

SYNTHESE DE SESQUITERPENES TRICYCLIQUES—I†

ETUDE D'UN MODELE DERIVE DE LA (-)- Δ^4 TRIMETHYL 1,1,7 β OCTALONE-3 (PULEGONE ACETONE)

DO KHAC MANH DUC, M. PETIZON* et M. KONE‡
Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau, France

(Received in France 23 June 1977; Received in the UK for publication 20 April 1978)

Abstract—Photochemical cycloaddition of ethylene on (-)- Δ^4 -1,1,7 β -trimethyl-octal-3-one leads to a mixture of two isomers. The rearrangement of the major ketone in the presence of toluene-*p*-sulphonic acid has been studied. Solvolysis of the tertiary alcohols related to the major cycloaddition product gives the same mixture of five substances which have been separated and whose structures have been determined.

La cycloaddition photochimique de l'éthylène sur la cétone tricyclique 1 fournit la cétone 2 de manière pratiquement stéréospécifique. L'alcool tertiaire 3 qui en dérive, dissous dans l'acide formique est aisément réarrangé en formiate d'hibayle 5.^{1,2} Cependant, deux réarrangements du cation intermédiaire 4 sont a priori concevables (Fig. 1). Dans le cas de l'alcool 3, le réarrangement a est prédominant, vraisemblablement pour des raisons stériques. Comme la cycloaddition et la solvolysse donnent des rendements élevés, il est intéressant d'étudier ces réactions sur des modèles plus

simples, en vue des applications possibles à la synthèse de sesquiterpènes tricycliques, tels que le cédrol 7 ou le tricyclovétène 8.

A cet effet, la cycloaddition photochimique de l'éthylène sur la (-)- Δ^4 triméthyl-1,1,7 β octalone-3 9* (Fig. 2) aisément accessible à partir de la pulégone^{3,4} a été réalisée. La réaction n'est plus stéréospécifique. Deux cétones isomères ont été séparées. Chacune d'elles a été convertie par le méthyllithium ou l'iodure de méthylmagnésium en un mélange de deux alcools tertiaires qui ont également été séparés. La solvolysse de ces alcools dans l'acide formique est bien plus complexe qu'en série diterpénique. Elle a, malgré tout, été étudiée en détail: la structure de tous les produits décelables en chromatographie en couche mince sur silice (CCM) a été élucidée.

Etude de la cycloaddition

La cycloaddition de l'éthylène sur la (-)- Δ^4 triméthyl-1,1,7 β octalone-3 9, effectuée à basse température, conduit à un mélange 4/1 de deux cétones isomères. Les

†Ce mémoire est dédié au Professeur E. Lederer, à l'occasion de son 70ème anniversaire.

‡Cet article fait partie de la thèse de doctorat d'Etat de M. Kone, soutenue le 17-2-77 devant l'Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, No. d'ordre 1781.

*La nomenclature et la numérotation des stéroïdes ont été utilisées pour la cétone 9. Pour les composés tricycliques qui en dérivent, on a utilisé la numérotation du Ring Index.

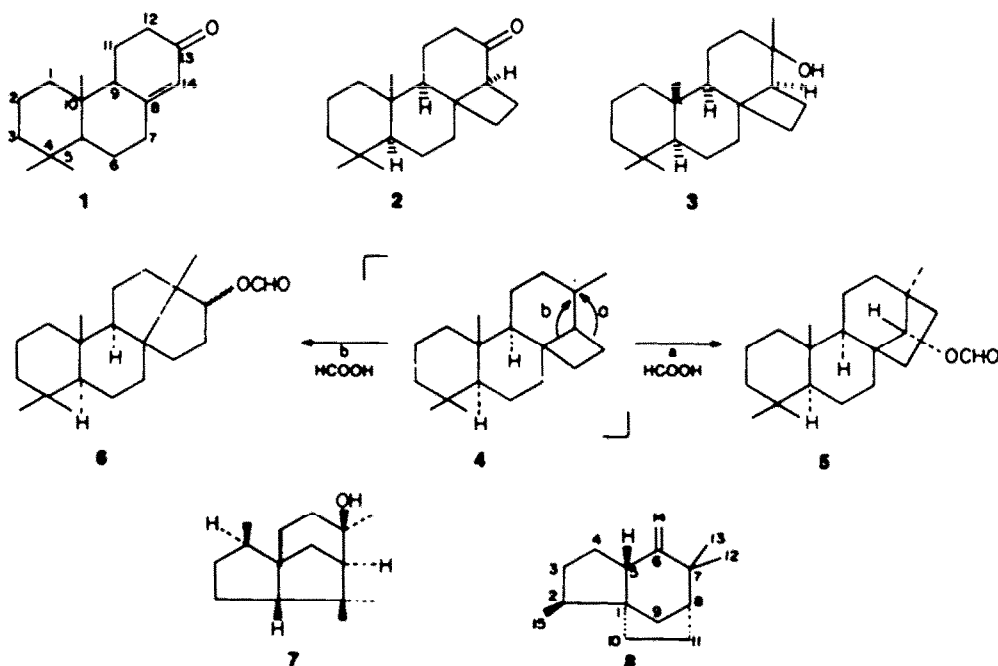


Fig. 1.

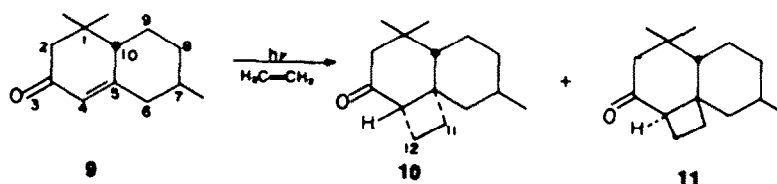


Fig. 2.

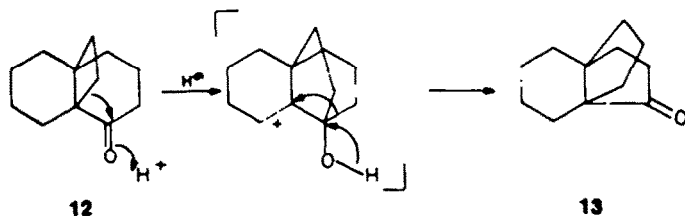


Fig. 3.

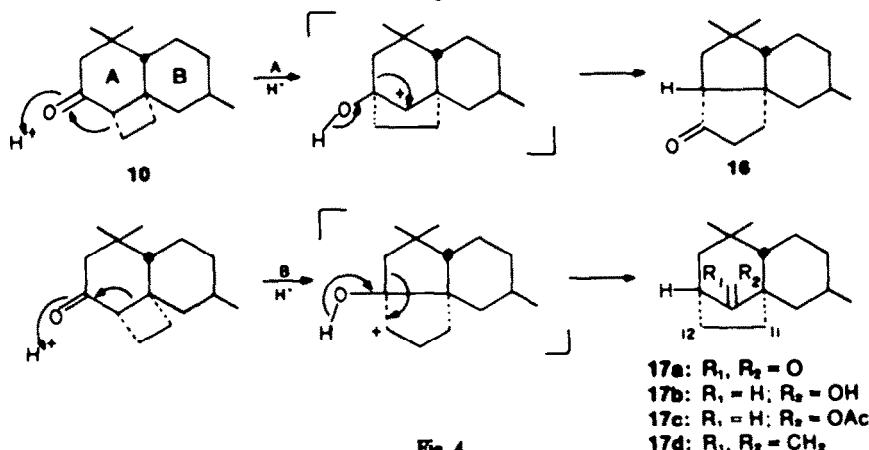
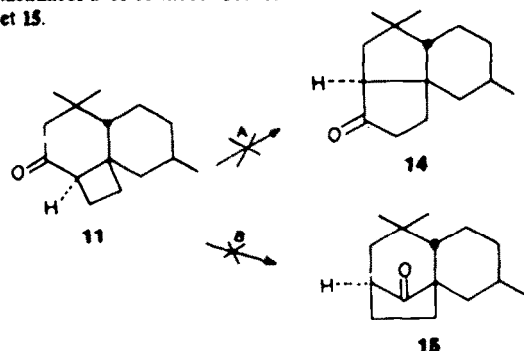


Fig. 4.

structures 10 et 11 leur ont été respectivement attribuées pour les raisons suivantes: (a) les cétones 10 et 11 (Fig. 2) sont récupérées inchangées après un traitement prolongé

^b Le spectre IR du produit brut de la réaction photochimique ne comporte pas de bande à 1720 cm^{-1} . Il ne se forme donc pas de produit (4a, 5b), contrairement à ce qui est parfois observé en série céto-3,Δ⁴ stéroïde.³

^c Dans le cas de la cétone 11, on obtient un mélange de deux cétones qui, séparables en CCM, présentant en IR une bande à 1720 cm^{-1} et une autre bande à 1410 cm^{-1} , n'ont pas été identifiées avec certitude. Ces résultats excluent les structures 14 et 15.



