

DICHOISME CIRCULAIRE D'OLEFINES—III SERIE DU CEDRANE†

M. FETIZON,* Y. LE BIGOT et J. RENS

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 17, rue Descartes, Paris V^{ème}, France

(Received in France 5 February 1973; Received for publication in the UK 13 March 1973)

Résumé—L'effet Cotton de monooléfines préparées dans la série du cédrane est discuté. Dans la plupart des cas la règle simple de Scott et Wrixon ne permet pas de prévoir son signe.

Abstract—The Cotton effect of monoolefins in the cedrane series is discussed. In most cases, the simple rule of Scott and Wrixon does not correctly predict its sign.

Les spectres d'absorption dans l'ultra-violet de l'éthylène et de monooléfines variées ont été étudiés en détail³⁻⁵ ainsi que l'effet Cotton associé aux diverses transitions électroniques des oléfines chirales.

Récemment, Scott et Wrixon⁶ ont proposé une règle permettant de relier la stéréochimie d'une oléfine au signe de son effet Cotton. Cette règle accorde un rôle prépondérant à la transition $\pi_x \rightarrow \pi_x^*$.⁷ Elle est basée sur l'hypothèse que le chromophore (endocyclique dans les cas étudiés) est intrinsèquement symétrique mais perturbé par son environnement dissymétrique, d'où le rôle fondamental attribué par Scott, puis Andersen⁸ à la position des substituants allyliques et homoallyliques.

Cette règle ne s'applique pas d'une manière systématique aux oléfines planes, notamment en série stéroïde.^{1,2} Afin d'en étudier l'utilisation dans le cas de doubles liaisons faisant partie d'un système rigide différent complètement par sa forme de celui des stéroïdes, un certain nombre de composés ont été préparés dans la série du cédrane.

PREPARATION DES OLEFINES‡

8 β H-Cédrène-9, 5—L'époxydation de l' α -cédrène 2 par l'acide p-nitroperbenzoïque⁹ donne un seul époxyde 3, configuration démontrée par l'étude de ses produits d'isomérisation et de réduction.¹⁰ En présence d'acides de Lewis, il conduit à la 8 β H-cédranone-9; la configuration axiale du groupe méthyle de cette cétone a été établie par Teisseire *et al.*¹⁰ La 8 β H-cédranone-9 donne par réaction de Wittig en présence de bromure de méthyl-triphénylphosphonium¹¹ le 8 β H-cédrène-9 5.

15-Norcédrène-8, 9—L'ozonolyse du β -cédrène 6 permet d'obtenir la cétone 7. Le traitement de la tosylhydrazone correspondante par le méthyl lithium¹², conduit à l'hydrocarbure attendu 9. La structure de ce composé se déduit de son spectre de RMN et de la comparaison avec celui de l' α -cédrène.

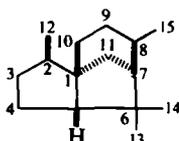
Méthylène-9, 15-norcédrane—L'hydroboration par le disiamylborane¹³ se fait d'une manière préférentielle sur le carbone 9 et par la face α de la molécule. Après chromatographie sur silice du mélange réactionnel, on isole 58% de 15-norcédranol-9 10, structure confirmée par l'étude du spectre de masse de l'éthylène-cétal de la cétone correspondante, 11^{14,15} obtenue par oxydation au réactif de Jones.§ Une réaction de Wittig permet d'obtenir enfin le méthylène-9 15-norcédrane 12 dont le spectre IR présente les bandes caractéristiques des méthylènes terminaux et le spectre RMN un multiplet non résolu à 289 Hz correspondant aux deux protons vinyliques.

Etude en spectrométrie de masse des éthylènes-cétons

La fragmentation de *éthylènedioxy-9 15-norcédrane* 14 peut s'expliquer à la lumière du mécanisme habituel.^{14,15} Le spectre de ce composé présente un pic moléculaire ($M = 250$) et deux pics

† Les mémoires I et II de cette série correspondent respectivement aux références 1 et 2.

‡ Au squelette du cédrane correspond le numérotage ci-dessous. La configuration du squelette en C_x est précisée par α, β dans leur sens habituel.



