

## Epoxyesters *p*-menthaniques et pinaniques en milieu basique – Parfum de noix de coco

par Marie-Josèphe Bourgeois et Evelyne Montaudon\*

Laboratoire de Chimie des Substances Végétales (LCSV), Institut du Pin, Université Bordeaux 1,  
351, Cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex

(Tél.: 05 56 84 62 55; Fax: 05 56 84 64 22; e-mail: e.montaudon@ipin.u-bordeaux.fr)

### Base-Induced Reactions of *p*-Menthane- and Pinane-Derived Epoxyesters – Coconut Fragrance

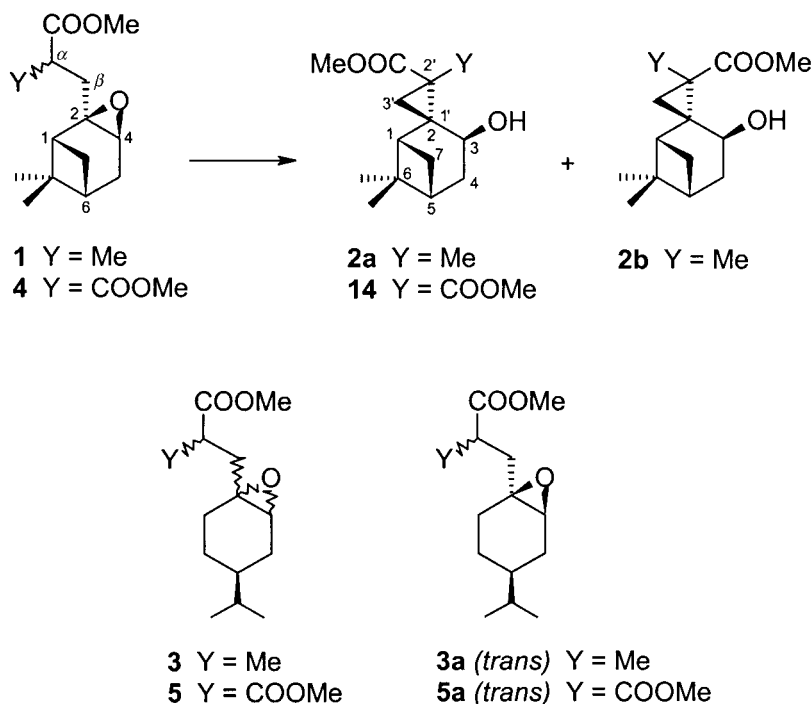
The base-induced isomerization of *p*-menthane- and pinane-derived epoxy esters was studied. The reaction is dependent on the structure of the terpene compound, the nature of the base, and experimental conditions. Among all the new synthesized compounds, one, **6a**, emits a very strong fragrance of coconut. In the structure of this tricyclic lactone, the presence of a methyl substituent is essential.

**1. Introduction.** – Il est connu que les époxydes s'isomérisent aisément en alcools allyliques sous l'influence des bases [1–3]. La série terpénique n'échappe pas à la règle puisque le 2,3-époxy-pinane conduit au *trans*-pinocarvéol, sous l'influence du di-éthylamide de lithium [4] ou de l'isopropoxyde d'aluminium [5], et le 2,3-époxy-carvomenthène au *cis-p*-menth-1(7)-én-2-ol sous l'influence du *tert*-butoxyde de potassium [6] ou de l'alumine [7]. Nous avons récemment décrit le comportement de 2,3-époxy-pinanes fonctionnels en milieu basique [8]. Nous avons en particulier montré que sous l'influence d'un dialkylamide de lithium, le ( $\alpha R,1R,2R,4S,6R$ )/( $\alpha S,1R,2R,4S,6R$ )- $\alpha,7,7$ -triméthyl-3-oxatricyclo [4.1.1.0<sup>2,4</sup>]octane-2-propanoate de méthyle (**1**) s'isomérise en deux hydroxyesters spiraniques diastéréoisomères, **2a** et **2b**, avec un rendement de 58 et 5% respectivement (*Schéma 1*).

Compte tenu de la grande facilité d'accès à ces structures pourtant fortement contraintes, mais aussi de la différence importante entre les proportions relatives des deux isomères, nous avons pensé simplifier la réaction en nous intéressant à un modèle voisin possédant davantage de degrés de liberté, à savoir le 4-isopropyl- $\alpha$ -méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-1-propanoate de méthyle (**3**). Les époxyesters **1** et **3** réagissant différemment vis-à-vis de la base choisie, d'autres réactifs ont alors été testés. Dans certaines conditions, l'un des produits formés exhale une très forte odeur de noix de coco. Divers essais ont été réalisés en vue d'améliorer le rendement en ce composé particulier et de synthétiser des composés analogues susceptibles de présenter les mêmes propriétés. Les époxyesters **1** et **3–5** ont été testés. Les résultats de cette étude font l'objet de la présente publication.

**2. Résultats.** – 2.1. *Isomérisation du (4S)-4-isopropyl- $\alpha$ -méthyl-7-oxobicyclo[4.1.0]-heptane-1-propanoate de méthyle 3 et/ou 3a.* Action d'un dialkylamide de lithium. L'époxyester *p*-menthanique *trans* **3a** [9] ne présente pas la même réactivité que son analogue tricyclique **1**: il est inerte vis-à-vis de 2,5 équiv. de cyclohexyl (isopropyl)-