^d Si au lieu du carbonyle, on avait une oléfine, le recouvrement orbital serait maximum pour $\theta = 120^\circ$ (Fig. 5)⁸ (recouvrement entre trois orbitales).

^e La conformation de la cétone 10 a été étudiée par la méthode du champ de forces (programme MMPII).⁹ Les proportions des formes chaise et bateau sont sensiblement égales.

en milieu basique (NaOH/MeOH). Elles correspondent donc à des molécules thermodynamiquement stables, et par conséquent à des produits de cis addition (4a, 5a ou 4b, 5b).⁶ (b) l'effet Cotton de la cétone la plus abondante est positif. Celui de la cétone minoritaire est négatif. La règle des octants permet d'attribuer respectivement les structures 10 et 11 à ces deux substances. Ici encore, le produit le plus abondant résulte d'une attaque de la molécule du côté qui permet d'obtenir une jonction trans entre les deux cyclohexanes.

Réarrangement acido-catalysé des cétones tricycliques 10 et 11

Cargill^{6,7} a montré que les propellanonones, telles que 12, par traitement à l'acide p-toluène sulfonique dans le benzène à reflux, sont aisément réarrangées en un produit unique. L'extension de l'anneau cyclobutane se fait donc normalement avec migration de la liaison en α du carbonyle qui est axiale par rapport au cycle cétonique (Fig. 3).

Le réarrangement de la cétone 10 ne peut s'effectuer facilement par le même mécanisme:⁶ la sélectivité observée s'explique à l'aide de considérations sur le recouvrement optimal d'orbitales,⁸ le cycle A de la molécule adoptant la conformation quasi-chaise (Figs. 4 et 5).

Dans l'hypothèse d'un cycle A bateau de la cétone 10, deux migrations compétitives (des liaisons C₄-C₅ et C₄-C₁₂) sont possibles après protonation du carbonyle, les angles θ et θ' étant pratiquement égaux,⁸ voisins de 120° , conduisant, en conséquence, à la formation simultanée

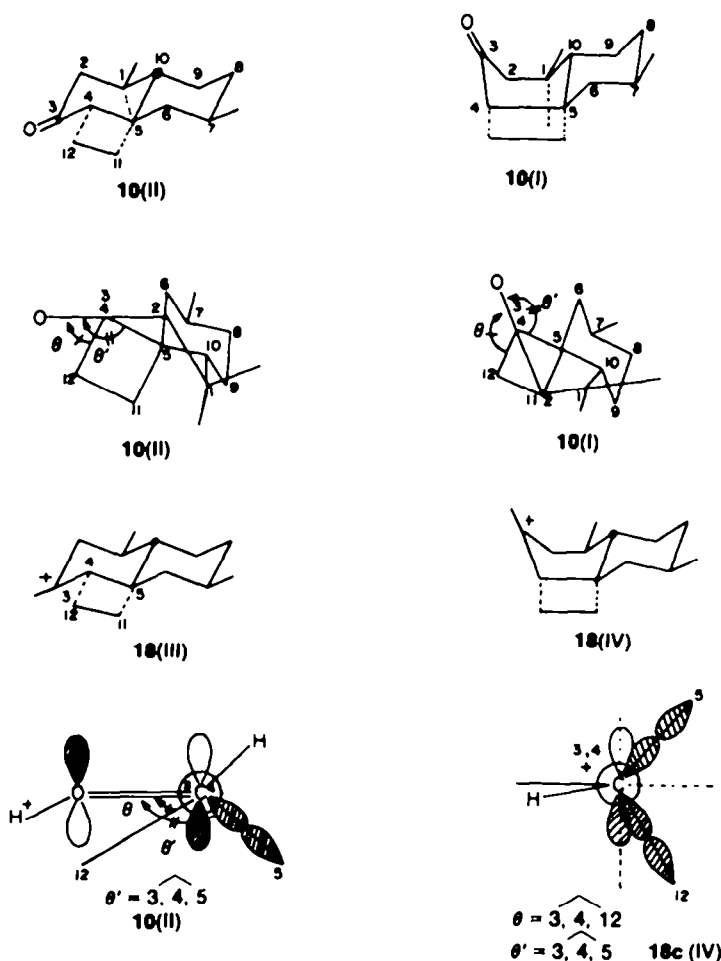


Fig. 5.

de deux cétones 16 et 17a. La réaction est bien plus sélective pour la forme chaise du cycle A, où l'angle θ' seul est optimal (Fig. 5).

De fait, le traitement acide de la cétone 10 fournit lentement, mais de manière pratiquement quantitative, une cétone unique ($\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$; pas de bande à $1410\text{--}1420 \text{ cm}^{-1}$). L'effet Cotton est négatif. L'alcool 17b de réduction est lui-même unique. Il présente un doublet dans la pyridine deutérée centré à 3.57 ppm ($J = 4.5 \text{ Hz}$). L'acétate 17c correspondant est lui aussi caractérisé par un doublet centré à 4.29 ppm ($J = 4.5 \text{ Hz}$; CCl_4). La cétone réarrangée a donc la structure 17a, et seul opère dans ce cas particulier le mécanisme B.¹⁰

Alcools tertiaires dérivés de la cétone 10

L'iodure de méthylmagnésium ou le méthyllithium dans l'éther réagissent normalement sur la cétone 10 en donnant chaque fois un couple d'alcools tertiaires 18a et 18b. La composition du mélange dépend de la nature de l'organométallique utilisé.

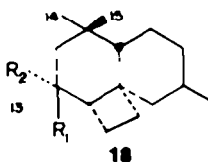
Bien que la solvolysé des alcools 18a et 18b conduise au même résultat, il a paru utile de préciser leur configuration, afin de déterminer la stéréochimie de l'attaque préférentielle de la cétone 10 par CH_3MgI ou CH_3Li .

A cet effet, une étude des spectres de RMN des alcools 18a et 18b dans CCl_4 et dans la pyridine deutérée a été effectuée. Le Tableau I rassemble les résultats des effets de solvant observés lors du passage de CCl_4 à la

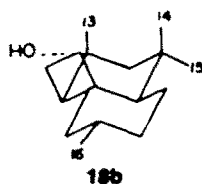
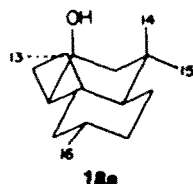
pyridine deutérée. On a noté $\Delta\delta$ la quantité $\delta(\text{CCl}_4) - \delta(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$.

Les valeurs trouvées sont compatibles avec les structures 18a et 18b respectivement pour l'alcool majoritaire obtenu par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la cétone 10, et pour celui qui résulte de la réaction avec le méthyllithium ($10 + \text{MeMgI}$ donne 80% 18a et 20% 18b; $10 + \text{MeLi}$ donne 20% 18a et 80% 18b).

Tableau I.

