

SYNTHÈSE DIASTERÉOSÉLECTIVE DE TRIMÉTHYL-4,8,8 BICYCLO [5,1,0] OCTANONES

René BAUDOUY* et Jacques GORE

Laboratoire de Chimie Organique I, UA 467 du CNRS, Université de LYON I,
43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 VILLEURBANNE Cédex, France.

et

Luc RUEST

Laboratoire de Synthèse Organique, Département de chimie,
Université de Sherbrooke, Québec, Canada.

(Received in Belgium 3 December 1986)

Résumé : Les triméthyl-4,8,8 bicyclo [5,1,0] octanones **1** et **2**, précurseurs potentiels de guaïanes ont été préparés indépendamment sous forme optiquement active à partir de cétones facilement accessibles : (-)-**1** à partir de la (-)-isopulégone et (+)-**2** à partir de la (-)-carone, en utilisant deux méthodes d'extension de cycle régiosélectives.

Abstract : The 4,8,8-trimethyl bicyclo [5,1,0] octanones **1** and **2**, potential precursors of guaïanes, were prepared in chiral form, starting from readily available ketones : (-)-**1** from (-)-isopulegone and (-)-**2** from (-)-carone, making use of two regioselective ring enlargement processes.

Le triméthyl-4,8,8 bicyclo [5,1,0] octane fait partie intégrante du squelette de certains guaïanes naturels cyclopropanés tels que l' α -gurjunène I, l' α -cyclocolorénone II, le palustrol III (1), et d'alcaloïdes sesquiterpéniques dérivés de la guaïapyridine (2), dont l'élaboration et le contrôle stéréochimique des centres asymétriques restent un attrayant mais difficile objectif (3) (Schéma 1).

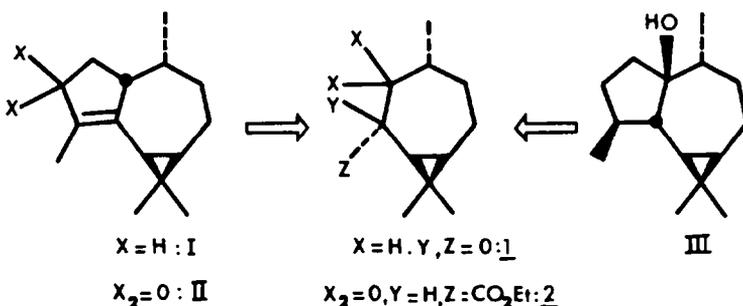


Schéma 1

Nous présentons dans ce mémoire la synthèse de précurseurs potentiels optiquement actifs **1** et **2** de ces molécules, porteurs sur leur squelette bicyclique d'une fonction carbonyle : **1** ou des fonctions carbonyle et carbéthoxyle : **2**.

La préparation de la cétone **1** étant notre objectif initial, l'élaboration de son squelette cycloheptanique pouvait être envisagée selon deux types de stratégie s'appuyant sur une matière première chirale naturelle ou d'accès facile : une stratégie de cyclisation d'une molécule difonctionnelle et une stratégie d'extension de squelette de cyclohexanone.

. La première stratégie appliquée à la diazocétone issu du (+)-citronellal **A**, en présence de sels de Rh^{II} (4), qui aurait dû nous permettre d'obtenir simultanément les deux cycles de la molécule, s'est révélée infructueuse. Cette même stratégie, appliquée à l'éther d'énol silylé du produit d'ozonolyse du (+)-carène **B**, conduit à la diméthyl-8,8 bicyclo [5,1,0] octène-2-one-4 (5) dont nous n'avons pu réaliser proprement la transposition-1,3 du carbonyle.

. Pour la mise en oeuvre de la deuxième stratégie nous avons envisagé, selon de brèves séquences, l'extension de squelette des cyclohexanones **3** et **4** par deux méthodes d'agrandissement de cycle d'un carbone réputées hautement régiosélectives parmi les nombreuses connues (6) : les réactions de Kim (6b) et de Nozaki (6d) déjà appréciées dans la synthèse de produits naturels (7) (Schéma 2).

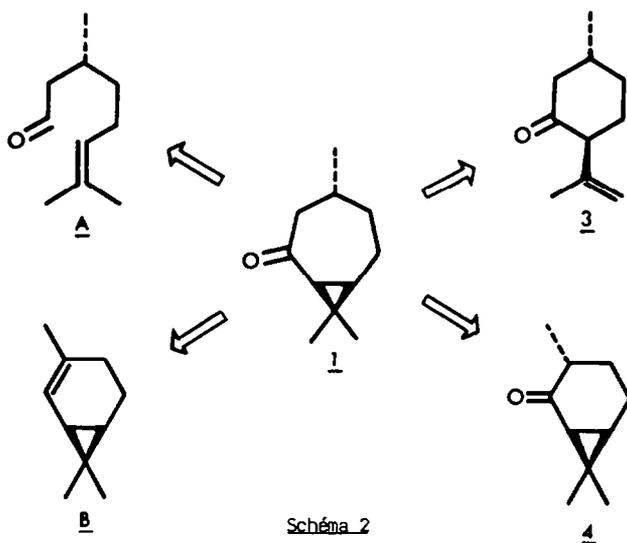
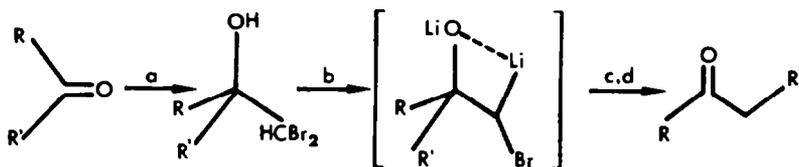
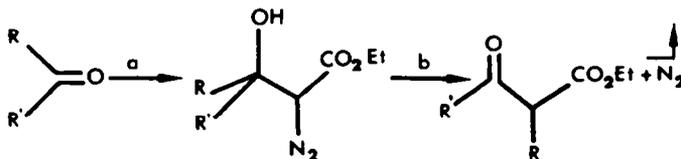


Schéma 2

La réaction de Nozaki est basée sur la décomposition en énolate du β -oxydo-carbénolide issu du produit d'addition du dibromométhyllithium sur un dérivé carbonylé. Appliquée à des cétones dissymétriques elle s'effectue régiosélectivement avec migration préférentielle du carbone le plus substitué (Schéma 3).