Schéma 1



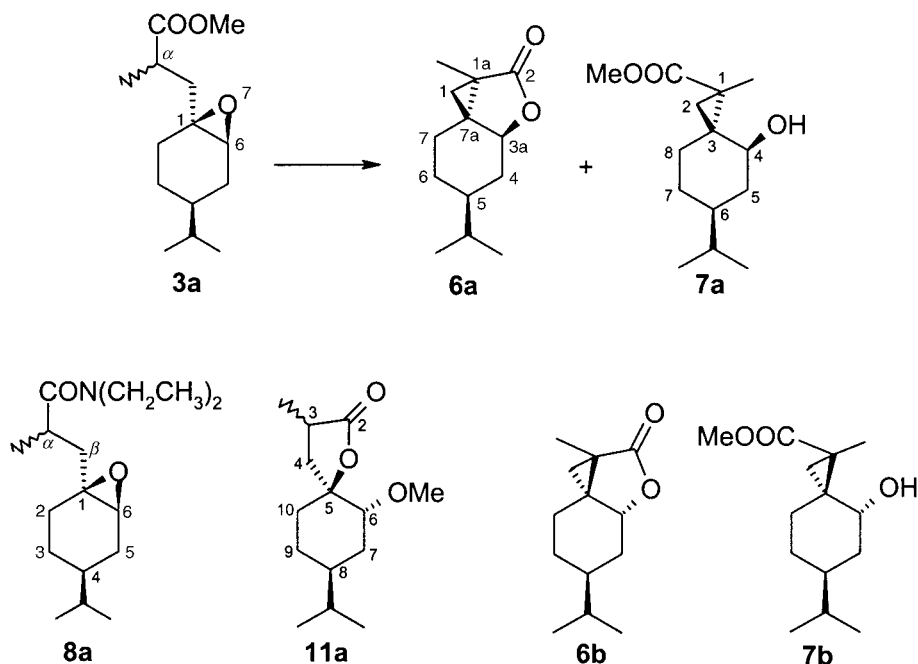
amidure de lithium dans l'Et<sub>2</sub>O à 0°, conditions optimales définies pour **1** [8]. Toute modification de paramètre réactionnel – nombre d'équiv. (de 1 à 2,5), solvant (Et<sub>2</sub>O, THF), température (–15°, 0°, temp. ambiante, reflux du solvant) – donne le même résultat ou un mélange complexe et inexploitable. Seule l'utilisation du diéthylamidure de lithium au reflux de l'Et<sub>2</sub>O permet d'isoler la lactone tricyclique **6a** (10%), l'hydroxyester spiranique **7a** (10%), et l'époxyamide **8a** (20%) (Schéma 2).

Il apparaît que l'amidure réagit à la fois en tant que nucléophile au niveau de la fonction ester (→ **8a**) et en tant que base au niveau de l'atome de H en α de cette fonction (→ **6a** + **7a**). Le carbanion formé dans ce dernier cas provoque une cyclopropanation par ouverture du cycle oxirane selon une S<sub>N</sub>i [10][11], comme à partir de l'époxyester **1**. L'un des alcoxyesters diastéréoisomères donne l'hydroxyester **7a**, l'autre la lactone tricyclique **6a** qui n'est pas observée dans le cas de **1**, probablement en raison de la faible proportion de l'analogue correspondant précurseur de **2b** (2%).

La lactone **6a** dégage une puissante et entêtante odeur de noix de coco. Cette caractéristique ainsi que la dualité des sites d'attaque nous ont incitées à poursuivre nos travaux avec des réactifs différents.

*Action de l'isopropoxyde d'aluminium.* L'époxyester *trans* **3a** est chauffé au reflux du toluène en présence d'un équiv. d'isopropoxyde d'aluminium, autre réactif utilisé dans la littérature [5]. La réaction suit un cours tout à fait différent, puisque la lactone spiranique **9** est isolée avec un rendement de 50% (Schéma 3).

Schéma 2



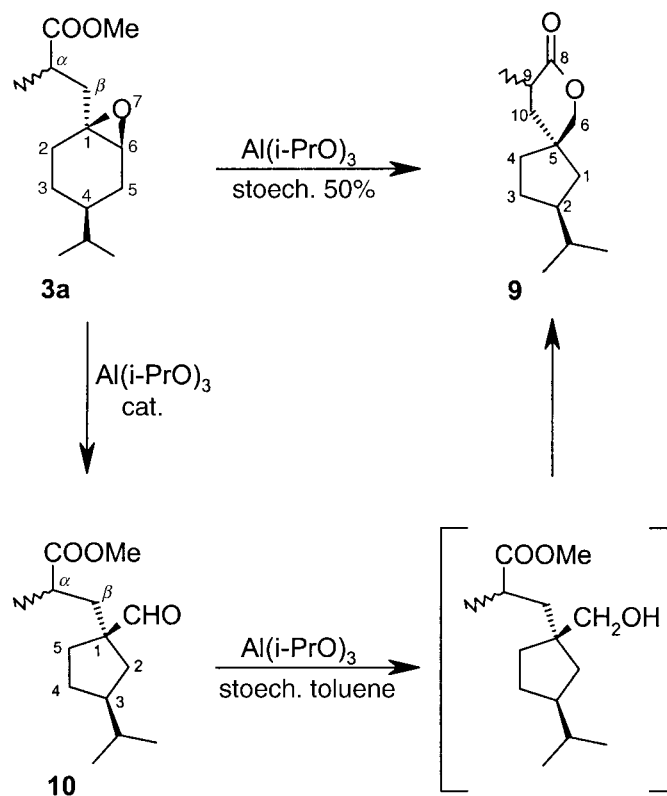
Nous avons démontré que **9** est formé par l'intermédiaire du formylester **10**. En effet, **10** est obtenu (60%) lorsque l'époxyester **3a** est soumis à l'action catalytique de l'isopropoxyde d'aluminium: le réactif agit alors en tant qu'acide de Lewis et isomérisé l'époxyde en aldéhyde **10** avec régression de cycle [7][12] (les autres produits de transposition susceptibles de se former ne sont pas observés). Le traitement de **10** dans les conditions initiales conduit à **9** par réduction de Meerwein-Ponndorf suivie de lactonisation. La configuration de l'atome de C spiranique de **9** est prédéterminée, la migration du C(5) du cycle sur le C(1) de **3a** s'effectuant simultanément avec la rupture de la liaison C(1)–O(7) de l'époxyde selon une  $S_Ni$ .

*Action du tert-butoxyde de potassium.* Le 2,3-époxy-carvométhène a été isomérisé sous l'action de 6 équiv. de tert-butoxyde de potassium dans des solvants variés (DMSO, DMF, pyridine) [6]. Différents essais pratiqués sur l'époxyester **3a** montrent que c'est en opérant avec 1 équiv. de réactif dans la pyridine au reflux durant 1 h que les résultats sont les plus intéressants. On isole la lactone tricyclique **6a** (25%), l'hydroxyester **7a** (15%), et la méthoxylactone **11a** sous ses deux formes diastéréoisomères (5%) (Schéma 2). La formation de **6a** et **7a** a déjà été expliquée; la méthoxylactone **11a** pourrait provenir de l'ouverture de l'époxyde par attaque sur le C(6) du cycle d'un groupe méthoxy – généré lors des différentes lactonisations – suivie d'une lactonisation.

