

TRANSPPOSITIONS A ETAPES MULTIPLES D'EPOXYDES SESQUITERPENIQUES—II ACTION D'ACIDES DE LEWIS SUR L'EPOXYDE DE CYPERENE

LUU BANG 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 U.K. 30 November 1972; accepted for publication 28 January 1973)

Dédié au Prof. F. Šorm, à l'occasion de son 60^{ème} anniversaire, en hommage amical et respectueux.

Résumé—Traité par le tétrachlorure d'étain, l'époxyde de cypérène 1 donne la cyclopentanone 2 (rdt. 70%) et la méthylcétone 3 (rdt. 10%) par une transposition à étapes multiples comportant six transpositions élémentaires. Au moins deux de ces transpositions élémentaires ne peuvent pas être concertées et il semble que dans de tels systèmes polycycliques compacts globulaires, la liaison qui migre n'est pas nécessairement celle qui est bien disposée géométriquement, mais celle qui pourrait donner un produit thermodynamiquement plus stable.

Traité par l'alumine d'activité 1, l'époxyde de cypérène 1 donne en particulier deux diènes conjugués qui sont les produits de déshydratation d'un alcool allylique transposé.

Abstract—Cyperene epoxide 1, on treatment with stannic chloride, gives the cyclopentanone 2 (70% yield) and the methyl ketone 3 (10% yield) by multi-step rearrangements comprising six elementary rearrangements. At least two of these elementary rearrangements cannot be concerted and it seems that in such compact globular polycyclic systems, the bond which migrates is not necessarily the one which is the better geometrically disposed for migration, but the one which would give a thermodynamically more stable product.

Treatment of cyperene epoxide 1 with activity grade 1 alumina leads to two conjugated dienes which are the dehydration products of a rearranged allylic alcohol.

Dans l'article précédent,¹ nous avons signalé que l'ouverture de l'époxyde de cypérène 1 par l'acide formique se fait par un mécanisme non-concerté avec une migration *cis*. L'action sur cet époxyde d'un acide de Lewis, le tétrachlorure d'étain, est également initiée par le même mécanisme avec une migration *cis*. L'époxyde de cypérène 1, traité dans le benzène anhydre, à froid, par une solution du tétrachlorure d'étain dans le même solvant² donne trois produits.

Le produit le moins polaire est un hydrocarbure trop instable pour être isolé et caractérisé.

Le deuxième produit (rdt. 70%) est un isomère de l'époxyde 1. Sa bande d'absorption en IR à 1730 cm^{-1} et son dichroïsme circulaire intense ($\Delta\epsilon_{306} = +2.09$) suggèrent la présence d'une cyclopentanone. Les deux bandes d'absorption en IR à 1400 et 1410 cm^{-1} et le spectre de masse du produit deutérié (qui montre l'incorporation de deux deutériums) indiquent que nous avons un méthylène en α d'un carbonyle. Son spectre de RMN présente quatre singulets. Trois ont des déplacements chimiques compatibles avec les protons de trois méthyles portés par des atomes de carbone complètement

substitués. Le quatrième, à δ 1.28 ppm, est attribuable aux protons d'un méthyle porté par un atome de carbone complètement substitué et en α d'un carbonyle. La transformation du méthyle secondaire de l'époxyde 1 en un méthyle tertiaire n'est compatible qu'avec un produit transposé.

Les réactions chimiques et la discussion mécanistique (*vide infra*), ainsi que l'étude radiocristallochimique réalisée par Weiss *et al.*³ sur le dérivé monobromé 4, montrent qu'il s'agit de la cétone 2.

Le troisième produit n'est obtenu qu'avec un rendement de 10%. Il est légèrement plus polaire que la cétone 2, dont il est séparé sur silice imprégnée de 10% d' AgNO_3 . C'est également un isomère du produit de départ (analyse; SM). Les bandes d'absorption en IR à 1700 et 1360 cm^{-1} , le dichroïsme circulaire très faible ($\Delta\epsilon_{304} = -0.04$), l'incorporation de cinq atomes de deutérium révélée par le spectre de masse après deutérioration basocatalysée, ainsi que le déplacement chimique des protons d'un de ses quatre méthyles (singulets à δ 2.14 ppm), sont compatibles avec une méthylcétone du type $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$.

La bande d'absorption en IR à 1645 cm^{-1} ainsi que le déplacement chimique d'un proton vinylique (multiplet à δ 5.12 ppm) sont des preuves de la présence d'une double liaison trisubstituée. Les trois

Cette publication 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.

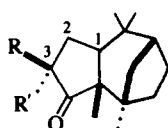
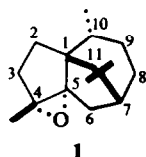
autres singulets de son spectre de RMN, respectivement à δ 1.00 (3H) et 1.05 ppm (6H), représentent les protons des méthyles portés par des atomes de carbone complètement substitués.

La structure 3 a été prouvée, comme nous le montrerons plus loin.

