permettent pas non plus de trancher sur la position du carbonyle mais l'intensité du dichroïsme circulaire ($\Delta\epsilon = -2 \cdot 22$ pour 13A et $-2 \cdot 50$ pour 13B) est en faveur d'un carbonyle dans un chaïnon à cinq carbones. En effet, si le carbonyle était dans un chaïnon à six carbones, c'est-à-dire si on avait la structure 13C, la règle des octants, appliquée à la Fig 1 représentative de 13C, donnerait un $\Delta\epsilon$ positif ou à la rigueur faiblement négatif. La structure de l'acétate insaturé est donc vraisemblablement 11, ce que confirme la suite.

Nous avons utilisé l'acétate insaturé 11 pour préparer l'alcool 17, que nous avons d'autre part obtenu à partir de l' α -cédène 19.

Préparation de l'alcool 17 à partir de l'acétate insaturé 11. L'hydrogénéation de 11 avec le palladium à 10% sur charbon, dans l'acétate d'éthyle, donne un mélange de produits difficiles à séparer. Avec PtO₂ dans l'acide acétique, une hydrogénolyse de la fonction acétate est obtenue en même temps que



l'hydrogénéation de la double liaison. La première fraction obtenue par chromatographie contient comme produit majeur un hydrocarbure saturé⁹ dont les propriétés spectrales sont en accord avec la structure 14, et la seconde est constituée par le mélange 15 de deux acétates saturés, isomères au niveau du méthyle en C-4.

L'hydrocarbure 14 est identifié par ses propriétés spectrales à l'hydrocarbure obtenu par hydrogénéation (PtO₂ et acétate d'éthyle) du diène 16, lui-même obtenu par une pyrolyse de l'acétate insature 11.

En hydrogénant l'acétate insaturé 11 avec PtO₂ et acétate d'éthyle, nous avons obtenu uniquement le mélange 15 de deux acétates saturés, inséparables l'un de l'autre par chromatographie sur colonne. Le mélange 15 a été réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium en un mélange de deux alcools, de polarité très différente; une chromatographie sur colonne de silice les sépare facilement.

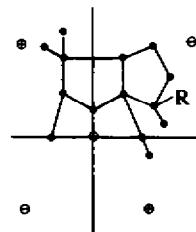
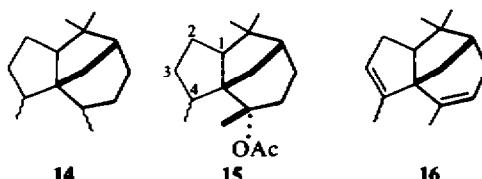
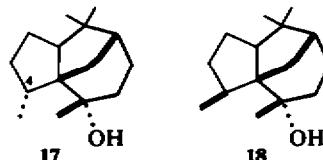
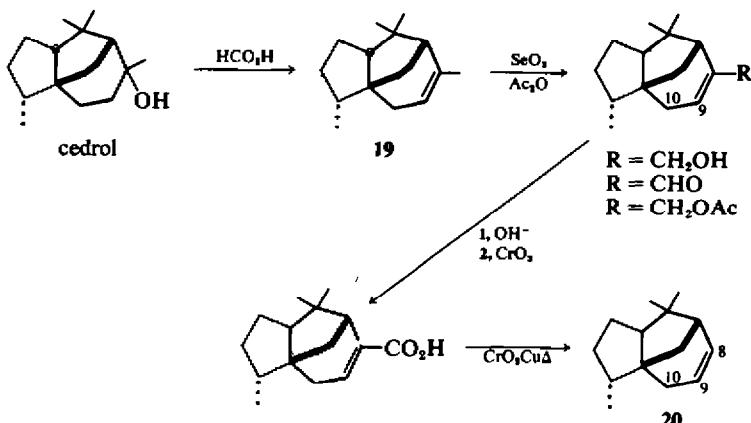


Fig 1.

L'alcool le moins polaire est l'alcool 17. Ses propriétés spectrales sont en accord avec la structure proposée et sa faible polarité est expliquée par la configuration α attribuée à son méthyle en C-4: le groupe hydroxyle se trouvant très près de ce méthyle est alors protégé contre une certaine interaction avec l'adsorbant. Ceci a été confirmé après sa comparaison avec le même alcool préparé à partir de l' α -cédène.

L'alcool le plus polaire est donc l'alcool 18. Son rendement est beaucoup plus élevé que celui de l'alcool 17 (45% contre 12%).





Préparation de l'alcool 17 à partir de l'α-cédrène 19

La déméthylation de l'α-cédrène 19 a été réalisée par une séquence résumée au schéma 1.¹⁰

L'oxydation allylique du nor-cédrène 20 en nor-cédrénone 21 avec CrO_3 ne donne qu'un rendement de l'ordre de 10% seulement. Une partie du nor-cédrène est en effet probablement coupée par l'acide chromique en mélange d'acides complexes, cependant que l'époxyde du nor-cédrène 22 est aussi obtenu (*env* 10%).

