

SYNTHESE TOTALE DU (+)-ISOCARYOPHYLLENE

M. BERTRAND* et J.-L. GRAS

Laboratoire associé au C.N.R.S. No. 109, Université de Provence, Place Victor Hugo, 13003-Marseille, France

(Received in France 12 September 1973; Received in the UK for publication 2 November 1973)

Résumé—Une synthèse totale stéréosélective du (+)-isocaryophyllène à partir du R(+)-bicyclo[7.1.0]décadiène-4,5 est décrite.

Abstract—A stereoselective total synthesis of (+)-isocaryophyllene employing bicyclo[7.1.0]decadiene-4,5 as starting material is described.

Nous avons montré récemment que l'addition thermique du diméthylcétène aux allènes chiraux optiquement actifs donnait des alkylidène-cyclobutanones conjuguées d'activité optique.^{1,2} Dans le cas particulier des cyclo-nonadiènes-1,2, la configuration du centre asymétrique créée dans l'adduit se déduit de celle de l'allène en admettant que ce dernier réagit suprafaciale dans un processus [$\pi^2s + \pi^2a$], le cétène intervenant de manière antarafaciale.¹

Nous nous proposons d'exposer ici une application pratique de cette réaction et de décrire une synthèse totale et rapide du (+)-isocaryophyllène à partir d'un allène optiquement actif, sans dédoublement de racémique en cours de synthèse.

L'originalité du schéma projeté consiste à créer en une seule étape, dès le départ, le squelette de base des caryophyllènes par cycloaddition thermique du diméthylcétène à l'une des deux formes énantiomères du bicyclo[7.1.0]décadiène-4,5 **1**. La structure de l'adduit **2** ainsi obtenu est ensuite

modifiée au moyen de réactions convenables, respectant la configuration du carbone asymétrique C1 présent dans **2**.

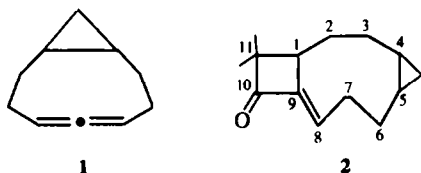
Synthèse du 1S,9R(+)-isocaryophyllène

L'allène racémique **1** peut être obtenu facilement en deux étapes à haut rendements à partir du bicyclo[6.1.0]nonène-4³ (Schéma 1).

Le dédoublement partiel de **1** s'effectue par hydroboration au moyen du diisopinocampénylborane utilisé en défaut.⁴ L'addition du diméthylcétène à l'allène 1R(+)[†] donne un composé unique **3** ($m/e = 204$, $\nu_{C=O} = 1759 \text{ cm}^{-1}$), de configuration 1R. Cette configuration prévisible est confirmée par l'étude en dichroïsme circulaire de la cyclobutanone **4** *trans*⁵ résultant de l'hydrogénation catalytique de **3** suivie d'une épimérisation en milieu basique (Schéma 2).

L'alcool **5** obtenu par réduction de **3** au moyen de LiAlH_4 est converti en tosylate **6** qui, traité plusieurs heures par LiAlH_4 au reflux du THF, donne un mélange de deux hydrocarbures **7** et **8** ($7/8 = 35/65$). **8** est seul utilisable dans la suite de la synthèse mais **7** s'isomérisise presque intégralement en **8** par CPV de sorte que l'on peut considérer que la réduction de **6** donne **8** 1R(+)[†] ($m/e = 190$, $\nu_{C=C} = 1693 \text{ cm}^{-1}$, 1H vinylique à $\tau = 4.77$) avec un rendement élevé.

L'hydroboration de **8** suivie d'oxydation par CrO_3 ⁶ fournit directement la cétone **9** 1S,9R (+) à jonction de cycle *trans* ($m/e = 206$, $\nu_{C=O} = 1694 \text{ cm}^{-1}$). En effet, cette cétone reste inchangée après traitement acide ou basique dans des condi-



[†]Cet énantiomère est obtenu avec le borane préparé à partir du (-) α -pinène.