Schéma 3 : (a) CH_2Br_2, B^{\ominus} ; (b) $n\text{-BuLi}, -78^{\circ}C$; (c) $0^{\circ}C$; (d) H_3O^{\oplus} .

L'efficace homologation des cétones de Kim utilise l'anion dérivé du diazoacétate d'éthyle. Dans cette réaction l' α diazo β -hydroxyester intermédiaire, issu d'une cyclanone dissymétrique, mis en présence de quantités catalytiques de sels de rhodium ou de palladium, se réarrange régiosélectivement en β -cétoester avec migration préférentielle du carbone le moins substitué (Schéma 4).

Schéma 4 : (a) $N_2CHCO_2Et, (iPr)_2NLi$; (b) $Rh(OAc)_2$

. La (-)-carone **4** s'est révélée inerte vis-à-vis du dibromométhyllithium, mais a conduit sous l'action du lithien du diazoacétate d'éthyle à un produit unique : le β -cétoester **2** (Voir schéma 8).

La (-)-isopulégone **3** (ou la (+)-dihydrocarvone), sous l'action du réactif de Nozaki, conduit à la bicycloheptanone **1** via la cycloheptanone **6** (Voir schéma 5).

PREPARATION DE LA (-)-TRIMETHYL-4,8,8 BICYCLO [5,1,0] OCTANONE-2 : 1

Extension du squelette de la (-)-isopulégone **3 :**

Dans cette synthèse dont la séquence est présentée au schéma 5, notre matière première est la (-)-isopulégone trans **3**, $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (c=1,3), obtenue par douce oxydation du (-)-isopulégol à l'aide du réactif de Swern (8).

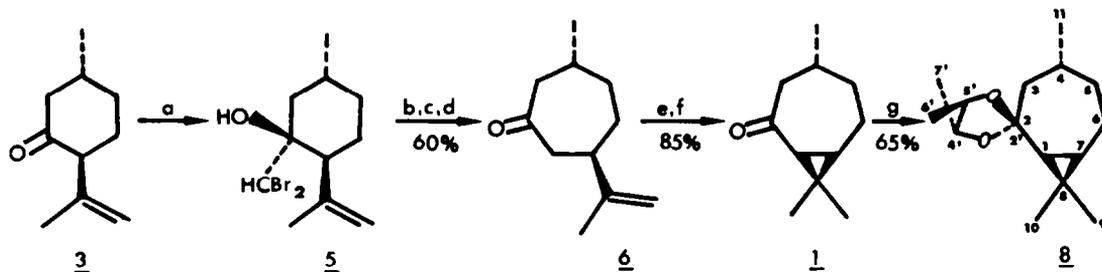


Schéma 5 : (a) CH_2Br_2 , TMPLi, éther, -78°C ; (b) n-BuLi, éther, -78°C ; (c) 0°C ; (d) H_2O ;

(e) HBr, A_2OH , 25°C ; (f) NaH, DME, 25°C ; (g) (-)-butanediol, APTS, CH_2Cl_2 , 35°C .

Mise en présence du dibromométhyllithium dans l'éther à -78°C , elle est le siège d'une addition stéréospécifique conduisant au (+)-dibromoalcool **2** avec groupement hydroxyle axial. Deux types d'arguments militent en faveur de cette stéréochimie : d'une part la comparaison du spectre de RMN du ^{13}C enregistré de **2** (tableau I) avec celui calculé (9) des deux diastéréoisomères en C-1, **2a** et **2b**, du diméthyl-1,5 isopropényl-2 cyclohexanol, qui montre que **2** est soumis sur ses carbones C-3 et C-5 à un effet γ (10) du même ordre de grandeur que **2a** porteur du groupement hydroxyle axial ; d'autre part des résultats de la littérature (11a) indiquant qu'en présence de solvant étheré, l'addition d'un réactif de Grignard ou de Réformatsky encombré à une cyclohexanone substituée sur ses carbones C-2 ou C-3, est fortement stéréosélective (se traduisant par une entrée préférentiellement équatoriale).

Tableau I - RMN du ^{13}C à 90 MHz (δ en ppm/TMS) d'isopropényl-2 méthyl-5 cyclohexanols

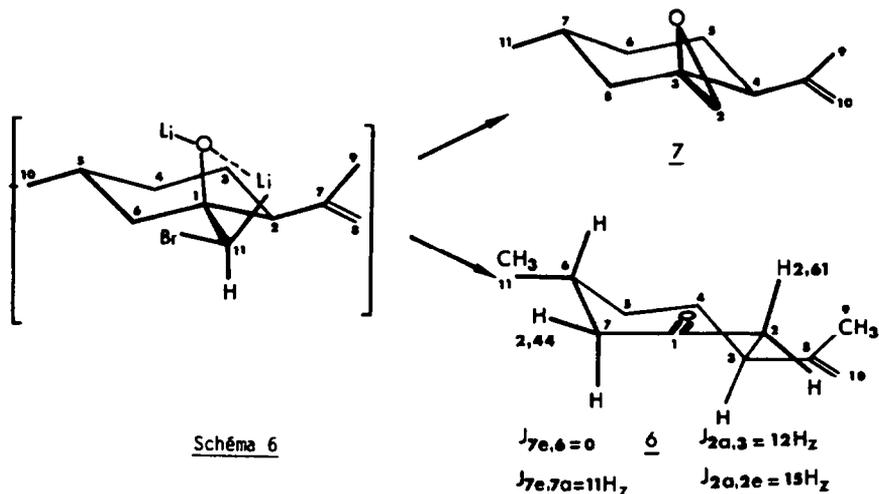
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
X = OH, Y = CH_3 : 2a **	63,7	45,5	25,6	34,9	27,4	38,2
X = OH, Y = CHBr_2 : 2 *	76,5	47,8	28,2	34,6	27,5	39,8
X = CH_3 , Y = OH : 2b **	70	53,5	35,5	34,7	37,2	42,2