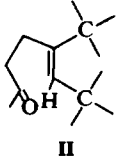
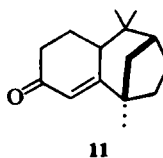
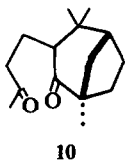
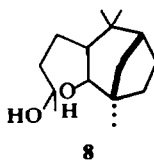
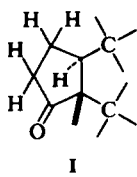
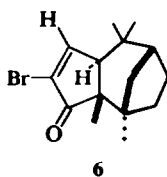
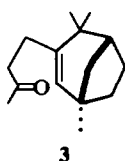
Réactions de la cyclopentanone 2. La cétone 2 traitée par une solution de brome dans l'acide acétique, donne deux bromocétone.

(a) Le spectre de dichroïsme circulaire de la monobromocétone 4 présente deux bandes d'absorption avec $\Delta\epsilon_{320} = +0.17$ et $\Delta\epsilon_{228} = +0.18$. Cette diminution d'amplitude d'absorption ($\Delta\epsilon_{308} = 2.09$ dans 2) est compatible avec la présence de l'atome de brome dans un octant négatif; sur la base de la structure 2, la bromocétone serait donc le dérivé 3 α -bromé.

(b) Le dichroïsme circulaire de la dibromocétone



- 2: R = R' = H
4: R = H, R' = Br
5: R = R' = Br



5 ($\Delta\epsilon_{330} = +1.99$) a pratiquement la même amplitude d'absorption que la cétone 2, ce qui est tout à fait en accord avec une quasi-planéité du cycle à cinq carbones, compensant l'effet de l'un des bromes par celui de l'autre.

Le débromhydratation de 5, par reflux dans l'hexaméthylphosphotriamide selon la méthode de Hanna,⁴ fournit un produit cristallisé 6.

Ses bandes d'absorption en IR à 1725 et 1560 cm^{-1} , son absorption en UV à 260 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 5250$), son spectre de dichroïsme circulaire ($\Delta\epsilon_{342} = -1.51$), sont en accord avec une α -bromocyclopenténone. Son spectre de RMN présente en particulier le doublet d'un proton à δ 7.54 ppm (proton vinylique) avec $J = 2.5$ Hz et le doublet d'un proton à δ 2.75 ppm (proton allylique) avec $J = 2.5$ Hz, ce qui est compatible avec la structure 6 et impose pour la cyclopentanone 2 la structure partielle I. Cette structure a été confirmée et complétée par l'étude radiocristallographique mentionnée.³

Réactions de la méthyl-cétone 3. L'hydroboration de 3 suivie d'oxydation donne deux alcools de polarité différente, séparés par chromatographie sur colonne de silice. L'alcool le moins polaire 7 est obtenu avec un rendement un peu plus élevé (environ 60%); il a à peu près la polarité des monoalcools (CCM). L'alcool 8 le plus polaire a la polarité des diols (CCM).

Les deux alcools 7 et 8 sont oxydés séparément par une solution de CrO_3 dans l'acide acétique. L'alcool 7 donne une cétone cristallisée 9 de structure encore inconnue. L'alcool 8 donne la dicétone attendue 10, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (analyse; SM). Son spectre IR (1700 et 1715 cm^{-1}) et son dichroïsme circulaire sont compatibles avec une dicétone, et son spectre de RMN montre, à δ 2.12 ppm, le signal attendu pour une méthyl-cétone.

La dicétone 10, traitée par le t-butylate de potassium, donne un produit cristallisé, qui est une cyclohexénone conjuguée [$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1655 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1600 cm^{-1} , λ_{max} 242 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 15400$), $\Delta\epsilon_{329} = +0.3$]. Dans son spectre de RMN, trois groupes de méthyles tertiaires donnent autant de singulets et un proton vinylique donne un multiplet à δ 5.90 ppm.

La structure 11 de cette cyclohexénone est telle que la dicétone 10 doit être une 8-dicétone. Par conséquent, la méthyl-cétone 3 doit avoir la structure partielle II, qui jointe aux possibilités de formation, implique les structures indiquées pour tous les produits de cette série.

Piégeage des intermédiaires carbocationiques.

Nos réactions impliquent des transpositions en plusieurs étapes. Il était donc intéressant de chercher à piéger certains intermédiaires carbocationiques postulés. Pour cela, il suffit en principe d'introduire certains nucléophiles dans le solvant. Dans le cas de réactions avec des acides de Lewis, on peut employer le benzène saturé d'eau.⁵