Les propriétés spectrales de la cétone obtenue sont en accord avec la formule 21 (IR, UV, RMN; cf partie expérimentale).

L'époxyde de nor-cédrène 22 a été identifié avec le produit d'époxydation du nor-cédrène avec un peracide.¹¹ Les oxydations chromiques donnent souvent des époxydes¹² mais généralement avec des doubles liaisons très encombrées.

L'hydrogénéation de la nor-cédrénone en présence de Pd (10% sur charbon) donne un produit dont la bande d'absorption du carbonyle (1660 cm^{-1} dans 21) est déplacée à 1697 cm^{-1} . On a donc bien obtenu la réduction de la double liaison pour donner une cétone saturée; l'apparition d'une bande à 1430 cm^{-1} indique l'existence d'un méthylène en α d'un carbonyle. Le spectre de RMN confirme l'absence

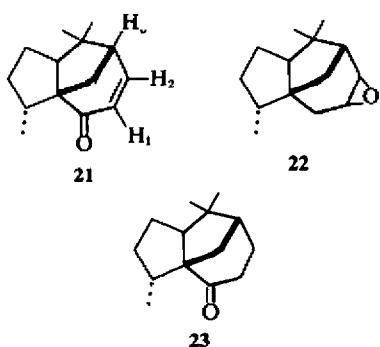
des protons vinyliques et est en accord avec la structure 23.

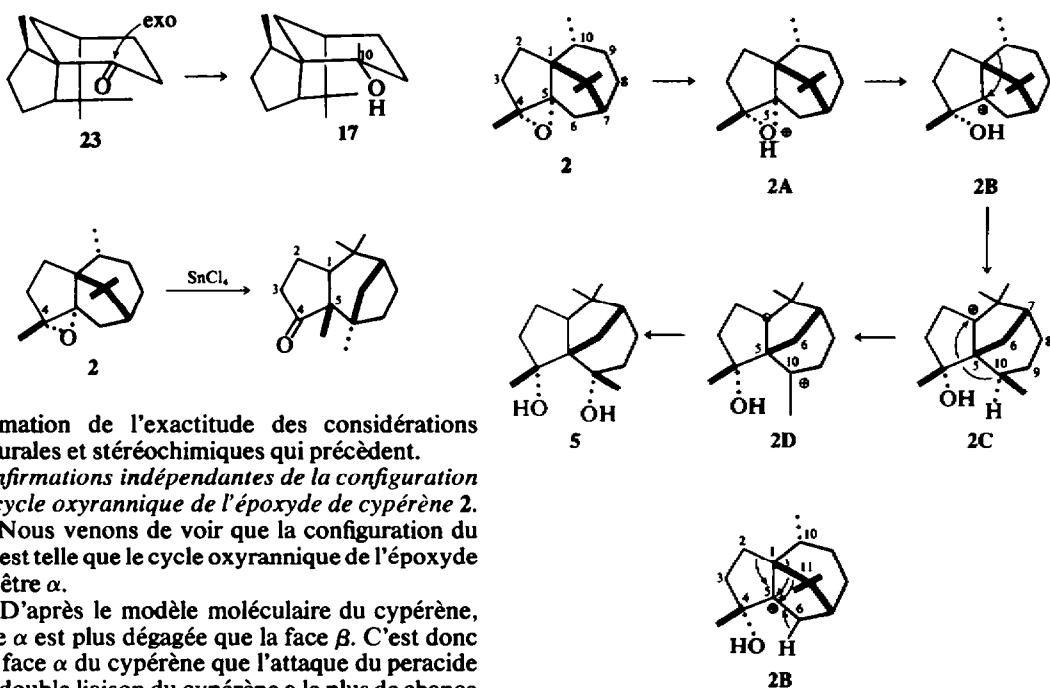
L'action du méthyl-lithium¹³ sur la nor-cédranone 23 donne un produit très peu polaire. Les spectres de masse et les spectres IR de ce produit sont *absolument identiques* à ceux de l'alcool 17. Le spectre de RMN de 17 comprend également toutes les bandes présentes dans celui découlant du nor-cédrène. Toutefois, ce dernier possède en plus un pic à 1.28 ppm que ne possède pas celui de 17. Ce pic supplémentaire diminue d'intensité (valeur finale: environ 1.5 H) par distillations successives sous vide; il est donc établi qu'il est dû à une impureté plus volatile; mais nous n'avons pas pu le supprimer complètement par manque de produit.

Configuration de l'alcool 17. Dans l'alcool 17, seule la configuration du carbone C-10 est inconnue; les autres carbones asymétriques ont la même configuration que celle de l'α-cédrène. Or la partie bicyclique de la cétone 23 est du type bicyclo [3.2.1] octanique. Il est connu que dans ce cas, les additions se font généralement par le côté *exo*.^{13a,b} Dans l'alcool 17 la configuration du méthyle en C-10 doit donc être β et celle du groupe hydroxyle α . Or, les réactions permettant de passer du diol 5 à l'alcool 17 ne comportent pas de rupture de liaison C-10/O. La configuration des deux groupes hydroxyles du diol 5 doit donc être α .