Une réaction identique réalisée à partir de l'époxyester **3** (mélange *cis/trans*<sup>1)</sup> **3b/3a** environ 47:53 [9] montre que les deux isomères se transforment de manière analogue:

<sup>1)</sup> Les stéréodescripteurs *cis/trans* désignent la position relative des substituants *i*-Pr et CH<sub>2</sub>(β) du bicycle.

Schéma 3



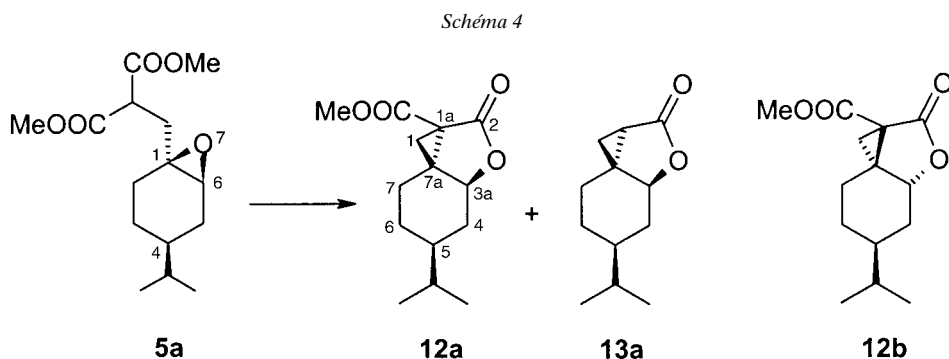
il se forme les deux lactones tricycliques **6b** et **6a** en proportions identiques, de même que les deux hydroxyesters **7b** et **7a** (Schéma 2). Les diastéréoisomères **6b** et **6a** ne sont pas séparables.

A l'issue de cette étude, il apparaît que: *a*) Si les propriétés olfactives de la lactone tricyclique **6a** sont avérées, il n'est pas possible de se prononcer sur celles de **6b**, celle-ci n'ayant jamais été obtenue exempte de son isomère. *b*) Il paraît plus intéressant d'opérer à partir de l'époxyester *trans* **3a** pur – très aisément accessible [9] – que du mélange diastéréoisomère. *c*) Le rendement en **6a** reste limité. Il sera toujours concurrencé par la formation de l'hydroxyester **7a** dans des proportions voisines; il ne pourrait être augmenté que par la suppression des réactions concurrentes.

2.2. *Isomérisation du*  $\{[(4S)\text{-}4\text{-isopropyl-7-oxabicyclo}[4.1.0]\text{hept-1-yl]methyl\}malonate\text{ de diméthyle}$  (**5** et/ou **5a**). S'il ne paraît pas possible d'éliminer les réactions parasites, on peut envisager d'augmenter le rendement en lactone tricyclique en utilisant un époxyester possédant une autre fonction carboxylate à la place du groupe méthyle en  $\alpha$  du propanoate, à savoir l'époxydiester **5**. Selon le mécanisme proposé dans le Schéma 2, les alcoxyesters initialement formés pourraient alors tous subir la lactonisation.

L'époxydiester **5a** [9] soumis à l'action du *tert*-butoxyde de potassium dans les conditions précédentes conduit effectivement à la lactone ester tricyclique recherchée

**12a** (23%), accompagnée de la lactone tricyclique décarboxylée **13a** (30%) (*Schéma 4*); on n'isole pas l'hydroxyester précurseur. Un chauffage prolongé en vue d'améliorer le rendement de cette transformation n'augmente pas la proportion de **13a**, mais entraîne une dégradation importante du mélange réactionnel. Par contre, la décarboxylation peut être évitée en opérant à 90° durant 30 min.



Une réaction effectuée dans ces dernières conditions à partir de l'époxydiester **5** (mélange *cis/trans* **5b/5a** environ 42:58) [9] conduit au mélange des deux lactones esters tricycliques isomères **12b** et **12a**, dans les proportions correspondantes, inséparables par chromatographie.

Les lactones **12a** et **13a** manifestent des propriétés olfactives moins intéressantes que **6a**: elles exhalent également une odeur de noix de coco, mais beaucoup moins prononcée.

2.3. *Isomérisation du ( $\alpha$ R,1R,2R,4S,6R)/( $\alpha$ S,1R,2R,4S,6R)- $\alpha$ ,7,7-triméthyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0<sup>2,4</sup>]octane-2-propanoate de méthyle (**1**)*. Le *tert*-butoxyde de potassium s'étant révélé un réactif intéressant dans le cas des époxyesters **3** et **5**, il a été testé sur l'époxyester **1** [13]. Deux équiv. de réactif dans le DMF à 110° permettent d'obtenir l'hydroxyester **2b** (22%), exempt de son isomère **2a** (*Schéma 1*); **2b** était formé très minoritairement en présence d'une amidure de lithium [8]. La structure du carbonion issue de l'attaque de la base est donc très sensible à la nature de cette dernière. Quoi qu'il en soit, l'hydroxyester formé – cette fois-ci en quantité non négligeable – ne semble pas pouvoir conduire à la lactone tétracyclique recherchée, correspondant à **6a**, à cause d'une géométrie apparemment défavorable.

2.4. *Isomérisation du {(1R,2R,4S,6R)-7,7-diméthyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0<sup>2,4</sup>]oct-2-yl)méthyl}malonate de diméthyle (**4**)*. En présence de *tert*-butoxyde de potassium, l'époxyester **4** [13] donne l'hydroxymalonate spiranique **14**, analogue de **2** (*Schéma 1*). Le meilleur rendement est obtenu avec 2 équiv. de réactif dans le DMSO à 110°: 58% (30% dans le DMF). Il n'est toujours pas possible d'isoler un composé correspondant à la lactone tricyclique **6a** (*cf. Sect. 2.3*). Le précurseur de cette lactone étant très abondant, il faut admettre que le composé recherché ne peut pas se former, probablement pour des raisons de contrainte stérique.

**3. Conclusion.** – Lors de l'étude de l'isomérisation d'époxyesters terpéniques en milieu basique, nous avons pu observer que la réaction est très dépendante de la nature

du réactif, des conditions expérimentales et de la structure de l'époxyester initial: la modification de l'un de ces paramètres entraîne des variations très importantes de l'évolution de la réaction. Dans certains cas, le caractère nucléophile du réactif concurrence son caractère basique puisque l'attaque directe de la fonction ester peut être observée. La réaction la plus générale reste cependant l'arrachement de l'atome de H le plus labile, en  $\alpha$  de la fonction ester.