§ L'oxydation par le carbonate d'argent¹⁷ ne conduit pas à la cédranone attendue. Ce résultat est en accord avec le mécanisme récemment proposé.¹⁸

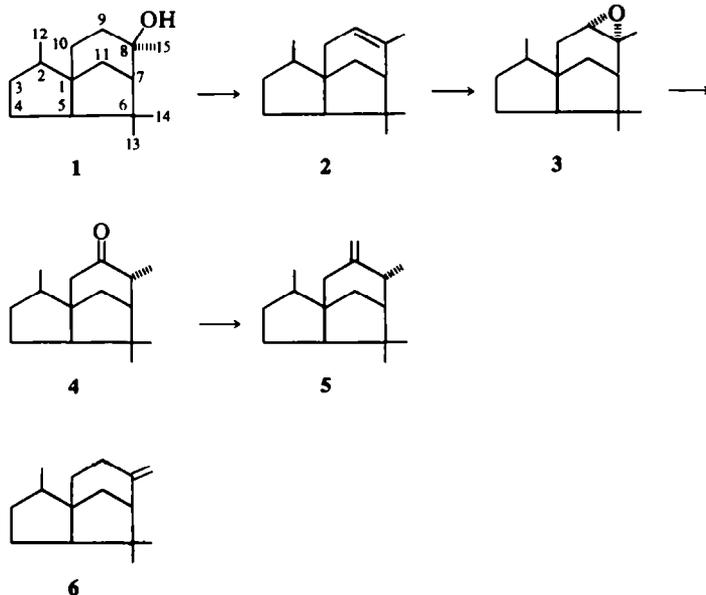


Fig 1.

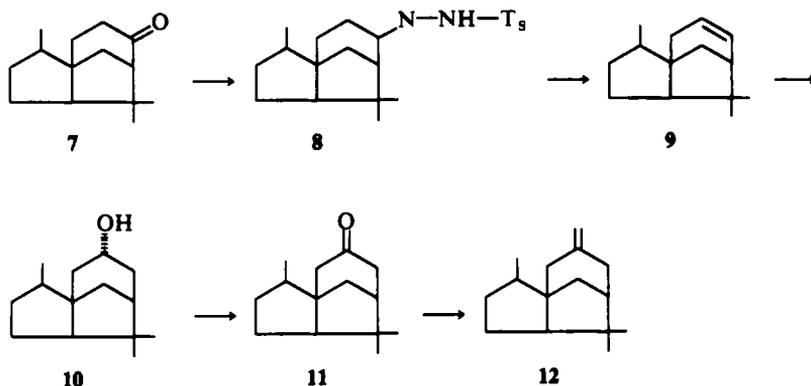


Fig 2.

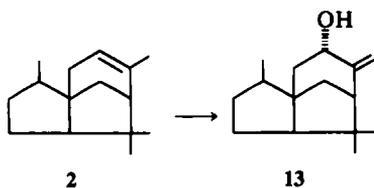


Fig 3.

intenses à m/e 235 et 239, l'éthylène-cétal ne possédant pas d'hydrogène "allylique", il y a transfert d'un des hydrogènes du groupement gemdiméthyl pour aboutir à la formation d'un ion conjugué stable.

Le spectre de masse de *éthylènedioxy-9 8βH-cédrane* 15 présente des pics $M = 264$, m/e 249 et 153 dont la formation peut s'expliquer de la même manière que précédemment et qui corres-

pond à la formation de deux ions conjugués très stables.

Le spectre de masse de *éthylènedioxy-8 cédrane* 16 présente, outre le pic moléculaire ($M = 150$), deux pics à m/e 127 et m/e 99. On peut en interpréter la formation en tenant compte du schéma proposé.¹⁶

Dichroïsme circulaire des oléfines

Les signes de l'effet Cotton (mesurés dans l'hexane) des oléfines synthétisées sont consignés dans le tableau. L'examen de celui-ci fait apparaître les difficultés que l'on rencontre à appliquer la règle de Scott et Wrixon. Dans la série du cédrane, les signes prévus par la règle des octants pour l'effet Cotton des oléfines sont presque systématiquement inverses de ceux trouvés expérimentalement. De plus, les effets Cotton observés sont intenses et,

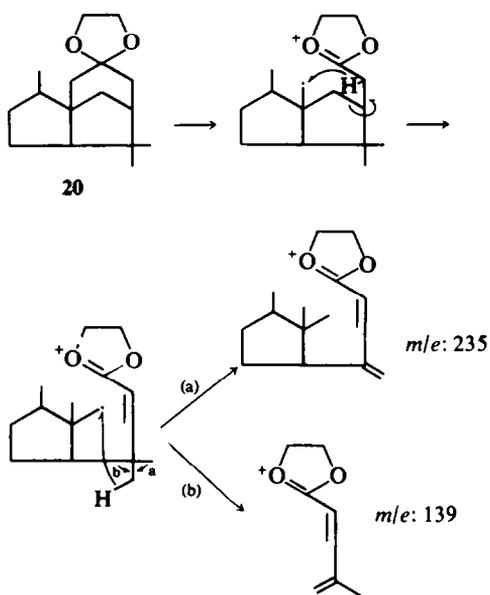


Fig 4.