	δCCl_4 ppm/TMS	$\delta\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ppm/TMS	$\Delta\delta$
 10			
18a $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{OH}$			
Me-13	1.07	1.25	-0.18
Me-16	0.85	0.85	0.00
Me-15	0.92	0.97	-0.05
Me-14	1.02	1.15	-0.13
18b $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$			
Me-13	1.22	1.52	-0.30
Me-16	0.88	0.91	-0.03
Me-15	0.95	0.99	-0.04
Me-14	1.00	1.00	0.00

L'épimère **18a** présente pour les méthyles 13β et 14 des variations de déplacement chimique importantes (respectivement $\Delta\delta = -0.18$ et -0.13 ppm) attestant une relation 1-3 diaxiale entre le groupe OH et le méthyle 14 .^{11,12} Dans l'épimère **18b**, le méthyle 13α subit une grande variation de déplacement chimique, alors que les autres méthyles ne sont presque pas affectés: ceci est en accord avec une configuration équatoriale du groupe OH.^{11,12}



Solvolyse des alcools tertiaires **18a** et **18b**

Les alcools **18a** et **18b**, traités séparément par l'acide formique à la température ordinaire ont conduit, après réduction par LiAlH_4 des formiates obtenus, au même mélange de cinq produits: trois alcools A, B, C et deux oléfines D et E séparés par CCM (gel de silice ou gel de silice/ AgNO_3) (Fig. 6).

(a) un alcool A (40%) secondaire, oxydable par le carbonate d'argent sur célite, ou par le réactif de Jones, en une cétone ($\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$), d'effet Cotton négatif.

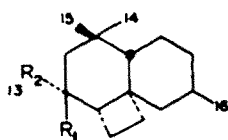
En RMN, le signal du proton porté par le carbone hydroxylé est un singulet. Par réduction, en présence de LiAlH_4 , la cétone précédente redonne exclusivement l'alcool A. L'alcool A a donc la structure **19a**, seule compatible avec les résultats expérimentaux et le mécanisme de réarrangement de Wagner-Meerwein du cation **18c** qui dérive de **18a** ou de **18b**.

(b) un alcool B (40%) secondaire, oxydé par le carbonate d'argent sur célite en une cétone ($\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$). Celle-ci comporte un méthylène en α du carbonyl ($\delta\text{CH}_2 = 1410 \text{ cm}^{-1}$). Son effet Cotton est positif. Par réduction, en présence de LiAlH_4 , on obtient de nouveau exclusivement l'alcool B. En RMN, le signal du proton porté par le carbone hydroxylé apparaît comme un triplet mal résolu. On peut proposer pour l'alcool B la structure **20a**.⁷ La cétone correspondante est donc **20c**. L'effet Cotton prévu par la règle des octants est bien positif.

(c) un alcool C (10%) tertiaire, d'après le spectre de RMN (pas de signal dû à un proton geminé à un groupe OH; apparition d'un singulet à 1.18 ppm qui correspond à un méthyle porté par un carbone hydroxylé, mais dénué de protons). En IR on observe une bande OH "libre" à 3620 cm^{-1} (CS_2), mais pas de bande OH "lié". L'alcool C, traité par le DMSO, à reflux¹³ donne un mélange de deux oléfines, l'une d'entre elles (60%) est identique à l'oléfine E, trouvée dans les produits de solvolysse des alcools **18a** et **18b**. Sa structure est étudiée plus loin.

L'autre (40%) comporte un groupe $\text{C}=\text{CH}_2$, comme le

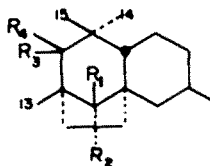
⁷La configuration du groupe OH est précisée plus loin.



19a: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{OH}$

19b: $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

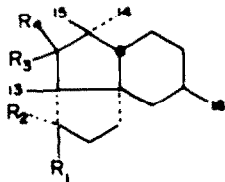
19c: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \oplus$



19a: $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

19b: $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{O}$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

19c: $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{D}$

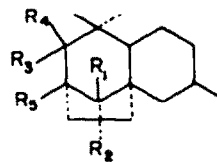


20a: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{OH}$

20b: $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

20c: $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{O}$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

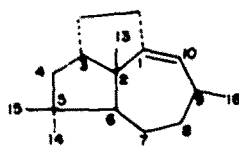
20d: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{D}$; $\text{R}_4 = \text{OH}$



21a: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{OH}$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$

21b: $\text{R}_1 = \text{OH}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$

21c: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{OH}$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{D}$

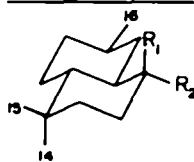


22a: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

22b: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{D}$

Fig. 6.

Tableau 2.



	$\delta(\text{CCl}_4)$ (ppm)	$\delta(\text{Pyridine})$ (ppm)	$\Delta\delta$
21a: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{OH}$			
$\text{CH}_7\text{-}13$ geminé avec OH	1.15	1.40	-0.25
$\text{CH}_7\text{-}15$	0.85	0.90	-0.05
$\text{CH}_7\text{-}14$	0.87	0.92	-0.05
$\text{CH}_7\text{-}16$	0.80	0.85	-0.05
21b: $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{CH}_3$			
$\text{CH}_7\text{-}13$ geminé avec OH	1.08	1.26	-0.18
$\text{CH}_7\text{-}15$	0.85	1.00	-0.15
$\text{CH}_7\text{-}14$	0.85	0.95	-0.10
$\text{CH}_7\text{-}16$	0.80	0.85	-0.05

montrent son spectre IR ($\nu_{\text{C-H}} = 3080 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1660 \text{ cm}^{-1}$ et $\delta_{\text{C-H}} = 880 \text{ cm}^{-1}$) et de RMN: "doublet" centré à 4.5 ppm. Elle est identique à une oléfine aisément préparée à partir de la cétone 17a par réaction de Wittig et est donc représentable par 17d. On admettra provisoirement pour C la structure 21a qui sera déterminée plus complètement dans un autre paragraphe.

(d) une oléfine D (5%). Cette dernière présente en RMN un singulet à $\delta = 5.19$ ppm (élargi par un faible couplage allylique) et un signal dû à un méthyle porté par une double liaison ($\delta = 1.60$ ppm). Dissoute dans l'acide formique, l'oléfine D donne lentement le mélange des cinq produits de solvolysé des alcools 18a et 18b dans les mêmes proportions.^a L'oléfine D a donc vraisemblablement la structure 22a.

(e) une oléfine E (5%), identique au produit majoritaire de la déshydratation de l'alcool tertiaire C. En RMN, on met en évidence un seul proton oléfinique, faiblement couplé (signal à $\delta = 5.12$ ppm, largeur mi-hauteur 6 Hz), trois groupes méthyles quaternaires, dont un porté vraisemblablement par un carbone allylique ($\delta = 1.24$ ppm) et un groupe $\text{CH}_2\text{-CH}$. Il est raisonnable de lui attribuer la structure 23 d'après le mécanisme de sa formation à partir de C^{21a} (Fig. 7).^b

La formation des divers produits de solvolysé s'explique aisément par les réarrangements de Wagner-Meerwein successifs, déclenchés soit par un mécanisme "assisté" d'une part et par l'apparition de l'ion carbonium 18c dont les alcools 18a et 18b sont les précurseurs.

^a La réaction est totale au bout de six jours, alors que les alcools 18a et 18b sont solvolysés en 2 h. L'oléfine D n'est donc pas un intermédiaire.

^b En raison des faibles quantités disponibles, aucune dégradation de l'oléfine E n'a été tentée.

^c L'oléfine D (déutérée) n'a pu être décelée.