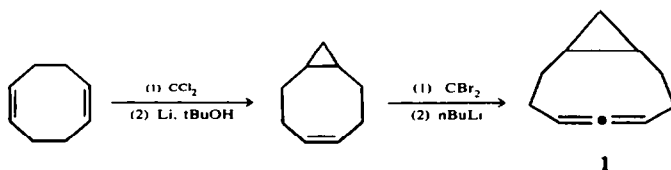


SCHÉMA 1

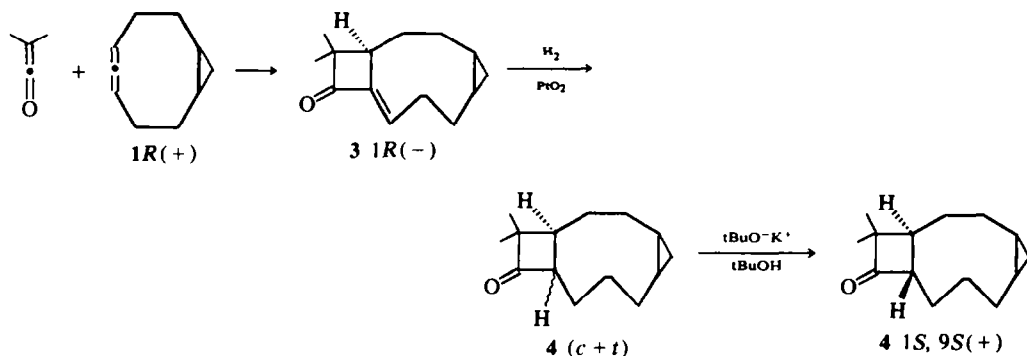


SCHÉMA 2

tions propres à une mise en équilibre *cis* \rightleftharpoons *trans* (Schéma 3).

C'est au stade de la cétone **9** qu'il paraît judicieux d'effectuer l'ouverture du cyclopropane. Les nombreux essais d'isomérisation en milieu acide effectués sur **9** n'ayant donné aucun résultat exploitable,* restait l'éventualité d'une ouverture thermique, réaction qui exige généralement des températures élevées.⁸ Chauffée 7 h à 360°C sous pression réduite, la cétone **9** donne un mélange de trois constituants séparables par CPV sur fluorosilicone. Le produit principal (70% des produits de thermolyse) a été identifié à la cétone éthylénique **10** ($m/e = 206$, $\nu_{C=O} = 1695 \text{ cm}^{-1}$, 1H vinylique à $\tau = 4.73$). Les données spectroscopiques relatives à **10** sont en accord avec celles de la littérature.^{9,10}

L'ouverture préférentielle du cycle à trois chaînons, bien que difficile à justifier, constitue un

*Les résultats sont analogues à ceux obtenus avec des molécules apparentées à **9** telles que les bicyclo[6.1.0]octanes fonctionnalisés en **4**.⁷

résultat particulièrement heureux pour la synthèse projetée; il suffit en effet de convertir le carbonyle en méthylène exocyclique en traitant **10** par le méthylènetriphénylphosphorane¹¹ (Schéma 4).

Le produit dextrogyre **11** isolé par CPV sur Carbowax 20 M ($m/e = 204$) est identique à celui obtenu par isomérisation suivant¹² d'un échantillon de caryophyllène naturel préalablement purifié par CPV (spectre IR et de RMN superposables), et ses données spectroscopiques sont identiques à celles relevées dans la littérature pour le racémique.⁹

La configuration absolue du (+)isocaryophyllène naturel ainsi préparé est bien l'image spéculaire de celle attribuée au (-)isocaryophyllène.^{12,13}

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian A60 A (référence interne TMS) et la position des signaux est donnée en τ (symbolisme: s—singulet, d—doublet, t—triplet, q—quadruplet, m—multiplet). Les spectres IR ont été pris en dilution dans CCl₄ à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Seules sont

