

UNE VOIE D'ACCES POSSIBLE AU CARYOPHYLLENE - SYNTHÈSE DU DIHYDRO-5,6  
NORCARYOPHYLLENE.

Jean Louis GRAS, Robert MAURIN et Marcel BERTRAND

Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité  
des systèmes contraints de la Faculté des Sciences de Marseille  
associé au C.N.R.S., Place Victor Hugo,  
13 - MARSEILLE 3° - FRANCE.

(Received in France 17 July 1969; received in UK for publication 1 August 1969)

De longs travaux ont été nécessaires pour élucider définitivement la structure du caryophyllène (1) dont la synthèse totale vient d'être réalisée récemment par COREY et al. (2,3).

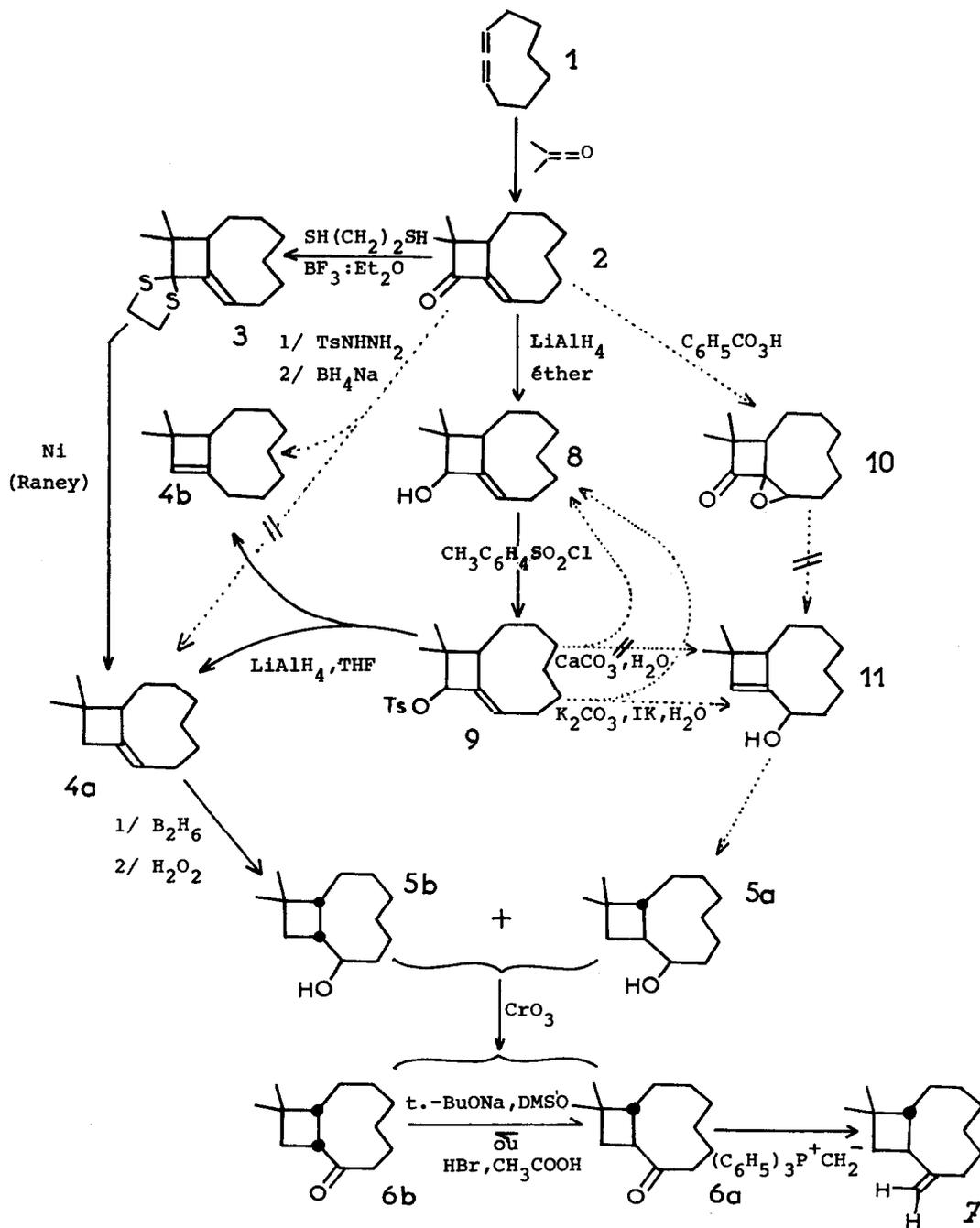
Nous décrivons ici une voie d'approche entièrement nouvelle dans laquelle le système du bicyclo- [7.2.0] undécane, qui constitue la pierre angulaire du squelette du caryophyllène, est engendré en une seule étape par cycloaddition du diméthylcétène sur le cyclononadiène-1,2. Pour transformer l'adduit obtenu en dihydro-5,6 norcaryophyllène 7, terme ultime de cette approche, plusieurs séquences réactionnelles dont le terme commun est l'alcool 5 ont été explorées. Elles sont présentées dans le schéma général qui résume la synthèse proposée ; certaines étapes ont dû être abandonnées et sont indiquées en pointillé.