Tous les composés que nous avons synthétisés au cours de ce travail sont originaux. L'un d'entre eux présente un intérêt particulier puisqu'il exhale une très forte et entêtante odeur de noix de coco. Tous nos efforts pour améliorer son rendement sont restés vains: nous n'avons pas pu nous affranchir des réactions secondaires. La synthèse de composés analogues susceptibles de présenter les mêmes propriétés olfactives a été tentée. Si la modification du squelette terpénique n'a pas abouti (probablement pour des raisons de forte contrainte stérique), le remplacement du substituant méthyle par un groupe carboxylate de méthyle ou un atome de H a été couronné de succès, mais les composés correspondants ont des propriétés olfactives moins marquées.

### Partie expérimentale

1. *Généralités.* CLS = chromatographie liquide-solide sur colonne. Spectres de RMN- $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ : appareillage Bruker AC250, à 250 MHz pour  $^1\text{H}$  (400 dans le cas de certains mélanges) et à 62,9 MHz pour  $^{13}\text{C}$ , sol. de  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  en ppm par rapport au  $\text{SiMe}_4$  (=0 ppm) pour référence interne,  $J$  en Hz; multiplicités des  $^{13}\text{C}$  par la séquence DEPT-135, attributions par des expériences 2D (COSY- $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  et  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) si nécessaire. Spectres de masse: appareillage Fisons Autospec-EQ, soit en impact électronique (SM-IE, 70 eV;  $m/z$  (int. rel. en %)), soit en ionisation chimique (SM-IC,  $\text{NH}_3$ ); détermination des masses moléculaires précises par haute résolution en IE.

2. *Matières premières.* La synthèse de époxyesters est déjà décrite: le ( $\alpha R, 1R, 2R, 4S, 6R$ )/( $\alpha S, 1R, 2R, 4S, 6R$ )- $\alpha, 7, 7$ -triméthyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0 $^{2,4}$ ]octane-2-propanoate de méthyle (**1**) et le [(1*R*, 2*R*, 4*S*, 6*R*)-7,7-diméthyl-3-oxatricyclo[4.1.1.0 $^{2,4}$ ]oct-2-yl]méthyl]malonate de diméthyle (**4**) dans [13], et le (4*S*)-4-isopropyl- $\alpha$ -méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-1-propanoate de méthyle (**3**), le (1*S*, 4*S*, 6*S*)-4-isopropyl- $\alpha$ -méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-1-propanoate de méthyle (**3a**), le [(4*S*)-4-isopropyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]méthyl]malonate de diméthyle (**5**), et le [(1*S*, 4*S*, 6*S*)-4-isopropyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]méthyl]malonate de diméthyle (**5a**) dans [9].

3. *Réactivité en milieu basique.* 3.1. *Action du diéthylamidure de lithium.* A l'abri de l'humidité, sous Ar et agitation et à 0°, 5 mmol de BuLi sont additionnées à 5 mmol de  $\text{Et}_2\text{NH}$  dans 5 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . Après 15 min, on porte au reflux du  $\text{Et}_2\text{O}$ , et 2 mmol d'époxyester dans 5 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anh. sont ajoutées au mélange. La sol. est chauffée à reflux sous agitation durant 2 h. Après hydrolyse avec une sol. de HCl à 10%, la phase org. est extraite, lavée, séchée et évaporée. Les différents constituants du mélange sont fractionnés par CLS ( $\text{SiO}_2$ ).

3.2. *Action du isopropoxyde d'aluminium.* *Conditions stoechiométriques:* A une suspension de 2 mmol d'isopropoxyde d'aluminium dans 4 ml de toluène agitée et sous Ar, sont additionnées 2 mmol d'époxyester. Après chauffage à reflux durant 2 h, le mélange est lavé avec une sol. de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  à 5% et à l'eau. Après séchage et évaporation, le composé formé est purifié par CLS ( $\text{SiO}_2$ ).

*Conditions catalytiques:* Même protocole avec 0.04 mmol d'isopropoxyde d'aluminium seulement.

3.3. *Action du tert-butoxyde de potassium.* *Epoxyester 3a, 3, 5a et 5:* Une sol. de 5 mmol d'époxyester **3a**, **3**, **5a** et **5** ou **5a** et 5 mmol de  $\text{tBuOK}$  dans 12,5 ml de pyridine, maintenue à l'abri de l'humidité sous Ar, est chauffée à reflux durant 1 h (un essai particulier à partir de **5a** et **5** est effectué à 90° durant 30 min). Le mélange réactionnel est acidifié avec une sol. de HCl à 10% et extrait au  $\text{Et}_2\text{O}$ , et la phase org. lavée au  $\text{H}_2\text{O}$  jusqu'à neutralité, puis séchée et évaporée. Les différents constituants du mélange sont fractionnés par CLS ( $\text{SiO}_2$ ).

*Epoxyesters 1 et 4:* Une sol. de 5 mmol d'époxyester et 10 mmol de  $\text{tBuOK}$  dans 15 ml de DMSO ou DMF, maintenue à l'abri de l'humidité sous Ar, est chauffée à 110° durant 1 h. Le mélange réactionnel est noyé dans le  $\text{H}_2\text{O}$ , puis extrait au  $\text{Et}_2\text{O}$ . La suite des opérations est la même que précédemment.

