

HETEROCYCLISATION INTRAMOLECULAIRE D'ALCOOLS POSSEDANT UN SQUELETTE CEDRANIQUE. OXYDATION PAR LE TETRAACETATE DE PLOMB ET PAR L'OXYDE DE MERCURE ET LE BROME

P. BRUN et B. WAEGELL*

Laboratoire de Stéréochimie, associé au C.N.R.S. No. 109, Université de Droit, D'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille, Faculté des Sciences et Techniques de St-Jérôme, rue H. Poincaré, 13397-Marseille Cédex 4, France

(Received in France 20 August 1975; Received in the UK for publication 11 November 1975)

Résumé—L'oxydation par le tétraacétate de plomb du néoisocédrol permet de préparer l'éther correspondant avec de bons rendements. Dans les mêmes conditions le cédrool reste intact; par contre en présence du mélange oxyde de mercure, brome, il donne l'éther correspondant comme produit majeur. La nature particulière des substrats utilisés permet de préciser le mécanisme des réactions mises en jeu, en particulier la nature des intermédiaires impliqués dans la réaction d'hétérocyclisation. Il est ainsi possible d'expliquer la différence de comportement des substrats vis à vis des réactifs utilisés.

Abstract—Oxidation with lead tetra-acetate of neoisocedrol yields the corresponding ether in good yield. Under the same conditions, cedrol remains unchanged; however, when cedrol is reacted with mercuric oxide and bromine, the corresponding ether is obtained as major product. The structure of the substrates is linked with the mechanism of the two reactions and with the nature of the intermediates in the heterocyclisation reaction. The difference in behaviour between the two substrates towards the two oxidising agents is rationalized.

La formation d'éthers tétrahydrofuranniques, par hétérocyclisation intramoléculaire d'un alcool, peut être réalisée en une seule étape, par la réaction d'oxydation par le tétraacétate de plomb¹ ou par la formation et la décomposition d'hypohalogénites.²

L'action du tétraacétate de plomb s'est révélée particulièrement intéressante sur les hydroxy-3 bicyclo[3.2.1]octanes **1** et **2**, puisque l'ouverture des éthers **3** et **4** ainsi formés permet de fonctionnaliser sélectivement une position située en δ du groupe hydroxyle, avec une configuration connue au niveau de ce carbone.³ Des résultats similaires peuvent être obtenus lors de la décomposition des hypobromites de ces mêmes alcools.⁴

Nous avons appliqué ces méthodes d'hétérocyclisation à des alcools sesquiterpéniques possédant un squelette cédrannique, le cédrool **5** ou cédranol **8 β** et le néoisocédrol **6** ou **8 α H** cédranol **9 β** .

Ces alcools possèdent, dans leur partie fonctionnalisée, le squelette bicyclo[3.2.1]octanique et possèdent un hydrogène non activé en δ de la fonction hydroxyle. Ils peuvent donc *a priori* subir une réaction d'hétérocyclisation, ce qui permet de fonctionnaliser le méthyle **14** à partir du cédrool **5** ou le carbone en **5** à partir du néoisocédrol **6**.

Les résultats obtenus nous ont permis de préciser le mécanisme des réactions mises en jeu, et d'en fixer les limites. D'autre part l'ouverture des éthers formés peut constituer une voie d'accès à la synthèse de sesquiterpènes tels l' α - ou le β -biotol **7** et **8**.⁵

OXYDATION PAR LE TETRAACETATE DE PLOMB

Oxydation du cédrool ou hydroxy **8 β** tétraméthyl-2,6,6,8 tricyclo[5,3,1⁷,0^{1,5}]undécane **5**

Le cédrool, représentant naturel le plus abondant de la famille sesquiterpénique du cédrane, est largement utilisé pour ses propriétés olfactives et a suscité de nombreuses

études ce qui fait que sa structure est parfaitement connue. Elle a été élucidée en 1953 par Stork et Breslow⁶ et la synthèse totale de ce composé a été réalisée dès 1955 par plusieurs voies différentes.⁷ Le squelette cédrannique est constitué d'un système bicyclo[3.2.1]octanique, auquel est accolé un cyclopentane, entre un des carbones en tête de pont et le carbone adjacent du pont éthano. La configuration d'un certain nombre d'alcools et de dérivés portés par le système bicyclo[3.2.1]octane a été établie par Teisseire et Ourisson⁸ ainsi que par Brown.⁹

Le cédrool possède un hydrogène en position δ et l'éther correspondant **9** a été isolé du bois de *Juniperus foetidissima* Willd en 1961¹⁰ et sa structure établie en 1967 par un groupe scandinave.¹¹ Le même groupe réalisait en 1968 la synthèse de cet oxyde à partir du cédrool, par oxydation avec le tétraacétate de plomb, en présence d'iode et sous irradiation.¹² En accord avec les observations de Baggeley *et al.*¹² nous avons constaté que le cédrool ne réagit pas dans les conditions utilisées dans la série du bicyclo[3.2.1]octane.³ Ce résultat révèle que le mécanisme de l'oxydation par le tétraacétate de plomb, avec activation thermique et celui de cette même réaction, en présence d'iode avec initiation photochimique sont différents. Cette dernière réaction a pour intermédiaire un hypoiodite, et non pas un alcoolate de plomb,¹³ et sous cet aspect elle est comparable à l'action du mélange oxyde de mercure-brome qui fait intervenir des hypobromites² et qui conduit à une hétérocyclisation⁴ (*vide infra*).

Oxydation du néoisocédrol ou **8 α H** cédranol **9 β** **6**

Le néoisocédrol **6** est préparé selon la méthode décrite par Teisseire et Ourisson⁸ (Schéma 2). Le cédrool **5** est déshydraté en α cédrène **10** en présence d'acide para toluène sulfonique au reflux du benzène. L'hydroboration du cédrène permet d'obtenir l'isocédrol **11**. L'oxydation par $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ et l'acide sulfurique à 0°C conduit²⁸ à l'isocédronone **12** dont la réduction par le

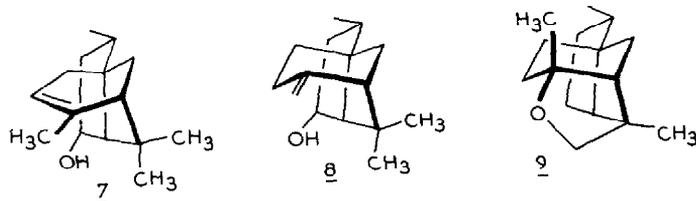
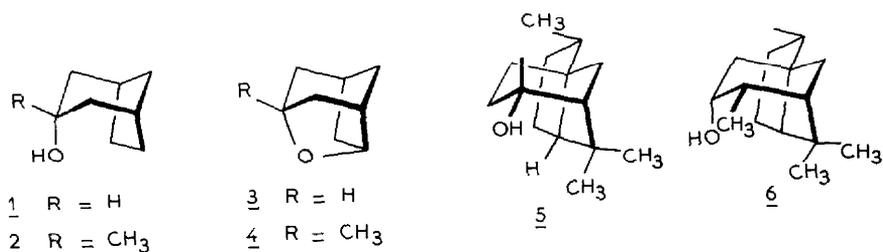


Schéma 1.