D'autre part, l'examen du modèle moléculaire du diol 5 montre que si les deux groupes hydroxyles sont α , on peut aisément expliquer la facilité d'obtention observée des dérivés cycliques. Le fait que, les deux groupes hydroxyles de 5 sont α , implique que le cycle oxyrannique de l'époxyde 2 doit aussi être α .

Confirmation indépendante de la structure du diol 5. Par des études radiocristallographiques sur le bromophosphoridate 9 et sur le chlorophosphoridate 8, Weiss et Kennard *et al.*¹⁴ ont démontré la structure 5 pour le diol, tout à fait indépendamment de nos hypothèses. Cette démonstration apporte la





confirmation de l'exactitude des considérations structurales et stéréochimiques qui précèdent.

Confirmations indépendantes de la configuration α du cycle oxyrannique de l'époxyde de cypérène 2.

(a) Nous venons de voir que la configuration du diol 5 est telle que le cycle oxyrannique de l'époxyde 2 doit être α .

(b) D'après le modèle moléculaire du cypérène, la face α est plus dégagée que la face β . C'est donc par la face α du cypérène que l'attaque du peracide sur la double liaison du cypérène a le plus de chance de se faire.

(c) Dans l'étude par RMN de l'époxyde 2, le méthyle secondaire en C-10 résonne à δ 1·04 ppm avec CDCl₃ et à δ 1·20 ppm avec C₆D₆, ce qui correspond à un déplacement vers les champs faibles d'environ 0·16 ppm quand on passe du chloroforme au benzène. Ceci veut dire¹⁵ que, le méthyle secondaire en C-10 étant α , le cycle oxyrannique de l'époxyde 2 doit en être voisin, donc également α .

(d) Nous verrons dans l'article suivant que la configuration du méthyle en C-5 de la cyclopentanone obtenue par l'action de SnCl₄ sur l'époxyde 2 est β . Ce méthyle n'est autre que le méthyle en C-4 dans l'époxyde 2, qui doit avoir migré avec rétention de configuration, ce qui implique que le cycle oxyrannique de 2 est α .

Mécanisme de la transposition. L'ouverture acido-catalysée de l'époxyde se fait par l'intermédiaire de l'acide conjugué 2A.¹⁶

L'époxyde de cypérène étant bitertiaire, la rupture des liaisons C-4/0 et C-5/0 est également probable. La rupture de la liaison C-4/0 donne après une transposition allylique l'alcool allylique 3. La rupture de la liaison C-5/0 peut donner le diol 5 selon le schéma 2.

La liaison C-5/0 est *cis* par rapport à la liaison C-10/C-1 qui migre; la première étape ne peut donc pas être concertée et l'ion 2B doit être nécessairement un intermédiaire. Une transposition de Wagner-Meerwein du chaînon C-10/C-1 de C-1 à C-5 transforme 2B en carbocation 2C. Dans ce dernier, l'atome d'hydrogène α en C-10 doit migrer vers C-1 (quel que soit le mécanisme précis de

cette migration) et se retrouve α dans sa nouvelle position 2D. L'hydratation de l'ion 2D en C-10 est elle aussi non-concertée.

Remarque sur la première étape de la transposition. Passage de 2B à 2C. Si nous examinons les diverses possibilités pour stabiliser le carbocation en C-5 lors de l'ouverture de l'époxyde, nous constatons que, si les liaisons C-11/C-1 ou C-2/C-1 migrent vers C-5, nous obtenons un cyclobutane, donc un haut niveau énergétique, ce qui est défavorable. Il nous reste donc:

(a) la migration de la liaison C-10/C-1 qui ne peut pas être concertée,

(b) la migration du méthyle en C-4 qui pourrait être concertée,

(c) la déprotonation d'un proton en C-6 pour créer une double liaison, qui pourrait être concertée.

La formation d'une double liaison entre C-5 et C-6 [cas (c)] est sans doute le cas le plus défavorable. Le squelette du cypérène possède déjà une très forte tension, la formation d'une double liaison ne la ferait pas diminuer, mais au contraire, elle correspondrait à une diminution de distance entre C-5 et C-6, donc à une augmentation de tension dans un système bicyclo [3, 2, 1] octanique et ceci est d'autant plus appréciable que la double liaison se trouverait sur le pont à deux atomes de carbone.

La migration du méthyle en C-4 de C-4 à C-5 [cas (b)] créeraient une jonction *trans* dans le système bicyclo [3, 3, 0] octanique (la partie de la molécule constituée par les carbones 1-7 et 11) et provoquerait une importante interaction stérique entre le

méthyle en C-5 et un des méthyles en C-11. Cette jonction *trans* et cette interaction stérique augmenteraient la tension déjà très grande du squelette du cypérène. Les effets de l'ensemble de ces tensions pourraient être tels que la formation d'un carbonyle, qui correspond à une diminution d'énergie, ne saurait les compenser.