4. *Produits de réaction*. 4.1. (1*R*,2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-6,6-diméthylspiro[bicyclo[3.1.1]heptane-2,1'-cyclopropane]-2'-méthyl-2'-carboxylate de méthyle (**2**). *Isomère* (1*R*,2*R*,2'*R*,3*S*) **2a**: Non décrit dans [8]. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 88:12). RMN-<sup>1</sup>H<sup>2</sup>: 3,67 (m, H-C(3)); 3,65 (s, MeO); 2,38 (*tdd*, *J*(4*exo*,4*endo*) = 14,3, *J*(4*exo*,5) = *J*(4*exo*,7*syn*) = 2,5, *J*(4*exo*,3) = 9,4, H<sub>exo</sub>-C(4)); 2,30 (*tdd*, *J*(7*syn*,*Tanti*) = 9,8, *J*(7*syn*,1) = *J*(7*syn*,5) = 5,8, *J*(7*syn*,4*exo*) = 2,5, H<sub>syn</sub>-C(7)); 1,92 (*tdd*, *J*(5,1) = *J*(5,7*syn*) = 5,8, *J*(5,4*endo*) = 3,2, *J*(5,4*exo*) = 2,5, H-C(5)); 1,77 (*td*, *J*(4*endo*,4*exo*) = 14,3, *J*(4*endo*,5) = *J*(4*endo*,3) = 3,2, H<sub>endo</sub>-C(4)); 1,69 (*d*, *J*(3',3') = 5,2, 1 H-C(3')); 1,56 (*t*, *J*(1,5) = *J*(1,7*syn*) = 5,8, H-C(1)); 1,39 (*d*, *J*(7*anti*,7*syn*) = 9,8, H<sub>anti</sub>-C(7)); 1,17 (s, Me-C(2')); 1,14 (s, Me<sub>endo</sub>-C(6)); 0,80 (s, Me<sub>exo</sub>-C(6)); 0,50 (*d*, *J*(3',3') = 5,2, 1 H-C(3')). RMN-<sup>13</sup>C<sup>2</sup>: 175,8 (COOMe); 64,6 (C(3)); 52,2 (MeO); 48,2 (C(1)); 43,9 (C(2)); 40,6 (C(5)); 38,3 (C(6)); 36,3 (C(4)); 31,5 (C(2)); 29,3 (C(7)); 26,1 (Me<sub>endo</sub>-C(6)); 24,3 (C(3')); 22,1 (Me<sub>exo</sub>-C(6)); 16,1 (Me-C(2')). SM-IE: 238 (12, M<sup>+</sup>), 220 (47), 161 (32), 145 (30), 109 (83), 105 (49), 94 (30), 91 (32), 57 (32), 43 (30), 41 (100). SM-HR: 238,15673 (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; calc. 238,15689).

*Isomère* (1*R*,2*R*,2'*S*,3*S*) **2b**: Non décrit dans [8]. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 88:12). RMN-<sup>1</sup>H<sup>2</sup>: 3,90 (*dd*, *J*(3,4*exo*) = 8,6, *J*(3,4*endo*) = 1,8, H-C(3)); 3,55 (s, MeO); 2,51 (*tdd*, *J*(4*exo*,4*endo*) = 14,3, *J*(4*exo*,5) = *J*(4*exo*,7*syn*) = 2,1, *J*(4*exo*,3) = 8,6, H<sub>exo</sub>-C(4)); 2,30 (*tdd*, *J*(7*syn*,*Tanti*) = 10,1, *J*(7*syn*,1) = *J*(7*syn*,5) = 6,0, *J*(7*syn*,4*exo*) = 2,3, H<sub>syn</sub>-C(7)); 1,92 (*m*, H-C(5)); 1,84 (*t*, *J*(1,5) = *J*(1,7*syn*) = 6,0, H-C(1)); 1,81 (*ddd*, *J*(4*endo*,4*exo*) = 14,3, *J*(4*endo*,5) = 3,7, *J*(4*endo*,3) = 2,1, H<sub>endo</sub>-C(4)); 1,36 (*d*, *J*(7*anti*,7*syn*) = 10,1, H<sub>anti</sub>-C(7)); 1,29 (s, Me-C(2')); 1,18 (*d*, *J*(3',3') = 4,9, 1 H-C(3')); 1,08 (s, Me<sub>endo</sub>-C(6)); 0,94 (*d*, *J*(3',3') = 4,9, 1 H-C(3')); 0,64 (s, Me<sub>exo</sub>-C(6)). RMN-<sup>13</sup>C<sup>2</sup>: 174,8 (COOMe); 62,9 (C(3)); 51,7 (MeO); 46,5 (C(1)); 41,4 (C(2)); 40,3 (C(5)); 38,6 (C(4)); 38,2 (C(6)); 29,9 (C(2)); 28,9 (C(7)); 26,1 (Me<sub>endo</sub>-C(6)); 22,0 (Me<sub>exo</sub>-C(6)); 21,8 (C(3')); 16,9 (Me-C(2')). SM-IE: 238 (1, M<sup>+</sup>), 161 (30), 145 (59), 135 (41), 121 (31), 119 (34), 117 (33), 107 (32), 105 (100), 95 (66), 94 (36), 93 (28), 91 (66), 79 (38), 78 (30), 77 (35), 69 (43), 43 (45), 41 (92).

4.2. (5*S*)-Hexahydro-5-isopropyl-1a-méthyl-2H,5H-cyclopropa[*c*]benzofuran-2-one (**6**). *Isomère cis* (1*aR*,3*aS*,5*S*,7*aS*) **6a**: A partir de **3a**. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 95:5). [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = 36 (c = 0,022, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 4,08 (*dd*, *J* = 11,0, 3,7, H-C(3a)); 2,1–2,0 (*m*, 1 H-C(4)); 1,9–1,75 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(7)); 1,65–1,45 (*m*, 1 H-C(7), Me<sub>2</sub>CH); 1,4–1,2 (*m*, H-C(5), 1 H-C(6)); 1,30 (s, Me-C(1a)); 1,23 (*d*, *J*(3a,4) = 11,0, 1 H-C(4)); 0,9 (*d*, *J* = 4,0, 1 H-C(1)); 0,88, 0,87 (*2d*, *J* = 6,8, Me<sub>2</sub>CH); 0,55 (*d*, *J* = 4,0, 1 H-C(1)). RMN-<sup>13</sup>C: 179,21 (C(2)); 80,76 (C(3a)); 42,7 (C(5)); 36,6 (C(1a)); 32,4 (Me<sub>2</sub>CH); 31,15 (C(4)); 28,9 (C(7)); 28,2 (C(7a)); 27,2 (C(6)); 21,50 (C(1)); 20,0, 19,6 (Me<sub>2</sub>CH); 10,42 (Me-C(1a)). SM-IE: 208 (2, M<sup>+</sup>), 180 (84), 138 (26), 137 (38), 122 (38), 109 (32), 96 (56), 95 (87), 81 (29), 79 (30), 69 (91), 67 (37), 55 (25), 43 (39), 41 (100). SM-HR: 208,1455 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>; calc. 208,1463).