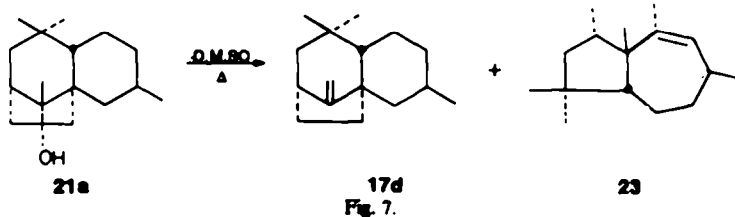
La cétone 10, complètement deutérée en α , transformée en alcool tertiaire comme précédemment, conduit par solvolysé à quatre produits, les alcools A, B, C et l'oléfine E (deutérés, respectivement 19c, 20d, 21c et 22b). La structure des composés deutérés obtenus étudiée en RMN (proton) est compatible avec le mécanisme classique du réarrangement de Wagner-Meerwein (Figs. 8a et 8b). La formation simultanée des alcools 19a et 20a (dans les mêmes proportions) à partir des alcools 18a et 18b pourrait s'expliquer par les valeurs des angles θ et θ' de recouvrement orbital du carbocation intermédiaire 18c, en admettant que les géométries moléculaires III et IV soient peu différentes de celles de la cétone 10 (I et II). Or, le recouvrement orbital dans le cas du carbocation 18c (Fig. 5) est maximum pour $\theta = 90^\circ$ (recouvrement de deux orbitales). On voit en projection de Newman que, dans la conformation bateau IV du cycle A de 18c, les liaisons $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ et $\text{C}_4\text{-C}_5$ forment presque le même angle avec le plan formé avec les liaisons du carbocation en C_3 (Fig. 5). La migration de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_5$ (55%) est cependant légèrement plus favorable que celle de la liaison $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ (40%) (Fig. 8a); elle pourrait s'expliquer par des réactions "assistées" (pour les conformères 18a, et 18b, dans lesquels le groupe hydroxyle est équatorial) mises en concurrence avec le réarrangement de 18c lors de la formolysé des alcools 18 (Fig. 8b).

Structure stéréochimie de l'alcool C

Par réaction avec le méthyllithium (ou le magnésien correspondant) sur la cétone 17a, on n'obtient pas l'alcool C, mais un alcool 21b, tertiaire, épimère de 21a (Fig. 9). L'époxydation de l'oléfine 17d n'est pas stéréosélective, donnant deux époxydes 24 (80%) et 25 (20%) séparables par CCM. La réduction des époxydes 24 et 25 par LiAlH_4 conduit respectivement aux alcools tertiaires 21a et 21b.

La configuration en C-2 des alcools 21a et 21b a été précisée par l'étude de l'effet de solvant observé pour les signaux des méthyles en passant de CCl_4 à la pyridine (Tableau 2): les faibles valeurs de $\Delta\delta = \delta(\text{CCl}_4) - \delta(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$ pour l'alcool 21a prouve que l'hydroxyle y est équatorial. Au contraire, dans le cas de l'épimère 21b (hydroxyle axial), les valeurs $\Delta\delta$ (pour les méthyles autres que le méthyle geminé à OH) sont plus grandes (en valeur absolue).

La solvolysé de chacun des alcools 21a ou 21b dans l'acide formique conduit (après réduction par LiAlH_4) au mélange de quatre produits, mais de proportions différentes (Figs. 13 et 14): l'oléfine E ou 23, un nouvel alcool secondaire 20b et les deux alcools de départ 21a et 21b. L'alcool secondaire 20a ou l'alcool 20b est oxydé séparément par le carbonate d'argent sur célite en une cétone qui n'est autre que 20c. Comme l'alcool 20b est différent de 20a, c'est donc qu'il s'agit de son épimère (Fig. 10). Les configurations en C_{12} des alcools 20a et 20b ont été déterminées par RMN ^1H en présence de Eu(FOB)_3 (Figs. 11 et 12).¹⁴



La formation de **20b** résulterait uniquement de la formolyse assistée de **21a** ou du formiate **21c** provenant de la solvolysé de **21b**, tandis que le carbocation **21** se réarrange préférentiellement en oléfine **23**, car la liaison C₆-C₁ est plus substituée (Figs. 13 et 14).

De ces résultats, on peut conclure qu'il n'existe pas d'équilibre entre les états intermédiaires **20** et **21**. En effet, à partir des alcools **18**, la formation des alcools **20b** et **21b** n'est pas observée, et inversement l'alcool **20a** n'est pas décelé lors de la formolyse des alcools **21a** et **21b**. De ce fait, les alcools **20a** et **20b** dérivent de deux mécanismes distincts (Figs. 8 et 13), et leur stéréochimie en C₁₂: OH α pour **20a** et OH β pour **20b** résulte uniquement des réarrangements moléculaires concertés.

CONCLUSION

La cycloaddition de l'éthylène sur la cétone éthylénique tricyclique **1** est stéréospécifique. La solvolysé des alcools tertiaires dérivés du produit de cycloaddition conduit à un seul produit. Cette situation idéale n'est pas générale: la cycloaddition sur la cétone éthylénique **9** bicyclique, plus flexible que **1**, donne deux isomères. La solvolysé des alcools tertiaires qui s'en déduisent ne donne pas non plus de résultat simple, bien que la nature des produits de réaction ait été élucidée. Cependant, il paraît possible d'appliquer le schéma réactionnel étudié pour le réarrangement acide de la cétone **10** à la synthèse

de sesquiterpènes tricycliques tels que le tricyclo-vétivène **8**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Koffler à microplatine et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 ou 357. Sauf indications contraires, les spectres RMN (dans CCl₄) ont été enregistrés sur un appareil JEOL C-60 H et les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (TMS étalon interne). Les pouvoirs rotatoires (dans CHCl₃) ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan, modèle CD-185, dans le dioxane. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. Pour tous les produits caractérisés par leur formule, les résultats analytiques sont en accord avec cette formule, à $\pm 0.3\%$ au plus pour les éléments indiqués.

Cétone éthylénique **9**

On dissout 76 g (une demi-mole) de (+)-pulégone et 65 g (une demi-mole) d'acétyle acétate d'éthyle dans 100 g d'acide acétique cristallisable, puis on ajoute en trois ou quatre fois 75 g de chlorure de zinc fondu et on chauffe au bain-marie pendant 10 h. Le produit de la réaction est alors traité à l'eau, extrait à l'éther. Par distillation sous vide (8 mmHg) on recueille d'abord la Pulégone et l'acétyle acétate d'éthyle n'ayant pas réagi, puis entre 145° et 153° la pulégone-acétone **9** qui cristallise en refroidissant. F = 84-86° (pentane); $[\alpha]_D^{20} = -123^\circ$ (C = 0.8); $R_f = 0.2$ (pentane-

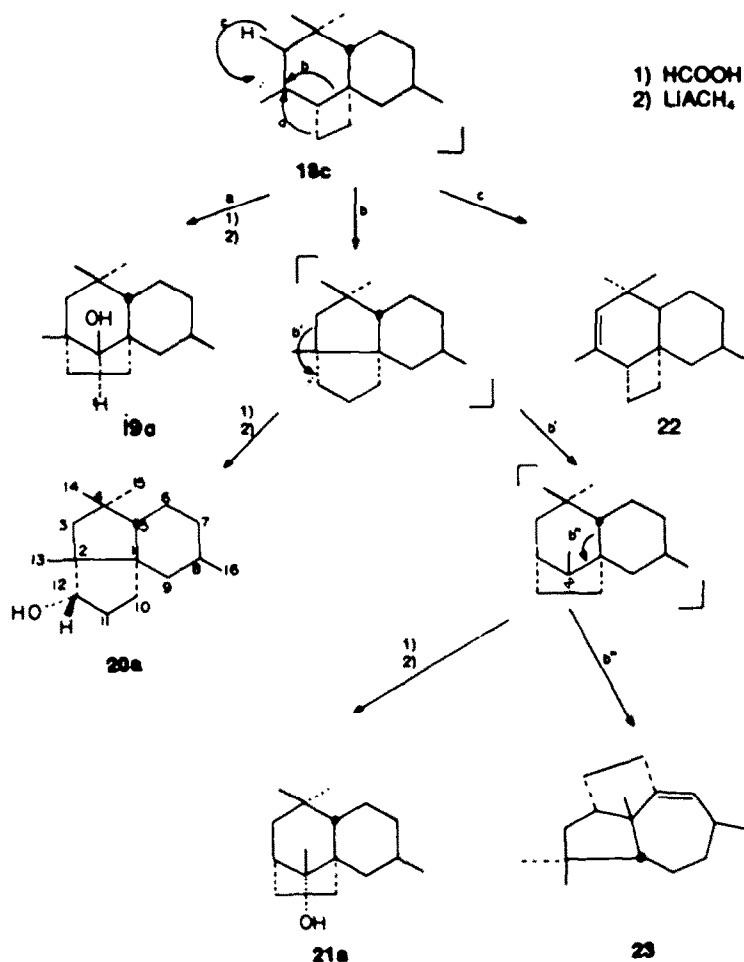


Fig. 8(a)