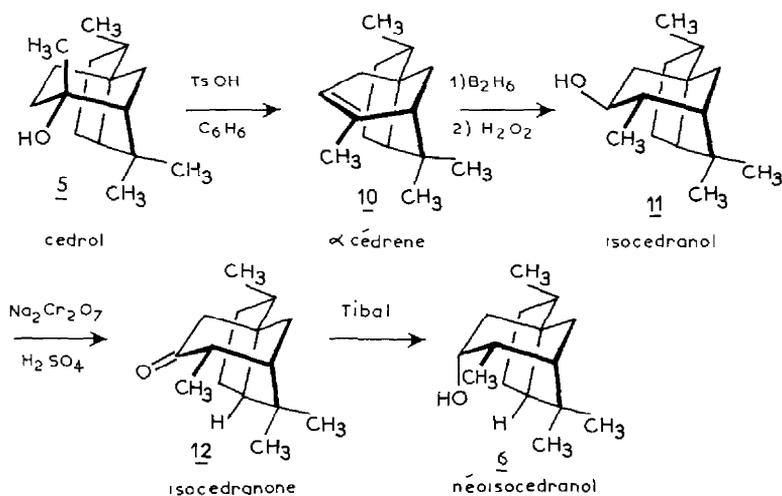


Schéma 2.

triisobutylaluminium ou par $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}^9$ fournit le néoisocédranol 6.

Cet alcool 6 présente la même structure que l'hydroxy-3 bicyclo[3.2.1]octane 1 quoique l'hydrogène en δ soit porté par un carbone tertiaire, ce qui est susceptible de modifier la réactivité. Le néoisocédranol traité par le tétraacétate

de plomb, au reflux du benzène conduit à l'éther tétrahydrofurannique 13 (Rdt 77%) ainsi qu'à l' α cédrène 10 (Rdt 15%), la cédranone 14 (Rdt 3%) des traces de l'acétate 15 et un peu d'alcool de départ (2-3%) (Schéma 3).

La formation de la cédranone 14 s'explique aisément

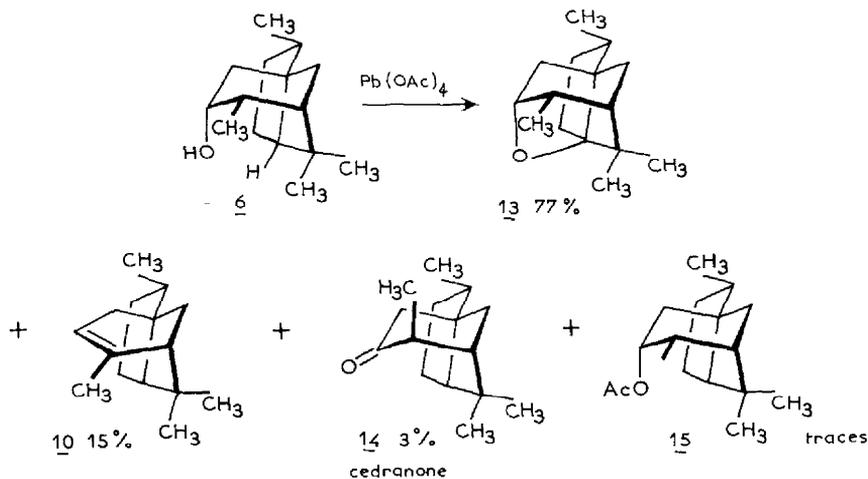


Schéma 3.

car l'isocédranone **12** formée par oxydation du néoisocédranol **6** s'épimérise très facilement en cédranone **14**.⁸

L' α cédrene **10** a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique. L'oxyde de néoisocédranol traité par l'anhydride acétique en présence de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ¹⁴ est ouvert en deux acétates insaturés **16** et **17**. Le rapport relatif de ces deux acétates dépend des conditions expérimentales utilisées et plus précisément du rapport molaire d'anhydride acétique et de l'éthérate de trifluore de bore. Ainsi, pour une solution de 0.0022 m d'éther **13** dans 5 ml d'anhydride acétique, lorsque l'on fait varier la quantité de BF_3 , le rapport **16** sur **17** évolue suivant la courbe ci-dessous (Fig. 1).

Ces deux composés séparables uniquement par chromatographie en phase gazeuse sont deux acétates isomères insaturés. Le composé **16** possède une double liaison trisubstituée et sa structure a pu être établie (*vide infra*). En ce qui concerne l'acétate **17**, nous pensons qu'il s'agit d'un produit de transposition et nous proposons la structure indiquée (Schéma 4).

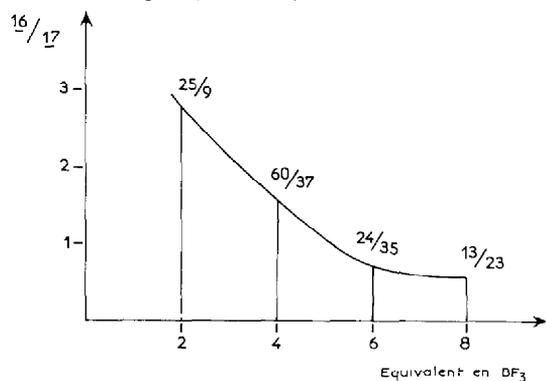


Fig. 1.

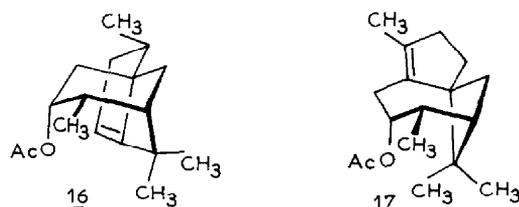


Schéma 4.

Outre les données spectroscopiques qui sont satisfaisantes, la réduction de **17** par l'hydrogène en présence d'oxyde de platine, permet d'obtenir un acétate saturé **18**; le spectre de RMN de ce dernier produit met en évidence un méthyle secondaire absent dans le spectre de **17**, ainsi que la disparition d'un méthyle sur double liaison. La réduction de **18** par l'hydruure de lithium aluminium permet d'isoler l'alcool **19** dont l'oxydation chromique²⁸ fournit une cétone **20**. En spectrophotométrie IR, la bande carbonyle apparaît à 1703 cm^{-1} , ce qui exclut donc que la fonction carbonyle se trouve sur un cyclopentane. De même, la réduction de **17**, par l'hydruure de lithium aluminium, en alcool **21** suivie de l'oxydation²⁸ en cétone **22**, permet de constater que cette cétone n'est pas conjuguée avec la double liaison présente dans le système (Schéma 5).

L'acétate **17** résulterait d'une transposition (Schéma 6) qui se produirait lors du développement du carbocation sur le carbone en 5 assurant la jonction entre les deux cyclopentanes d'après le Schéma 6.

Nous avons envisagés d'autres transpositions, mais la structure des produits ainsi obtenus n'est pas en accord avec l'ensemble des résultats expérimentaux.

Afin d'éviter cette transposition, nous avons soumis l'éther **13** au mélange anhydride acétique-chlorhydrate de pyridinium¹⁵ et nous avons obtenu la formation du seul composé **16** qui possède des caractéristiques spectrales (IR, RMN) en accord avec la structure proposée. La réduction de **16** par LiAlH_4 fournit un alcool insaturé **23** qui, par traitement à l'acide bromhydrique gazeux, redonne l'éther de néoisocédranol **13**. Ceci montre que l'ouverture de **13** en **16** s'est faite sans transposition de squelette. L'hydrogénation de l'acétate insaturé en présence d'oxyde de platine permet d'obtenir un acétate **24** dont le spectre de RMN est très similaire à celui de l'acétate de néoisocédranol **15**. La réduction de **24** par LiAlH_4 transforme ce dernier en un alcool **25** lui même pratiquement identique du point de vue spectroscopique au néoisocédranol **6**. Enfin par oxydation chromique²⁸ de cet alcool, il est possible d'isoler une cétone **26** dont la bande carbonyle en IR montre que la fonction oxygénée se trouve sur un cycle à six chaînons. L'oxydation²⁸ de l'alcool insaturé **23** fournit une cétone insaturée **17** dont l'IR montre que le groupement carbonyle n'est pas conjugué avec la double liaison. Ces résultats permettent d'établir de façon satisfaisante la structure du composé **16** et donc de l'éther **13** (Schéma 7).

