



## Oxydation et addition des dihalocarbènes sur le $\beta$ -himachalène

H. Eljamili,<sup>a</sup> A. Auhmani,<sup>a,\*</sup> M. Dakir,<sup>a</sup> E. Lassaba,<sup>a</sup> A. Benharref,<sup>a</sup> M. Pierrot,<sup>b</sup> A. Chiaroni<sup>c</sup> et C. Riche<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycles, Département de Chimie Faculté des Sciences, Semailia, Marrakech, Maroc

<sup>b</sup>2 LBS-UMR 6517, Centre Scientifique Saint-Jérôme, 13397 Marseille, CEDEX 20, France

<sup>c</sup>Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN/CNRS), 91198 Gif sur Yvette, France

Reçu le 20 mai 2002, accepté le 10 juillet 2002

**Résumé**—Reaction of  $\beta$ -himachalene with one equivalent of dihalocarbene,  $\text{KMnO}_4$  or *m*-CPBA gives regio- and stereospecifically one product resulting from the attack of the C6–C7 double bond. The molecular structure shows that this attack occurs on the  $\alpha$  face of this double bond. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Le  $\beta$ -himachalène **1** est un hydrocarbure sesquiterpénique bicyclique optiquement actif isolé par distillation fractionnée de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas et de l'Himalaya.<sup>1</sup> Sa structure renferme deux doubles liaisons, l'une en position 2,3 trisubstituée et l'autre en position 6,7 tétrasubstituée.

La littérature n'apporte que peu de renseignements concernant la stéréosélectivité de la double liaison en position 6,7. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui consiste à étudier la compétitivité des deux doubles liaisons différemment substituées et l'accessibilité des deux faces de la double liaison en position 6,7.

Ainsi, le traitement du  $\beta$ -himachalène **1** par les dihalocarbènes, générés in situ dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide,<sup>2,3</sup> conduit régio- et stéréosélectivement à un seul produit résultant d'une cycloaddition [2+1] du dihalocarbène sur la double liaison C6–C7 (Schéma 1). La régiospécificité est justifiée par l'analyse des spectres de RMN <sup>1</sup>H de **2** et **3** qui montrent la persistance du doublet caractérisant le proton éthylénique H-9 à 5,38 ppm ( $J = 5,5$  Hz) et le blindage du méthyle en position 3 qui apparaît à 1,72 ppm dans le spectre du  $\beta$ -himachalène, 1,20 ppm dans celui du composé **2** et 1,12 ppm dans le cas du composé **3**. L'examen des spectres de RMN <sup>13</sup>C des composés

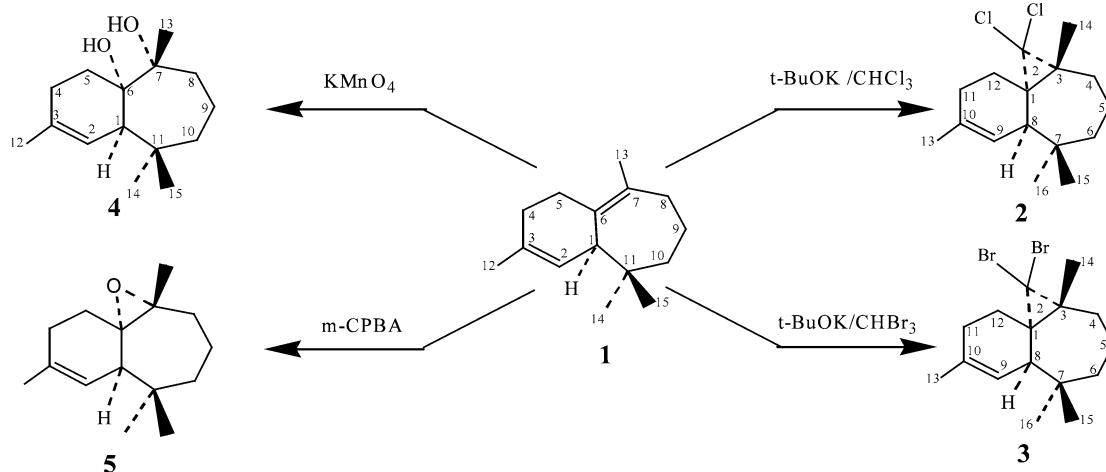


Schéma 1.