δ^* mesurés ; δ^{**} calculés à partir spectres ^{13}C des isopulégols **5c** et **5d** (Voir tableau II) et règle d'additivité (9) (10)

- Sous l'action du n-butyllithium à -78°C , l'alcool tertiaire **2** est ensuite transformé en β -oxydo-carbénolite (schéma 6) dont la conformation bloquée la plus stable (6d) est le siège d'un réarrangement concerté de caractère régiospécifique avec migration du carbone C_2 le plus substitué. Par traitement acide, l'énolate obtenu est transformé en cycloheptanone **6**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 66^{\circ}$ ($c=1,3$), avec un rendement de 60 % par rapport à l'isopulégone **2**.

L'obtention simultanée de l'époxyde **7**, avec un rendement de 25 %, s'explique par la formation partielle, dans les conditions expérimentales choisies, d'un β -oxydo carbène intermédiaire.

- La configuration absolue des centres asymétriques de la cétone **6** est celle des carbones correspondants de l'isopulégone **2** ; son spectre de RMN du ^{13}C (tableau II) est identique à celui attribué par Heathcock (12) à l'isopropényl-3 méthyl-6 cycloheptanone trans.



- Sa conformation semble être, au vu de son spectre de RMN du ^1H (schéma 6 et tableau III), la conformation chaise croisée démontrée l'une des plus stables dans les méthyl-cycloheptanones (13). En effet la valeur des constantes de couplage de l'un des protons porté par C-2 et C-7 leur attribue respectivement une position axiale et équatoriale définie par les angles dièdres suivants :

$$\left(\begin{array}{l} \text{H-2a} \\ \delta = 2,61 \text{ ppm} \end{array} \right) \left\{ \begin{array}{l} J_{2a,3} = 12\text{Hz} \\ J_{2a,2e} = 15\text{Hz} \end{array} \right.$$

$$\text{angle (H-2a,C-2)/(C-3,H-3)} \approx 180^{\circ}$$

$$\left(\begin{array}{l} \text{H-7e} \\ \delta = 2,44 \text{ ppm} \end{array} \right) \left\{ \begin{array}{l} J_{7e,6} = 0 \\ J_{7e,7a} = 11\text{Hz} \end{array} \right.$$

$$\text{angle (H-7e,C-7)/(C-6,H-6)} \approx 90^{\circ}$$

La valeur de ces angles dièdres définit aussi le type de conformation de la cycloheptanone substitué **6**.

Construction du diméthyl-cyclopropane (Schéma 7)

Le diméthyl-cyclopropane est créé par alkylation intramoléculaire de la cétone **6**, après bromation par une solution de bromure d'hydrogène dans l'acide acétique.

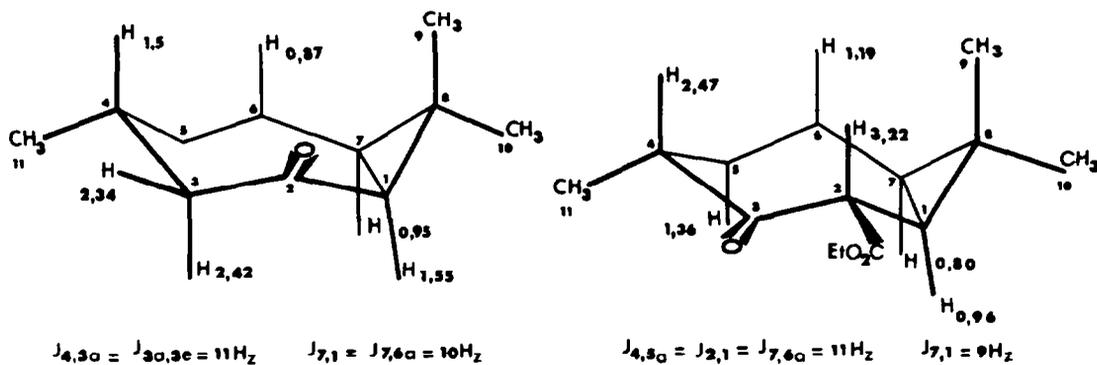
La bicyclo-octanone **1** obtenue, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 34^{\circ}$ ($c=1,3$), avec un rendement de 85 %, porte trois centres asymétriques dont la configuration, 1S,4R,7R est imposée par la stéréostructure de son précurseur **6**, comme le prouve la RMN du ^1H au niveau de la jonction des deux cycles qui est cis ($J_{7,1} = 10\text{Hz}$).

Cette molécule est sous une conformation chaise bloquée, comme l'a observé House pour le t-butyl-6 oxo-4 perhydroazulène-cis (14), avec le méthyle en C-4 équatorial : en effet dans son spectre de RMN du

^1H la valeur commune élevée, 11Hz, des constantes de couplage de l'un des protons porté par le carbone C-3, avec ses voisins :

$$\text{H-3a} (\delta = 2,42 \text{ ppm}) : J_{3a,4} = J_{3a,3e} = 11\text{Hz}$$

montre que ce proton H-3a et le proton H-4 sont en position trans-diaxiale. La position équatoriale de ce méthyle est confirmée par la RMN du ^{13}C qui lui attribue un déplacement chimique élevé : 23,2 ppm, très voisin de celui observé, 23,9 ppm, pour le même substituant dans la molécule **6** (tableau II).