La cétone **14** présente des caractéristiques physiques

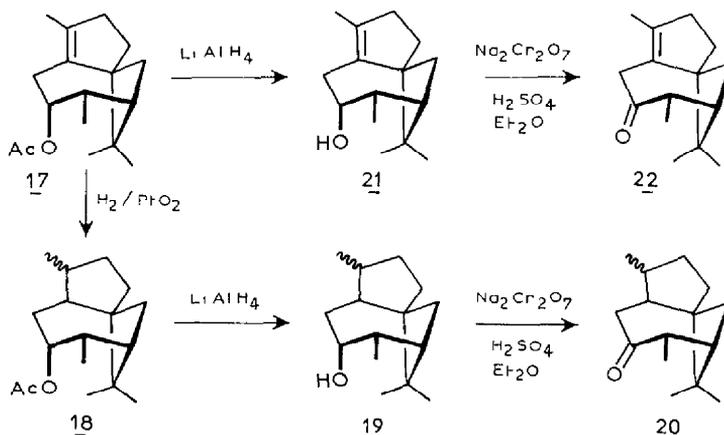


Schéma 5.

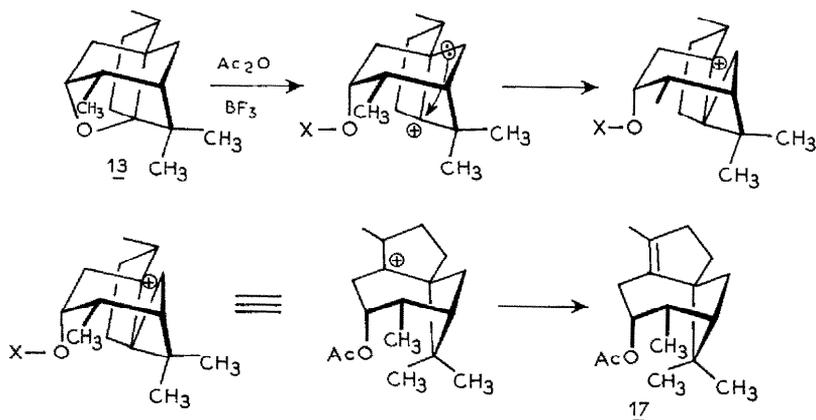


Schéma 6.

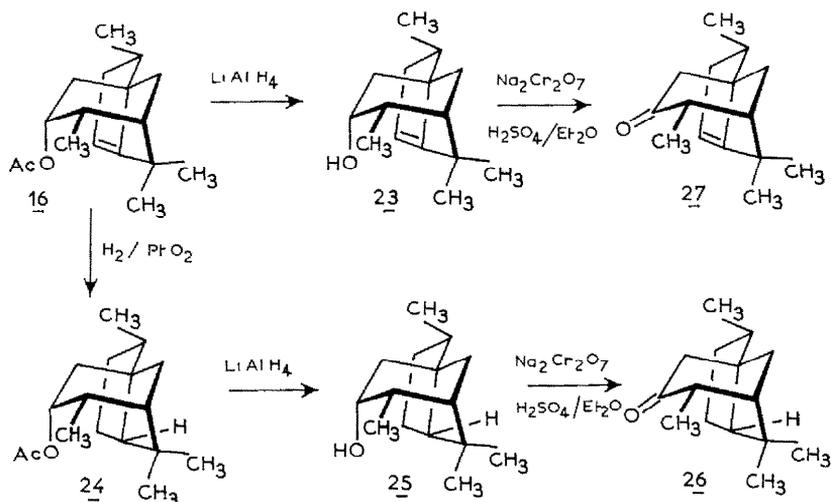


Schéma 7.

identiques à celles de la littérature et a été identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

Mécanisme de la réaction

Le problème le plus discuté dans les réactions d'oxydation par le tétraacétate de plomb est de savoir s'il s'agit d'une réaction radicalaire ou ionique.³ A la température de reflux du benzène, on admet qu'il s'établit entre l'alcool et le tétraacétate de plomb, un équilibre conduisant à RO-Pb(OAc)₃, ROH + Pb(OAc)₄ ⇌ ROPb(OAc)₃ + AcOH (réaction 1); ROPb(OAc)₃, moins stable que Pb(OAc)₄, subit une rupture homolytique de la liaison oxygène-métal, libérant ainsi un radical alcoxy. Le schéma proposé par Mihalovic¹ que nous avons adapté à notre cas, décrit les évolutions possibles de ce radical (Schéma 8). Nous postulons en particulier, une oxydation de B en G,¹³ par une réaction de transfert d'électron. Dans B, la répartition de trois électrons sur trois atomes conduit à placer un électron sur un niveau non liant. Le passage de B à G où on n'a plus que deux électrons sur un niveau liant devrait donc être facilité.

L'éther peut être formé à partir de B, C, D ou E. Le processus avec transfert de radical, de l'hétéroatome sur le carbone en δ, par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique à six centres A → B → C est tout à fait analogue à ce qui est observé dans la décomposition d'hypochlorites,¹⁶ dans la photolyse des nitrites,¹⁷ ou dans les cyclisations d'Hofmann-Loeffler-Freitag.¹⁸ Le mécanisme, qui

invoque le passage direct de B à F, sans que l'on ait jamais localisation d'un radical ou d'un carbocation sur C δ, a été proposé par Heusler et Kalvoda¹³ dans le cas où les positions relatives de l'hydroxyle et de Cδ-H sont figées dans l'espace, ce qui est le cas des substrats que nous utilisons.

Dans un travail précédent sur des bicyclo[3.2.1]octanols³ nous avons pu éliminer un intermédiaire du type E mais nous n'avions pas pu trancher entre les intermédiaires B, C et D.

A l'exception de quelques cas particuliers (radicaux cyclopropaniques et radicaux vinyliques¹⁹) il est généralement admis que les radicaux carbonés sont plans.²⁰ Mais on remarquera qu'au niveau de l'intermédiaire C, le radical est préférentiellement pyramidal et l'inversion qui implique le passage par une forme plane nécessite vraisemblablement une assez forte énergie d'activation à cause de la structure tricyclique, rigide et bloquée du substrat cédrannique. Ce passage n'est sans doute pas impossible, puisque nous avons pu préparer des composés tels que 16, mais il est certainement difficile puisque nous n'obtenons pas d'acétate 31 comme dans le cas du méthyl-3 bicyclo[3.2.1] octanol-3³ (Schéma 9).