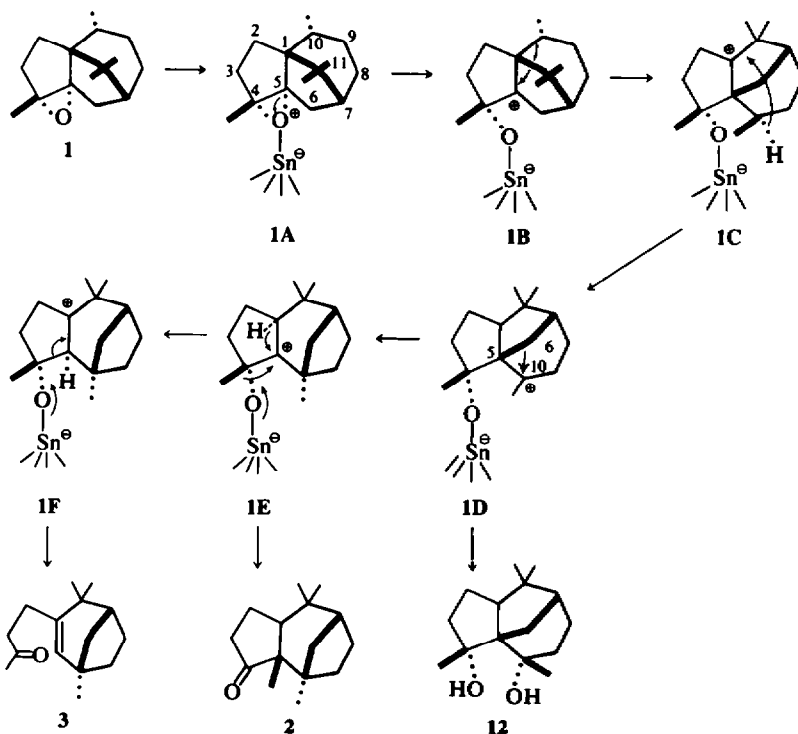
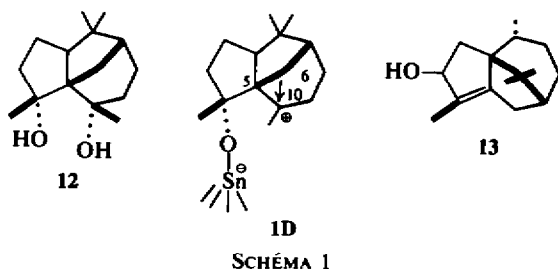
Divers essais de réaction du tétrachlorure d'étain sur l'époxyde de cypérène dans le benzène saturé d'eau ne nous ont pas donné les résultats escomptés. Nous avons obtenu les mêmes produits qu'avec le benzène anhydre, ce qui pourrait être dû à la nature même du tétrachlorure d'étain qui réagit vite avec l'eau.⁶ Nous avons donc essayé d'autres acides de Lewis; avant d'employer l'éthérate de trifluorure de bore dans le benzène saturé d'eau, nous avons examiné l'action de l'éthérate de trifluorure de bore dans le benzène anhydre sur l'époxyde de cypérène 1. Celle-ci donne un mélange de cinq produits dont les trois moins polaires (environ 90% au total) sont les trois produits obtenus dans les mêmes proportions par l'action du tétrachlorure d'étain. Les deux derniers produits mineurs n'ont pas pu être caractérisés. L'obtention de produits secondaires supplémentaires avec l'éthérate de trifluorure de bore montre l'avantage de l'emploi du tétrachlorure d'étain.

L'époxyde de cypérène 1 en solution dans le benzène saturé d'eau, est traité par l'éthérate de trifluorure de bore; on obtient un mélange de six produits, dont les cinq premiers sont ceux obtenus précédemment avec le benzène anhydre. Le sixième produit a été identifié par ses propriétés spectrales et ses constantes physiques au diol 12 déjà obtenu par l'action de l'acide formique sur l'époxyde de cypérène. Ce diol résulte de la stabilisation par le nucléophile H_2O d'une partie des carbocations 1D du milieu réactionnel.

Nous pouvons donc considérer que le carbocation 1D existe aussi dans la réaction du tétrachlorure d'étain sur l'époxyde de cypérène, à moins qu'il ne soit ici le produit de l'action, parallèle, d'un acide protonique (HF ?) et de l'eau sur l'époxyde. Ceci est peu probable car nous avons démontré¹ qu'avec un acide protonique (l'acide formique) on obtient 30% d'alcool allylique 13 contre 20% de diol 12; l'obtention de 5% de diol dans notre cas implique qu'on devrait obtenir aussi environ 8% d'alcool allylique, ce que nous n'avons pas observé.

Considérant le mécanisme que nous avons proposé pour la formation du diol 12 en tenant compte de ce qui est connu des transpositions des systèmes bicycliques, nous proposons le mécanisme suivant pour la formation de la cyclopentanone 2 et de la méthyl-cétone 3 (Schéma 1).

Les quatre premières étapes ($1 \rightarrow 1A \rightarrow 1B \rightarrow 1C \rightarrow 1D$) de ce mécanisme sont les mêmes que



celles postulées pour la formation du diol 12.¹ Nous devrions donc avoir un mécanisme non-concerté, au moins pour la première transposition élémentaire, et l'élément moteur devrait être la diminution de tension intracyclique. Mais la rupture de la liaison C-5/O doit ici se faire exclusivement. L'intermédiaire 1D, qui doit avoir une durée de vie assez longue, peut être stabilisé par addition d'acide formique ou d'eau et donnerait ainsi le diol 12. Le rôle du tétrachlorure d'étain se distingue de celui de l'acide formique par absence de nucléophile efficace dans le milieu réactionnel. Les carbocations intermédiaires ne peuvent alors plus être stabilisés par addition, mais seulement par isomérisation en acides conjugués de dérivés carbonyles; la réaction se poursuit donc jusqu'à ce terme.