*Isomère trans* (1*aS*,3*aR*,5*S*,7*aR*) **6b**: Obtenu en mélange avec **6a** (**6b/6a** 47:53) à partir de **3**, par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 95:5). [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = –37 (c = 0,030, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 4,22 (*dd*, *J* = 11,6 et 3,7, H-C(3a)); 2,25–2,15 (*m*, 1 H-C(4)); 2,0–1,87 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(7)); 1,75–1,2 (*m*, autres H); 1,29 (s, Me-C(1a)); 0,92 (*d*, *J* = 4,0, 1 H-C(1)); 0,922, 0,906 (*2d*, *J* = 6,4, Me<sub>2</sub>CH); 0,56 (*d*, *J* = 4,0, 1 H-C(1)). RMN-<sup>13</sup>C: 179,26 (C(2)); 77,12 (C(3a)); 41,3 (C(5)); 36,5 (C(1a)); 29,8 (C(4)); 28,2 (C(7a)); 27,3 (C(7)); 27,0 (Me<sub>2</sub>CH); 24,2 (C(6)); 21,85 (Me<sub>2</sub>CH); 21,46 (C(1)); 21,05 (Me<sub>2</sub>CH); 10,36 (Me-C(1a)). SM-IE: 208 (1, M<sup>+</sup>), 180 (89), 138 (20), 137 (35), 123 (22), 122 (43), 109 (28), 96 (39), 95 (96), 81 (32), 79 (30), 69 (85), 67 (36), 55 (24), 43 (41), 41 (100).

4.3. (6*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1-méthylspiro[2.5]octane-1-carboxylate de méthyle (**7**). *Isomère cis* (1*S*,3*S*,4*S*,6*S*) **7a**: A partir de **3a** ou de **3**. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 85:15). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +49 (c = 0,021, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 3,86 (*dd*, *J* = 9,7, 4,6, H-C(4)); 3,65 (s, MeO); 2,0–1,8 (*m*, 1 H-C(5)); 1,50 (s, Me-C(1)); 1,5–0,9 (*m*, autres H); 1,15 (*d*, *J* = 4,6, 1 H-C(2)); 0,865 (*d*, *J* = 4,6, 1 H-C(2)); 0,86, 0,85 (*2d*, *J* = 6,7, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 175,0 (COO); 69,7 (C(4)); 51,7 (MeO); 42,2 (C(6)); 39,9 (C(5)); 33,9, 29,4 (C(1), C(3)); 31,9 (Me<sub>2</sub>CH); 29,3 (C(8)); 27,5 (C(7)); 19,8 (Me<sub>2</sub>CH); 17,9 (C(2)); 15,8 (Me-C(1)). SM-IE: 240 (3, M<sup>+</sup>), 222 (8), 140 (39), 122 (19), 97 (32), 91 (15), 82 (100), 79 (18), 70 (18), 69 (29), 67 (15), 55 (17), 43 (20), 41 (39). SM-HR: 222,1619 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; calc. 222,1620).

*Isomère trans* (1*R*,3*R*,4*R*,6*S*) **7b**: A partir de **3**. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 75:25). [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = –70 (c = 0,022, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 3,65 (s, MeO); 3,65–3,55 (*m*, H-C(4)); 2,1–1,1 (*m*, autres H); 1,32 (s, Me-C(1)); 1,29 (*d*, *J* = 4,9, 1 H-C(2)); 0,83, 0,82 (*2d*, *J* = 6,7 Me<sub>2</sub>CH); 0,62 (*d*, *J* = 4,9, 1 H-C(2)). RMN-

2) Les notations *exo/endo* et *syn/anti* sont utilisées pour indiquer la position des atomes de H par rapport au pont principal, respectivement par rapport à la branche la plus longue du cycle principal du bicyclo[3.1.1]heptane.

$^{13}\text{C}$ : 174,1 (COO); 70,8 (C(4)); 51,8 (MeO); 36,6 (C(6)); 35,5 (C(5)); 33,9, 29,1 (C(1), C(3)); 32,4 (Me<sub>2</sub>CH); 27,9 (C(8)); 25,1 (C(7)); 23,7 (C(2)); 19,8, 19,6 (Me<sub>2</sub>CH); 16,2 (Me–C(1)).

4.4. (1*S*,4*S*,6*S*)-*N,N*-Diéthyl-4-isopropyl- $\alpha$ -méthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-1-propanamide (**8a**). Mélange de deux isomères environ 68:32. Isolé par HPLC (éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 1:1). RMN-<sup>1</sup>H (1<sup>er</sup> isomère/2<sup>ème</sup> isomère): 3,5–3,1 (*m*, 2 MeCH<sub>2</sub>); 2,93/2,87 (*d*, *J* = 5,5, H–C(6)); 2,8–2,6 (*m*, H–C( $\alpha$ )); 2,15/2,22 (*dd*, *J*(3–3) = 14, *J*(3–2) = 8,8/7,4, H–C( $\beta$ )); 2,0–0,8 (*m*, autres H); 1,08/1,07 (*d*, *J* = 6,7, Me–C( $\alpha$ )); 1,06/1,06 et 1,17/1,16 (*tt*, *J* = 7,0, 2 MeCH<sub>2</sub>); 0,76/0,77 (*d*, *J* = 6,7, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 175,5 (CON); 59,4/59,5 (C(1)); 59,1, 58,2 (C(6)); 42,0 et 40,5/41,9 et 40,4 (2 MeCH<sub>2</sub>); 41,2/40,0 (C( $\beta$ )); 39,21/39,17 (C(4)); 32,19/Me<sub>2</sub>CH; 31,9/31,6 (C( $\alpha$ )); 29,0 ou 27,74/29,9 ou 27,69 (C(2) ou C(5)); 22,35/22,32 (C(3)); 19,6, 19,3 (Me<sub>2</sub>CH); 19,4/18,8 (Me–C( $\alpha$ )); 14,8 ou 12,9/14,2 ou 12,9 (2 MeCH<sub>2</sub>). SM-IC: 282 (MH<sup>+</sup>).