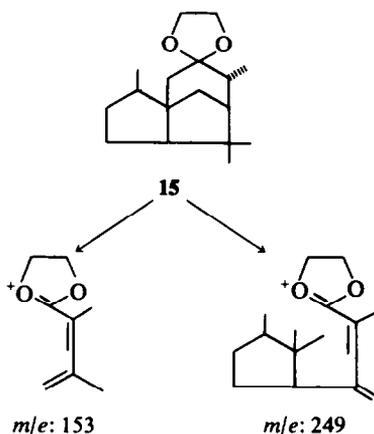


Fig 5.

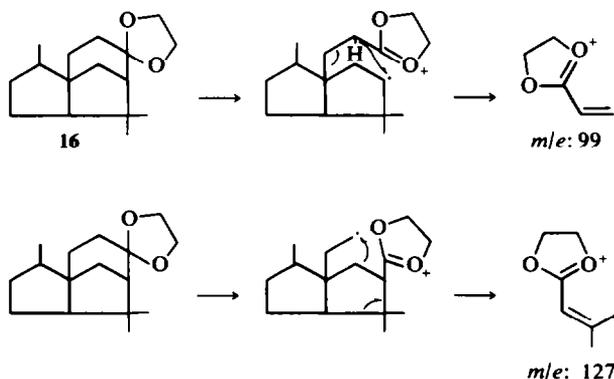


Fig 6.

sauf dans le cas du β -cédrène, l'extremum a été atteint. En particulier, la présence d'un méthyle axial en 8, n'a que peu d'influence sur l'effet Cotton de l'oléfine 5, qui est d'intensité comparable à celle du méthylène-9,15-norcédrane.

Bien que la règle de Scott et Wrixon prédise avec exactitude le signe de l'effet Cotton de beaucoup d'oléfines chirales, et doit donc avoir une signification, elle semble ne pas suffire dans un certain nombre de cas. Il convient donc d'étudier le problème plus en détail, et surtout de continuer à accumuler des faits expérimentaux, même si on ne sait pas pour le moment, comment les interpréter.

Nous remercions le Professeur Horeau qui nous a permis d'effectuer les mesures de dichroïsme circulaire sur l'appareil du Collège de France.

Tableau 1

Composés	λ_{nm}	signe prévu (Scott)	$\Delta\epsilon$
α -cédrène	200	+	-6
15-norcédrene-8	195	+	-8.8
β -cédrène		-	-*
cédrene-8 (15) ol-9 α	198	-	+4.5
8 β H-cédrene-9 5 ¹⁶	193	+	-10.6
15-norcédrene-9 ¹⁶	195	+	-9.7

*Extremum non atteint

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge ont été enregistrés au moyen d'appareils Perkin-Elmer 257 et 457. Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide d'un appareil Varian CH5. Les spectres de RMN ont été obtenus à température ordinaire à l'aide d'un appareil Varian T60, dans le chloroforme deutérié, sauf indications contraires. Les déplacements chimiques sont données en unité (ppm) à partir du tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les points du fusion ont été pris au microscope Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme sur un appareil Perkin-Elmer modèle 141. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central de Microanalyses du CNRS. Tous

les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué suivi d'une formule explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.3\%$ au plus. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan modèle CD 185, dans l'hexane. La sensibilité était de 1×10^{-5} , la constante de temps de 2 et la source lumineuse une lampe à Xénon.

La chromatographie en couche mince (CCM) a été systématiquement utilisée pour contrôler la pureté des produits.

α -cédrene, 2—A une solution de 10 g de cédrool naturel dans 60 ml de toluène on ajoute 165 mg d'acide p-toluène sulfonique. On porte à reflux en éliminant l'eau au fur et à mesure de sa formation à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. Au bout de 2 h 30 min, la solution toluénique refroidie est lavée, séchée et distillée. On obtient 18.8 g d' α -cédrene pur (CPV, CCM), Rdt = 86%, $E_{b_{0.8}} = 81-82^\circ$ (Litt.¹⁰ $E_{b_1} = 100-103^\circ$).