Par ailleurs cette inversion nécessiterait la formation d'une jonction trans entre les deux cyclopentanes. De tels bicyclo[3.3.0]octanes à jonction trans sont connus,²¹ cependant ils possèdent une chaleur de combustion

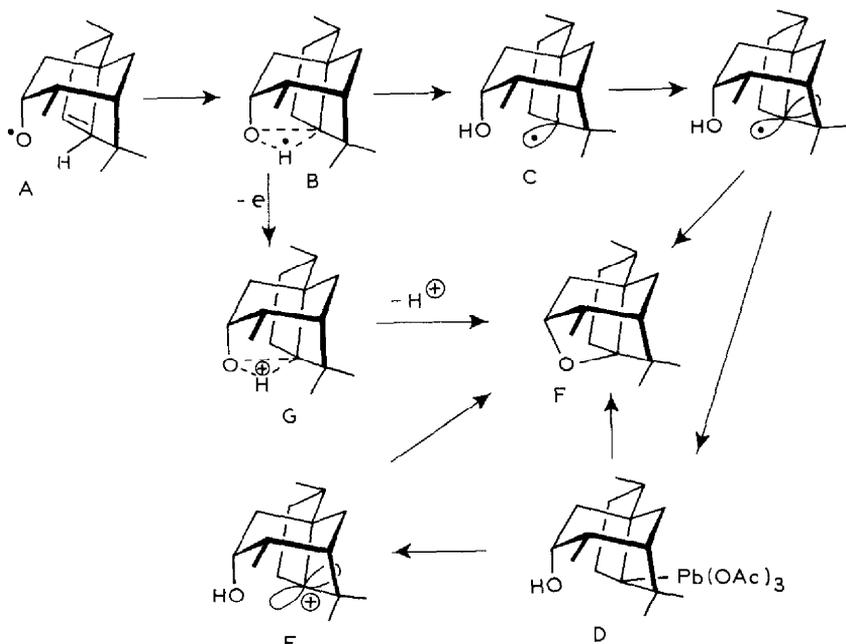
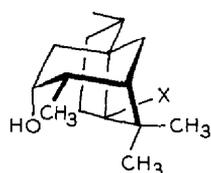


Schéma 8.



- 31 X = OAc
 30 X = Br

Schéma 9.

supérieure de 6 kcal mole⁻¹ à celle de leur isomère à jonction cis. Nous verrons plus loin, que la décomposition de l'hypobromite de néoisocédranol ne conduit pas à l'éther 13 bien que toutes les conditions de proximité soient réunies.²² En effet le radical carboné en δ ne s'inverse pas et l'agent bromant ne peut donc pas attaquer le carbone- δ par la face extérieure de la molécule; la cyclisation par substitution intramoléculaire est donc impossible. En utilisant les mêmes arguments on comprend aisément que l'oxydation du radical en carbocation soit difficile. Or les rendements en éther 13 (77%) sont très supérieurs à ceux observés (30%) dans le système analogue précédemment utilisé 1 avec des durées de réaction égales et à la même température. Ceci indique que la cyclisation du néoisocédranol ne peut vraisemblablement pas procéder par les intermédiaires D et E qui nécessiteraient une énergie d'activation élevée et conduiraient à observer une vitesse plus lente. Un argument supplémentaire permet de rejeter un intermédiaire ionique tel que E. En effet lors de l'ouverture de l'éther 13 on obtient uniquement 16 sans produit de transposition 17, lorsqu'on utilise des réactifs¹⁵ réputés pour ne pas provoquer de réarrangements. Or lors de l'oxydation du néoisocédranol, par le tétraacétate de plomb, on n'obtient aucun produit de réarrangement tel que 17 alors qu'il a été démontré que des transpositions étaient possibles dans des conditions expérimentales analogues.²³ Enfin nous avons essayé de créer un carbocation en 5, par traitement

de 23, en solution dans CCl₄, par HBr gazeux à -20°C. Dans ce cas on n'isole pas le composé d'addition mais uniquement l'éther initial 13. Cette facilité de cyclisation peut être interprétée par la formation d'un complexe π exo qui ne subit pas l'attaque subséquente de Br⁻ puisque l'attaque intramoléculaire de l'oxygène alcoolique se fait beaucoup plus facilement.

Conclusion sur le mécanisme

L'ensemble de nos données expérimentales permet donc d'exclure un intermédiaire cationique du type E. L'intervention d'un intermédiaire tel que D ne semble ni raisonnable, ni possible, étant donné les exigences stériques qui existent au niveau des substrats étudiés. Il est donc possible d'affirmer, que dans notre cas, l'oxydation cyclisante se fait via un radical carboné C ou plus vraisemblablement par l'intermédiaire d'un radical délocalisée, tel qu'il a été postulé par Heusler.¹³ Dans le premier cas, la cyclisation s'accompagnerait nécessairement de l'expulsion d'un radical hydrogène, ce qui ne serait pas favorisé d'un point de vue énergétique.²² L'oxydation de l'intermédiaire B par une réaction de transfert d'électron avec le tétraacétate de plomb²⁴ est plus plausible et conduit à un intermédiaire G plus stable qui se cyclise en perdant H⁺ (Schéma 8).

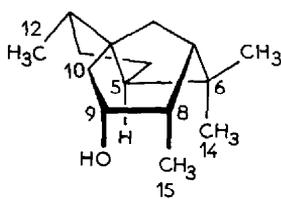
Relation structure-réactivité. La réaction de cyclisation des alcools lors de leur oxydation par le tétraacétate de plomb est principalement gouvernée par des facteurs géométriques (distance O...C δ , disposition relative dans l'espace des atomes concernés, contraintes dans le substrat).²² De faibles modifications structurales peuvent se traduire par des écarts importants au niveau des rendements en éther tétrahydrofuranniques.³

Dans le néoisocédranol 6 la fonction hydroxyle et la liaison C δ -H sont maintenues dans une position fixe l'une par rapport à l'autre du fait du squelette du système cédrannique. La situation y est analogue à celle que nous avons rencontrée avec l'hydroxy-3 bicyclo[3.2.1]octane 1.³ La distance entre l'oxygène de la fonction hydroxyle et le carbone en δ y est de 2,3 Å mesurée sur un modèle moléculaire.

Cette distance inférieure à celle déterminée sur l'alcool 1 est due à une distorsion de la molécule, engendrée par le cycle à cinq carbonés accolé au système bicyclique ponté. En effet le groupement méthyle 12 porté par le cyclopentane est en interaction avec les hydrogènes en 10 et tend à adopter une position telle que ces interactions soient minimales. Ceci entraîne une légère distorsion du cyclopentane et par là même une déformation du cyclohexane. Par ailleurs le méthyle 14 et le méthyle 15 sont en position 1,3 l'un par rapport à l'autre et tendent à s'écarter du fait des interactions d'éclipses entre les liaisons C₈-C₁₃ et C₆-C₁₄ et de la gêne stérique entre les deux méthyles. Ceci tend à rapprocher les groupes situés en α des carbonés 6 et 8, à savoir le groupement hydroxyle (C₉) et l'hydrogène en δ (C₅). Le néoisocédranol a été représenté dans le Schéma 10 de façon à mettre en évidence ces interactions.

Ces interactions cumulées font sortir le groupe hydroxy du plan de symétrie du système bicyclo[3.2.1]octanique et le rapprochent du cyclopentane adjacent. Du point de vue distance on retrouve ainsi des conditions analogues à celles rencontrées dans l'hydroxy-3 méthyl-3 bicyclo[3.2.1]octane 2. Mais dans ce dernier cas l'hétérocyclisation intramoléculaire s'accompagne d'une déformation de la molécule alors que dans le néoisocédranol 6 la formation de l'éther n'entraîne pratiquement aucune modification de la conformation initiale de la molécule.