\* Corresponding author. Fax: 0021244437408; e-mail: [a.auhmani@ucam.ac.ma](mailto:a.auhmani@ucam.ac.ma)

dihalogénés **2** et **3** confirme bien cette régiospécificité du moment qu'on note la disparition des deux signaux caractérisant les carbones éthyléniques C6 et C7 du  $\beta$ -himachalène **1** et l'apparition d'un signal à 78,36 ppm dû à la résonance du carbone C2 du produit **2**. Ce même carbone résonne à 60,18 ppm dans le cas du produit **3**. Ces analyses spectrales ne permettent pas d'attribuer une configuration précise aux différents centres asymétriques. Pour cela, nous avons eu recours à une étude radiocristallographique par diffraction des rayons X de deux monocristaux des composés **2**<sup>4</sup> et **3** (Fig. 1). Cette étude nous a permis de conclure que la double liaison C6–C7 du  $\beta$ -himachalène réagit stéréospécifiquement par sa face  $\alpha$  vis-à-vis des dihalocarbènes.

Afin de vérifier la validité de ce résultat pour d'autres réactions, nous avons réalisé des réactions d'oxydation sur le  $\beta$ -himachalène. Ainsi, le traitement de ce dernier par une quantité stœchiométrique de permanganate de potassium,<sup>5</sup> finement broyé, conduit au seul produit **4** (Schéma 1) dont les analyses spectrales de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C confirment l'attaque de la double liaison C6–C7 du

$\beta$ -himachalène. L'étude par diffraction des rayons X d'un monocristal du composé **4** (Fig. 2) justifie bien que la double liaison C6–C7 est attaquée par sa face  $\alpha$ .<sup>6</sup>

Par ailleurs, l'action d'un équivalent d'acide méta-chloroperbenzoïque sur le  $\beta$ -himachalène (Schéma 1) conduit à un seul produit **5**.<sup>7–9</sup> Identique au mono-époxyde isolé à partir de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas.<sup>10</sup> L'attribution d'une configuration aux carbones du pont oxiranique a montré une divergence entre l'équipe de Dev<sup>11,12</sup> et celle de Teisseire.<sup>10</sup> Ainsi, Teisseire et al.<sup>10</sup> parlent d'une configuration  $\alpha$  du pont oxiranique, tandis que Dev et al.<sup>11,12</sup> ont proposé une configuration  $\beta$ . Pour résoudre ce problème, nous avons réalisé l'époxydation<sup>13</sup> du produit **5** (Schéma 2), ce qui nous a permis d'obtenir le composé **6** sous forme d'un monocristal. L'analyse de ce dernier par diffraction des rayons X (Fig. 2) a montré que le pont oxiranique en position 6 et 7 a une configuration<sup>14</sup>  $\alpha$ . Ce résultat confirme bien que la monoépoxydation se fait d'une manière stéréospécifique sur la face  $\alpha$  de la double liaison C6–C7 et concorde avec l'hypothèse de Teisseire et al.<sup>10</sup>

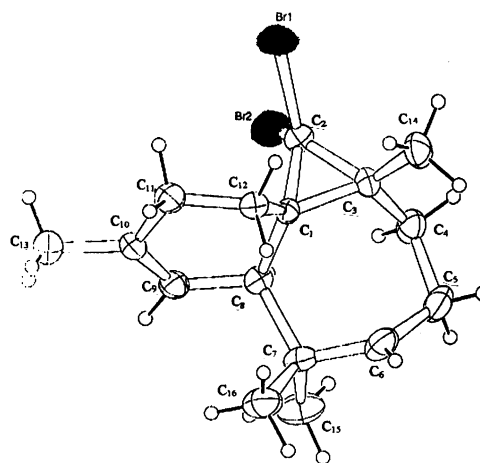
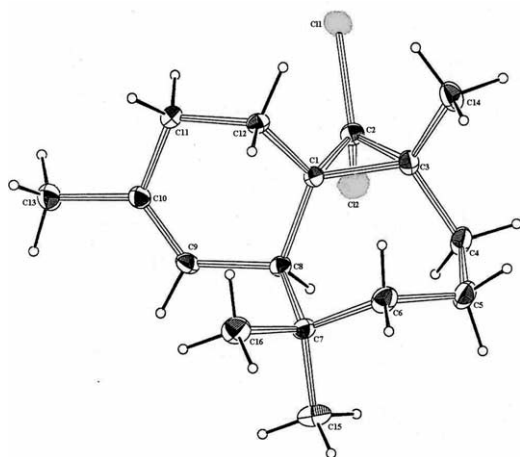


Figure 1. Structures moléculaires des composés **2** et **3**.