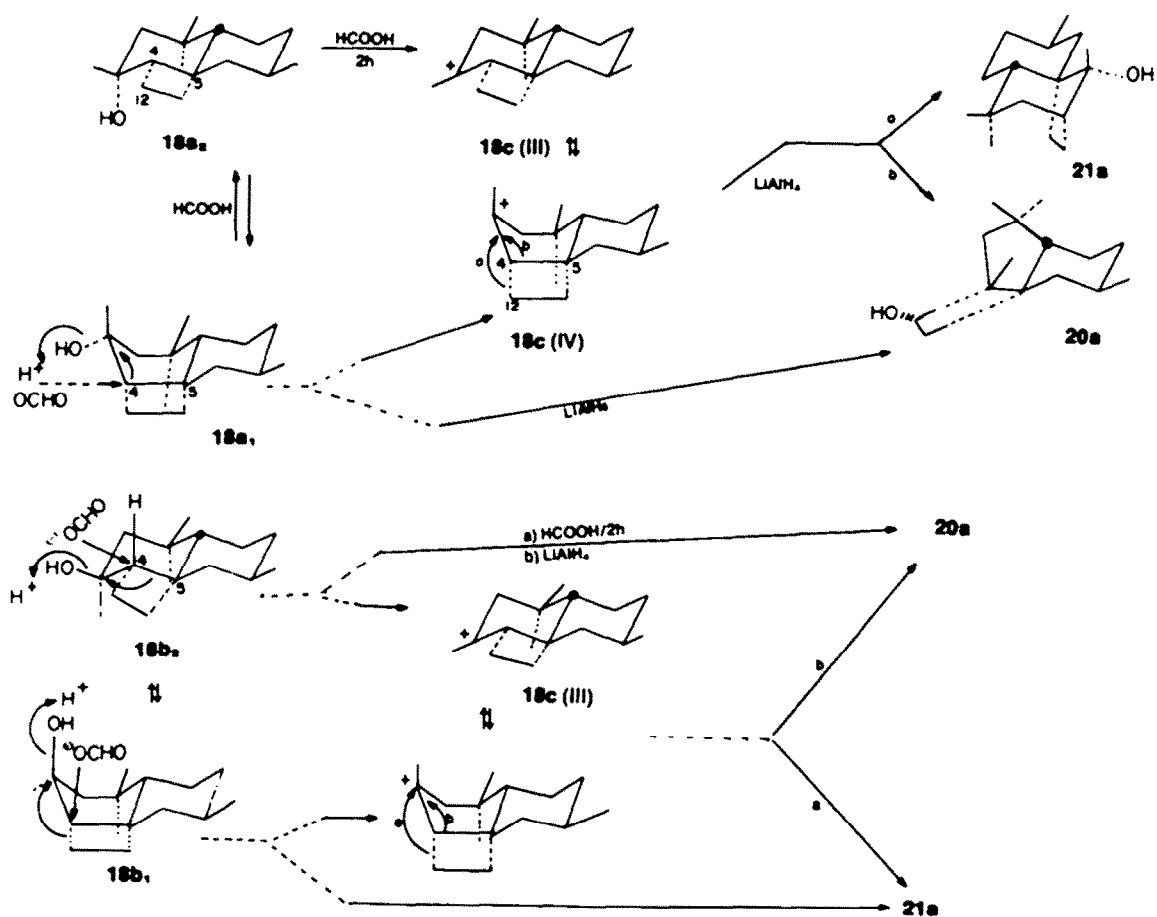


Fig. 8(b)

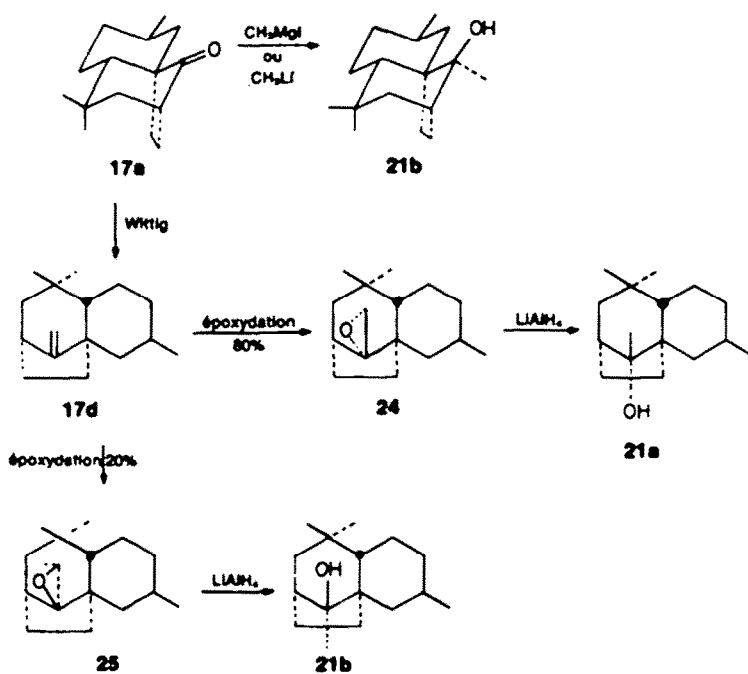


Fig. 9.

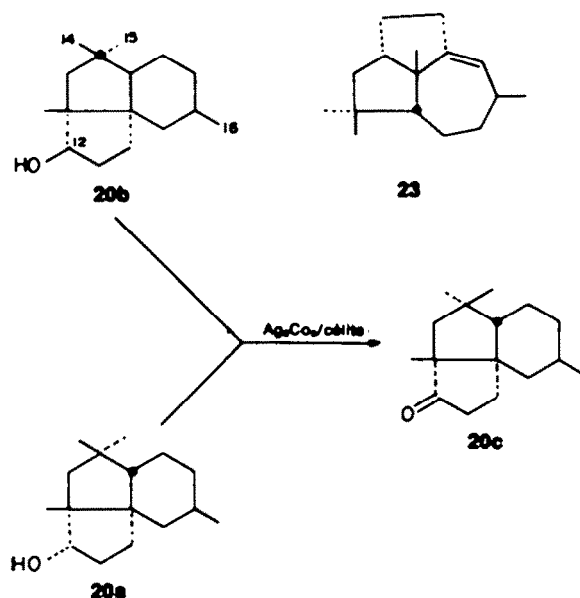


Fig. 10.

éther 4/1, gel de silice à 8% AgNO_3 ; IR (CCl_4): 3030, 1675, 1630, 1410 cm^{-1} ; RMN: 5.65 (s élargi, largeur mi-hauteur = 3 Hz); 1.02 et 0.92 (2s, 9H: Me-11 + Me-12 + Me-13); Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Addition de l'éthylène sur la cétone éthylénique 9

On dissout 1 g de la cétone éthylénique 9 dans 80 ml de CH_2Cl_2 sec. On refroidit la solution obtenue à -30°C . On y fait barboter de l'éthylène pendant une 0.5 h, pour enlever l'oxygène dissous, puis en maintenant le courant d'éthylène, on irradie la solution pendant 5 h avec une lampe à vapeur de mercure Hanau TQ 150, munie d'un filtre en Pyrex. L'évaporation du solvant donne un produit huileux. La réaction est quantitative. Par cristallisation dans le pentane, on isole 50% (environ) de 10. Les eaux mères

sont chromatographiées sur gel de silice + 8% AgNO_3 , pentane-éther 9/1, 3 éluations successives. On obtient au total 80% de 10 et 20% de 11.