Nous avons donc une transposition de Wagner-Meerwein du chaînon C-6/C-5 de C-5 à C-10, transformant le carbocation 1D en carbocation 1E. Le carbocation 1E peut évoluer de deux façons différentes et compétitives, (a) par une migration du méthyle de C-4 à C-5 pour donner la cyclopentanone 2, et (b) par une migration d'ion hydru de C-1 à C-5 pour donner le carbocation 1F. Une fragmentation de la liaison C-4/C-5 transforme alors ce dernier en méthyl-cétone 3.

Nous avons vu dans l'article précédent¹ que l'ouverture de l'acide conjugué de l'époxyde 1A et l'hydratation de 1D ne peuvent pas être concertées. Ici la migration du méthyle de C-4 à C-5 dans 1E → 2 ne peut pas non plus être concertée avec l'étape précédente.

Nous sommes ainsi en présence d'une transposition à étapes multiples comprenant jusqu'à six transpositions élémentaires et donnant jusqu'à 80% de produits identifiables. Plusieurs parmi ces six transpositions élémentaires ne peuvent être que non concertées, les conditions stéréochimiques nécessaires n'étant pas respectées.

Action de l'alumine sur l'époxyde de cypérène

L'époxyde de cypérène 1, traité par l'alumine neutre d'activité grade 1 dans le cyclohexane à la température ambiante, donne 75% d'un mélange d'hydrocarbures et 15% d'un alcool.

Le mélange d'hydrocarbures n'a pas pu être séparé sur colonne de gel de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent, mais leur séparation par la chromatographie en phase vapeur préparative est aisée.

L'un des hydrocarbures absorbe à $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 262$ nm ($\epsilon = 4570$). Ceci est en accord avec l'absorption d'un cyclopentadiène cisoïde. En effet, le composé 14⁷ présente $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_{12}} = 254$ nm ($\epsilon = 3860$). Or, l'introduction d'une double liaison exocyclique équivaut à un déplacement vers les grandes longueurs d'onde de 5 nm et un chaînon peut être considéré comme se comportant comme un méthyle. Le produit 14A devrait absorber à $254 + 5 + 7 = 266$ nm selon Woodward,⁸ ou $254 + 5 + 11 = 270$ nm selon

Fieser et Fieser⁹ au lieu de 262 nm observé dans notre produit. Cette légère différence peut être due à la tension particulièrement grande de la partie bicyclique du cypérène; elle est de toute façon de l'ordre de grandeur de l'imprécision habituelle.

Le spectre de masse et l'analyse sont en accord avec la formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$, $M^+ = 202$; le spectre IR ($\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1}) et l'existence des signaux de deux protons vinyliques sous forme de système AB à δ 5.80 et 6.08 ppm ($J_{\text{AB}} = 5$ Hz), renforcent l'hypothèse d'un cyclopentadiène.

Le spectre de RMN possède en outre les signaux de deux méthyles singulets à δ 0.51 et 1.11 ppm, d'un méthyle secondaire à δ 0.54 ppm ($J = 6$ Hz) et d'un méthyle singulet vinylique à δ 1.78 ppm. Ceci suggère une réaction sans changement de squelette et la structure 15 pour le premier hydrocarbure.

Le deuxième hydrocarbure absorbe à $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 241$ nm ($\epsilon = 15900$). Ceci est en accord avec un méthylène-cyclopentène transoïde. Le composé 16⁷ présente un $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_6\text{H}_{12}} = 245$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 12700$). D'après les considérations précédentes, le produit 16A devrait absorber à $245 - 15 + 7 = 237$ nm selon Woodward,⁸ ou $245 - 15 + 11 = 241$ nm selon Fieser et Fieser⁹ au lieu de 241 nm observé dans notre produit.

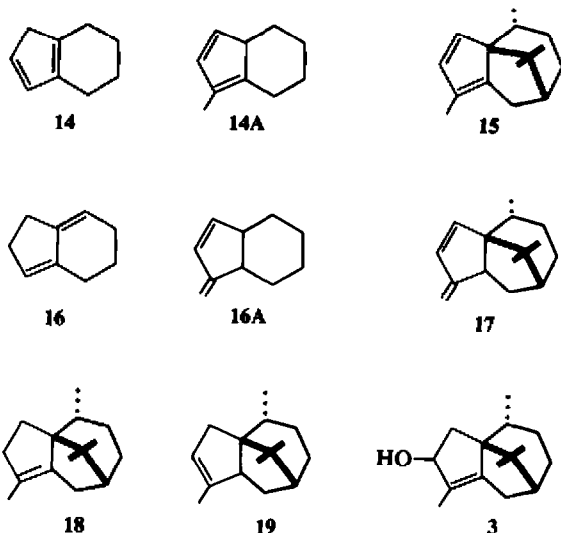
Le spectre de masse et l'analyse en accord avec la formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$, $M^+ = 202$, le spectre IR (3030 cm^{-1} et 3060 cm^{-1}), l'existence des signaux d'un proton allylique sous forme de multiplet à $\delta = 2.92$ ppm, de deux protons vinyliques géminés à $\delta = 4.72$ ppm ($J = 3$ Hz) et de deux protons vinyliques sous forme d'un système AB à δ 5.72 ppm et 6.02 ppm ($J_{\text{AB}} = 5$ Hz), confirment l'hypothèse d'un méthylène-cyclopentadiène avec une double liaison disubstituée.

