

SYNTHÈSE À PARTIR DE L'ISOPHORONE DE NOUVEAUX COMPOSÉS CARBOCYCLIQUES À PROPRIÉTÉS OLFACTIVES

Y. EL BARKAOUI, N. JORIO, S. FKIH-TETOUANI, A. EL LOUZI

*Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique,
Faculté des Sciences, BP 1014, Rabat-RP, Maroc.*

(Soumis en novembre 1998, accepté en mars 1999)

ABSTRACT : Reaction of Isophorone **1** with arylaldehydes in alkali media leads to 3-[2-hydroxy-2-aryl]-5,5-dimethylcyclohex-2-enones **2** in good yields. These latter are epoxydized to give epoxycyclohexanone derivatives **4**, or dehydrated to give semicyclic dienones **3**. Compounds **3** are reduced into their corresponding alcohols **5**. when compounds **3** or **5** are submitted to Diels Alder reactions, the tricyclic compounds **6** and **9** are obtained.

RESUME : La condensation basocatalysée d'arylaldehydes sur l'isophorone **1** a permis d'obtenir des composés 3-[2-hydroxy-2-aryl]-5,5-diméthylcyclohex-2-énones **2** avec de bons rendements. Ces derniers, ont été transformés soit en époxydes **4** soit en diènes semicycliques **3**. Les composés **3** ont été réduits en alcools correspondants **5**. **3** et **5** ont conduit, par des réactions de Diels-Alder, à des composés tricycliques **6** et **9**.

INTRODUCTION

L'isophorone est une substance naturelle largement répandue dans le règne végétal. Elle participe aux arômes de certains fruits [1,2], de céréales (riz cuit) [3], ou de tabac [4,5,6]. Son squelette carboné est rencontré dans plusieurs classes de produits naturels, en particulier dans les terpénoïdes. Il a été montré que la présence d'une chaîne latérale carbonée en position-2 ou -4 de l'isophorone induit des propriétés olfactives [7,8], ou régulatrices de croissance dans les plantes [9]. Par ailleurs, des systèmes carbocycliques préparés à partir de cette substance sont utilisés dans la parfumerie et les cosmétiques [10-13] et la 3-[3,4-diméthoxystyryl]-5,5-diméthylcyclohex-2-énone est utilisée dans une lotion comme absorbant de rayons ultra-violet en cosmétologie [14].

Dans le cadre des activités de recherche et dans le but de préparer de nouveaux produits à propriétés biologiques, notamment olfactives, nous avons porté notre intérêt sur la synthèse de composés carbocycliques à chaîne latérale en position-3 du squelette de l'isophorone (figure 1) et de dérivés décaliniques polysubstitués polyfonctionnalisés (figures 2 et 3).

RESULTATS ET DISCUSSION

1°) Composés à chaîne latérale.

La condensation entre un arylaldéhyde et l'isophorone **1** en présence d'une solution aqueuse de soude a lieu sur le carbone C-7 et livre un δ -cétol **2** (figure 1). Lemke [15] a réalisé cette réaction en présence de potasse dans le méthanol et a obtenu directement les produits de deshydratation **3**.