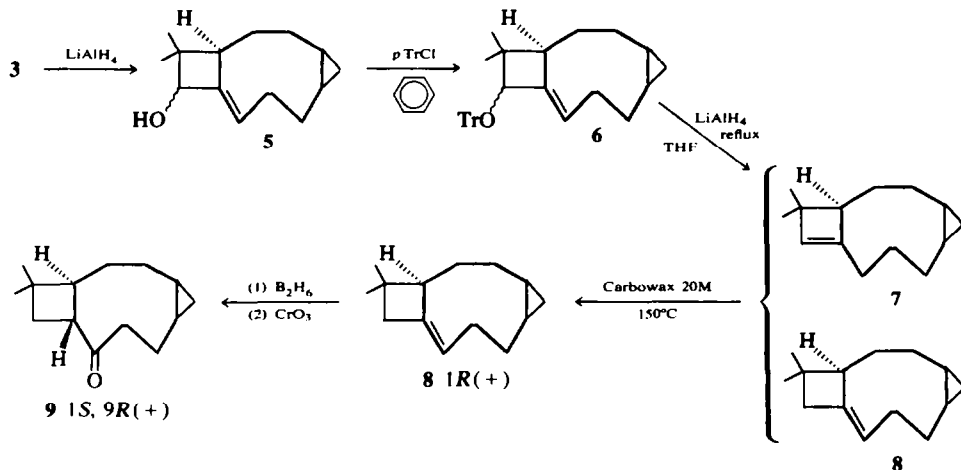


SCHÉMA 3

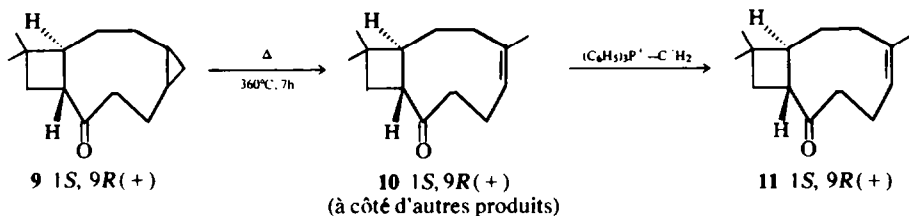


SCHÉMA 4

indiquées les positions (en cm^{-1}) des bandes typiques. Les points de fusion ont été mesurés avec un banc chauffant de Kofler et les pouvoirs rotatoires déterminés au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Addition de CBr_2 sur le bicyclo[6.1.0]nonène-4

Dans un ballon contenant 4 moles de tertio-butylate de potassium en suspension dans le minimum de pentane, et porté à -20°C , on introduit 3 moles de bicyclo[6.1.0]nonène-4 obtenu à partir du cyclo-octadiène-1,5.⁷ On rajoute alors sous agitation 3·2 moles de bromoforme. Le milieu réactionnel est ensuite ramené progressivement à la température ambiante, puis jeté dans de l'eau glacée. Après extraction et séchage sur sulfate de magnésium, le produit est distillé sous pression réduite (Rdt = 85%), $E_{b,3} = 95^\circ\text{C}$.

Bicyclo[7.1.0]décadiène-4,5

Dans un ballon contenant une mole du produit précédent, refroidi à -40°C , on introduit goutte à goutte et sous agitation 1·3 mole de n-butyllithium. La réaction est fortement exothermique. Lorsque l'addition est terminée, on laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante. Le contenu du ballon est alors versé avec précaution sur de la glace pilée et extrait à l'éther. Le solvant est chassé et le bicyclo[7.1.0]décadiène-4,5 **1** distillé sous pression réduite, est isolé avec un rendement de 78%. $E_{b,2} = 45^\circ\text{C}$, $d_4^{21} = 0\cdot9315$, $n_D^{21} = 1\cdot518$. IR: $\nu_{(\text{C}-\text{C})} = 1965$, $\nu = 3060$ (cyclopropane H's). RMN: 4·77 (2H,m); 7·5 à 8·2 (4H, massif); 9·48 (2H, m); 10·43 (1H, m).

Dédoublement partiel de **1**

Dans un ballon placé sous azote contenant 100 mmoles de (-)- α -pinène [$\alpha]_D^{21} = 39\cdot1^\circ$ ($c = 0\cdot2$, CCl_4), 1·895 g de borohydrure de sodium en suspension dans le diglyme et refroidi à -15°C , on introduit très lentement 6·95 g d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse ensuite le mélange 48 h sous agitation, puis on ajoute rapidement 13·4 g de **1** à 0°C . On agite 4 h à 0°C , puis on détruit l'hydrure en excès par addition d'eau, et on extrait à l'éther. Après lavage à l'eau et séchage rapide, on distille 8·1 g d'allène **1** [$\alpha]_D^{23} = +31\cdot80^\circ$ ($c = 0\cdot25$, CCl_4).