(-)-1S,4R,7R : 1

Schéma 7

(+)-1R,2S,4R,7R : 2

Détermination de la pureté optique de la bicyclo-octanone 1

La résolution du mélange de ses deux énantiomères a été réalisée par l'intermédiaire des acétals diastéréoisomères du (-)-butanediol. La réaction d'acétalisation n'ayant pu être totale, le diastéréoisomère majoritaire pur **8** a été isolé, caractérisé, puis hydrolysé à 20°C. L'énantiomère majoritaire pur obtenu a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{26} = -37^\circ$ (c=1,6) qui confère à la cétone **1** préparée, $[\alpha]_D^{26} = -34^\circ$ (c=1,3), un excès énantiomérique de 92 %.

PREPARATION DE LA (+)-CARBOXY-2, TRIMETHYL-4,8,8 BICYCLO[5,1,0]OCTANONE-2 : 2

Dans cette synthèse dont la séquence est présentée au schéma 8, notre matière première est la (-)-carone trans : **4**, $[\alpha]_D^{26} = -178^\circ$ (c=1,6), préparée à partir de la (+)-dihydrocarvone (**15**), $[\alpha]_D^{26} = +18^\circ$ (c=8). Soumise à l'action du lithien du diazoacétate d'éthyle à -78°C, elle fournit un seul α -diazo β -hydroxyester **9** (Rdt = 75%), résultant probablement d'une attaque équatoriale sur le carbonyle, comme le laisse prévoir la stéréospécificité de l'addition des magnésiens carboxylés sur les cyclohexanones en solution étherée (**11**).

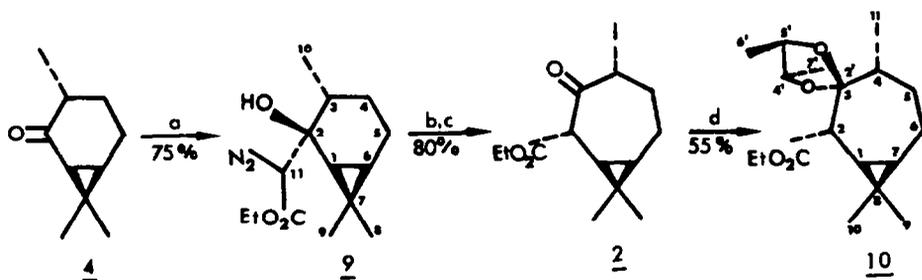


Schéma 8 : (a) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}, (\text{iPr})_2\text{NLi}, \text{THF}, -78^\circ\text{C}$; (b) $\text{Rh}(\text{OAc})_2, \text{hexane}, 60^\circ\text{C}$;
(c) $\text{SiO}_2, \text{hexane}, 25^\circ\text{C}$; (d) (-)-butanediol, ACS, cyclohexane, 80°C.

. Le traitement de cet alcool **2** par une quantité catalytique de diacétate de rhodium au reflux de l'hexane conduit à un intermédiaire de structure inconnue, moins polaire que **2**, qui au contact de la silice se réarrange régio et stéréospécifiquement en β -cétoster **2**, $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (c=1,2) - rendement de 80%, avec migration du carbone le plus encombré : C-1. La RMN du ^1H (schéma 7 et tableau III), confirmée par la RMN du ^{13}C (tableau II), nous permet de définir la conformation chaise bloquée de son cycle principal, porteur sur le carbone C-4 d'un méthyle équatorial, en raison de la valeur des constantes de couplage du proton H-4 avec les protons du carbone C-5 ; et de fixer la configuration du nouveau centre asymétrique, le carbone C-2 dont l'hydrogène H-2 est axial :

$$\begin{array}{l} \text{H-4} : J_{4,5a} = 11\text{Hz}, J_{4,5e} = 5\text{Hz} \\ (\delta = 2,47\text{ppm}) \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{H-2} : J_{2,1} = 11\text{Hz} \\ (\delta = 3,22\text{ppm}) \end{array}$$

Interprétation de la régiospécificité de la réaction d'extension de cycle

Cette régiospécificité peut être justifiée si on admet que c'est la conformation de l'état de transition qui détermine la structure du produit de cette réaction concertée. En effet des deux intermédiaires **C** et **D** les plus probables (en raison de la chélation des fonctions oxygénées par le rhodium et du fort encombrement de la face β) susceptibles de conduire à une cycloheptanone, dans un réarrangement avec migration de liaisons antiparallèles, celui dans lequel les interactions stériques entre le méthyle en C-3 et le groupement éthoxyle sont les plus faibles, est **C** (Schéma 9).

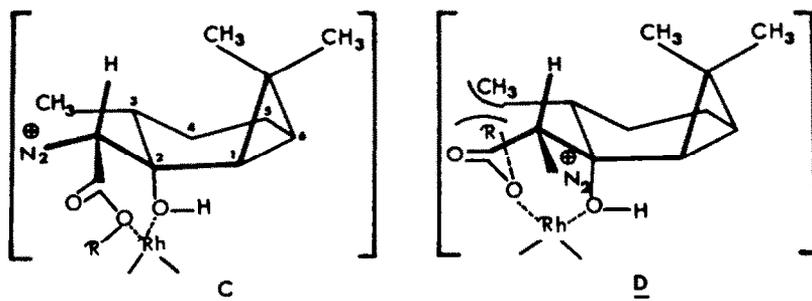


Schéma 9

Détermination de la pureté optique de la bicyclo-octanone-2

Son acétalisation par le (-)-butanediol conduit à deux diastéréoisomères dont le majoritaire pur **10** a été isolé, caractérisé puis hydrolysé à 20°C. L'énantiomère majoritaire pur obtenu a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = 148^\circ$ (c=1,3) qui confère à la cétone **2** préparée, $[\alpha]_D^{20} = 133^\circ$ (c=1,2), un excès énantiomérique de 90 %.