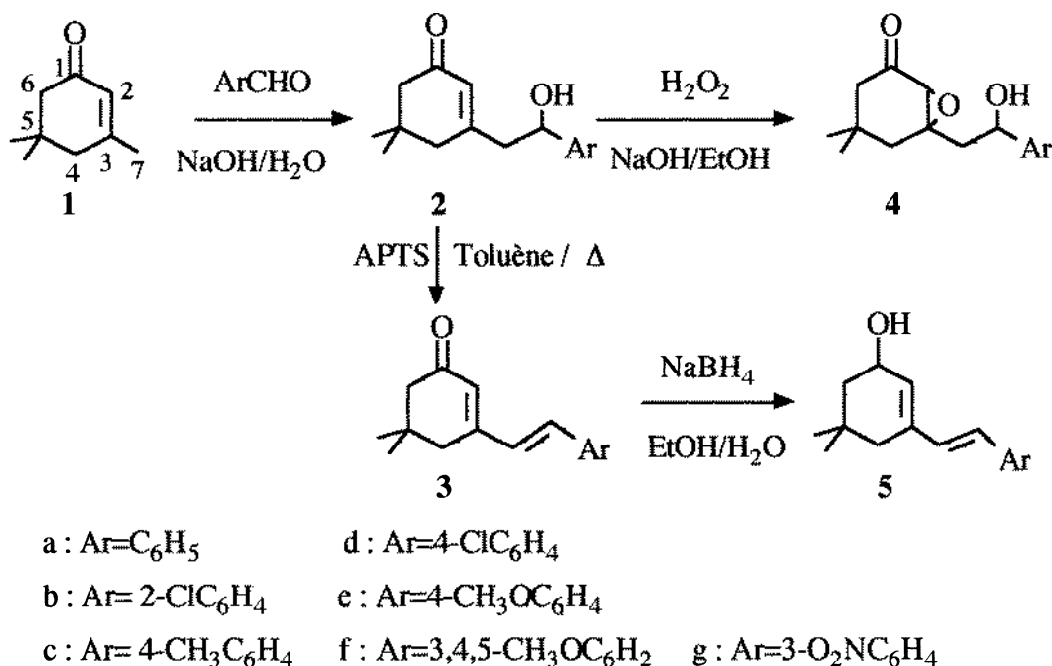


Figure 1

Les spectres RMN ¹H des produits **3**, obtenus par deshydratation de **2**, sont très simplifiés et assez similaires (trois singulets pour H₂, H₄ et H₆ et un système AB pour les protons styréniques), contrairement à ceux des alcools **2** qui présentent un plus grand nombre de signaux avec une multiplicité plus importante et un signal élargi pour le proton hydroxylique. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des composés **2** ont été mesurés et comparés entre eux (tableau I). A l'exception des protons H₄ qui, selon le cas, résonnent sous forme d'un singulet ou d'un système AB, tous les autres protons ont des déplacements chimiques et des multiplicités similaires. Les données spectroscopiques des autres diènes **3** concordent avec celles de la littérature [15].

Les alcools homoallyliques **2** présentent une odeur agréable. Comme il a été mentionné dans la littérature [16], l'époxydation d'alcools allyliques terpéniques induit des propriétés olfactives. Afin d'exalter l'odeur de ces alcools, trois d'entre eux (**2a**, **2b** et **2f**) ont été transformés

époxydes correspondants.

Tableau I : RMN, déplacements chimiques et constantes de couplage des protons des composés **2**

| Produit | H ₂ | H ₄ | H ₆ | H _α | H _β | H _β | OH | CH ₃ | H _{ar} |
|-----------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|------------------------------------|---|
| 2a | 5.90(s) | 2.20(s) | 2.16(s) | 4.87(dd) J=4.8; 8.7 | 2.52(dd) J=14.1; 4.7 | 2.63(d) J=14.1; 8.7 | 3.30(s) | 0.97 (s) 0.98 (s) | 7.35 (s) |
| 2b | 5.93(s) | 2.25(d);2.34 (d) J=18.0 | 2.14(s) | 5.28(dd) J=3.1; 9.2 | 2.62(dd) J=14.1; 2.5 | 2.42(dd) J=14.1; 9.3 | 3.87(s) | 0.98 (s) 1.00 (s) | 7.20-7.62 (m) |
| 2c | 5.86(s) | 2.18(s) | 2.10(s) | 4.80(dd) J=5.0; 8.3 | 2.54(dd) J=14.1; 4.9 | 2.62(dd) J=14.1; 8.4 | 3.35(s) | 0.96 (s) 0.99 (s) 2.31(s) | 7.16 (dd) J=8.0 |
| 2d | 5.86(s) | 2.17(s) | 2.13(s) | 4.83(dd) J=4.2; 7.5 | 2.46(dd) J=14.3; 4.3 | 2.56(dd) J=14.2; 8.8 | 2.53(s) | 0.96 (s, 6H) | 7.26 (dd) J=8.3 6.83 (d) |
| 2e | 5.86(s) | 2.15(d);2.19 (d) J=17.0 | 2.10(s) | 4.80(dd) J=5.6; 8.5 | 2.48(dd) J=14.1; 4.9 | 2.61(dd) J=14.2; 8.5 | 2.70(s) | 0.95 (s, 6H) 3.75 (s) | 7.22 (d) J=8.3 |
| 2f | 5.95(s) | 2.20(d) 2.25(d) J=18.6 | 2.19(s) | 4.82(dd) J=3.9; 8.6 | 2.52(dd) J=14.2; 4.1 | 2.64(dd) J=14.2; 9.0 | 2.78(s) | 1.01 (s, 6H) 3.81(s), | 7.23 (s) |
| 2g | 6.04(s) | 2.33(s) | 2.25(s) | 5.14(dd) J=4.2; 8.7 | 2.67(dd) J=14.3; 4.2 | 2.72(dd) J=14.2; 8.9 | | 3.85 (s, 6H) 1.12 (s, 6H) | 8.33 (s), 8.23 (d), 7.80 (d), 7.58 (t) |