Par contre, la migration de la liaison C-10/C-1 [cas (a)] pourrait correspondre à une diminution de tension dans les squelettes transposés 2C et/ou 2D ce qui semble être vrai à en juger par le modèle moléculaire. Ces considérations sont en accord avec les interprétations des transpositions spinales des triterpènes qui se font dans un sens tel que diminue la tension du squelette;¹⁷ elles sont aussi conformes avec ce qu'on sait sur les transpositions du longifolène qui se produisent chaque fois que le squelette transposé correspond à une diminution de tension.¹⁸

CONCLUSION

Ainsi, par ouverture de l'époxyde de cypérène, nous avons obtenu deux produits différents. L'alcool allylique 3 est obtenu par rupture de la liaison C-4/0 suivie d'une transposition allylique et le diol 5 est obtenu par rupture de la liaison C-5/0 suivie d'une transposition à étapes multiples dont la première transposition élémentaire ne peut pas être concertée. Grâce à une transposition à étapes multiples, nous avons pu réaliser une corrélation entre deux sesquiterpènes différents, le cypérène et le cédrol.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

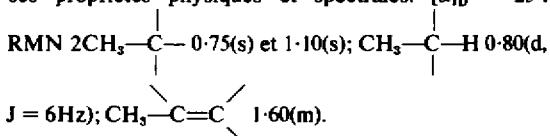
Les spectres IR ont été mesurés, sauf contre indication, dans le chloroforme avec un spectrophotomètre Beckman IR 8; les spectres de DC dans le dioxane sur un appareil Dichrographe II Roussel-Jouan; les spectres UV à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DB; les pouvoirs rotatoires dans le chloroforme à 20° avec une concentration de 0.1 à 0.01 mole/litre sur un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141; les spectres de masse SM sur un appareil à double focalisation THN 208 Thomson-Houston; les spectres de RMN, sauf contre indication, dans le chloroforme deutérié, sur un appareil Varian A-60 ou un appareil Perkin-Elmer R-12B, les déplacements chimiques étant exprimés en δ ppm à partir du TMS et les constantes de couplage en Hz.

Par "extraction", il faut entendre une extraction à l'éther éthylique après dilution à l'eau, puis un ou plusieurs lavages par une base ou un acide dilués, suivis de rinçage à l'eau saturée de chlorure de sodium jusqu'à la neutralité, puis séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant à sec. Nous avons suivi le déroulement des réactions et contrôlé la pureté des produits à l'aide de chromatoplastiques CCM toutes prêtes de gel de silice F₂₅₄, Merck. L'oxyde d'aluminium standardisé et le gel de silice pour la séparation par adsorption chromatographique sur colonne sont aussi des produits Merck.

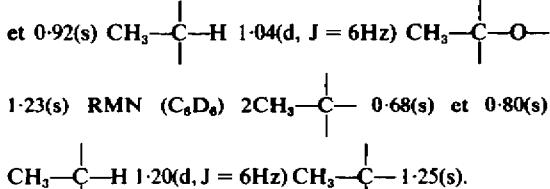
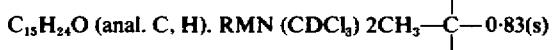
Les produits décrits par leur formule élémentaire ont été analysés pour les éléments indiqués et donnent des résultats en accord avec la théorie à ± 0.3% près.

Isolement du cypérène 1. L'essence de *Cyperus rotund-*

us L. contenant environ 20% de cypérène (600 g) est distillée sous vide. Les fractions les plus riches en cypérène (E_b = 93–97°C), chromatographiées sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent fournit 95 g de cypérène pur 1, identifié à un échantillon authentique¹⁹ par ses propriétés physiques et spectrales. [α]_D = -25°.



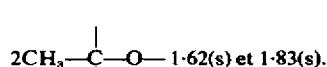
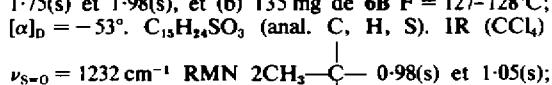
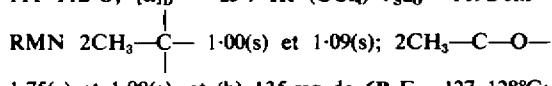
Epoxydation du cypérène 1. Le cypérène 1 (11 g) en solution éthylique (30 ml) est ajouté à une solution de 10 g d'acide p-nitroperbenzoïque dans 250 ml d'éther éthylique. Après 4 h de réaction, l'extraction fournit 12 g d'huile. La chromatographie sur alumine (500 g) donne par élution avec l'éther de pétrole–éther éthylique (95/5) 10 g d'époxyde de cypérène 2. F = 40–42°C; [α]_D = -77°.