β -cédrene, 6—Par chromatographie sur alumine imprégnée de 20% de nitrate d'argent de 140 g de cédrene commercial on sépare l' α -cédrene du mélange α -cédrene-cédrol. Celui-ci est alors chromatographié sur alumine pure et des éluations successives à l'hexane permettent d'isoler 19.2 g de β -cédrene. $E_{b_{0.25}} = 66-67^\circ$ (Litt.¹⁰ $E_{b_2} = 120^\circ$). RMN: (CH_3) 0.81 (d; J = 0.10); 2(CH_2) 0.12 (s); ($=CH_2$) 4.52 (m); IR (film): (CH_2): 3070 cm^{-1} ; (C=C); 1645 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$. Analyse: $C_{15}H_{24}$.

Epoxy 8 α -9 cédrene, 3—On ajoute 5 g d'acide p-nitroperbenzoïque à une solution de 5 g d' α -cédrene, 2 dans 25 ml de chloroforme. On agite magnétiquement pendant 25 h à température ambiante, puis le mélange réactionnel est filtré et l'excès d'acide est extrait par lavage avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution est lavée à l'eau et séchée. Après évaporation sous vide du solvant on obtient 5 g d'époxy 8-9 cédrene, $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ (Litt.¹⁰ $[\alpha]_D = -107^\circ$).

8 β H-cédranone-9, 4—L'époxy 8 β -9 cédrene 3 précédemment préparé est dissous dans 50 ml de benzène sec et on ajoute 6 ml d'une solution d'éthérate de trifluorure de bore. Le mélange est agité magnétiquement pendant 12 h à température ambiante. La solution benzénique est lavée au bicarbonate de sodium, on évapore sous vide le solvant. Une distillation sous pression réduite permet d'obtenir 3.9 g de 8 β H-cédranone-9, 4. Rdt = 78%, $E_{b_{1.5}} = 117^\circ$ (Litt.¹⁰ $E_{b_{0.5}} = 96^\circ$). $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$. Analyse: $C_{15}H_{24}O$.

Ethylène-dioxy-9, 8 β H-cédrene, 15—A une solution de 99 mg de 8 β H-cédranone-9 dans 10 ml de benzène anhydre on ajoute 0.6 ml d'éthylène glycol et 5 mg d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark pendant 15 h, et lavé au carbonate de sodium et à l'eau. Après évaporation sous vide du benzène et chromatographie préparative sur plaque d'alumine au morin, on obtient 79 mg d'éthylène cétal de la 8 β H-cédranone-9, liquide. Spectre de masse: M = 264 (Calc. 264). $m/e = 249$ et 153.

Méthylène-9, 8 β H-cédrene, 5—Dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant, on agite magnétiquement sous azote une suspension de 7 g de bromure de méthyltriphenyl phosphonium préalablement séché, dans 80 ml de benzène anhydre. On introduit 12.5 ml d'une solution benzénique 2N de t-amylate de sodium. La formation de phosphorane est pratiquement instantanée à température ordinaire. On ajoute alors une solution de 3 g de 8 β H-cédranone-9 dans 20 ml de benzène anhydre et on porte 18 h à reflux sous atmosphère d'azote et en maintenant

l'agitation. Après refroidissement, la solution benzénique est lavée à l'eau et avec une solution saturée en chlorure de sodium. Après évaporation du solvant le produit de la réaction est chromatographié sur 100 g de silice; 2 g de méthylène-9 8 β H-cédrene 5 sont élués par 150 ml d'éther de pétrole. Rdt = 66%. RMN (CH_2) 1.21 (d; J = 0.11); 1.05 (s); 0.90 (s); 0.87 (d; J = 0.08); (2H) 40.75 (m). IR (film), ν (CH_2): 3080 cm^{-1} ; ν (C=C): 1640 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$. Spectre de masse: M = 218 (calc. 218).

Cédranone-8, 7—9 g de β cédrene sont dissous dans 40 ml de chlorure de méthylène et 4 ml de pyridine. La solution refroidie à -70° est soumise à l'action de l'ozone. Lorsqu'une chromatographie sur plaque analytique indique que la réaction est terminée, la phase organique est lavée trois fois avec 150 ml d'HCl à 10%, agitée en présence d'iodure de potassium puis de thiosulfate de sodium. Après évaporation du solvant le produit est chromatographié sur 300 g d'alumine. Des éluations au mélange hexane 10% d'éther permettent d'obtenir 3.6 g de cédranone-8, 7. Rdt. = 40%. $E_{b_{0.7}} = 91^\circ$; Analyse: $C_{14}H_{22}O$; DC, $\Delta\epsilon_{300} = +2$ (prévu +); RMN, (CH_3) 0.91 (d; J = 0.10). (2 CH_2) 1.10 (s); IR (film), ν (C=O), 1710 cm^{-1} ; ν (CH_2 en α du carbonyle) 1415 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$.