La réaction est facilement réalisée dans l'eau oxygénée en présence de soude. Elle conduit aux époxyalcools **4** sous forme de deux diastéréoisomères qui n'ont pas été séparés. Le mélange **4a** exhale une forte odeur de rose. Les faces diastéréotopiques de la double liaison C=C expliquent l'obtention de deux diastéréoisomères **4** mais n'expliquent pas la diastéréosélectivité importante de la réaction qui donne un diastéréoisomère largement majoritaire (9/1). A priori, il n'existe aucune induction asymétrique, le centre chiral se trouve en position homoallylique et le composé **2** est obtenu sous forme d'un mélange racémique. L'analyse des spectres RMN ¹H (600MHz) ne permet pas de déterminer la stéréochimie de l'isomère majoritaire, alors que tous les signaux sont dédoublés dans un rapport 9/1.

La réduction des diènes **3a-c** par le borohydrure de sodium est chimiosélective et fournit les alcools allyliques **5a-c** avec de bons rendements. L'étude RMN a été réalisée pour l'alcool **5b**. La structure des autres alcools a été confirmée par spectroscopie infra-rouge qui montre l'apparition d'une bande de vibration ν-OH entre 3200 et 3500cm⁻¹ et la disparition totale de la bande de vibration du carbonyle avec la persistance des bandes de vibration ν-C=C entre 1630 et 1615 cm⁻¹

outre les bandes de vibration des doubles liaisons du noyau aromatique

2) Dérivés décaliniques polysubstitués

Les diènes semicycliques **3** et **5** ont été soumis à des réactions de cycloaddition de Diels-Alder avec l'anhydride maléique et le N-phénylmaléimide comme diénophiles au reflux du toluène (figure 2).

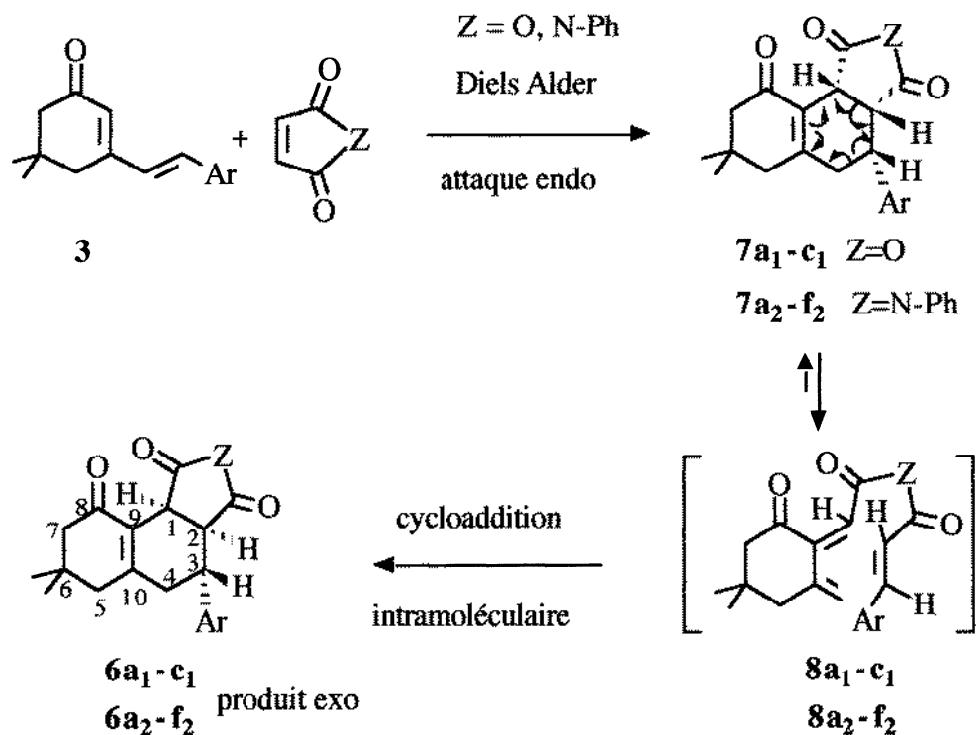


Figure 2

Cas des 5,5-diméthyl-3-styryl-cyclohex-2-énones **3**.