CONCLUSION

Les méthodes d'extension de cycle de Kim et Nozaki, qui se sont révélées régio et stéréospécifiques sur nos substrats cyclohexaniques, nous ont permis de préparer, sous forme optiquement active et en brèves séquences, deux précurseurs de guaïanes au squelette de bicyclo [5,1,0] octane : la cétone (-)-**1** avec 51% de rendement et 92 % de pureté optique à partir de la (-)-isopulégone trans **3**, le β -cétoster (+)-**2** avec 60 % de rendement et 90 % de pureté optique à partir de la (-)-carone trans **4**.

Par ailleurs, l'éther d'énol silylé du racémique de **1** étant l'intermédiaire clé de la très récente synthèse de la (\pm)- α -cyclocolorénone II (21), notre préparation de la cétone (-)-**1** constitue donc une nouvelle synthèse formelle de la (-)- α -cyclocolorénone.

Tableau N° II RMN du ^{13}C à 90 MHz (δ en ppm / TMS)

C ^a	1	2 ^c	3	5	5c	5d	8	8 ^d	10 ^b
1	37, 8d	23, 3t	209, 8s	76, 5s	66, 2d	70, 3d	212, 4s	34, 8d	24, 4d
2	207, 9s	54, 9d	57, 7d	47, 8d	48, 1d	53, 9d	48, 2t	109, 7s	53, 1d
3	54, 2d	206, 2s	31, 1t	28, 2t	23, 7t	29, 8t	43, 9d	50, 6t	112s
4	33, 6d	49, 2d	33, 8t	34, 6t	34, 6t	34, 2t	35, 2t	30, 5d	48d
5	36, 1d	35, 1t	35, 2d	27, 5d	25, 5d	31, 3d	38, 5t	37, 3t	32, 3t
6	25d	23, 2t	50, 7t	39, 8t	40, 8t	42, 8t	31, 6d	23, 7t	23, 8t
7	26, 5d	27, 4d	143, 5s	145s	146, 9s	146, 5s	51t	26, 4d	27, 3d
8	23, 5s	20, 7s	112, 7s	114, 8t	110, 8t	112, 4t	149, 4s	22s	20s
9	18, 4q ^b	14, 7q ^b	21, 3q	24, 6q	21, 9q	19q	19, 9q	15, 4q ^b	15, 4q ^b
10	27, 8q	27, 9q	22, 3q	22q	22, 3q	22q	109, 2t	30, 8q	28, 4q
11	23, 2q	16q		59, 9d			23, 9q	24q	16q

NB : a) Numérotation dans nomenclatures respectives. Multiplicité déterminée par séquence GASPE ou DEPT. Attribution réalisée par découplage sélectif mode GRAND ou lecture des $^1\text{J}_{\text{CH}}$.

b) méthyle en position endo - c) autres carbones : C₁₂ (169, 3s) C₁₃ (80, 5t), C₁₄ (13, 8q)

d) autres carbones : C₄ (77, 1d), C₅ (79, 4d), C₆ (16, 8q), C₇ (17, 3q) -

e) autres carbones : C₄ (78, 8d), C₅ (79, 5d), C₆ (16, 5q), C₇ (16, 6q), C₁₂ (174, 8s), C₁₃ (80t), C₁₄ (14, 3q)

Tableau N° III RMN du ^1H à 360 MHz (δ en ppm / TMS J en Hz)

H ^a	1	2	2 ^c	5	6	7
1	1,55 d(10)	0,96 d.d (11-9)				
2		3,22 a(11)	2,96d.d(12,5-5,5)	2,58 d.d.d (12,6-4,2-1,4)	2,47 d.d.d (15-3,5-2)	2,43 et 2,66 d(5)
3	2,34d.d.d(11-3,5-1,5) 2,42 t (11)		2,04 m 1,80q.d(12,5-3)	1,83 m 1,73q.d(12,6-2,8)	2,34t.t(12-3,5)	
4	1,5t.q.t(11-6,5-3,5)	2,47d.q.d(11-6,5-5)	1,92 m 1,43q.d(12,(-3,5)	1,88 m 1,52q.d(12,6-3)	1,87 m 1,48d.t.d(15-11-4)	2,37d.d(12,6-4,2)
5	1,2 m 1,8d.q(14-3,5)	1,36d.t.d(13-11-6) 1,97d.t.d(13-5-1,5)	1,90 m	1,71 m	1,87 m 1,30d.t.d(15-11-4)	1,70 m 1,78q.d(12,6-3,5)
6	0,87d.t.d(14-11-3,5) 2,13d.t.d(14-5-3,5)	1,19d.t.d(14-11-5) 2,12d.t.d(14-6-1,5)	2,05t.d(12,5-1)	1,61t(12,6) 1,92 m	1,87 m	1,86 m 1,08q.d(12,6-3,5)
7	0,95t.d(10-5)	0,8d.d.d(11-9-6)			2,39 t(11) 2,44 d.d(11-2)	1,82 m
8			4,7 qt(1) 4,9 qt(1,5)	4,9 qt(1,5) 5 m		1,55 t(12,6) 1,28d.d.d (12,6-4,2-2)
9	1,16 s	1,07 s	1,74 m	1,79 m	1,71 s	1,67 m
10	1,05 s ^b	1,11 s ^b	1,03 d (6)	0,97 d (6,3)	4,69 qt(1,5) 4,71 m	4,7 qt (1,5) 4,8 qt (1,5)
11	1,0 d (6,5)	1,09 d (6,5)		5,8 s	1,01 d (6,5)	0,93 d (6,3)

NB : a) Numérotation des carbones des nomenclatures respectives. Echantillons traités en pseudo-INDOR selon la technique SPI(OID) et HAWKES.

b) position exo déterminée par NOE en différence - c) spectre tiré dans py₀

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote sec, dans de la verrerie préalablement portée à 150°C, avec solvants et réactifs liquides purifiés par distillation sur desséchant : éthers sur hydrure d'aluminium et de lithium, dérivés halogénés et amines sur hydrure de calcium, alcanes sur chlorure de calcium.