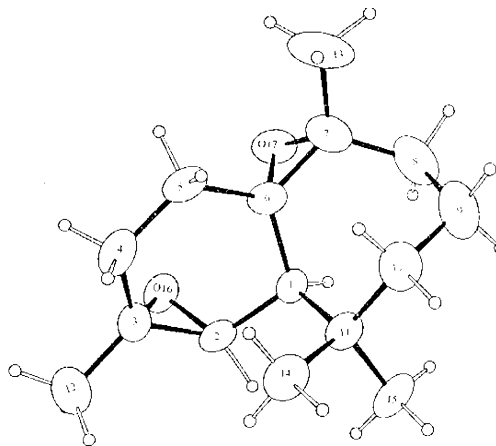
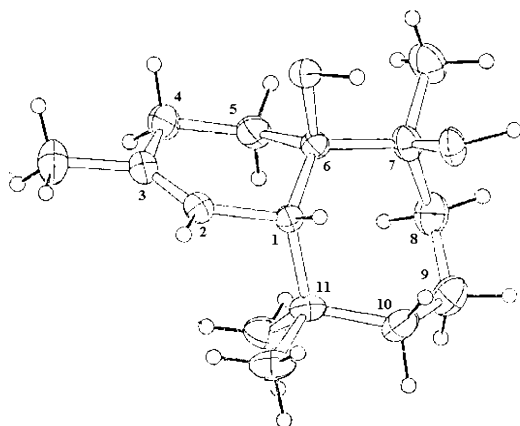


Figure 2. Structures moléculaires des composés **4** et **6**.

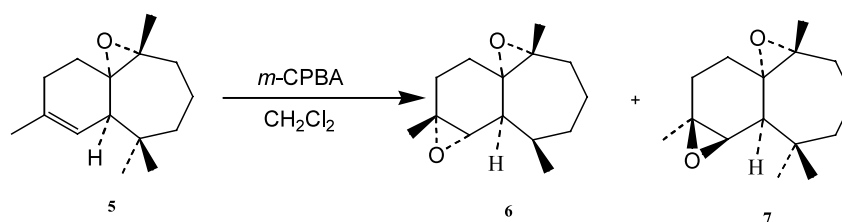


Schéma 2.

En conclusion, nous avons mis en évidence la différence de réactivité des deux doubles liaisons du  $\beta$ -himachalène. En effet, en présence d'agents oxydants ou des dihalocarbènes la double liaison tétrasubstituée C6–C7 est plus réactive que celle en position C2–C3. Par ailleurs, l'oxydation et la dihalocyclopropanation de la double liaison C6–C7 se font stéréospécifiquement sur sa face  $\alpha$ .

### Remerciements

The authors thank Pr. My. Y. AIT ITTO for helpful discussions.