De plus la distance séparant l'hydrogène porté par le carbone en δ et l'oxygène est plus courte dans le néoisocédranol 6 que dans l'alcool 1. L'intermédiaire à six chaînons postulé dans l'état de transition¹³ est donc facilement réalisé. Ceci se traduit par une hétérocyclisation aisée (Rdt 77%).



néoisocédranol

Schéma 10.

†Il semble raisonnable d'admettre que le Br et la chaîne carbonée sont en position trans sur la base des résultats obtenus dans la série de l'hydroxy-2 méthyl-2 bicyclo[3.2.1]octane.⁴

OXYDATION PAR L'OXYDE DE MERCURE ET LE BROME

Oxydation du cédrool 5 et du néoisocédranol 6

Au début de ce mémoire nous avons vu que le cédrool 5 ne se cyclise avec le tétraacétate de plomb qu'en présence d'iode avec activation photochimique, ce qui implique que la réaction fasse intervenir un hypoiodite comme intermédiaire. Il n'est donc pas étonnant que le traitement du cédrool par l'oxyde de mercure et le brome permette également de préparer cet éther 9 avec un rendement de 60%.²⁵ Nous avons repris cette réaction afin d'isoler les produits secondaires. Outre l'éther, nous isolons 15% d' α cédrène 10 et 25% d'un composé 28 auquel nous attribuons la structure indiquée, et qui provient de la β scission du cédrool 5 (Schéma 11).†

On observe généralement de telles β fragmentations dans le cas d'alcools ayant ce type de structure. Ainsi la décomposition des hypobromites d'hydroxy-2 méthyl-2 bicyclo[3.2.1]octanes conduit quantitativement aux composés résultants d'une réaction de β fragmentation.⁴

Contrairement à l'oxydation par le tétraacétate de plomb, l'oxydation par HgO-Br₂ du néoisocédranol 6 ne conduit pas à l'éther 13 mais à deux composés dans un rapport 2/1, l' α -cédrène 10 résultant de la déshydratation de l'alcool de départ et la cédranone 14.

L'oxyde de cédrool 9 a été identifié par comparaison de ses données spectroscopiques avec celles indiquées dans la littérature¹² ainsi que par ouverture avec l'anhydride acétique en présence de BF₃. Cette méthode permet d'obtenir l'acétate insaturé 29 également décrit.¹¹

La cétone bromée 28 a été identifiée grâce à ses données spectroscopiques. Par ailleurs lors de l'oxydation de l'hydroxy-2 méthyl-2 bicyclo[3.2.1]octane⁴ nous avons pu préciser le mécanisme de la réaction et identifier le produit de β fragmentation par des voies chimiques. Les analogies avec ce cas permettent de prévoir la structure de 28.

Le comportement différent du néoisocédranol 6 et du cédrool 5 qui tous deux sont susceptibles de subir une hétérocyclisation (H en δ) montre que les deux méthodes de cyclisation (Pb(oAc)₄; HgO-Br₂) sont complémentaires.

Mécanisme de la réaction

Dans la discussion qui suit, nous serons amenés à faire des comparaisons entre le comportement des esters plombiques et des hypobromites. La formation des hypobromites lors du traitement des alcools par l'oxyde de mer-

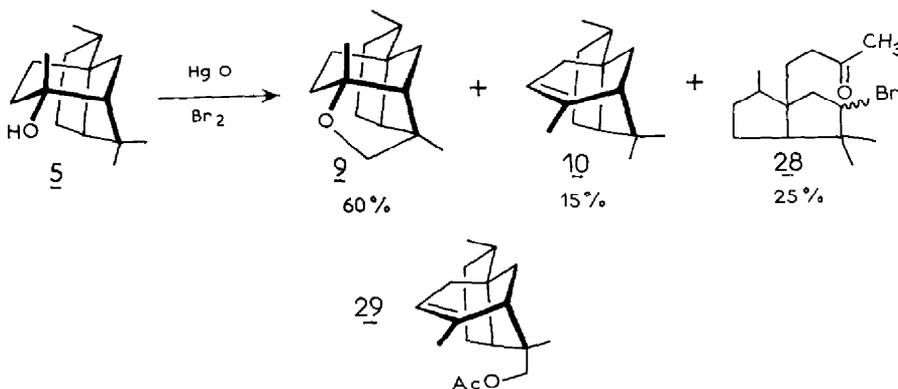
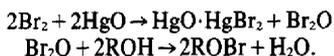


Schéma 11.

cure et le brome fait intervenir l'oxyde de brome;²⁶



Les hypobromites formés à l'abri de la lumière sont décomposés par simple exposition à la lumière. Le mécanisme de cette réaction a été étudié par Sneen et Matheny qui ont utilisé l'hydroxy-1 triméthyl-1,3,3 cyclohexane comme substrat.² Ils ont ainsi isolé l'oxo-7 diméthyl-1.5 bicyclo[3.2.1]octane avec un rendement de 60% (Schéma 12).

Comme dans le cas de la réaction avec le tétraacétate de plomb un hydrogène est transféré du carbone en δ sur le radical alcoxy postulé comme intermédiaire² et formé par rupture de la liaison RO-Br. Il est donc raisonnable de penser que les critères structuraux gouvernant les réactions d'hétérocyclisation par le tétraacétate de plomb s'appliquent également à la réaction de décomposition des hypobromites. Cependant, nous avons vu, que le néoisocédranol **6** est oxydé en éther tétrahydrofurannique avec le tétraacétate de plomb et ne subit pas cette réaction en présence d'oxyde de mercure et de brome. La bromhydrine intermédiaire formée doit posséder une géométrie telle que la réaction de substitution interne puisse avoir lieu. Nous avons vu plus haut que le radical carboné en 5 n'est pas plan et s'inverse difficilement (Schéma 8). Il n'est donc pas possible d'obtenir un intermédiaire tel que **30** susceptible de subir une hétérocyclisation. Celle-ci n'est donc pas observée. Ce résultat négatif permet en outre d'exclure un mécanisme du type de celui invoqué lors de l'oxydation par le tétraacétate de plomb c'est à dire l'oxydation d'un état de transition à trois centres et trois électrons (B, Schéma 8) par le mercure divalent.

L'oxydation du cédrool par le tétraacétate de plomb laisse ce dernier inchangé alors que le mélange oxyde de mercure-brome permet de synthétiser l'oxyde de cédrool avec de bons rendements. Cette inertie vis à vis du tétraacétate de plomb peut s'expliquer par suite de la compression stérique qui existe au niveau du groupe hydroxyle du fait de la proximité du pont éthano et de la présence du groupe gemdiméthyle sur le carbone-6. En fait le cédrool réagit avec le tétraacétate de plomb très lentement: après 50 heures de réaction on peut détecter des traces d'éther **9**.¹¹ Ceci reflète vraisemblablement le fait, que dans la réaction de formation de l'alcoolate de plomb (Réaction 1) l'équilibre est presque totalement déplacé vers la gauche pour des raisons d'origine stérique.