Le spectre de RMN possède en outre les signaux de deux méthyles singulets à δ 0.70 et 0.98 ppm ainsi que d'un méthyle secondaire à $\delta = 0.65$ ppm ($J = 6$ Hz). Ceci suggère la structure 17 pour ce deuxième hydrocarbure.

L'hydrogénation de ces deux diènes conjugués donne, dans les deux cas, un mélange contenant le cypérène 18 et l'isocypérène 19, ce dernier étant obtenu par une équilibration en milieu acide du cypérène. Ceci confirme les structures 15 et 17 pour ces deux produits.

L'alcool obtenu est identifié par ses propriétés spectrales et ses constantes physiques, ainsi que par les propriétés spectrales de son acétate, à l'alcool allylique 13 obtenu en traitant l'époxyde de cypérène 1 par l'acide formique.¹

Cette réaction est très sensible à l'humidité contenue dans l'alumine. Avec l'alumine neutre amenée à activité 2 par addition de 3% d'eau, l'époxyde de cypérène n'a pas réagi. Par contre, l'action de l'alumine d'activité 1 contenant 1.5% d'eau ne donne ni de diènes conjugués 15 ou 17, ni d'alcool 13, mais deux nouveaux produits dont l'un au moins possède une polarité similaire à celle d'un alcool. Nous n'avons pas pu isoler et



caractériser ces deux produits. Avec l'alumine d'activité grade 1 à laquelle on ajoute 0.7% d'eau, nous n'avons pas obtenu les diènes conjugués 15 ou 17, mais l'alcool allylique 13 et les deux nouveaux produits précédemment cités.

La double liaison de l'alcool allylique 13 étant entre C-4 et C-5, ce produit ne peut pas être dérivé directement de l'ouverture de l'époxyde de cypérène. Il est nécessaire de faire intervenir un ou plusieurs alcools allyliques qui donneraient 13 par une transposition allylique. Cet ou ces alcools allyliques résulteraient de l'ouverture simple de

l'époxyde de cypérène et ils n'ont pas pu être isolés dans l'état actuel de notre travail.

Ainsi la teneur en eau de l'alumine joue un rôle primordial aussi bien dans la déshydratation de l'alcool que dans la transposition allylique.

Cet ou ces alcools allyliques résulteraient de l'ouverture simple de l'époxyde de cypérène et ils n'ont pas pu être isolés dans l'état actuel de notre travail.

Le mécanisme de formation de 13 que nous proposons (Schéma 2), faisant intervenir une transposition allylique, est compatible avec les propriétés acides de l'alumine.

En traitant l'alcool 13 par l'alumine dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons obtenu le même mélange des deux diènes conjugués. De même, si nous traitons le diène 15 pur, ou son isomère 17 pur, par l'alumine dans les mêmes conditions, nous obtenons toujours le même mélange de diènes conjugués. Ceci est une preuve de l'existence d'un équilibre entre 15 et 17, qui sont obtenus par déshydratation de l'alcool 13 (Schéma 3).

CONCLUSION

Nous avons ainsi mis en évidence deux séries de transpositions à étapes multiples par ouverture acidocatalysée de l'époxyde de cypérène, c'est-à-dire par la création d'un carbocation en C-4 ou en C-5.

La création d'un carbocation en C-5 par traitement de l'époxyde de cypérène avec le tétrachlorure d'étain a même provoqué une transposition à étapes multiples comportant jusqu'à six transpositions élémentaires. Une de ses particularités est

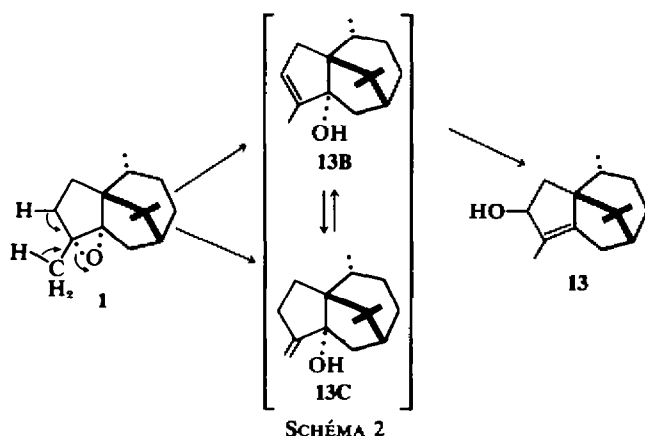


SCHÉMA 2

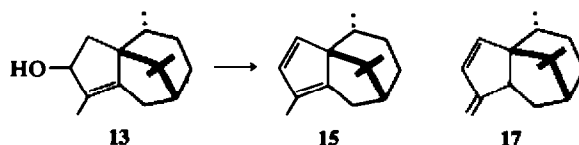


SCHÉMA 3

qu'elle se produit dans un système polycyclique compact et surtout globulaire. Le carbocation engendré en un point du système bicyclique provoque six transpositions élémentaires sans que soient impliqués des déplacements spatiaux de grande amplitude comme ceux qui caractérisent p.ex. les transpositions spinales des triterpènes et des stérols.