Le n-butyllithium est dosé par l'acide diphenyl-acétique (16).

Les réactions sont suivies en CCM de silice Merck 60F₂₅₄, révélables par l'iode ou par une solution d'acide phosphomolybdique à 3% dans l'éthanol. Les bruts de réaction sont en fin de traitement amenés à pH neutre et séchés sur sulfate de magnésium anhydre.

La chromatographie préparative sur colonne utilise la silice Merck 60 N° 7354 ou N° 9385 pour les chromatographies-éclair et comme éluant, en général, un mélange d'éther éthylique (EE) et d'éther de pétrole (EP).

La chromatographie analytique en phase vapeur utilise un Girdel 330 (détection par ionisation de flamme, gaz vecteur azote P = 0,6 Bar), Colonnes capillaires FFAP ou OV101 de 25m.

Les spectres IR (en film sur pastille de NaCl) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 337, la fréquence des vibrations est donnée en cm⁻¹. Les spectres de RMN du ¹H (référence interne: TMS, solvant CDCl₃, δ en ppm J en Hz) sur des spectrographes Brüker WH 360 ou AC 200. Les spectres de RMN du ¹³C sur le spectrographe Brüker WH 360. Les spectres de masse sur un spectrographe MATCH5 par Impact électronique (énergie d'ionisation: 70 ev). Les spectres UV sur un spectrophotomètre Varian 634 (solvant: hexane, λ en nm).

Les pouvoirs rotatoires sur un polarimètre Perkin-Elmer 141 (solvant: CHCl₃, c en g/100 ml,

$[\alpha]_D^{20}$ obtenus avec précision de 3%).

Analyses élémentaires effectuées par le Service Central d'Analyse du CNRS de Solaize.

(-)-Triméthyl-4,8,8 bicyclo [5,1,0]Octanone-2 (1S, 4R, 7R) : 1

On ajoute lentement 1,5 équivalent de bromure d'hydrogène en solution dans l'acide acétique 4,5M, à une solution de 7.10⁻³ mole de cétone 6 dans 3 ml d'acide acétique glacial à 0°C.

Après 30 mn d'agitation à 25°C, le mélange réactionnel est jeté dans 18 ml d'eau glacée, décanté, extrait 3 fois à l'hexane. Le pH de la phase Organique est amené à 10 à l'aide d'une solution glacée de bicarbonate de sodium à 10%. On obtient la transméthyl-6 (bromo-2' propyl-2')-3cycloheptanone brute.

CPV sur OV101, θ_c = 150°C, t_R = 9 mn - IR : 1700, 1150, 760.

Elle est ensuite mise en solution dans 14 ml de DME puis lentement ajoutée à une suspension, à 0°C, de 2 équivalents d'hydrure de sodium dans 14 ml du même solvant. Après 16 h d'agitation à 25°C on hydrolyse à 0°C par une solution de chlorure d'ammonium. Rdt = 85% après chromatographie (éluant EE/EP : 15%)

CPV sur FFAP, θ_c = 90°C, t_R = 8 mn 20 s - [α] = -34° (c = 1,3)

IR : 1690, 800 - UV : λ = 212(1050), 300(40)

SM : 166(45 M⁺), 151(70), 137(30), 123(75), 107(50), 95(100), 81(60), 67(70), 55(35)

RMN ¹H : tableau III, RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₁H₁₈O, calc : C 79,5%, H 10,9% - trouv : C 79,3%, H 11%.

(+) -Carbéthoxy-2, triméthyl-4,8,8, bicyclo[5,1,0]Octanone-3 (1R, 2S, 4R, 7R) : 2

Une solution de 16.10⁻³ mole de diazo-ester 2 et de 16 mg d'acétate de rhodium dans 100 ml d'hexane est chauffée à 60°C jusqu'à disparition et décoloration du substrat, soit pendant 90 mn. l'intermédiaire obtenu (IR : 1640, 1600, 1280, 1200) mis en solution dans l'hexane avec dix fois son poids de silice, est agité 2 h à 25°C, perd son azote, est extrait (avec éluant AcOEt/EP : 20%) et fournit un solide recristallisé à -60°C dans le pentane. Rdt : 80%, F = 45°C, [α] = +133° (c = 1,2),

CPV sur OV101, θ_c = 180°C, t_R = 5 mn 15 s, IR : 1740, 1710, 1290, 1250, 1215, 1170,

SM : 238(80M⁺), 223(10), 192(90), 177(45), 165(40), 149(40), 128(25), 107(40), 95(100), 81(60), 69(30), 67(35), 55(35),

RMN ¹H : tableau III ; RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₄H₂₂O₃, calc : C 70,5%, H 9,2%, trouv : C 70,7%, H 9,5%.

(-)-Isopropényl-2 méthyl-5 cyclohexanone (2S, 5R) : 3

Préparé selon réf (8) à partir de 3.10⁻² mole de (-)-isopulégol Aldrich [α] = -6° (c = 2,1).

Le traitement se résume à un lavage par une solution saturée de chlorure de sodium. Rdt = 82% après élimination par chromatographie (éluant EE/EP : 10%) du diastéréoisomère cis.

CPV sur OV101, θ_c = 100°C, t_R = 7 mn 30 s, [α] = -11° (c = 1,3) ; litt (17) [α] = -13° 5(c=1),

IR : 3060, 1700, 1640, 1190, 1120, 890,

SM : 152(45M⁺), 137(20), 123(50), 109(60), 93(40), 86(65), 84(100), 69(30), 67(30); 55(25),

RMN ¹H : tableau III, RMN ¹³C : tableau II.