L'explication de la formation de produits d'oxydation **13** et d'élimination **14** ne pose pas de problèmes particuliers. Pour ce qui est de la formation de produit de β fragmentation nous en discuterons dans un cadre plus général.²⁷

CONCLUSION

L'oxydation du cédrool **5** et du néoisocédranol **6** par le tétraacétate de plomb ou l'oxyde de mercure et le brome permet de préparer avec de bons rendements les éthers **9**

et **13** résultants d'une réaction d'hétérocyclisation. Ces deux méthodes sont complémentaires puisque le cédrool ne se cyclise pas avec HgO-Br₂ tandis que le néoisocédranol **6** ne conduit à l'éther **13** que par action du tétraacétate de plomb. Ces résultats mettent en évidence la différence qui existe entre ces deux réactions bien que dans les deux cas l'intermédiaire soit un radical alcoxy. Avec des substrats qui possèdent une géométrie rigide l'hétérocyclisation par l'oxydation avec le tétraacétate de plomb ne fait vraisemblablement pas intervenir un carbocation comme cela est postulé en série aliphatique^{1,22} mais plutôt un intermédiaire du type radical délocalisé, B, qui serait facilement oxydé en ion non classique à trois centres et deux électrons (G). Ce dernier par perte d'un H⁺ se cycliserait très facilement.

Un tel mécanisme ne peut pas être proposé lors de la décomposition des hypobromites. Dans ce cas, l'hétérocyclisation fait intervenir comme intermédiaire une bromhydrine au niveau de laquelle s'opère une réaction de substitution interne de l'oxygène de la fonction hydroxyle sur le carbone portant le brome.

L'ouverture de l'éther **13** est particulièrement intéressante puisqu'elle conduit au composé **16** qui constitue un précurseur potentiel pour la synthèse du biotol.⁵ Quant au composé **17** que l'on peut également obtenir à partir de **13** il peut permettre de préparer des composés sesquiterpéniques possédant un squelette bicyclo[4.1.1]octanique, squelette très rarement rencontré dans les composés naturels.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés (solutions; cellules scellées en NaCl, épaisseur 0.1 mm) sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les bandes d'absorption sont indiquées en cm⁻¹. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareils Varian A 60 A ou Varian XL 100. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm (δ) par rapport au TMS pris comme référence interne. Les lettres m, s, d, t, q, dd, etc. signifient respectivement multiplet, singulet, doublet, triplet, quartet, doublet de doublet, etc. L'intensité intégrée de l'aire des signaux est indiquée après la description des signaux. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil AEI MS 9 ou un appareil Varian MAT III couplé avec un chromatographe en phase vapeur. Les points de fusion des composés solides ont été déterminés au microscope à platine chauffante Reichert. Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées au moyen d'un INTERSMAT IGC 12 ou d'un Varian Aerograph 90 P4, le gaz vecteur étant l'hydrogène dans les deux cas. La silice Merck (0.05-0.2 mm) a été utilisée pour la séparation par chromatographie sur colonne. La méthode usuelle d'isolement des produits comporte, sauf indication contraire, une extraction à l'éther ou au pentane, des lavages à l'eau jusqu'à pH neutre, un séchage sur MgSO₄ anhydre puis une évaporation du solvant à la pression atmosphérique ou sous pression réduite.

Oxydations par le tétraacétate de plomb

Dans un ballon à deux cols, muni d'un réfrigérant, on porte au reflux du benzène, 1.1 équivalent de tétraacétate de plomb en présence de 1.3 équivalent de CO₂Ca précipité sec, pendant 1 h, en maintenant une agitation magnétique. 1 Équivalent d'alcool est alors rajouté et le reflux maintenu jusqu'à disparition du tétraacétate de plomb, soit environ 48 hr. On utilise 500 ml de benzène pour 0.1 mole d'alcool.

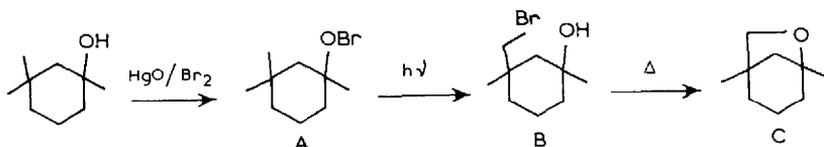


Schéma 12

Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, et le dépôt solide de sels de plomb est lavé deux fois au benzène chaud. Les phases organiques réunies sont lavées jusqu'à neutralité avec une solution à 10% de HCO_3Na , puis lavées deux fois avec une solution saturée de NaCl . Après séchage sur MgSO_4 et réduction du solvant à la pression atmosphérique, le liquide résiduel est chromatographié sur cinquante fois son poids de silice.

Préparation du néoisocédranol 6

Cet alcool a été préparé selon la méthode décrite par Teisseire.⁸ **α Cédrene 10**: Rdt 93%; E_b 60/62°C sous 0.2 mm Hg. Ce composé cristallise partiellement à température ambiante. IR ν : C-H 3010; ν : C=C 1610; 910; RMN massif élargi δ 5.20 (1H); δ 1.64, signal cpxe (3H); δ 1.02, s (3H); δ 0.96, s (3H); δ 0.83, d (3H), $J = 7$ Hz. **Isocédranol 11**: Rdt 85%; F 146–147°C; Litt.⁹ 147–149°C; IR $\nu(\text{OH})$ 3575, 3410; RMN: δ 3.62, triplet dédoublé, $J = 10$, 10.6 Hz (1H); δ 1.1 d, $J = 6.5$ Hz (3H); δ 1.1, s (3H); δ 0.91, s (3H); δ 0.82, d, $J = 6.5$ Hz (3H). **Isocédranone 12**: Rdt 91%; E_b (0.45 mm Hg) 100°C; F 31°C; IR $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1705; $\delta(\text{CH}_2)$ 1420; RMN δ 1.12, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 1.00, s (3H); δ 0.96, s (3H); δ 0.88, d, $J = 6.5$ Hz (3H). **Néoisocédranol 6**: Rdt 80%; E_b (0.35 mm) 104°C; IR $\nu(\text{OH})$ 3630, 3480; RMN δ 3.99 sextet, $J = 4$; 3.5 Hz (1H); δ 1.3, s, (3H); δ 1.16, d, $H = 7$ Hz (3H); δ 0.94, s, (3H); δ 0.82, $J = 6.5$ Hz (3H).

Oxydation par le tétraacétate de plomb du néoisocédranol 6

La réaction est effectuée suivant le protocole expérimental décrit précédemment. Après traitement habituel le produit brut de la réaction est chromatographié sur gel de silice et élué avec un mélange pentane/éther. Le pentane élue l' α cédrene 10 (Rdt 15%). Le mélange pentane/éther 95-5 élue successivement l'éther 13 puis l'acétate 15. Le mélange pentane/éther 90-10 élue la cédranone 14 (Rdt 3%) puis le néoisocédranol (Rdt 3%). **Ether 13**: Rdt 77%; IR $\nu\text{C}-\text{O}$ 1117, 1058; RMN δ 4.03, d élargi, $J = 4.5$ Hz (1H); δ 1.22, s, (3H); δ 1.17, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.91 d, $J = 6.5$ Hz (3H); δ 0.9, s, (3H); SM M^+ 220, m/e 165 (83%). **Cédranone 14**: Rdt 3%; IR $\nu\text{C}=\text{O}$ 1710; $\delta(\text{CH}_2)$ 1410; RMN δ 1.1, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 1 s (6H); δ 0.87 d, $J = 6.5$ Hz (3H). **Acétate 15**. Ce composé n'a pu être isolé qu'à l'état de traces et en quantité insuffisante pour en obtenir un spectre de RMN bien résolu. IR $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1265. RMN massif 5.1 (1H); δ 2.5 (3H).