Une autre particularité est que plusieurs des transpositions élémentaires, en particulier la première qui se fait au cours de l'ouverture de l'époxyde, sont non-concertées car elles comportent une migration *cis*. Donc, dans ces cas, les migrations se produisent même si les substituants sont "mal" disposés géométriquement pour une telle transformation; ceci a été interprété comme étant dû à une diminution d'énergie interne dans le système transposé. Ainsi donc, dans un système polycyclique compact où une compétition entre plusieurs migrations se produit, la migration effective n'est pas nécessairement celle qui est favorisée par une bonne disposition géométrique, mais plutôt celle qui donnera un système final dont l'énergie interne est plus faible.

Une autre particularité de cette transposition à étapes multiples est qu'un des intermédiaires au moins peut être piégé, puisque nous avons obtenu le diol 12 au cours de l'ouverture de l'époxyde de cyclopène par un acide de Lewis. La connaissance structurale de cet intermédiaire piégé rend le mécanisme proposé beaucoup plus vraisemblable.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pour les indications générales, voir l'article précédent.¹ Les analyses correspondent aux formules moléculaires indiquées à $\pm 0.3\%$ ou moins sur C et H, $\pm 0.7\%$ ou moins sur Br.

Action du tétrachlorure d'étain sur l'époxyde de cyclopène 1. A une solution, refroidie par la glace pilée et l'eau, de 10 g d'époxyde de cyclopène 1 dans 100 ml de benzène anhydre, on ajoute en 30 min, 60 ml d'une solution de 28 g de tétrachlorure d'étain dans 72 ml de benzène anhydre. Après 1 h de réaction à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel dans la glace pilée dans l'eau et l'extraction fournit 10 g d'un mélange orangé.

La chromatographie sur colonne de silice donne 8.5 g d'un liquide incolore dont la chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent permet d'obtenir (a) 7.2 g du produit 2 qu'on purifie par sublimation (rdt. 70%) $F = 49-51^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = 61^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220) (anal. C, H), DC $\Delta\epsilon_{306} = +2.09$; SM $M^+ = 220$ IR $\nu_{\text{C=O}}$

1730 cm^{-1} $\nu_{\text{CH}_3-\text{C}}$ 1400 et 1410 cm^{-1} RMN 3(CH₃-C) 0.90(s), 0.95(s) et 1.02(s) (CH₃-C-C) 1.28(s), et (b) 1.1 g

du produit 3 (rdt. 10%), $[\alpha]_D = +6^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220) (anal. C, H), SM $M^+ = 220$, DC $\Delta\epsilon_{304} = -0.04$; IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} , $\nu_{\text{C-H}}$ 1360 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ 1645 cm^{-1} .

Deutériation des cétones 2 et 3. Une solution de 70 mg de cétone et un petit morceau de sodium métallique dans 1.5 ml de CH₃OD est chauffée sous reflux pendant 6 h. Après acidification avec une solution de CH₃COOD dans D₂O, l'extraction donne 70 mg d'un produit dont le spectre de RMN montre la présence de deutérium.

La masse de la cétone 2 deutériée est 222; il y a donc incorporation de deux deutériums. La masse de la cétone 3 deutériée est 225; il y a donc incorporation de cinq deutériums.

Bromation de la cétone 2. Obtention des bromo-cétones 4 et 5. Une solution de 400 mg de cétone 2 dans 4 ml d'acide acétique glacial est traitée pendant 7 h par une solution de 0.6 g de brome dans 6 ml d'acide acétique glacial. L'extraction avec l'éther de pétrole donne 570 mg d'une huile jaune.

La chromatographie sur colonne de silice donne (a) 150 mg d'un produit cristallisé 5 purifié par recristallisations successives dans l'éther de pétrole-éther éthylique (rdt. 22%) $F = 113-115^\circ$; $[\alpha]_D = +25^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OBr}_2$ (anal. C, H, Br); DC $\Delta\epsilon_{330} = +1.99$; IR $\nu_{\text{C-CBr}_2}$ 1755 cm^{-1} ;

RMN 4(CH₃-C) 0.92(s), 0.97(s), 1.27(s) et 1.33(s), (-C-CBr₂-CH₂-) 2.87(m), et (b) 150 mg d'un produit cristallisé 4 purifié par recristallisations successives dans l'éther de pétrole-éther éthylique (rdt. 28%), $F = 86-88^\circ$;

$[\alpha]_D = +13^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OBr}$ (anal. C, H, Br), DC $\Delta\epsilon_{310} = +0.17$; $\Delta\epsilon_{298} = +0.18$; SM $M^+ = 298$ et 300, IR

$\nu_{\text{C-C-Br}}$ 1745 cm^{-1} , RMN 4(CH₃-C) 0.92(s), 0.95(s), 1.07(s) et 1.30(s) (H-C-C) 4.50 (d, $J = 7$ Hz), et (c) 150

mg de cétone non réagie.