(-)-Triméthyl-3,7,7 bicyclo[4,1,0] heptanone-2 (1S, 3R, 6R) : 4

Préparé selon (15) à partir de la (+)-dihydrocarvone ($[\alpha]_D^{20} = 18^\circ$ (c = 8)), Rdt=70% après distillation, $E_{15} = 93^\circ\text{C}$ et chromatographie (Eluant AcOEt/EP : 8%).

CPV sur OV101, $\theta_c = 120^\circ\text{C}$, $t_R = 5$ mn. $[\alpha]_D^{20} = -178^\circ$ (c = 1,6) litt (20) : $[\alpha]_D^{20} = -148^\circ$ (c = 2,6) -IR=1680.

(+)-Dibromométhyl-1 isopropényl-2 méthyl-5 hexanol (1S, 2S, 5R) : 5

A une solution, énergiquement agitée à -78°C , de $6 \cdot 10^{-3}$ mole de cétone 3 et de 2,25 équivalents de dibromométhane dans 36 ml d'éther, on ajoute à vitesse régulière de 7,5 ml/heure 2,25 équivalents de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine-amidure de lithium 0,6M dans le THF (6d). Après 1h d'agitation à -78°C , on ajoute quelques ml de méthanol à -78°C , hydrolyse, puis amène la phase organique à pH=1 à 0°C . Rdt = 75 % après chromatographie (Eluant EE/EP : 5 %),

CPV sur FFAP ; $\theta_c = 180^\circ\text{C}$, $t_R = 4$ mn 40 s. $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (c = 2)

IR : 3550, 3060, 1630, 1140, 900, 750, 720, 690, 660

SM : 328(6 M⁺), 326(12 M⁺), 324(6 M⁺), 245(25), 247(25), 165(80), 153(60), 147(50), 123(30), 109(85), 95(45), 81(55), 69(100), 67(45), 55(60)

RMN ¹H : tableau III, RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₁H₁₈OBr₂, cal : C40,5%, H5,5%, Br 49%. trouv : C41,6%, H6,1%, Br48,3%.

(+)-Isopropényl-3 méthyl-6 cycloheptanone (3R, 6R) : 6

La solution du dibromure 5 brut dans 36 ml d'éther, énergiquement agitée à -78°C , reçoit 2,2 équivalents de n-Buli ajoutés régulièrement à la vitesse de 6ml/h. Après 80 mn d'agitation à -78°C , puis 5 mn à 0°C , on hydrolyse à cette même température par une solution d'acide chlorhydrique 2M jusqu'à dissolution du trouble blanc. Rdt : 60 % par rapport à 3, après chromatographie (éluant EE/EP : 10 %)

CPV sur OV101, $\theta_c = 130^\circ\text{C}$, $t_R = 6$ mn. $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (c = 1,3). IR : 3060, 1690, 1640, 890

SM : 166(70 M⁺), 151(25), 123(50), 109(45), 95(85), 81(100), 69(80), 67(90), 55(70).

RMN ¹H : tableau III, RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₁H₁₈O, cal : C79,5%, H10,8%, trouv : C79%, H10,7%.

Cette cétone a aussi été préparée par la même technique appliquée à la (+)-dihydrocarvone, Rdt : 40%.

(+)-Isopropényl-4, méthyl-7 [oxaspiro-1(2,5) Octane] (1S, 2S, 5R) : 7

Obtenu dans la préparation de 6 à partir de 5. Rdt : 25 % après chromatographie (éluant EE/EP : 5 %),

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 3$ mn 15 s. $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (c = 1,4),

IR : 3060, 3030, 1640, 1270, 950, 920, 890, 830,

SM : 166(30 M⁺), 151(60), 137(55), 123(65), 107(70), 95(80), 93(90), 91(80), 81(85), 67(70), 55(100),

RMN ¹H : tableau III.

(-)-Pentaméthyl-4,4',5',8,8 spiro [bicyclo [5,1,0] Octane-2,2'-(1,3)dioxolanne] (1S, 4S, 4'R, 5'R, 7R) : 8

Préparé selon réf (18) à partir de $2 \cdot 10^{-3}$ mole de 1 mise en solution dans 5 ml de chlorure de méthylène et portée au reflux pendant 36 h. Rdt : 65 % après purification par chromatographie (éluant EE/EP : 8 %),

CPV sur FFAP, $\theta_c = 90^\circ\text{C}$, $t_R = 9$ mn. $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 1,3). IR : 3010, 1100, 980,

RMN ¹H : 0,61(1H) d.d.d.J = 11.10.5,5 ; 0,85(1H) d.J = 10 ; 0,88(3H) d.J = 6,5 ; 1(3H)s ;

1,21(3H) d.J = 5,5 ; 1,26(3H)s ; 1,28(1H)m 1,6 (4H)m ; 1,8(2H)m ; 3,6 (2H)m. RMN ¹³C : tableau II.

Cet acétal hydrolysé selon (20) libère après chromatographie l'énantiomère pur 1 ; Rdt : 90 %,

CPV sur FFAP, $\theta_c = 90^\circ\text{C}$, $t_R = 8$ mn 20 s. $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c = 1,6)

Carbéthoxy-diazométhyl-2, triméthyl-3,7,7 bicyclo[4,1,0]heptanol-2 (1S,2S,3R,6R) : 9

Une solution de $40 \cdot 10^{-3}$ mole de cétone 4 et de 1,2 équivalent de diazoacétate d'éthyle dans 50 ml de THF à -78°C est traitée lentement par 1,3 équivalent d'une solution de diisopropylamide de lithium 1M dans le THF. Après 30 mn d'agitation à -78°C , on hydrolyse rapidement avec une solution de chlorure d'ammonium. Rdt = 75 % après chromatographie (éluant acétone/benzène : 1 %).

IR : 3500, 2080, 1670, 1300, 1280, 1110,

RMN ¹H : 1(6H)s ; 1,13(3H) d.J = 6 ; 1,3(3H) t.J = 7 ; 4,2(2H) q.J = 7.