4.5. (2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-9-méthyl-7-oxaspiro[4.5]décane-8-one (**9**). Mélange des deux isomères environ 68:32. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub> éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 95:5). RMN-<sup>1</sup>H (1<sup>er</sup> isomère/2<sup>ème</sup> isomère): 4,0–3,8 (*m*, H–C(6)); 2,64–2,42 (*m*, H–C(9)); 1,96–1,64 (*m*, 1 H–C(1), 1 H–C(3), 1 H–C(10)); 1,6–1,2 (*m*, autres H); 1,16/1,14 (*d*, *J* = 7,0/6,7, Me–C(9)); 1,1–0,9 (*m*, 1 H–C(1)); 0,80 et 0,79/0,79 et 0,78 (*2d*, *J* = 6,4, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 175,2/174,7 (C(8)); 76,6/76,3 (C(6)); 46,8/46,0 (C(2)); 42,2/42,0 (C(10)); 41,7/41,3 (C(5)); 39,9/42,5 (C(1)); 34,7/36,0 (C(4)); 33,4/33,5 (Me<sub>2</sub>CH); 33,0/33,2 (C(9)); 29,2/29,0 (C(3)); 21,22, 21,16 (Me<sub>2</sub>CH); 16,8/16,6 (Me–C(9)). SM-IE: 210 (2, M<sup>+</sup>), 138 (82), 137 (27), 124 (20), 123 (90), 109 (69), 96 (20), 95 (32), 82 (81), 81 (100), 79 (26), 69 (48), 68 (27), 67 (85), 55 (47), 43 (33), 41 (71). SM-HR: 210,1620 (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>; calc. 210,1617).

4.6. (1*R*,3*S*)-1-Formyl-3-isopropyl- $\alpha$ -méthylcyclopentanepropanoate de méthyle (**10**). Mélange des deux isomères environ 68:32. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 97:3). RMN-<sup>1</sup>H (1<sup>er</sup> isomère/2<sup>ème</sup> isomère): 9,34/7,9,354 (*s*, CHO); 3,579/3,582 (*s*, MeO); 2,42–2,30 (*m*, H–C( $\alpha$ )); 2,20–2,04 (*m*, 1 H–C( $\beta$ ), 1 H–C(2)); 2,04–1,63 (*m*, 1 H–C(4), 1 H–C(5)); 1,63–1,52 (*m*, 1 H–C( $\beta$ )); 1,45–1,15 (*m*, H–C(3), 1 H–C(4), 1 H–C(5), Me<sub>2</sub>CH); 1,08/1,09 (*d*, *J* = 7,0/6,7, Me–C( $\alpha$ )); 1,1–0,85 (*m*, 1 H–C(2)); 0,83 et 0,81/0,81<sub>5</sub> et 0,80 (*2d*, *J* = 6,1, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 204,1/204,2 (CHO); 176,86/176,89 (COOMe); 57,67/57,73 (C(1)); 51,57 (MeO); 46,6/46,5 (C(3)); 40,55/40,47 (C( $\beta$ )); 38,08/37,78 (C(2)); 36,6/36,7 (C( $\alpha$ )); 33,46/33,43 (Me<sub>2</sub>CH); 31,4/30,9 (C(5)); 29,3 (C(4)); 21,3, 21,2 (Me<sub>2</sub>CH); 19,09/19,05 (Me–C( $\alpha+), 179 (19), 125 (25), 109 (23), 95 (25), 88 (100), 81 (18), 69 (31), 67 (21), 55 (18), 43 (18), 41 (33). SM-HR: 211,1698 (C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M–CHO]<sup>+</sup>; calc. 211,1695).$

4.7. (5*S*,6*R*,8*S*)-8-Isopropyl-6-méthoxy-3-méthyl-1-oxaspiro [4.5] décane-2-one (**11a**). Mélange de deux isomères. Fraction enrichie à 60% obtenue par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 95:5). RMN-<sup>1</sup>H (1<sup>er</sup> isomère/2<sup>ème</sup> isomère): 3,29/3,30 (*s*, MeO); 3,25–3,15 (*m*, H–C(6)); 2,8–2,6 (*m*, H–C(3)); 2,7–2,5 (*m*, 1 H–C(4)); 2,0–1,0 (*m*, autres H); 1,22/1,23 (*d*, *J* = 6,7, Me–C(3)); 0,83/0,84 (*d*, *J* = 6,7, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 179,5/179,3 (C(2)); 83,8/80,7 (C(5)); 78,4/81,9 (C(6)); 56,5/56,6 (MeO); 38,2/40,3 (C(4)); 36,2/36,1 (C(8)); 34,4/34,3 (C(3)); 33,6/31,7 et 27,1/27,8 (C(7), C(10)); 31,6/31,4 (Me<sub>2</sub>CH); 24,8/24,3 (C(9)); 19,9, 19,8 (Me<sub>2</sub>CH); 16,0/15,8 (Me–C(3)). SM-IE: 240 (3, M<sup>+</sup>), 198 (12), 197 (100), 165 (10), 125 (22), 113 (10), 69 (11), 55 (25), 41 (20). SM-HR: 240,17267 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; calc. 240,17255).

4.8. (5*S*)-Hexahydro-5-isopropyl-2-oxo-1*H*,5*H*-cyclopropa[*c*]benzofurane-1*a*-carboxylate de méthyle (**12**). Isomère *cis* (1*aR*,3*aS*,5*S*,7*aS*) **12a**: A partir de **5a**. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 89:11). P.f. 118°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +55 (*c* = 0,008, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 4,20 (*dd*, *J* = 11,6, 4,0, H–C(3a)); 3,78 (*s*, MeO); 2,20–2,12 (*m*, 1 H–C(4)); 2,1–1,1 (*m*, autres H); 1,73 (*d*, *J* = 4,3, 1 H–C(1)); 1,35 (*d*, *J* = 4,3, 1 H–C(1)); 1,26 (*d*, *J* = 11,6, 1 H–C(4)); 0,91, 0,90 (*2d*, *J* = 6,7, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 171,4 (C(2)); 166,7 (COO); 80,2 (C(3a)); 52,5 (MeO); 43,5 (C(1a)); 42,4 (C(5)); 34,36 (C(7a)); 32,2 (Me<sub>2</sub>CH); 31,4 (C(4)); 29,2 (C(7)); 26,99 (C(6)); 23,19 (C(1)); 19,9, 19,6 (Me<sub>2</sub>CH). SM-IE: 224 (50), 193 (47), 181 (25), 149 (24), 137 (23), 122 (29), 121 (30), 113 (100), 109 (32), 95 (22), 93 (25), 82 (21), 81 (47), 79 (29), 69 (29), 67 (23), 59 (35), 55 (35), 53 (24), 43 (36), 41 (65). SM-HR (LSI-MS, pos.): 275,12695 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>, [M + Na]<sup>+</sup>; calc. 275,12593).