Action de l'acide formique sur l'époxyde de cypérène 2. A une solution de 8.8 g d'époxyde de cypérène 2 dans 50 ml de dioxane et 20 ml d'eau distillée, on ajoute en une minute 300 ml d'acide formique pur. Après 1 min. de réaction, l'extraction permet d'obtenir 9 g d'huile.

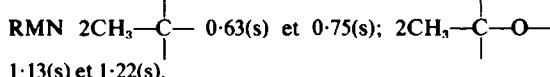
La chromatographie sur colonne d'alumine (400 g) donne (a) par élution avec l'éther de pétrole, environ 2 g d'un diène conjugué que nous n'avons pas pu caractériser. (b) par élution avec l'éther de pétrole–éther éthylique (70/30). 3 g d'alcool allylique 3 (Rdt. 35%). F = 140°C; [α]_D = -47°. C₁₅H₂₄O (anal. C, H). IR ν_{OH} = 3440 et 3500 cm⁻¹ ν_{C=C} = 1660 et 830 cm⁻¹. (c) par élution avec l'éther éthylique, 1.8 g de diol 5 (Rdt. 20%), F = 163°C; [α]_D = -56°. C₁₅H₂₈O₂ (anal. C, H). IR ν_{OH} = 3400 et 3630 cm⁻¹.

Action du chlorure de thionyle sur le diol 5. Obtention des sulfites cycliques 6A et 6B. Le diol 5 (250 mg) en solution dans la pyridine (1 ml) est traité à la température ambiante pendant 5 min. par le chlorure de thionyle (0.4 ml). La chromatographie sur colonne d'alumine (20 g) du mélange obtenu par extraction donne (a) 98 mg de 6A F = 111–112°C; [α]_D = -25°. IR (CCl₄) ν_{S=O} = 1192 cm⁻¹



Action du phosgène sur le diol 5. Obtention du carbonate cyclique 7. Une solution de 170 mg de diol 5 dans 10 ml de chloroforme et 2 ml de pyridine est traitée pendant

24 h par 10 ml d'une solution de COCl_2 dans le toluène à 10%. L'extraction donne 134 mg de 7, $F = 151\text{--}152^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -144^\circ$. $C_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (anal. C, H). IR $\nu_{\text{C=O}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$



Action de l'oxychlorure de phosphore sur le diol 5. *Obtention du chlorophosphoridate 8.* Une solution de 400 mg de diol 5 dans 2 ml de pyridine est traité à 0°C pendant 10 min. par 0·7 ml de POCl_3 . L'extraction fournit 450 mg d'un liquide qui, par addition d'éther de pétrole, permet de recueillir 116 mg de 8 cristallisé. La recristallisation dans le cyclohexane-acétate d'éthyle donne 8 pur, $F = 133^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -41^\circ$. $C_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{PCl}$ (anal. C, H, P, Cl).

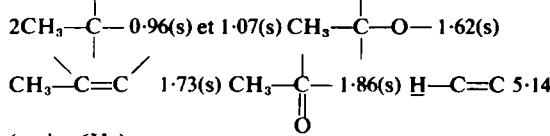
IR $\nu_{\text{P=O}} = 1220 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{P-O-C}} = 1000 \text{ cm}^{-1}$. RMN: $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} 1\cdot02(\text{s})$ et $1\cdot10(\text{s})$, $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} \text{O}- 1\cdot63(\text{s})$ et $1\cdot86(\text{s})$.

Action de l'oxybromure de phosphore sur le diol 5. *Obtention des bromophosphoridates 9 et 10.* Une solution de 200 mg de diol 5 dans 6 ml de pyridine anhydre est traité à 0°C pendant $\frac{1}{2}$ h. par une solution de 1·2 g d'oxybromure de phosphore dans 2 ml de pyridine anhydre. La chromatographie sur colonne de silice du mélange obtenu par extraction donne (a) par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (70/30) 76 mg de 9. Des recristallisations successives dans l'éther de pétrole-éther éthylique donnent 9 pur cristallisé. Rdt = 25%, $F = 127\text{--}128^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -40^\circ$. $C_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{PBr}$ (anal. C, H, P). IR: $\nu_{\text{P=O}} = 1280 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O(P-O-C)}} = 1200\text{--}1240 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P-O-C}} = 1000 \text{ cm}^{-1}$. RMN: $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} 1\cdot00(\text{s})$ et $1\cdot08(\text{s})$; $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} \text{O}-) 1\cdot70(\text{s})$ et

1·92(s), et (b) par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (50/50), 120 mg de 10. Des recristallisations successives dans l'éther de pétrole-éther éthylique donnent 10 pur cristallisé. Rdt = 40%, $F = 125\text{--}126^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -34^\circ$. $C_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{PBr}$ (anal. C, H). IR: $\nu_{\text{P=O}} = 1280 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O(P-O-C)}} = 1200\text{--}1240 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P-O-C}} = 1000 \text{ cm}^{-1}$.

RMN: $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} 1\cdot01(\text{s})$ et $1\cdot10(\text{s})$; $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} \text{O}-)$
 $1\cdot63(\text{s})$ et $1\cdot85(\text{s})$.