Ethylènedioxy-8,15-norcédrene, 16—L'éthylène-cétal de la cédranone-8, est préparé de la même manière que celui de la 8 β H-cédranone-8, à partir de 117 mg de cédranone-8, 10 ml de benzène anhydre, 0.6 ml d'éthylène-glycol, 7 mg d'acide p-toluène sulfonique. Après extraction et chromatographie préparative sur plaque d'alumine au morin on obtient 90 mg d'éthylène-cétal de la cédranone-8, 16; liquide. RDT = 60%. Spectre de masse: M = 250 (Calc. 250) $m/e = 127$ et 99.

Tosylhydrazone de la 15-norcédranone-8, 8—3.6 g de cédranone-8 et 4.5 g de tosylhydrazine sont mis en solution dans 100 ml de méthanol distillé. On porte à reflux 1 h et on ajoute goutte à goutte de l'eau jusqu'à formation d'un louche; la tosylhydrazone précipite alors. Le précipité filtré est lavé trois fois au méthanol glacé et séché sous vide. On obtient ainsi 5.75 g de tosylhydrazone 8. Elle a été utilisée sans purification ultérieure. Rdt = 88%. F = 130-132°.

15-norcédrene-8, 9—5.75 g de tosylhydrazone bien séchés sont mis en suspension dans 150 ml d'éther sec. La solution est refroidie dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte sous azote 25 ml de méthyl-lithium 2M. Le mélange réactionnel prend alors une coloration orange et est agité 3 h 30 à température ambiante. On ajoute alors de l'eau jusqu'à disparition du précipité. Après extraction à l'éther, le produit obtenu est chromatographié sur 300 g de silice et des éluations à l'éther de pétrole donnent 1.9 g de 15-norcédrene-8, 9. Rdt = 65%. Analyse: $C_{14}H_{22}$. RMN; (CH_3) 1.05 (s); 0.95 (s); 0.85 (d; J = 0.11), ($-CH=CH-$) (centré à 5.7) (m); IR ν (C=C): 1640 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = 172^\circ$.

Hydroboration par le disiamylborane, 10—A une solution de disiamylborane préparée à partir de 1.5 g de $NaBH_4$ dans 3.5 ml de THF sec, 10 ml de méthyl-2 butène-2 et 5 ml d'éthérate de trifluorure de bore, on ajoute sous azote sec, 978 mg de 15-norcédrene-8 dans 15 ml de THF sec. On laisse revenir à température ambiante et on agite 84 h. 15 ml de soude 3N puis 15 ml d'eau oxygénée à 30% sont enfin mis à réagir en maintenant le mélange à une température inférieure à 50°. Après extraction à l'éther le produit de la réaction est chromatographié sur 50 g de silice. Des éluations au mélange éther de pétrole-20%-éther permettent d'obtenir 618 mg d'alcools 10. Rdt = 58%. IR: 3240 cm^{-1} et 1100 cm^{-1} .

15-norcédronone-9—520 mg d'alcools 10 sont dissous dans 60 ml d'acétone purifiée. Après refroidissement dans un bain de glace on ajoute goutte à goutte le réactif de Jones jusqu'à coloration orange persistante. Après extraction de la manière habituelle et chromatographie sur 15 g de silice, des éluations au mélange éther de pétrole-10% d'éther donnent 456 mg de cétone dont 356 mg sous forme cristallisée. La 15-norcédronone-9, est purifiée par sublimation. $F = 39-40^{\circ}$. DC, $\Delta\epsilon_{300} = -0.46$. RMN, $2(\text{CH}_3)$ 1.00 (s), $5(\text{CH}_3)$ 0.86 (d; $J = 0.10$). IR, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1710 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}_2 \text{ en } \alpha \text{ du CO})$ 1415 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = -32^{\circ}$. Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$.