Ouverture de l'éther 13

(a) **Par l'anhydride acétique et $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$** . A 2.2 mmoles d'éther 13 (500 mg) dissous dans 5 ml d'anhydride acétique on rajoute 4.4 ml de BF_3 -étherate. Après 1 h d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est versé sur de la glace pilée et extrait à l'éther. Après traitement habituel le produit brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 97-3 élue les composés 16 et 17 ensemble (Rdt 83%). Les composés 16 et 17 sont séparables par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne imprégnée de SE 30 à 15%, de 3 m et de diamètre 3/8 à une température de 180°C.

(b) **Par l'anhydride acétique et le chlorhydrate de pyridinium**. A 1.1 mmole d'éther 13 (250 mg) dissous dans 5 ml d'anhydride acétique on rajoute 3.3 mmoles (380 mg) de chlorhydrate de pyridinium. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24 hr à 90°C puis extrait à l'éther. Après traitements habituels le mélange brut de la réaction est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 97-3 élue 227 mg du composé 16 (Rdt 79%).

Acétone 16: IR $\nu(\text{C}-\text{H})$ 3035; $\nu\text{C}=\text{C}$ 1645; $\nu\text{C}=\text{O}$ 1730; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1235. RMN δ 5.03, t, $J = 2.5$; 2.5 Hz (2H); δ 1.87, s (3H); δ 1.40, s (3H); δ 1.05, s (3H); δ 0.99, d, $J = 8$ Hz (3H); δ 0.86, d, $J = 7$ Hz (3H). SM M^+ = 262; m/e 159 (100%).

Acétate 17. IR $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1245. RMN δ 4.81, dd, dédoublé, $J = 9.9$; 7.5 (1H); δ 1.9, s (3H); δ 1.58, s, élargi (3H); δ 1.1, s (3H); δ 0.96, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.76, s (3H). SM M^+ = 262, ($M - 60$) = 202 (45%); 159 (100%).

Composé 18. 250 mg de l'acétate 17 dissous dans 5 ml de MeOH sont hydrogénés en présence de 40 mg de PtO_2 et de 0.5 ml d'acide acétique. Après 2 h 30 le mélange réactionnel est filtré. Après traitement habituel on isole après filtration sur gel de silice le

composé 18, Rdt 86%. IR $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725; $\nu(\text{C}-\text{O})$ 1245. RMN δ 5.1, dd, dédoublé, $J = 9.9$; 7.5 (1H); δ 1.93, s (3H); δ 1.08, s (3H); δ 0.96, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.94, d, $J = 6.5$ Hz (3H); δ 0.80, s (3H). SM M^+ = 264; ($M - 60$) = 204; 105 (100%).

Composé 19. 300 mg d'acétate 18 dissous dans 1 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 100 mg de LiAlH_4 dans 6 ml d'éther. Après 4 h d'agitation à température ambiante 300 mg d'eau sont ajoutés avec précaution puis 300 mg d'une solution de NaOH à 40% puis 900 mg d'eau. Après filtration et traitement habituel le produit brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 95-5 élue l'alcool 19. Rdt 80%. IR νOH 3620, 3340. RMN δ 4.11, dd, dédoublé, $J = 9.5$; 9.5; 8 Hz (1H); δ 1.07, s (3H); δ 1.04, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.93, d, $J = 6.5$ Hz (3H); δ 0.80, s (3H).

Cétone 20. A 120 mg d'alcool 19 dissous dans 3 ml d'éther, à 0°C, on ajoute en 10 min une solution de 200 mg de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans 250 mg d' H_2SO_4 et 0.75 ml d'eau. Après 10 min, le traitement habituel permet d'isoler la cétone 20. Rdt 80%. IR $\nu\text{C}=\text{O}$ 1703, $\delta(\text{CH}_2)$ 1415. RMN δ 1.13, s (3H); δ 1.01, s (3H); δ 0.97, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.94, d, $J = 6.5$ Hz (3H). SM M^+ 220, m/e 135 (100%).

Cétone 22. 200 mg de l'acétate 17 dissous dans 1 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 100 mg de LiAlH_4 dans 5 ml d'éther. Après 4 h de réaction le milieu réactionnel est hydrolysé par 300 mg d' H_2O 300 mg de soude à 40% puis 900 mg d'eau. L'alcool 21 n'a pas été isolé et le produit brut a été soumis à une oxydation selon la technique utilisée pour l'alcool 19. Après traitement habituel la cétone 22 est purifiée par chromatographie sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 93-7 élue le composé 22. Le passage de 17 à 22 est obtenu avec un rendement global de 55%. IR $\nu\text{C}-\text{H}$ 3035, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1730. RMN δ 1.18, s (3H); δ 1.02, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.9, d, $J = 6$ Hz (3H); δ 0.9, s (3H).

Composé 24. 200 mg de l'acétate 16 dissous dans 5 ml de MeOH sont hydrogénés en présence de 30 mg de PtO_2 pendant 3 h. Après filtration et évaporation du solvant on isole le composé 24. Rdt 82%. IR $\nu\text{C}=\text{O}$ 1735; $\nu\text{C}-\text{O}$ 1245. RMN δ 5.2, sextuplet, $J = 5$, 5.2 Hz (1H); δ 2.06, s (3H); δ 1.27, s (3H); δ 0.975, d, $J = 7$ Hz (3H); δ 0.97, s (3H); δ 0.80, d, $J = 6.5$ Hz (3H). SM M^+ = 264, ($M - 60$) = 204, m/e 119 (100%).

Composé 23. 350 mg de l'acétate 16 dissous dans 2 ml d'éther sont additionnés lentement à une suspension de 150 mg de LiAlH_4 dans 5 ml d'éther. Après 3 h de réaction il ne reste plus d'acétate 16. Après extraction le produit brut de la réaction est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 95-5 élue l'alcool 23. Cet alcool se décompose partiellement sur la silice utilisée. D'autre part il n'est pas stable dans les conditions de la chromatographie en phase gazeuse, et n'a pas pu être isolé pur, Rdt 51%. IR νOH 3630, 3500. RMN δ 4.9, t, $J = 2.2$ Hz (1H); δ 3.38, massif cpxe (1H).

Conversion de l'alcool 23 en éther 13

Dans 50 mg de l'alcool insaturé 23 dissous dans 2 ml de CCl_4 à -20°C on fait barboter un courant de HBr gazeux sec pendant 30 min. Après traitements habituels l'éther 13 peut être isolé avec un rendement quantitatif.

Alcool 25. 350 mg de l'acétate 24 dissous dans 2 ml d'éther sec sont ajoutés lentement à une suspension de 200 mg de LiAlH_4 dans 6 ml d'éther. Après 3 h de réaction et traitement habituel le produit brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 95-5 élue l'alcool 25, Rdt 72%. IR νOH 3640, 3490. RMN δ 3.93, sextuplet, $J = 4.4$; 3 Hz (1H); δ 1.25, s (3H); δ 1.25, d, $J = 7.5$ Hz (3H); δ 0.91, s (3H); δ 0.81, d, $J = 7$ Hz (3H).

Cétone 26. A 200 mg de l'alcool 25 dissous dans 3 ml d'éther on additionne goutte à goutte à 0°C une solution de 300 mg de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans 330 mg de H_2SO_4 et 1 ml d'eau. Au bout de 20 min on extrait et après traitement habituel on isole la cétone 26, Rdt 78%. IR $\nu\text{C}=\text{O}$ 1710; $\delta(\text{CH}_2)$ 1415. RMN δ 1.11, d, $J = 7.5$ Hz (3H); δ 0.97, s (3H); δ 0.955, s (3H); δ 0.83, d, $J = 7$ Hz (3H). SM M^+ = 220, m/e 205 (100%).