Action du chlorure d'acétyle sur le diol 5. *Obtention de l'acétate éthylique 11.* A une solution de 0·9 g de diol 5 dans 18 ml de benzène anhydre, portée sous reflux, on ajoute 0·9 ml de pyridine et 1·8 ml de chlorure d'acétyle. Après une heure de chauffage, on verse le mélange réactionnel sur la glace pilée dans l'eau. L'extraction donne 0·95 g d'huile, qui donne, après chromatographie sur alumine (60 g), 8·8 g de 11, qu'on purifie par sublimation. $F = 43\text{--}44^\circ$; $[\alpha]_D = -33^\circ$. $C_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (anal. C, H). IR (CCl_4) $\nu_{\text{C=O}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1260 \text{ cm}^{-1}$; RMN (CCl_4):

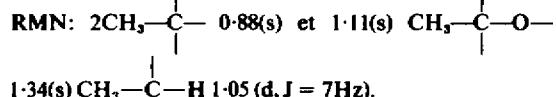
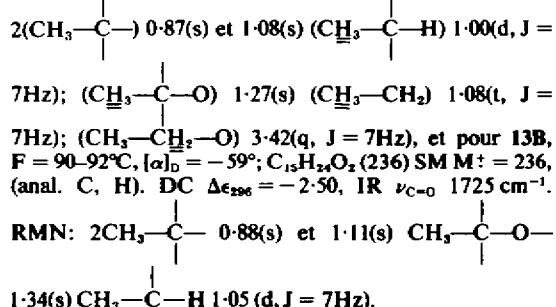


(m, $I = 6\text{Hz}$).

Hydroboration de l'acétate éthylique 11 provenant du diol 5. Une solution de 350 mg d'acétate éthylique 11 dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre est traitée par 7 ml d'une solution saturée en diborane dans le tétrahydrofurane. Après 6 h de réaction, on ajoute 5 ml d'une solution de soude 3N et 5 ml d'une solution d'eau oxygénée à 30%. On laisse réagir pendant 1 nuit. La chromatographie

du mélange sur alumine, obtenu par extraction donne (a) par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (60/40), 150 mg du produit 12A. (b) par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (10/90) 120 mg du produit 12B.

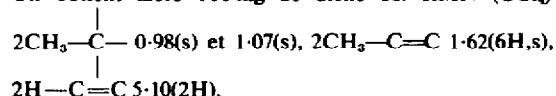
Oxydation chromatique des produits 12A et 12B. Une solution de 100 mg du produit 12A (ou 12B) dans 0·5 ml d'acide acétique est traitée par une solution de 200 mg de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{--}10 \text{ H}_2\text{O}$ dans AcOH et H_2O pendant 1 nuit. La chromatographie sur alumine du mélange obtenu par extraction donne les produits cristallisés 13A et 13B. Pour 13A, $F = 80\text{--}82^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -28^\circ$; $C_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (264), SM $M^\ddagger = 264$, (anal. C, H). DC $\Delta\epsilon_{285} = -2\cdot22$. RMN



Hydrogénéation de l'acétate éthylique 11 (PtO_2 et acide acétique). L'hydrogénéation catalytique de 400 mg d'acétate éthylique 11 dans 10 ml d'acide acétique glacial en présence de 100 mg de PtO_2 fournit un liquide dont la chromatographie sur silice donne (a) 280 mg d'hydrocarbure 14, $[\alpha]_D = -18^\circ$; $C_{15}\text{H}_{24}$ (anal. C, H).

RMN: $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} 0\cdot90(\text{s})$ et $0\cdot97(\text{s})$ $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{---}}} \text{H} 0\cdot68(\text{d}, J = 6\text{Hz})$ et $0\cdot79(\text{d}, J = 6\cdot5\text{Hz})$, et (b) 100 mg du mélange 15 des deux acétates.

Pyrolyse de l'acétate insaturé 11. On fait passer une solution de 400 mg d'acétate insaturé 11 dans 1 ml de cyclohexane à travers un tube de verre contenant du carborundum et chauffé à 350°C . Le produit est entraîné par un courant d'azote et recueilli dans un tube collecteur contenant de l'acétone. La solution d'acétone est évaporée et l'extraction fournit 225 mg d'huile qu'on chromatographie sur silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent. On obtient alors 118 mg de diène 16. RMN (CCl_4):



Hydrogénéation du diène 16. L'hydrogénéation catalytique de 310 mg de diène 16 dans 15 ml d'acide acétique en présence de 100 mg de platine d'Adams donne 287 mg d'un produit identique à 14.

Hydrogénéation de l'acétate éthylique 11 (PtO_2 et acétate d'éthyle). L'hydrogénéation catalytique de 500 mg d'acétate éthylique 11 dans 20 ml d'acétate d'éthyle en présence de 100 mg de PtO_2 donne 500 mg du mélange 15 des deux acétates saturés.