### Références

- Krishna Rao, G. S.; Dev, S.; Guha, P. C. *J. Indian Chem. Soc.* **1952**, *29*, 721–730.
- Doering, W. von E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162–6165.
- Dans un réacteur maintenu à  $-5^{\circ}\text{C}$  et muni d'un agitateur magnétique, on introduit 2 g (9.8 mmol) de  $\beta$ -himachalène et 60 ml d'hexane. On ajoute 4 g (35.6 mmol) de tertibutylate de potassium. Le mélange est agité pendant 10 mn, puis une quantité stœchiométrique de chloroforme ou bromoforme est ajoutée goutte à goutte pendant une demi-heure. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation pendant 4 h à température ambiante. Après hydrolyse avec 20 ml d'eau la phase hexanique est séparée de la phase aqueuse. Cette dernière est extraite avec l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec l'eau, puis concentrées sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur alumine neutre avec un éluant à base d'hexane:  
**(1S,3R,8S)-2,2-dichloro-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo[6,4,0,0<sup>1,3</sup>]dodéc-9-ène 2:**  
 Rt = 50%, mp 85–86°C,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.82 et 0.95 (2S, 6H), 1.25 (S, 3H), 1.70 (S, 3H), 5.42 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 45.26 (CH), 78.36 (C), 121.6 (CH), 134.26 (C).  
**(1S,3R,8S)-2,2-dibromo-3,7,7,10-tétraméthyltricyclo[6,4,0,0<sup>1,3</sup>]dodéc-9-ène 3:**  
 Rt = 10%, mp 90–92°C, SM:  $m/z=295$  et 297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 351 et 353  $[\text{M}+57]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.76 et 0.88 (2S, 6H), 1.12 (S, 3H), 1.64 (S, 3H), 5.32 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 47.68 (CH), 60.18 (C), 120.98 (CH), 134.46 (C).
- Auhmani, A.; Kossareva, E.; Reglier, M.; Pierrot, M.; Benharref, A. *Acta Crystallogr.* **1999**, *C55*, IUC990055.
- Oxydation du  $\beta$ -himachalène par le permanganate de potassium:  
 A une solution de 2.04 g (10 mmol) de  $\beta$ -himachalène dans 100 ml d'acétone–eau (9/1), maintenue à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoute par des petites portions 1.58 g (10 mmol) de permanganate de potassium finement broyé. Après décoloration, la solution est filtrée sur Célite. Le filtrat est extrait à l'éther après avoir évaporé une bonne partie du solvant. Les phases étherées sont lavées par une solution de carbonate de sodium à 15% puis par l'eau. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange hexane/acétate d'éthyle (95/5).  
**(1S,6S,7R)-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]undéc-2-ène-6,7-diol 4:**  
 Rt = 65%; mp 86–87°C, SM: ( $m/z$ ) = 238 ( $\text{M}^+$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.82 et 1.02 (2S, 6H), 1.25 (S, 3H), 1.72 (S, 3H), 2.35 (S, 1H), 2.56 (S, 1H), 5.48 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 28.28 ( $\text{CH}_3$ ), 53.88 ( $\text{CH}_3$ ), 77.85 (C), 78.60 (C), 122.81 (CH), 135.24 (C).
- El Jamili, H.; Auhmani, A.; Dakir, M.; Benharref, A.; Kossareva, E.; Pierrot, M. *Acta Crystallogr.* **2001**, *E57*, 0904–905.
- Benharref, A.; Chekroun, A.; Lavergne, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, *128*, 731–741.
- Lassaba, E.; Chekroun, A.; Benharref, A.; Chiarouni, A.; Riche, C.; Lavergne, J. P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 281–288.
- Chekroun, A.; Jarid, A.; Benharref, A.; Boutalib, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4431–4434.
- Plattier, M.; Teisseire, P. *Recherches* **1974**, *19*, 131–144.
- Narula, A. P. S.; Dev, S. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 813–816.
- Bhan, P.; Dev, S.; Bass, L. S.; Tagle, B.; Clardy, J. *J. Chem. Res.* **1982**, 344–345.
- Méthode générale d'époxydation:  
 Dans un réacteur contenant 1 g (4.9 mmol) du produit à époxyder, solubilisé dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute une quantité stœchiométrique du *m*-CPBA à 85%. Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante, pendant deux heures puis traité trois fois par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10%. Les phases aqueuses sont regroupées et extraites deux fois avec 20 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (silica gel Merck 60), avec un gradient d'hexane/dichlorométhane (5/1).

**(1S,6S,7R)-6,7-époxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]undéc-2-ène 5:**

Rt = 95%, SM (*m/z*): 220 ( $M^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.88 et 0.95 (2S, 6H), 1.26 (S, 1H), 1.73 (S, 3H), 5.38 (S, 1H), 1.33–1.67 (m, 6H), 1.78–2.30 (m, 5H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 63.34 (C), 63.54 (C), 121.57 (CH), 133.63 (C).

**(1S,2S,3R,6S,7R)-2,3,6,7-diépoxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]undécane 6:**

Rt = 70%, SM (*m/z*): 236 ( $M^+$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.10 et 1.17 (2S, 6H), 1.32 (S, 3H), 1.46 (S, 3H), 3.04 (d, 1H, H-C-2,  $J=6$  Hz),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,

62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 56.76 (C-7), 65.36 (C-6), 63.85 (C-3), 60.82 (C-2).

**(1S,2R,3S,6S,7R)-2,3,6,7-diépoxy-3,7,11,11-tétraméthylbicyclo[5,4,0]undécane 7:**

Rt = 30%; mp 68–69°C, SM (*m/z*): 236 ( $M^+$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.01 et 1.09 (2S, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  C-11); 1.24 (S, 3H,  $\text{CH}_3$ -C-7), 1.37 (S, 3H,  $\text{CH}_3$ -C-3), 3.01 (d, 1H, H-C-2,  $J=2$  Hz),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$  (ppm): 55.45 (C-7), 60.38 (C-6), 59.62 (C-3), 60.36 (C-2).

14. Chiaroni, A.; Riche, C.; Benharref, A.; Lassaba, E.; Baouid, A. *Acta Crystallogr.* **1996**, C52, 2504–2507.