Cétone 10. F = $90-92^\circ$ (pentane); $(\alpha)_D^{20} = +55^\circ$ (C = 0.5); $\Delta\epsilon = +1.00$ ($\lambda_{\text{max}} = 300\text{ nm}$); $R_f = 0.62$; IR (film): 1700, 1415 cm^{-1} ; RMN: 2.10 (5H: $2\text{H}_2 = \text{H}_4 + \text{H}_7 + \text{H}_{10}$); 0.96 et 0.93 (2s, 9H: Me-11 + Me-12 + Me-13); Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Cétone 11. Huile; $(\alpha)_D^{20} = -56^\circ$ (C = 0.5); $\Delta\epsilon = -0.70$ ($\lambda_{\text{max}} = 300\text{ nm}$); $R_f = 0.57$; IR (film): 1700, 1415 cm^{-1} ; RMN: 1.12 (s); 1.00 (d, $J = 6\text{ Hz}$); 0.90 (s) (un ensemble de 9H: Me-11 + Me-12 + Me-13); Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Cétone 17a. On dissout 250 mg de la cétone 10 et 500 mg de l'acide p-toluène sulfonique dans 45 ml de benzène sec. La solution est chauffée à reflux en présence d'un appareil de Dean-

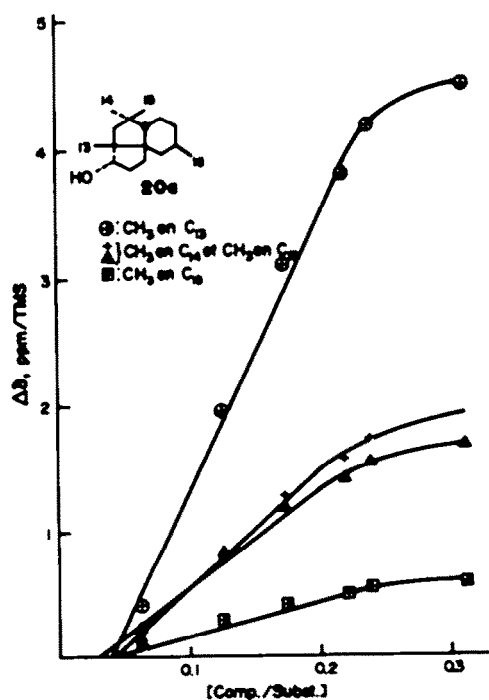


Fig. 11.

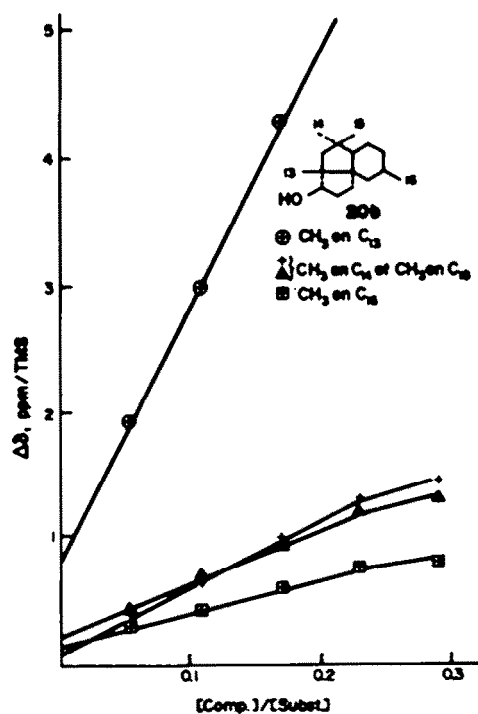


Fig. 12.

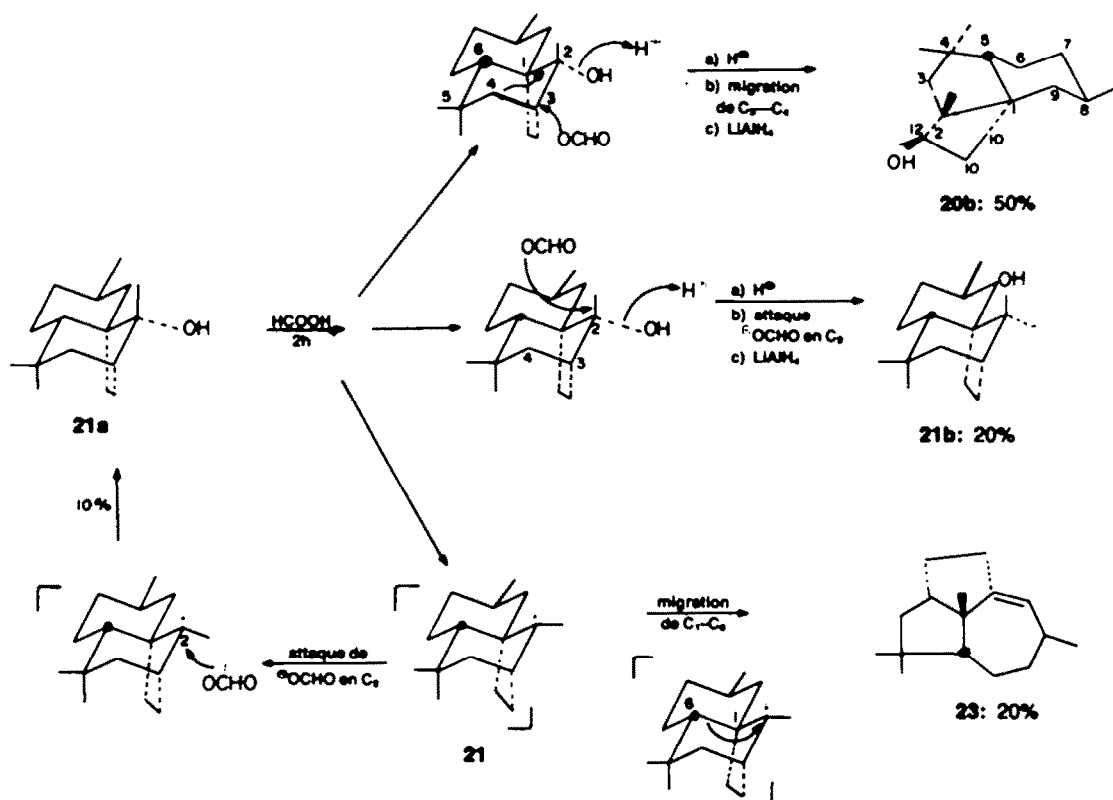


Fig. 13.