Isomère *trans* (1*aS*,3*aR*,5*S*,7*aR*) **12b**: Obtenu en mélange avec **12a** (environ 40:60) à partir de **5**, par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 89:11). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –46 (*c* = 0,012, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 4,34 (*dd*, *J* = 12,2, 4,0, H–C(3a)); 3,77 (*s*, MeO); 2,34–2,22 (*m*, 1 H–C(4)); 2,1–1,1 (*m*, autres H); 1,74 (*d*, *J* = 3,7, 1 H–C(1)); 0,95, 0,93 (*2d*, *J* = 6,4, Me<sub>2</sub>CH). RMN-<sup>13</sup>C: 171,4 (C(2)); 166,7 (COO); 76,7 (C(3a)); 52,47 (MeO); 43,7 (C(1a)); 40,9 (C(5)); 34,38 (C(7a)); 30,2 (C(4)); 27,6 (C(7)); 27,05 (Me<sub>2</sub>CH); 24,2 (C(6)); 23,16 (C(1)); 21,7, 21,0 (Me<sub>2</sub>CH). SM-IE: 224 (68), 193 (42), 181 (22), 149 (22), 137 (28), 122 (27), 121 (32), 113 (100), 109 (29), 95 (25), 93 (27), 82 (23), 81 (50), 79 (31), 69 (29), 67 (23), 59 (36), 55 (36), 53 (24), 43 (37), 41 (68).

4.9. (1*aR*,3*aS*,5*S*,7*aS*)-Hexahydro-5-isopropyl-2*H*,5*H*-cyclopropa[*c*]benzofuran-2-one (**13a**). A partir de **5a**. Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 93:7). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +38 (*c* = 0,033, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H: 4,18 (*dd*, *J* = 11,0 et 4,0, H–C(3a)); 2,25–2,05 (*m*, H–C(1a), 1 H–C(4)); 2,0–1,7 (*m*, 1 H–C(6), 1 H–C(7)); 1,7–1,5



(*m*, 1 H–C(6), Me<sub>2</sub>CH); 1,5–1,1 (*m*, 1 H–C(4), H–C(5), 1 H–C(7)); 0,90, 0,91 (*2d*, *J* = 6,7, Me<sub>2</sub>CH); 0,88 (*d*, *J* = 7,6, 2 H–C(1)). RMN-<sup>13</sup>C: 177,0 (C(2)); 81,7 (C(3a)); 42,5 (C(5)); 33,4 (C(7a)); 32,4 (Me<sub>2</sub>CH); 31,3 (C(4)); 29,1, 28,7 (C(6), C(7)); 20,0, 19,6 (Me<sub>2</sub>CH); 15,5 (C(1)). SM-IE: 194 (3, M<sup>+</sup>), 166 (42), 123 (68), 122 (30), 109 (22), 95 (42), 82 (32), 81 (67), 79 (44), 69 (28), 67 (27), 55 (100), 53 (23), 43 (24). SM-HR: 194,1312 (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>; calc. 194,1307).

4.10. (1*R*,2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-6,6-diméthylspiro[bicyclo[3.1.1]heptane-2,1'-cyclopropane]-2',2'-dicarboxylate de méthyle (**14**). Isolé par CLS (SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 70:30). RMN-<sup>1</sup>H: 4,20 (*dd*, *J*(3,4*endo*) = 4,3, *J*(3,4*exo*) = 9,8, H–C(3)); 3,74, 3,68 (*2s*, 2 MeO); 2,61–2,48 (*m*, H<sub>exo</sub>–C(4)); 2,36 (*tdd*, *J* = 10,1, 6,4, 2,4, H<sub>syn</sub>–C(7)); 2,02–1,93 (*m*, H–C(5)); 1,86 (*d*, *J* = 5,8, H–C(1)); 1,79 (*ddd*, *J* = 14,0, 4,3, 2,7, H<sub>endo</sub>–C(4)); 1,42–1,35 (*m*, 2 H–C(3')); 1,30 (*d*, *J* = 10,1, H<sub>anti</sub>–C(7)); 1,14 (*s*, Me<sub>endo</sub>–C(6)); 0,93 (*s*, Me<sub>exo</sub>–C(6)). RMN-<sup>13</sup>C: 172,6, 167,3 (2 COOMe); 63,1 (C(3)); 52,9, 52,2 (2 MeO); 49,4 (C(1)); 46,9 (C(2')); 40,9 (C(6)); 40,6 (C(5)); 38,5 (C(2)); 36,4 (C(4)); 31,3 (C(7)); 26,5 (Me<sub>endo</sub>–C(6)); 22,8 (C(3')); 22,5 (Me<sub>exo</sub>–C(6)). SM-IE: 282 (4, M<sup>+</sup>), 213 (43), 206 (44), 181 (51), 175 (36), 145 (62), 121 (36), 119 (32), 113 (100), 107 (57), 106 (62), 105 (35), 95 (70), 93 (40), 91 (58), 81 (30), 79 (38), 77 (39), 69 (40), 59 (49), 55 (44). SM-HR: 282,1472 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>; calc. 282,1467).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. C. Cope, J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3125.
- [2] J. K. Crandall, L. C. Crawley, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 17.
- [3] R. P. Thummel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3919.
- [4] J. K. Crandall, L. H. Chang, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 435.
- [5] F. Scheidl, *Synthesis* **1982**, 728.
- [6] Z. Rykowski, K. Burak, *Roczniki Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum* **1976**, *50*, 1709.
- [7] K. Arata, S. Akutagawa, K. Tanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2289.
- [8] M. Vialemaringe, M. J. Bourgeois, M. Campagnole, E. Montaudon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4901.
- [9] M. J. Bourgeois, E. Montaudon, *Synthesis*, sous presse.
- [10] G. Stork, L. D. Cama, D. R. Coulson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270.
- [11] J. H. Babler, A. J. Torterello, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 885.
- [12] R. L. Settine, G. L. Parks, G. P. K. Hunter, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 616.
- [13] M. Vialemaringe, M. J. Bourgeois, M. Campagnole, E. Montaudon, *Synthesis* **1999**, *9*, 1607.

Reçu le 9 avril 2001