Hydrogénolyse du mélange des deux acétates saturés 15. Une solution de 500 mg du mélange 15 dans quelques ml d'éther éthylique est traitée à chaud par 500 mg d'hydrogène de lithium et d'aluminium dans 10 ml d'éther éthylique.

La chromatographie sur colonne de silice du mélange obtenu par l'extraction donne (a) Par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (92, 5/7, 5), 60 mg de 17 qu'on

purifié par distillation sous vide. Rdt 12%, $[\alpha]_D = -43^\circ$; $C_{15}H_{26}O$ (222), SM $M^+ = 222$, (anal. C, H). IR $\nu_{OH} = 3600$

et 3400 cm^{-1} , RMN $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 0.95(s) et 1.04(s)

$\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ 1.12 (d, $J = 7 \text{ Hz}$), $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}$ 1.40(s).

et (b) par élution avec l'éther de pétrole-éther éthylique (90/10), 200 mg de 18 qu'on purifie par sublimation, Rdt 45%, $[\alpha]_D = -28^\circ$; SM $M^+ = 222$ IR: ν_{OH} 3400 et 3590

cm^{-1} , RMN: $2(\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}})$ 0.93(s) et 1.02(s) $\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}$

1.32(s) $\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}$ 0.92(d, $J = 7 \text{ Hz}$).

Obtention de l' α -cédrène 19 à partir du cédrrol naturel. On ajoute 750 g (620 ml) d'acide formique à 280 g de cédrrol naturel. Après deux heures de réaction, on décante et on lave la phase d'hydrocarbure avec une solution de soude à 5% et ensuite avec de l'eau jusqu'à la neutralité. Par distillation sous vide, on obtient 240 g d'un liquide ($E_b = 78^\circ$) qui est identifié à un échantillon de l' α -cédrène par ses propriétés physiques et spectrales.

Oxydation de l' α -cédrène 19 par SeO_2 . A une solution chauffée à 100°C de 120 g d' α -cédrène dans 120 g d'anhydride acétique, on ajoute pendant quatre heures, 36 g de SeO_2 en poudre, et 120 ml d'eau sont ensuite ajoutés dans le mélange réactionnel refroidi. Après une nuit de réaction, l'extraction permet d'obtenir une huile orangée, dont la distillation sous vide donne (a) 14 g d'un liquide incolore $E_b = 85 - 86^\circ$ (α -cédrène non réagi), et (b) 92 g d'un liquide jaunâtre $E_b = 127 - 130^\circ$ (mélange d'aldéhyde, d'alcool primaire et d'acétate de l'alcool primaire dérivés de l' α -cédrène).

Hydrolyse du mélange obtenu par oxydation de l' α -cédrène. On chauffe sous reflux pendant 5 h une solution de 93 g du mélange précédemment obtenu et 130 g de NaOH en pastille dans 400 ml de CH_3OH . L'extraction donne 75 g d'un mélange de l' α -cédrénal et de l' α -cédrénol.

Oxydation chromique du mélange de l' α -cédrénal et de l' α -cédrénol. A une solution refroidie à 0°C de 52 g de CrO_3 dans 40 ml d' H_2O et 52 g d' $AcOH$, on ajoute pendant $\frac{1}{2}$ h une solution de 75 g du mélange précédemment obtenu dans 240 ml d' $AcOH$. Après $\frac{1}{2}$ h de réaction, l'extraction permet d'obtenir 20 g d'acide éthylénique en plus de 50 g d'aldéhyde non réagi.

Décarboxylation de l'acide éthylénique. *Obtention du nor-cédrène 20.* On chauffe à 220°C pendant 6 h une solution de 20 g d'acide éthylénique, 3 g de chromite de cuivre dans 60 ml de quinoléine. L'extraction donne 14 g de liquide dont la chromatographie sur silice (1000 g) permet d'obtenir un produit pur. Ce produit est identifié à un échantillon authentique de nor-cédrène 20 par ses propriétés physiques et spectrales.

Oxydation allylique du nor-cédrène 20. *Obtention de la norcedrenone 21.* On chauffe à 100°C pendant 1 h une solution de 2 g de nor-cédrène 20 et 25 g de CrO_3 dans 60 ml d'acide acétique et 2 ml d' H_2O . La chromatographie sur colonne de silice (100 g) du mélange obtenu par extraction donne 280 mg d'un liquide dont la chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent permet d'obtenir (a) 140 mg d'époxyde 22, et (b) 140 mg de la nor-cédrénone 21, $F = 27 - 30^\circ$; $[\alpha]_D = -158^\circ$; $C_{14}H_{20}O$ (204) SM $M^+ = 204$, (anal. C, H). UV (EtOH) $\epsilon_{230} = 10700$; DC $\Delta\epsilon_{340} = -2.30$; IR ν_{C-C} 1630 cm^{-1} ,

$\nu_{C=O}$ 1660 cm^{-1} RMN $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 1.00(s) et 1.20(s),

$\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ 1.30(d, $J = 5 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}=\text{C}$ 2.54(m) $-\text{C}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}$ 5.84(d, $J = 10 \text{ Hz}$) $-\text{C}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}$ 7.05 (4 raies $J = 7 \text{ Hz}$ et 10 Hz).