(-)-Carbéthoxy-2 pentaméthyl-4,4',5',8,8 spiro [bicyclo[5,1,0]octane-2',3-(1,3)dioxolanne] (1R, 2S, 4R, 4'R, 5'R, 7R) : **10**

Une solution de 2.10^{-3} mole de **2**, de 2 équivalents de (-)-butanediol et de 0,2 équivalent d'acide campho-sulfonique dans 5 ml de cyclohexane est portée au reflux pendant 48 h. Après concentration, le mélange réactionnel dilué à l'éther est amené à pH=7 séché sur sulfate disodique et chromatographié (éluant EE/EP : 10 %). Rdt : 55 %, CPV sur OV101, $\theta_C = 180^\circ\text{C}$, $t_R = 8$ mn 15 s ; $[\alpha] = -3^\circ$ (c = 1). IR : 1740, 1180, 1100, 980

RMN ^1H : 0,80(1H) d.d.d.J = 11.9.6 ; 0,89(3H)d.J = 6,5 ; 1,01(3H)s ; 1,03(3H)s 1,10(1H)d.d.J = 11.9 ; 1,13(3H)d.J = 5,5 ; 1,22(3H)d.J = 5,5 ; 1,28(3H)t.J = 7 ; 1,38(1H)d.t.d.J = 13.11.6 ; 1,50(1H)m ; 1,7(2H)m ; 1,9(1H)m ; 2,5(1H)d.J = 11 ; 3,6(2H)m ; 4,2(2H)q.J = 7. RMN ^{13}C : tableau II. Cet acétal hydrolysé selon (19) libère après chromatographie l'énantiomère pur **2**, Rdt = 90 %. CPV sur OV101, $\theta_C = 180^\circ\text{C}$, $t_R = 5$ mn 15 s. $[\alpha] = 148^\circ$ (c = 1,3).

Remerciements :

Les auteurs remercient le Dr F. GOBERT (Société Rhône-Poulenc Saint-FONS) pour l'enregistrement et l'interprétation des spectres de RMN à haut champ. L'un d'entre nous, L. RUEST est très reconnaissant au CNRS de lui avoir accordé une bourse de séjour en France d'une année. Ce travail a été réalisé dans le cadre de l'ATP du CNRS "chimie fine".

BIBLIOGRAPHIE

1. a) C.H. Heathcock, S.C. Graham, M.C. Pirrung, F. Plavac et C.T. White. Total Synthesis of Natural Products. Vol 5, 541, Wiley New York (1983).
- b) E.T. Theimer et V. Herout, Fragrance Chemistry, p.252, Academic Press - New York (1982).
2. A. Vendergen, L.M. Van der linde et J.G. Witteveen. Rec.Trav.Chim. Pays-Bas **21**, 1433 (1972).
3. M. Saha, S. Muchmore, D. Vanderhelm et K.M. Nicholas, J.Org.Chem. **51**, 1960 (1986).
4. A.J. Hubert, A.F. Noels, A.J. Anciaux, P. Teyssié, Synthesis, 600 (1976).
5. M.D. Taylor, G. Minaskanian, K.N. Winzenberg, P. Santone et A.B. Smith. J.Org.Chem. **47**, 3960 (1982).
6. a) J.L. Laboureur et A. Krief, Tetrahedron Letters, **25**, 2713 (1984) et références incluses.
- b) K. Nagao, M. Chiba et S.W. Kim, Synthesis 197 (1983) et références incluses.
- c) J.P. Després et A.E. Green, J.Org.Chem. **45**, 2036 (1980).
- d) H. Taguchi, H. Yamamoto et H. Nozaki, Bull.Chem.Soc. Japan **50**, 1588, 1592 (1977).
7. a) K. Nagao, I. Yoshimura, M. Chiba et S.W. Kim, Bull.Chem.Pharm. **31**, 414 (1983).
- b) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Saimoto et H. Nozaki, Bull.Chem.Soc. Japan **54**, 2747 (1981).
- c) E. Vedejs et S.D. Larsen, J.Am.Chem.Soc. **106**, 3030 (1984).
8. A.J. Mancuso, S.L. Huang et D. Swern, J.Org.Chem. **43**, 2480 (1978).
9. H.J. Schneider et V. Hoppen, J.Org.Chem. **43**, 3866 (1978).
10. F.W. Wehrli et T. Wirthlin, Interpretation of ^{13}C NMR Spectra, p.36, Heyden London (1980).
11. a) M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, Bull.Soc.Chim. Fr **10**, 3754 (1969).
- b) J. Bertrand, L. Gorrichon-Guigon et Y. Maroni-Barnaud, C.R.Acad.Sci. **277**, 723 (1973).
12. C.H. Heathcock, T.C. Germroth et S.L. Graham, J.Org.Chem **44**, 4481 (1979).
13. M. Christl et J.D. Roberts, J.Org.Chem. **37**, 3443 (1972).
14. H.O. House, P.C. Gaa, J.H.C. Lee et D. Van derveer, J.Org.Chem. **48**, 1670, (1983).
15. G. Buchi, W. Hofheinz et J.V. Paukstelis, J.Am.Chem.Soc. **91**, 6473 (1969).
16. W.G. Kofron et L.M. Baclawski, J.Org.Chem. **41**, 1879 (1976).
17. G. Ohloff, J. Osiecki et C. Djerassi, Chem. Ber **95**, 1400 (1962).
18. A.I. Meyers, D.R. Williams, G.W. Erickson, S. White et M. Druelinger. J.Am.Chem.Soc. **103**, 3081 (1981).
19. J.J. Plattner et H. Rapoport, J.Am.Chem.Soc. **93**, 1758 (1971).
20. W. Cocker, D.P. Hanna, P.V.R. Shannon, J.Chem.Soc. (C), 489 (1968).
21. M. Saha, B. Bagby, K.M. Nicholas, Tetrahedron Letters, **25**, 915 (1986).