Le diméthylcétène s'additionne au cyclononadiène-1,2 1 pour donner un composé unique 2 ( $C_{13}H_{20}O$ ) avec un rendement de 76% (4) ; on peut alors :

- époxyder la cétone 2 au moyen de l'acide perbenzoïque et tenter de préparer l'alcool 11 en réduisant l' $\alpha$ -époxydétone 10 ( $C_{13}H_{20}O_2$ ) par l'hydrazine en présence d'acide acétique. Mais la réduction ne conduit pas au produit attendu tel qu'il résulterait de la transposition de Wharton (5,6) ; l'alcool obtenu, non encore identifié avec certitude, n'a pas la structure 11.

- ou réduire la tosylhydrazone de la cétone 2 par  $BH_4Na$  (7) afin d'obtenir l'hydrocarbure 4a. La réaction s'accompagne d'une transposition allylique et conduit exclusivement au carbure cyclobuténique isomère 4b ( $C_{13}H_{22}$ ) (RMN : singulet à  $\delta=5,77$ ppm, d'intensité intégrée 1, proton  $=C_{\setminus H}$ ).

- l'alcool 8 ( $C_{13}H_{22}O$ ) préparé en réduisant la cétone 2 par  $LiAlH_4$  peut constituer également un intermédiaire intéressant. Il est aisément transformé en tosylate 9 sous l'action du chlorure de p.toluènesulfonyle en présence de pyridine.



L'hydrolyse de 9  $SC_{20}H_{28}O_3$  à l'aide d'une solution aqueuse de  $K_2CO_3$  en présence d'iodure de potassium est rapide mais donne un mélange d'alcool transposé 11 et d'alcool non transposé 8 difficilement séparables. Par contre, la réduction de 9 au moyen de  $LiAlH_4$  en suspension dans le THF conduit aux deux carbures isomères 4a et 4b dans les proportions relatives 75 : 25. Ces deux carbures sont séparés aisément soit par CPPV sur silicone oil DC 200, soit par chromatographie d'adsorption sur silice imprégnée de nitrate d'argent.

- Le carbure 4a (IR :  $\nu_{C=C}$  à  $1757\text{ cm}^{-1}$  ; RMN = multiplet à  $\delta=5,09$  ppm d'intensité intégrée 1 correspondant au proton vinylique) peut enfin être obtenu seul avec un rendement de 61% par désulfuration du thiocétal 3 de la cétone 2 en présence de nickel de Raney (8).

L'hydroboration de 4a suivie d'oxydation à l'eau oxygénée (9) donne deux alcools épimères 5a et 5b ( $C_{13}H_{24}O$ ) dont le mélange est oxydé directement par le réactif de Jones (10,11). Les deux cétones épimères 6a et 6b ( $C_{13}H_{22}O$ ) sont obtenues dans des proportions identiques à celles des alcools 5a et 5b (on note que l'isomère à jonction de cycle cis 6b constitue le produit prépondérant). La jonction des cycles étant trans dans le caryophyllène, il est alors nécessaire d'épimériser la cétone 6b en cétone 6a qui doit être le produit thermodynamique (12) (13). La mise en équilibre peut être effectuée en solution dans le DMSO en présence de HNa ou de t.-BuO Na, ou en milieu acide par action d'une solution de HBr dans l'acide acétique. L'épimérisation 6b  $\rightleftharpoons$  6a est à peu près totale et se fait avec un bon rendement, il est donc inutile de séparer 6b de 6a.

On effectue enfin sur la cétone 6a une réaction de Wittig au moyen de l'ylure de phosphore convenable obtenu par action du t.-butylate de potassium sur l'iodure de méthyltriphénylphosphonium (14). Le dihydro-5,6norcaryophyllène 7 ( $C_{14}H_{24}$ ) (Rdt : 72%) présente des propriétés spectroscopiques en accord avec la structure proposée :

IR (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{C=C}$  1635,  $\nu_{as} =C-H$  3080,  $\delta' =C<\begin{smallmatrix} H \\ H \end{smallmatrix}$  888  $\text{cm}^{-1}$

RMN : singulet à  $\delta=4,67$  ppm d'intensité intégrée 2 (protons  $=C<\begin{smallmatrix} H \\ H \end{smallmatrix}$ ).

Une synthèse de l'isocaryophyllène basée sur une séquence réactionnelle analogue à la séquence précédemment exposée est en voie d'achèvement.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) P. de Mayo, Mono and sesquiterpenoids, The Chemistry of natural Products K.W. Bentley, Editor, Interscience Publishers - New York
- (2) E.J. Corey, R.B. Mitra, Hisashi Uda, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 362, (1963)
- (3) E.J. Corey, R.B. Mitra, Hisashi Uda, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 486, (1964)

- (4) M. Bertrand, R. Maurin et J.L. Gras, C.R. Acad. Sci., 417, (1968)
- (5) P.S. Wharton et D.H. Bohlen, J. Org. Chem., 26, 3615 (1961)
- (6) P.S. Wharton et D.H. Bohlen, J. Org. Chem., 26, 4781 (1961)
- (7) L. Cagliotti et P. Grasselli, Chem. et Ind., 1, 153, (1964)
- (8) L.F. Fieser, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1945, (1954)
- (9) H.C. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 82, 4233, (1960)
- (10) A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones et A.J. Lemin, J. Chem. Soc., 2548 (1953)
- (11) H.C. Brown et C.P. Garg, J. Amer. Chem. Soc., 83, 2952, (1961)
- (12) C.H. De Puy et J.L. Marshall, J. Org. Chem., 33, 3326, (1968)
- (13) E. Casadevall, C. Largeau et P. Moreau, Bull. Soc. Chim. France 1514, (1968)
- (14) G. Wittig et V. Schoellkopf, Chem. Ber., 87, 1318, (1954)