Hydrogénéation catalytique de la nor-cédrénone 21. *Obtention de la nor-cédranone 23.* L'hydrogénéation catalytique de 230 mg de nor-cédrénone 21 dans 8 ml d' $EtOH$ absolu en présence de 200 mg de 10% Pd/C fournit 230 mg de la nor-cédranone 23, $[\alpha]_D = -90^\circ$; $C_{14}H_{22}O$ (206) SM $M^+ = 206$, (anal. C, H). DC $\Delta\epsilon_{302} = -1.17$; IR ν_{C-O}

1697 cm^{-1} ν_{CH_2-C} 1430 cm^{-1} ; RMN $2\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 0.81(s) $\overset{|}{\text{O}}$ 0.85(s); $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ 1.31(d, $J = 6 \text{ Hz}$).

Méthylation de la nor-cédranone 23. *Obtention de l'alcool de comparaison.* A une solution, chauffée sous reflux pendant 4 h, de 2.5 g de lithium, 25 ml d'iode de méthyle dans 150 ml d'éther éthylique, on ajoute 250 mg de cétone 23 et on continue le chauffage sous reflux pendant 40 h. La chromatographie sur silice du mélange obtenu par extraction donne 150 mg de liquide qu'on purifie par distillations successives sous vide. $[\alpha]_D = -34^\circ$; SM $M^+ = 222$; IR $\nu_{OH} = 3400$ et 3600 cm^{-1} ; RMN

$2\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{C}-$ 0.95(s) et 1.03(s) $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ 1.12(d, $J = 6 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3-\overset{|}{\text{C}}-\text{O}-$ 1.40(s) + 1 pic à 1.28 (1.5 H, s).

Remerciements— Nous remercions le Dr W. Wojnarowski pour de très utiles discussions, le Dr O. Motl (Prague) pour un don de cypérène ayant servi pour une partie de ce travail et les sociétés F. Hoffmann-La Roche (Bâle) et Roure Bertrand et Justin Dupont (Grasse) pour une aide matérielle ayant facilité la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Y. Kimura et M. Ohtani, *J. Pharm. Soc. Japan* **48**, 128 (1928)
- ²B. Triverdi, O. Motl, V. Herout et F. Šorm, *Chem. and Ind.*, 1963, 1284; B. Triverdi, O. Motl, V. Herout et F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **29**, 1675 (1964)
- ³B. Triverdi, O. Motl, J. Smolikova et F. Šorm, *Tetrahedron Letters* **1197** (1964)
- ⁴L. Fachan (Mme Stéhelin), *Thèse de 3e Cycle, Strasbourg*, 1969
- ⁵C. G. Overberger, T. Kurtz et S. Yaroslavsky, *J. Org. Chem.* **30**, 4363 (1965), P. C. Lauterbur, J. G. Pritchard et R. L. Vollmer, *J. Chem. Soc.* **5307**, 5310 (1963)
- ⁶D. G. Hellier, J. G. Tillett, H. F. van Woerden et R. F. M. White, *Chem. & Ind.* **1956** (1963)
- ⁷H. C. Brown et P. A. Thierney, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1557 (1958)
- ⁸G. R. Pettit et J. R. Dias, *Chem. Comm.* 901 (1970)
- ⁹P. E. Petersen et C. Casey, *J. Org. Chem.* **29**, 2325 (1964)
- ¹⁰W. Treibs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 2060 (1937)
- ¹¹W. Wojnarowski, *travaux non publiés*
- ¹²W. J. Hickinbottom, D. R. Hogg, D. Peters et D. G. M. Wood, *J. Chem. Soc.* **4400** (1954)

- ¹³G. Stork et F. H. Clark Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3114 (1961)
- ^{13bis}S. P. Acharya et H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **35**, 196 (1970)
- ¹⁴H. Dreyfus, J. Cl. Thierry, R. Weiss, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. C. Coppola et D. G. Warson, *Tetrahedron Letters* 3757 (1969)
- ¹⁵K. Tori, K. Kitahonoki, Y. Takano, H. Torrida et T. Tsuji, *Ibid.* 559 (1964); R. G. Wilson et D. H. Williams, *Tetrahedron* **25**, 155 (1969)
- ¹⁶R. E. Parker et N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **59**, 737 (1959)
- ¹⁷G. Ourisson, *Proc. Chem. Soc.* 274 (1964); J. Bascoul, B. Cocton et A. Crastes de Paulet, *Tetrahedron Letters* 2401 (1969)
- ¹⁸D. Helmlinger, *Thèse de Doctorat d'Etat, Strasbourg* (1969); J. Lhomme, *Thèse de Doctorat d'Etat, Strasbourg* (1967)
- ¹⁹P. Pesnelle, *Thèse de Doctorat d'Etat, Strasbourg* (1965)