Cyclobutanone **2**

8 g de diméthylcétène sont dilués dans 13·4 g d'allène **1** [$\alpha]_D^{21} = +22\cdot4^\circ$ ($c = 0\cdot25$, CCl_4). Le mélange placé dans une ampoule de pyrex scellée sous vide, est porté à 80°C durant 30 min. Après récupération de l'excès de **1** (3·2 g), on isole 13·7 g de cétone **2** par cristallisation, (Rdt = 92%). Le produit est recristallisé dans $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$. $m/e = 204$. $F = 51^\circ\text{C}$. [$\alpha]_D^{23} = -6\cdot5^\circ$ ($c = 0\cdot1/\text{CCl}_4$). IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1759$, $\nu_{\text{C}-\text{C}} = 1663$, $\nu_{\text{C}-\text{H}} = 3065$; RMN: 3·66 (1H, m); 8·85 (3H, s); 9 (3H, s); 9·21 (1H), 9·42 (2H), 10·37 (1H) multiplets.

Réduction de la cétone **3** en alcool **5**

Dans un réacteur de 1l contenant 2 g d'hydrure de lithium aluminium en suspension dans l'éther anhydre, et refroidi à -40°C , on introduit goutte à goutte et sous agitation 60 mmoles de cétone **3** en solution dans l'éther. Lorsque l'addition est terminée, on laisse revenir à température ambiante. Le mélange est alors jeté avec précaution sur de la glace pilée. Après extraction à l'éther et traitements habituels, on obtient l'alcool **5** avec un rendement de 95%. $F = 44-45^\circ\text{C}$. IR: $\nu_{\text{OH}} = 3380$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1110$; $\nu = 3060$ (cyclopropane H's). RMN: 4·58 (1H, m); 8·98 (3H, s); 9·1 (3H, s); 9·32 (1H), 9·47 (2H), 10·43 (1H) multiplets; 5·77 (1H, m); 8·58 (1H, s).

Préparation et réduction du tosylate **6**

6 g du chlorure de l'acide paratoluènesulfonique sont dissous dans 22 ml de pyridine. On refroidit la solution à -15°C , et on ajoute 30 mmoles d'alcool **5** dissous dans la pyridine. Le mélange est maintenu 4 h à 0°C , puis jeté dans de l'eau glacée. On extrait à l'éther. Les fractions étherées sont réunies et lavées par une solution diluée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1. La solution éthérée est alors ramenée à pH = 7 par lavage à l'eau. Après séchage de 12 h sur sulfate de magnésium, on chasse l'éther et on récupère 25·2 mmoles de tosylate cristallisé. Rdt = 84%.

Dans un ballon contenant 3 g d'hydrure de lithium-aluminium en suspension dans 100 ml de THF anhydre, on introduit 155 mmoles de tosylate **6** en solution dans 100 ml de THF. Le milieu réactionnel est porté 4 h à reflux sous agitation. Après refroidissement, on éteint l'hydrure en excès par addition de méthanol. Le mélange est alors jeté sur de la glace pilée. Après extraction à l'éther et traitements habituels, on distille sous pression réduite et on recueille 19·6 g d'un mélange des carbures **7** et **8**; Rdt = 94%.

Ces carbures peuvent être séparés par chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent ou par chromatographie en phase vapeur sur colonne Carbowax 20 M. Dans ce cas, le mélange contient 90% de **8**. $m/e = 170$; $E_b = 70^\circ\text{C}$; $d_4^{25-5} = 0\cdot9133$; $n_D^{25-5} = 1\cdot4998$; [$\alpha]_D^{23} = +8\cdot56^\circ$ ($c = 0\cdot1/\text{CCl}_4$) à partir de **1** [$\alpha]_D^{21} = +22\cdot4^\circ$. IR: $\nu_{\text{C}-\text{C}} = 1693$; $\nu = 3060$ (cyclopropane H's). RMN: 4·77 (1H, massif); 8·91 (3H, s); 9 (3H, s); 9·32 (1H), 9·48 (2H), 10·42 (1H) multiplets.

Cétone **9**

Dans un ballon placé sous azote contenant 30 mmoles de carbure **8** [$\alpha]_D^{23} = +8\cdot56^\circ$; 1·98 g de borohydrure de sodium en suspension dans le THF et refroidi à -15°C , on introduit très lentement 1·95 g d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse ensuite le mélange 48 h sous agitation, puis on détruit l'hydrure en excès par addition de 45 ml d'eau. On procède alors à l'oxydation de l'organoborane formé,

par CrO_3 préparé à partir de 3.75 g de bichromate de sodium et 2.85 ml d'acide sulfurique à 96% dans 9 ml d'eau. Après 4 h d'agitation à température ambiante, on extrait à l'éther, puis on laisse une nuit sur sulfate de magnésium.