Débromhydratation de la dibromo-cétone 5. Obtention de l' α -bromocyclopenténone 6. On chauffe sous reflux à 120°C pendant 2-5 h une solution de 900 mg de dibromo-cétone 5 dans 70 g de HMPT.

La chromatographie sur colonne de silice du mélange obtenu par extraction donne (a) 420 mg de dibromo-cétone 5 non réagie, et (b) 300 mg du produit 6 purifié par recristallisations successives (rdt. 40%). $F = 134-135^\circ$; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 259.5$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 5250$), $[\alpha]_D = -170^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OBr}$ (anal. C, H, Br), DC $\Delta\epsilon_{342} = -1.51$; $\Delta\epsilon_{318} = -0.38$; IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} $\nu_{\text{C=C}}$ 1560 cm^{-1} ; RMN

4(CH₃-C) 0.99(s), 1.03(s), 1.31(s) et 1.33(s) ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$) 2.75 (d, $J = 2.5$ Hz) ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) 7.53 (d, $J = 2.5$ Hz).

Hydroboration et oxydation chromique de la cétone 3; obtention d'une cétone inconnue 9 et de la dicétone 10. Une solution de 200 mg de cétone 3 dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre est traitée sous azote pendant 1 nuit par 10 ml d'une solution de tétrahydrofurane saturé de diborane. On ajoute ensuite 3 ml d'une solution de soude 3N et 3 ml d'une solution d'eau oxygénée à 30%. Après encore une nuit de réaction, l'extraction donne

300 mg d'un solide dont la RMN montre l'absence de signal de proton vinylique et dont la CCM montre qu'il contient deux produits de polarité très différente.

Ces deux produits sont séparés par chromatographie sur colonne de silice et oxydés séparément pendant 1 h, par une solution de 300 mg de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 10 H_2O dans AcOH .

La chromatographie sur colonne de silice des produits obtenus par extraction donne (a) 120 mg de cétone 9 purifiée par sublimation, $F = 130-135^\circ$; $[\alpha]_D = -75^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220), SM $M^+ = 220$ (anal. C, H). $\text{DC} \Delta\epsilon_{305} =$

-0.94 ; IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} RMN $3(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.69(s),

1.21(s) et 0.95(s), $(\text{CH}_3-\text{C}-\text{H})$ 1.03(d, $J = 7$ Hz), et (b)

100 mg de dicétone 10 purifiée par distillation sous vide (rdt. 30%) $[\alpha]_D = -10^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (anal. C, H). DC $\Delta\epsilon_{304} = -1.08$; IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1715 et 1700 cm^{-1} ; RMN

$3(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.81(s, 3H), 1.13(s, 6H) $(\text{CH}_3-\text{C}-\text{O})$ 2.12(s).

Cyclisation de la dicétone 10. Obtention de la cyclohexénone 11. On chauffe sous reflux et sous azote pendant 3 h une solution de 5 ml de t-butanol, 80 mg de dicétone 10 et 50 mg de potassium. La chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent du mélange obtenu par extraction donne 15 mg d'une α -cyclohexénone 11 purifiée par distillation sous vide.

UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 242$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 15400$). SM $M^+ = 218$ DC $\Delta\epsilon_{368} = -0.05$, $\Delta\epsilon_{329} = +0.30$; IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1655 cm^{-1} ,

$\nu_{\text{C=C}}$ 1600 cm^{-1} RMN $3(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.83(s); 1.03(s) et

1.22(s); $(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ 5.75(m).

Action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'époxyde de cypérène 1 dans le benzène anhydre. Une solution de 300 mg d'époxyde de cypérène 1 dans 10 ml de benzène anhydre est traitée pendant 1 nuit par 0.8 ml de BF_3 , Et_2O . L'extraction donne 300 mg d'une huile dont la CCM montre l'existence de cinq produits parmi lesquels les deux cétones 2 et 3 en très grande proportion (environ 80%).

Action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'époxyde de cypérène 1 dans le benzène saturé d'eau. Une solution de 4.5 g d'époxyde de cypérène 1 dans 200 ml de benzène saturé d'eau est traitée pendant 1 nuit par 10 ml d'éthérate de trifluorure de bore. L'extraction donne 4.5 g d'huile dont la CCM montre qu'elle contient six produits: outre les cinq produits précédemment obtenus, il y a un produit de polarité identique à celle du diol 12.

La chromatographie sur colonne de silice donne entre autre 230 mg d'un produit cristallisé purifié par recrystallisations successives (rdt 5%). Ce produit est identifié par ses constantes spectrales et ses propriétés physiques au produit 12 obtenu par l'action de l'acide formique sur l'époxyde de cypérène 1.