Cétone 27. 150 mg de l'alcool 23 traités dans les mêmes conditions que l'alcool 24 fournissent la cétone 27, Rdt 81%. IR $\nu\text{C}-\text{H}$ 3045, $\nu\text{C}=\text{O}$ 1705, $\delta(\text{CH}_2)$ 1410. RMN δ 5.11, m (1H). Les méthyles résonnent entre 0.7 et 1.3 sans que l'on puisse faire une attribution précise.

Oxydation par l'oxyde de mercure et le brome

Le protocole expérimental pour ces oxydations est le suivant: l'alcool (0.01 m) dissous dans 100 ml d'hexane est chauffé à 50°C en présence d'oxyde de mercure (0.04 m) pendant 30 min dans un montage à l'abri de la lumière. Deux équivalents de brome sont additionnés goutte à goutte pendant 45 min puis le milieu réactionnel est irradié avec deux lampes de 100 W à filament de tungstène du type Philips Argenta placées à 30 cm du ballon. L'irradiation et le chauffage sont maintenus pendant 4 h puis le milieu réactionnel refroidi est filtré. Le filtrat est lavé à l'eau jusqu'à pH neutre puis séché sur MgSO₄ et réduit à l'évaporateur rotatif.

Oxydation du cédrool 5

12 g de cédrool 5 sont ajoutés à une suspension de 20 g de HgO dans 200 ml d'hexane chauffée à 50°C et maintenue à l'abri de la lumière. 4 ml de brome sont ensuite ajoutés goutte à goutte en 2 h 30 puis le milieu réactionnel est irradié avec deux lampes à filament de tungstène de 100 W pendant 2 h. Après filtration et traitements habituels on recueille 14.95 g d'une huile que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange pentane élue 2 g d' α cédrène 10. Le mélange pentane/éther 90-10 élue successivement 7.5 g d'oxyde 9, 4 g du composé 28, et 1.2 g de cédrool 5. Le composé 9 est obtenu avec un rendement de 69%. Les caractéristiques physiques sont décrites dans la littérature.⁶ Le composé 28 n'apparaît pas en chromatographie en phase gazeuse et se décompose si l'on tente de le distiller, Rdt 29%. F_K 69-70°C; IR ν C=O 1720. RMN δ 3.95, dd, J = 7.5 Hz, J = 11 Hz (1H); δ 2.1, s (3H); δ 1.0, s (3H); δ 0.96, s (3H); δ 0.91, d, J = 6 Hz (3H). Masse: M⁺ = 300/302, m/e = 43 (100%).

Ouverture de l'éther 9

Acétate 29. A 7.4 g d'oxyde 9 dissous dans 90 ml d'Ac₂O on ajoute 2 g de BF₃/Et₂O et on laisse sous agitation 1 h. Après extraction selon la méthode habituelle on recueille 9.4 g de produit brut. 1.5 g sont chromatographiés sur gel de silice. Le mélange pentane/éther 95-5 élue l'acétate 29,⁷ Rdt 72%. IR ν C-H 3020, ν C=O 1733, ν C-O 1235. RMN δ 5.3, m (1H); δ 4.02, d, J = 10.5, 3.82, d, J = 10.5 spectre AB (2H); δ 2, s (3H); δ 1.70, s, élargi h/2 = 4 Hz (3H); δ 1.02, s (3H); δ 0.9, d, J = 6.5 Hz (3H).

Remerciements—Nous remercions tout particulièrement Monsieur D. Lefort et le Prof. J. M. Surzur, pour les très utiles et fructueuses discussions sur le mécanisme des réactions étudiées. Nos remerciements s'adressent également à la Société Roure-Bertrand, et à Monsieur Teisseire qui nous ont aimablement fourni des échantillons de nombreux produits de départ utilisés dans ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

¹M. L. Mihailovic et Z. Cekovic, *Synthesis* 209 (1970).

²R. A. Sneen et P. Matheny, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5503 (1964); C. Walling et A. Padwa, *Ibid.* **85**, 1597 (1963).

³P. Brun, M. Pally et B. Waegell, *Tetrahedron Letters* 331 (1970); P. Brun et B. Waegell, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1825 (1972).

⁴P. Brun et B. Waegell, *Tetrahedron* **32**, 1125 (1976).

⁵B. Tomita, Y. Hirose et T. Nakatsuka, *Tetrahedron Letters* 843 (1968).

⁶G. Stork et R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3291 (1953).

⁷G. Stork et F. H. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1072 (1955); G. Buchi, R. E. Erickson et N. Wakabayashi, *Ibid.* **83**, 927 (1961).

⁸P. Teisseire, M. Plattier, W. Wojnarowsky et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2749 (1966).

⁹S. P. Acharya et H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **35**, 196 (1970).

¹⁰J. Runeberg, *Acta Chem. Scand.* **15**, 721 (1961).

¹¹K. H. Baggaley, H. Erdtman et T. Norin, *Tetrahedron* **24**, 3399 (1968).

¹²K. H. Baggaley, T. Norin et S. Sundin, *Acta Chem. Scand.* **22**, 1709 (1968).

¹³K. Heusler et J. Kalvoda, *Angew. chem. Int. Edit.* **3**, 525 (1964).

¹⁴R. D. Youssefyeh et Y. Mazur, *Tetrahedron Letters* 1287 (1962).

¹⁵J. C. Knight et G. R. Pettit, *Chem. Comm.* 735 (1966); Y. Bessiere-Chretien et C. Grison, *C.R. Acad. Sciences T275, série C*, 503 (1972).

¹⁶M. Akhtar et D. H. R. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2213 (1961).

¹⁷A. L. Nussbaum et C. H. Robinson, *Tetrahedron* **17**, 35 (1962).

¹⁸M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **63**, 55 (1963).

¹⁹J. K. Haynes et J. A. Kampmeier, *J. Org. Chem.* **37**, 4167 (1972); H. M. Walborsky et J. Chen Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 671 (1971).

²⁰L. Kaplan, Dans *Free Radicals* (Ed. J. K. Kochi), Vol. II, p. 361, Wiley-Interscience, New York (1973).

²¹E. L. Eliel, dans *Stéréochimie of Carbon Compounds*, p. 273, McGraw-Hill, New York (1962); Des composés bicyclo[3.2.0]octane à jonction *trans* sont connus; K. B. Wiberg, dans *Alicyclic Chemistry* (Ed. H. Hart et G. J. Karabatsos), Vol. 2, p. 247, Academic Press, New York (1968).

²²M. L. Mihailovic et R. E. Partch, dans *Selective Organic Transformations* (Ed. B. S. Thyagarajan), Vol. II, P. 97, Wiley-Interscience, New York (1972).

²³M. L. Mihailovic, Z. Cekovic et D. Jeremic, *Tetrahedron* **21**, 2813 (1965).

²⁴J. Kochi et J. D. Bacha, *J. Org. Chem.* **33**, 2746 (1968).

²⁵J. H. Blumental, G. Stork et E. T. Theimer, *U.S. Pat.* 3,281,432 (1966).

²⁶J. J. Lagowski, Dans *Modern Inorganic Chemistry* p. 543, Dekker, New York (1973).

²⁷P. Brun et B. Waegell, résultats en cours de publication.

²⁸La méthode utilisée ne provoque pas d'isomérisation du CH₃ en α du C=O formé.⁸