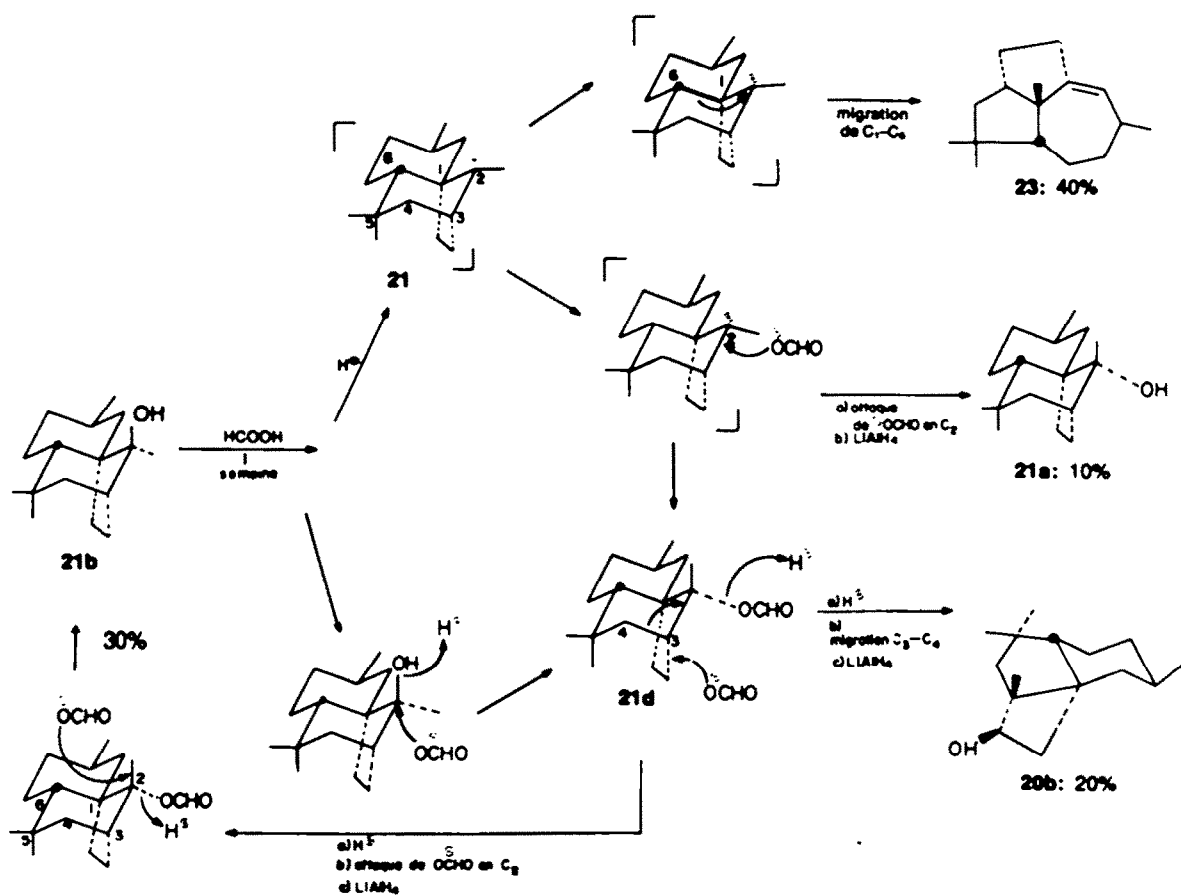


Fig. 14.

Stark. La réaction est complète au bout de 5 jours. Après refroidissement on lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, ensuite à l'eau. On sèche sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, on obtient la cétone 17a d'une façon quantitative. Huile; $\Delta\epsilon = -0.60$ ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$); IR (film): 1745 cm^{-1} ; RMN: 1.12 (s), 0.90 (d, J = 6 Hz); 0.88 (s) (un ensemble de 9H: Me-13 + Me-14 + Me-15); Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Alcool 17b. On dissout 50 mg de cétone 17a dans 20 ml d'éther sec. On ajoute 50 mg de LiAlH_4 en agitant la solution à 20° . Après l'addition totale d'hydrure, on continue l'agitation pendant 30 min. On détruit l'excès d'hydrure par addition de HCl à 5% et on extrait à l'éther. On obtient l'alcool 17b quantitativement. Huile; IR (film): 3350 cm^{-1} ; RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): 5.60 (massif, 1H: OH); 3.57 (d, J = 4.5 Hz), 1H: H_2 ; 1.00 et 0.95 (2s); 0.85 (d, J = 6 Hz) (un ensemble de 9H: Me-13 + Me-14 + Me-15); Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Acétate 17c. On dissout 200 mg d'alcool 17b dans 1 ml de pyridine sèche, on ajoute 1.3 ml d'anhydride acétique. On laisse sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite lentement 1.3 ml de MeOH distillé pour détruire l'excès d'anhydride acétique. On extrait à l'éther, lave avec de l'eau. Après évaporation du solvant, on obtient l'acétate 17c quantitativement. Huile; IR (film): 1740 cm^{-1} ; RMN: 4.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H: H_2); 2.04 (s, 3H: CH_3CO); 0.90 et 0.87 (2s: Me-13 + Me-14); Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (C, H).

Alcools 18a et 18b. Avec CH_3MgI . On ajoute goutte à 2 g de la cétone 18 dissous dans 20 ml d'éther sec, à une solution de réactif de Grignard préparé à partir de 720 mg de magnésium et 2 ml d'iodure de méthyle. On agite ensuite le mélange à température ambiante. La réaction dure 2 h environ. La solution est ensuite hydrolysée à 0° par une solution de NH_4Cl . On extrait à l'éther et sèche sur Na_2SO_4 . L'évaporation du solvant donne une huile (la réaction est quantitative). Le mélange brut est séparé par CCM (gel de silice, pentane-éther 8/2, deux éluions successives). On obtient 80% de 18a et 20% de 18b.

Avec CH_3Li . On ajoute goutte à goutte 500 mg de la cétone 18 dissous dans 20 ml d'éther sec, à 5 ml d'une solution 2 M de CH_3Li dans l'éther. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 1 h. Le mélange est refroidi à 0° , on y ajoute une solution de Na_2SO_4 contenant un peu de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pour détruire l'excès de CH_3Li . On extrait à l'éther. On obtient une huile. La séparation par CCM comme ci-dessus fournit 20% de 18a et 80% de 18b.

Alcool 18a: Huile; $[\alpha]_D = +40.9^\circ$ (C = 0.3); $R_f = 0.4$; IR (film): $3610, 3460 \text{ cm}^{-1}$; RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): 4.73 (s, 1H: OH); 1.25 (s, 3H: Me-13); 1.15 (s, 3H: Me-14); 0.97 (s, 3H: Me-15); 0.85 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); RMN 240 MHz (CCl_4): 1.07 (s, 3H: Me-13); 1.02 (s, 3H: Me-14); 0.92 (s, 3H: Me-15); 0.85 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Alcool 18b: F = $88-90^\circ$ (pentane); $[\alpha]_D = +53^\circ$ (C = 0.5); IR (CS_2): 3600 cm^{-1} ; RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): 1.52 (s, 3H: Me-13); 1.00 (s, 3H: Me-15); 0.99 (s, 3H: Me-14); 0.91 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); RMN (CCl_4): 1.22 (s, 3H: Me-13); 1.00 (s, 3H: Me-15); 0.95 (s, 3H: Me-14); 0.88 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Formolyse des alcools 18a et 18b

On dissout 900 mg de l'alcool 18a ou 18b dans 100 ml d'acide formique à 98%. On laisse reposer pendant 2 h à température ambiante. On évapore l'acide formique sous pression réduite au bain-marie (température $< 40^\circ\text{C}$). Le résidu est versé dans l'eau, extrait à l'éther et neutralisé par une solution saturée de NaHCO_3 . On décante la phase organique, la lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On obtient 900 mg d'un résidu huileux qui, après réduction par LiAlH_4 comme ci-dessus (préparation de l'alcool 17b) et séparation par CCM (gel de silice avec 8% AgNO_3 , pentane-éther 8/2), fournit les composés suivants:

Alcool 19a (40%): F = $107-109^\circ$ (pentane); $[\alpha]_D = +3.0^\circ$ (c = 0.9); $R_f = 0.5$; IR (CS_2): 3620 cm^{-1} ; RMN: 2.88 (s, 1H: H_2); 0.85 (s, 12H: Me-13 + Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Alcool 20a (40%): F = $107-109^\circ$ (pentane); $[\alpha]_D = +18.6^\circ$ (c = 0.6); $R_f = 0.2$; IR (CS_2): 3620 cm^{-1} ; RMN: 3.65 (t, J = 6 Hz, 1H: H_{12}); 2.78 (s, 1H: OH); 0.99 (s), 0.93 (s), 0.82 (s), 0.825 (d,

J = 6 Hz) (un ensemble de 12H: Me-13 + Me-14 + Me-15 + Me-16); RMN (Varian XL-100, CDCl_3 en présence de Eu (POD)₃ (voir partie théorique); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Alcool 21a (10%): F = $123-125^\circ$ (éther); $[\alpha]_D = +4.7^\circ$ (c = 0.6); $R_f = 0.3$; IR (CS_2): 3620 cm^{-1} ; RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): 5.05 (s, 1H: OH); 1.40 (s, 3H: Me-13); 0.92 (s, 3H: Me-14); 0.90 (s, 3H: Me-15); 0.85 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); RMN (CCl_4): 1.15 (s, 3H: Me-13); 0.87 (s, 3H: Me-14); 0.85 (s, 3H: Me-15); 0.80 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Oléfine 22 (5%): Huile; $R_f = 1$; IR (film): 3030, 850 cm^{-1} ; RMN: 5.19 (s élargi, largeur mi-hauteur = 3 Hz, 1H: H_α); 1.60 (s, 3H: Me-13); 0.95 et 0.92 (2s, 9H: Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ (C, H).