Action de l'alumine neutre activité 1 sur l'époxyde de cypérène 1. Obtention des diènes conjugués 15 et 17 et de l'alcool allylique 13. On agite très énergiquement 130 g d'alumine (oxyde d'aluminium Woelm neutre activité 1) et 2.9 g d'époxyde de cypérène 1 dissous dans 120 ml de cyclohexane anhydre, contenus dans un

erlenmeyer rodé. Après une nuit de réaction, l'alumine est filtrée; l'évaporation du solvant donne 2.7 g d'huile. La chromatographie sur colonne de silice donne (a) 2 g d'un mélange de deux hydrocarbures dans le rapport 2:3 (apprécié par le spectre de RMN et la CPV analytique). La CPV préparative (colonne SE 30 à 5% sur Aeropack, 6 m, 240°) les sépare facilement et on obtient (i) 365 mg du diène 15 purifié par distillation sous vide, (rdt. 30%), $[\alpha]_D = -50^\circ$, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 262$ nm $\epsilon_{\text{max}} = 4570$; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$ (202), SM $M^+ = 202$ (anal. C, H). IR $\nu_{\text{C=C-C=C}}$ =

1630 cm^{-1} ; RMN $2(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.51(s) et 1.11(s);

$(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.54 d, $J = 6$ Hz; $(\text{CH}_3-\text{C}=\text{C})$ 1.78(s);

$(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ système AB $\delta_A = 5.80$ et $\delta_B = 6.08$ $J_{AB} = 5$ Hz et

(ii) 735 mg du diène 17 purifié par distillation sous vide (rdt. 45%), $[\alpha]_D = -60^\circ$, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 241$ nm $\epsilon_{\text{max}} = 1590$; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$ (202), SM $M^+ = 202$ (anal. C, H). IR $\nu_{\text{C-CH}_3}$ 3030

et 3060 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C-C=C}}$ = 1625 cm^{-1} ; RMN $(\text{CH}_3-\text{C}-\text{H})$

0.65 (d, $J = 6$ Hz); $2(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.7(s) et 0.98(s); $(\text{CH}_2=\text{C})$

4.72 (d, $J = 3$ Hz); $(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ système AB $\delta_A =$

5.72 et $\delta_B = 6.02$ $J_{AB} = 5$ Hz; $(\text{C}-\text{C}-\text{H})$ 2.92(m).

(b) 450 mg d'un produit cristallisé. Ce produit est identifié par ses constantes physiques et ses propriétés spectrales ainsi que les propriétés spectrales de son acétate, à l'alcool allylique 13.¹

Hydrogénation catalytique de 15 et 17. L'hydrogénation catalytique de 150 mg de diène conjugué 15 (ou 17) dans 15 ml d'EtOH absolu en présence de 150 mg de 10% Pd/C donne 150 mg de mélange dont la chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent permet d'obtenir 25 mg d'un liquide identifié au cypérène 18 par ses propriétés spectrales (IR, RMN) et la chromatographie en phase vapeur; et 50 mg d'un liquide identifié à l'isocypérène 19 par ses propriétés spectrales (IR, RMN) et la chromatographie en phase vapeur.

Isomérisation du cypérène 18. Obtention de l'isocypérène 19. Le cypérène 18 (2 g) en solution dans 40 ml de dioxanne est traité pendant 1 nuit par 4 ml d'acide perchlorique. La chromatographie sur colonne de silice imprégnée de 10% de nitrate d'argent du mélange obtenu par extraction donne 0.8 g d'isocypérène 19 purifié par distillation sous vide (89°/0.01 mm), $[\alpha]_D = -27^\circ$; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$

(anal. C, H), RMN $(\text{CH}_3-\text{C}-\text{H})$ 0.72 (d, $J = 5.5$ Hz),

$2(\text{CH}_3-\text{C}-)$ 0.76(s) et 0.93(s); $(\text{CH}_3-\text{C}=\text{C})$ 1.63(s);

$(\text{CH}_2-\text{C}=\text{C})$ 2.75 (m, $I = 20$ Hz); $(\text{CH}=\text{C})$ 5.15 (m, $I = 6$ Hz).

Remerciements—Nous remercions 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

- ¹Luu Bang, M. A. Diaz-Parra et G. Ourisson, *Tetrahedron* **29**, 2087 (1973)
- ²J. W. ApSimon, R. R. King et J. J. Rosenfeld, *Can. J. Chem.*, **1969**, **47**, 1989
- ³H. Dreyfus, J. Cl. Thierry, R. Weiss, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. C. Coppola et D. G. Warson, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3757
- ⁴R. Hanna, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 2105
- ⁵A. Yoshikoshi, M. Kitadani et Y. Kitahara, *Tetrahedron*, **1967**, **23**, 1174
- ⁶B. Lemanceau, *Nouveau Traité de Chimie Minérale*, P. Pascal, 3^e fascicule, Masson et Cie, **1963**, Tome VIII, p. 378
- ⁷V. A. Mironov, A. P. Ivanov, Ya. M. Kimelfeld, L. I. Petrovskaya et A. A. Akhrem, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3347
- ⁸R. B. Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1942**, **63**, 1123
- ⁹L. F. Fieser et M. Fieser, *Steroids*, Reinhold Publ. Corp., New York, **1959**, p. 17