Éthylènedioxy-9,15-norcédronone, 14—L'éthylène cétal de la 15-norcédronone-9 est préparé de la même manière 15-norcédronone-9, 7 ml de benzène anhydre, 0.4 ml d'éthylène glycol et 5 mg d'acide p-toluène sulfonique. Après extraction et chromatographie préparative sur plaque d'alumine au morin on obtient 48 mg d'éthylène-cétal de la 15-norcédronone-9. Rdt = 71%. Spectre de masse: $M = 250$ (Calc. 250) $m/e = 235$ et 139.

Méthylène-9,15-norcédronone, 12—Dans un ballon de 50 ml équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on agite magnétiquement sous azote une suspension de 750 mg de bromure de méthyltriphenylphosphonium préalablement séché dans 10 ml de benzène anhydre. On introduit alors 300 mg de t-butylate de potassium. Lorsque la formation de phosphorane est terminée, on ajoute goutte à goutte par l'ampoule à brome 150 mg de 15-norcédronone-9 dans 5 ml de benzène anhydre. Après agitation pendant 72 heures, à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait au benzène. Une chromatographie sur 10 g de silice et des éluations à l'hexane donnent 100 mg de méthylène-9 15-norcédronone. Rdt = 66%. RMN, (CH_3) 1.11 (s); 0.91 (s); 0.86 (d; $J = 0.10$), (2H) (m) centré à 4.81. IR (film) $\nu(\text{CH}_2)$: 3075 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}=\text{C})$: 1645 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = -11^{\circ}$. Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$.

Photooxygénation du mélange α et β -cédrene: 13—10 g de mélange d' α et β -cédrene précédemment obtenus sont dissous dans l'alcool isopropylique. On ajoute à la solution une faible quantité de rose bengale et fait passer un courant d'oxygène. L'ensemble est soumis pendant 24 heures à l'action d'une lampe ultra-violet basse pression. Après évaporation sous vide de l'alcool isopropylique on ajoute 250 ml d'éther anhydre et additionne à froid 6 g d' AlLiH_4 . Après hydrolyse et extraction à l'éther on obtient un mé-

lange contenant une proportion inchangée de β -cédrene. On isole de ce mélange le cédrene-8 (15), ol-9 13 qui est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole. $F = (\text{Litt.}^{10} F = 129.5^{\circ})$. D, $\Delta\epsilon_{198} = +4.5$.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹I. Hanna, *Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay* (1970)
- ²M. Fetizon et I. Hanna, *Chem. Comm.* 462, 1970
- ³M. Yarris, A. Moscowitz et R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* 49, 3150, 1968
- ⁴A. J. Merer et R. S. Mulliken, *Chem. Rev.*, 69, 639, 1969
- ⁵A. I. Scott et A. D. Wrixon, *Tetrahedron* 26, 3695, 1970
- ^{6a}A. I. Scott et A. D. Wrixon, *Chem. Comm.* 43, 1970;
- ^{6b}A. I. Scott et A. D. Wrixon, *Chem. Comm.* 1182 1969; ^{6c}M. Fetizon, I. Hanna, A. I. Scott, A. D. Wrixon et T. Devon, *Chem. Comm.* 545, 1971
- ⁷G. Herzberg, *Spectra of diatomic molecules*, Van Nostrand, New York, 1950
- ⁸N. H. Andersen, D. D. Syrdal et D. P. Svedberg, *Communication personnelle*
- ⁹M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. France* 1401, 1959
- ¹⁰P. Teisseire, M. Plattier, W. Wojnarowski et G. Ourisson, *Bul. Soc. Chim. France* 2749, 1966
- ¹¹G. Wittig et V. Schoellkopf, *Org. Syn.*, Wiley and Sons Inc., New-York, 40, 66, 1980.
- ¹²R. H. Schapiro et M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5734, 1967
- ¹³H. C. Brown et G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5734, 1967
- ¹³H. C. Brown et G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1241, 1961
- ¹⁴H.-E. Audier, M. Fetizon, J.-C. Gramain, J. Schalbar et B. Waegell, *Bull. Soc. Chim. France* 1880, 1964
- ¹⁵G. W. Mutzenbecher, Z. Pellah, D. H. Williams, H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *Steroids*, 475, 1983
- ¹⁶R. I. Crane, C. Eck, W. Parker, A. B. Penrose, T. W. F. McKillop, D. M. Hawley et J. M. Robertson, *J. Chem. Soc. C*, 385, 1972
- ¹⁷M. Fetizon et M. Golfier, *C. R. Aca. Sci., C*, 267, 900, 1968
- ¹⁸P. Mourgues, *Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay*, 1972
- ¹⁹S. P. Acharya et H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 38, 196, 1970