Oléfine 23 (5%): Huile; $R_f = 1$; IR (film): 3040, 785-790 cm^{-1} ; RMN: 5.12 (s élargi, largeur mi-hauteur = 6 Hz, 1H: H_α); 1.24 (s, 3H: Me-13); 1.00 (d, J = 6 Hz, 3H: Me-16); 0.85 (s, 6H: Me-14 + Me-15); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ (C, H).

Cétone 19a

On dissout 150 mg de l'alcool 19a dans 25 ml d'acétone purifiée. La solution est refroidie à 0°C et on ajoute, en agitant 1 ml de réactif de Jones. On laisse l'agitation pendant 30 min. La solution est ensuite versée dans l'eau et extraite à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium. On évapore le solvant et on obtient la cétone 19a d'une façon quantitative. F = $42-43^\circ$ (pentane); $[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 0.4); $\Delta\epsilon = -0.16$ ($\lambda_{\text{max}} = 305 \text{ nm}$); IR (film): 1745 cm^{-1} ; RMN: 1.10 (s, 3H: Me-13); 0.90 et 0.85 (2s, 9H: Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Cétone 20a

Oxydation des alcools 20a ou 20b par le réactif de Jones comme ci-dessus. On obtient la cétone 20a d'une façon quantitative. Huile; $[\alpha]_D = -27^\circ$ (c = 0.7); $\Delta\epsilon = +0.50$ ($\lambda_{\text{max}} = 309 \text{ nm}$); IR (film): 1745, 1410 cm^{-1} ; RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): 1.00 (s, 3H: Me-13); 0.90 et 0.85 (2s, 9H: Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$ (C, H).

Oléfine 17d

On dissout 300 mg de la cétone 17a dans 20 ml de DMSO sec, on ajoute la solution obtenue au réactif de Wittig, préparé à partir de 3 g de bromure de triphénylméthylphosphonium dissous dans 40 ml de DMSO sec et 300 mg de NaH en dispersion de 50% dans l'huile de vaseline; on maintient en agitation sous azote à température ambiante pendant 24 h. Le mélange est versé dans 100 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . On extrait à l'éther, lave avec une solution de NaCl, ensuite à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore le solvant. Rendement quantitatif. Huile; IR (film): 3080, 1660, 880 cm^{-1} ; RMN: 4.53 et 4.40 (2s, 2H: 2H oléfiniques); 0.95 et 0.83 (2s, 9H: Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}$ (C, H).

Epoxydes 24 et 25

On dissout 200 mg de l'oléfine 21a dans 20 ml de CHCl_3 , refroidie à 0° , on ajoute 600 mg d'acide m-chloroperoxybenzoïque. La réaction dure 1 h environ. Le mélange réactionnel est alors lavé successivement par une solution diluée de HCl et une solution saturée de NaHCO_3 . On sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On obtient une huile, mélange des deux époxydes. Rendement quantitatif. Séparation par CCM (gel de silice avec 8% de AgNO_3 , pentane-éther 9.7/0.3).

Epoxyde 24 (80%): F = $68-70^\circ$ (éther); RMN: 2.58 et 2.62 (système AB, $J_{AB} = 4 \text{ Hz}$, 2H: 2H₁₁); 0.97 (s, 3H) et 0.87 (s, 6H) (Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Epoxyde 25 (20%): Huile; RMN: 2.70 et 2.40 (système AB, $J_{AB} = 4 \text{ Hz}$, 2H: 2H₁₁); 0.96 (s); 0.88 (s); 0.80 (d, J = 6 Hz) (un ensemble de 9H: Me-14 + Me-15 + Me-16); Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Ouverture des époxydes 24 et 25

Même procédé que la réduction de la cétone 17a par LiAlH_4 . On obtient les alcools 21a et 21b à partir de 24 et 25 respectivement.

Alcool 21b à partir de la cétone 17a

Même procédé que la préparation des alcools tertiaires 18a et 18b avec CH_3MgI ou CH_3Li . On obtient uniquement l'alcool 21b. Huile; $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ ($c = 0.3$); IR (film): 3630, 3470 cm^{-1} ; RMN ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 5.25 (massif, 1H: OH); 1.26 (s, 3H: Me-13); 1.00 (s, 3H: Me-15); 0.95 (s, 3H: Me-14); 0.85 (d, $J = 6$ Hz, 3H: Me-16). Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Formolyse des alcools 21a et 21b

Même procédé que celles des alcools 18a et 18b. Séparation des produits obtenus, après réduction par LiAlH_4 , par CCM (gel de silice, pentane-éther 8/2, 2 éluions successives). Avec 21a la réaction dure 2 h environ et on obtient les composés suivants: l'alcool 20b ($R_f = 0.38$; 50%); l'alcool 21a ($R_f = 0.30$; 10%), l'alcool 21b ($R_f = 0.57$; 20%) et l'oléfine 23 ($R_f = 1$; 20%). Avec 21b la réaction dure 1 semaine; on obtient les mêmes composés mais les pourcentages sont différents: l'alcool 20b (20%), l'alcool 21a (10%), l'alcool 21b (30%) et l'oléfine 23 (40%).

Alcool 20b

Obtenu par formolyse des alcools 21a et 21b puis réduction par LiAlH_4 (voir ci-dessus). $F = 84-88^\circ$ (éther); $[\alpha]_D^{20} = +11.9^\circ$ ($c = 0.5$); IR (film): 3600 cm^{-1} ; RMN: 3.76 (signal complexe, largeur mi-hauteur = 6 Hz, 1H: H_{12}); 0.95 et 0.80 (2s, 12H: Me-13 + Me-14 + Me-15 + Me-16); RMN (Varian XL-100, CDCl_3), en présence de $\text{Eu}(\text{POD})_3$: voir partie théorique; Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$ (C, H).

Remerciements—Nous remercions le C.N.R.S. pour son aide matérielle et Messieurs Siew Kuong Kan et Patrick Gonor

(Bâtiment de l'Electronique, Université Paris XI, Centre d'Orsay) pour les spectres de RMN ^1H à 240 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Do Khac Manh Duc, M. Fetizon et J. P. Flament, *J.C.S. Chem. Comm.* 886 (1972); *Tetrahedron* 31, 1897 (1975).
- ²Do Khac Manh Duc, M. Fetizon et S. Lazare, *J.C.S. Chem. Comm.* 282 (1975).
- ³P. Barbier, *Compt. Rend. Acad. Sci.* 127, 870 (1898).
- ⁴A. Fredga, *Tetrahedron* 8, 126 (1960); ⁵J. Wolinsky et M. A. Tyrrel, *Chem. Ind.* 1104 (1960); ⁶Y. L. Chow, *Acta Chem. Scand.* 16, 205 (1962); *Tetrahedron Letters* 1337 (1964).
- ⁷G. R. Lenz, *Tetrahedron* 28, 2195 (1972).
- ⁸N. P. Peet, R. L. Cargill et D. F. Bushey, *J. Org. Chem.* 38, 1218 (1973).
- ⁹R. L. Cargill, T. E. Jackson, N. P. Peet et D. M. Pont, *Acc. Chem. Res.* 7, 106 (1974).
- ¹⁰J. M. Lefour, O. Eisenstein et J. Klein, publication en cours.
- ¹¹N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3893 (1973).
- ¹²Do Khac Manh Duc, J. P. Flament et J. C. Beloeil, publication en cours.
- ¹³G. S. Ricca, B. Rindone et C. Scolastico, *Gazz. Chim. Ital.* 99, 1284 (1969).
- ¹⁴P. V. Demarco et L. A. Spangle, *J. Org. Chem.* 34, 3205 (1969); ¹⁵R. G. Wilson, D. E. A. Rivett et D. H. Williams, *Chem. Ind.* 109 (1969); ¹⁶J. K. M. Saunders et D. H. Williams, *Chem. Comm.* 422 (1970).
- ¹⁷V. J. Traynelis, W. L. Hergenrother, J. A. Valicenti, *J. Org. Chem.* 27, 2377 (1962); ¹⁸V. J. Traynelis, W. L. Hergenrother, J. A. Valicenti et H. T. Hanson, *J. Org. Chem.* 29, 123 (1964).
- ¹⁹F. Lefevre et M. L. Martia, *Org. Magn. Resonance* 4, 737 (1972).