On sépare par distillation 4.75 g de cétone **9** (Rdt = 77%), $m/e = 206$, $E_{b_{0.2}} = 64^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +6.90$ ($c = 0.5$, CCl_4). IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1694$; $\nu = 3060$ (cyclopropane H's). RMN: 6.82 (1H, q $J = 8$ Hz); 8.93 (3H, s); 8.98 (3H, s); 9.14 (1H), 9.28 (2H), 10.36 (1H) multiplets.

Isomérisation thermique de **9**

170 mg de cétone **9** sont introduits dans un tube Pyrex (volume 160 cm^3). Le tube scellé sous vide (0.05 mm Hg) est porté 7 h à 360°C dans un four. Le produit brut est récupéré, distillé sous pression réduite ($E_{b_{0.05}} = 63\text{--}70^\circ$), Rdt = 80%. La cétone **10** séparée par CPPV sur colonne fluoro-silicone constitue 70% des produits de la réaction. $m/e = 206$, $[\alpha]_D^{25} = +6.46$ ($c = 0.1$, CCl_4). IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1695$; $\nu_{\text{C-H}} = 837$. RMN: 4.73 (1H, massif); 8.33 (3H, s élargi); 8.95 (3H, s) **9** (3H, s).

(+)-Isocaryophyllène **11**

Dans un ballon de 250 ml on introduit 0.27 g d'iodure de triphénylphosphonium en solution dans 50 ml de benzène anhydre, puis 0.93 g de tertiobutylate de potassium. Une vive coloration jaune se développe aussitôt. On ajoute alors 400 mg de cétone **10** et on poursuit l'agitation 20 h à reflux. Après refroidissement, on sépare par filtration le dépôt solide d'oxyde de triphénylphosphonium. On lave la solution jusqu'à neutralité, et on sèche sur sulfate de magnésium.

On recueille 253 mg de (+)-isocaryophyllène pur (Rdt = 72%) dont les spectres IR et de RMN sont superposables à ceux d'un échantillon authentique. $m/e = 204$. $[\alpha]_D^{25} =$

$+2.0^\circ$ ($c = 0.1$, CCl_4). IR: 3080, 1630, 880 $\text{C}=\text{CH}_2$; 1660, 828, 834 $\text{C}=\text{CH}$. RMN: 4.78 (1H, m); 5.30 et 5.23 deux singulets dédoublés (2H, $J = 2$ Hz), 8.33 (3H, s) et 9.05 (3H, s).

Remerciements—Les auteurs remercient vivement Mr P. Teisseire (Ets Bertrand-Roure et J. Dupont, Grasse) qui leur a aimablement fourni les (+) et (–)- α -pinènes et le caryophyllène naturel.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Bertrand, J. L. Gras et J. Goré, *Tetrahedron Letters* 1189 (1972)
- ²M. Bertrand, J. L. Gras et J. Goré, *Ibid.* 2499 (1972)
- ³D. I. Schuster et Fui-Tseng Lee, *Ibid.* 4119 (1965); ^bK. B. Wiberg et A. de Meijere, *Ibid.* 59 (1969)
- ⁴W. L. Waters, W. S. Linn et M. C. Caserio, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6741 (1968)
- ^{5a}J. M. Conia et J. Goré, *Bull. Soc. chim. Fr.* 1968 (1964); ^bJ. Goré, C. Djerassi et J. M. Conia, *Ibid.* 950 (1967)
- ⁶H. C. Brown et C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2952 (1961)
- ⁷J. L. Gras et M. Bertrand, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2024 (1972)
- ⁸H. M. Frey, *Advances in physical organic Chemistry*, Vol. 4, p. 148, Academic Press, London (1966)
- ^{9a}E. J. Corey, R. B. Mitra et H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 362 (1963); ^b*Idem, Ibid.* **86**, 485 (1964)
- ¹⁰E. W. Warhoff et V. Srinivasan, *Can. J. Chem.* **44**, 2259 (1966)
- ¹¹G. Wittig et U. Schoellkopf, *Chem. Ber.* **87**, 1318 (1954)
- ¹²Y. R. Naves et E. Perrottet, *Helv. chim. Acta* **24**, 789 (1941)
- ¹³A. Aebi, D. H. R. Barton et A. S. Lindsay, *J. Chem. Soc.* 3124 (1953)