Au bout de 48 heures de reflux, les cycloadduits **6** sont obtenus avec des rendements relativement bons (60-80%). Le prolongement du temps de réaction favorise l'ouverture du cycloadduit en diacide pour l'anhydride maléique, mais n'améliore pas les rendements. La formation d'acide est observée au delà de 48 heures, elle est totale au bout d'une semaine.

Les spectres IR et RMN (¹H et ¹³C) montrent que les produits isolés sont des anhydrides ou leurs homologues azotés. Leurs structures ont été confirmées soit par spectrométrie de masse soit par analyse centésimale. Les spectres IR montrent la présence d'un carbonyle cyclique (ν C=O 1640 cm⁻¹) et les spectres RMN ¹H (tableau II) ne révèlent la présence d'aucun signal vinylique, la double liaison C-4, C-10 a migré vers la jonction de cycle.

L'analyse des spectres RMN ¹H permet de déterminer leur stéréochimie. Dans tous les cas, nous isolons un seul stéréoisomère. La configuration de la double liaison styrenique des composés

3 étant E ($J > 14\text{Hz}$), une approche endo donnerait un proton H_3 cis par rapport aux protons H_1 , H_2 , et une approche exo donnerait un proton H_3 trans par rapport aux mêmes protons. Si l'attaque endo semble présenter des interactions secondaires favorables dans l'état de transition [17, 18], elle conduirait à un stéréoisomère **7** qui présenterait, selon les modèles moléculaires, de fortes interactions répulsives entre les électrons π et n du cycle à cinq chaînons et les électrons π du noyau aromatique, la conformation du système étant assez rigide pour permettre une diminution de ces interactions. Une configuration exo présente beaucoup moins de répulsions électroniques. Les valeurs des constantes de couplage ($J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 9\text{Hz}$ et $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 6\text{Hz}$) sont en faveur d'une configuration trans de H_3 par rapport à H_1 , H_2 , donc d'une configuration exo des cycloadduits **6**.

Tableau II : RMN, déplacements chimiques et constantes de couplage des protons des composés **6**

| Produit | H_1 | H_2 | H_3 | H_4 | H_5 | $\text{H}_{7\text{eq}}$ | $\text{H}_{7\text{ax}}$ | CH_3 | H_{ar} |
|------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---|
| 6a1 | 4.52 (d) $J=9.1$ | 3.64 (dd) $J=9,6$ | 3.35 (dd) $J=6, 6,7$ | 2.60 (m) | 2.33 (d) $J=17.7$ | 2.51(d) $J=16$ | 2.34 (d) $J=16$ | 1.06 (s) 1.10 (s) | 7.33-7.60 (m) |
| 6b1 | 4.76 (d) $J=9.1$ | 4.00 (dd) $J=9.7, 5.9$ | 3.40-3.50 (dm) | 2.20 (m) | 2.30-2.38 (s élargi) | 2.34(d) $J=16.7$ | 2.44 (d) $J=16$ | 1.08 (s) 1.03 (s) | 7.20-7.40 (m) |
| 6b2 | 4.74 (d) $J=9.6$ | 3.94 (m) | 3.58 (m) | 2.80 (m) | 2.51(d) $J=17.1$ | 2.41 (s) | 2.41 (s) | 1.12(s) 1.13(s) | 7.15-7.43 (m) |
| 6c1 | 4.50 (d) $J=9$ | 3.61(dd) $J=9.1, 6.2$ | 3.35 (dd) $J=6.2, 6.4$ | 2.78 (dd) $J=16.1, 8.0$ 2.6 (d) $J=6.3$ | 2.27 (d) 2.34 (d) $J=17.8$ | 2.35 (d) $J=16$ | 2.52 (d) $J=16$ | 1.06 (s) 1.10 (s) 2.31(s) | 7.02(d) 7.13(d) $J=8$ |
| 6c2 | 4.41 (d) $J=9.4$ | 3.53 (dd) $J=13, 7$ | 2.74 (dd) $J=8, 6$ | 2.63 (m) | 2.55 (d) $J=16$ | 2.40 (d) $J=16.2$ | 2.33 (d) $J=16.2$ | 1.19(s) 1.10(s) | 6.63(d) $J=13$ |
| 6d2 | 4.44 (d) $J=8.5$ | 3.48 (m) | 2.66 (s élargi) | 2.58 (m) | 2.40 (s élargi) | 2.35 (s) | 2.35 (s) | 1.08(s) 1.17(s) | 7.10-7.33 (m) |
| 6e2 | 4.38 (d) $J=8.4$ | 3.53 (m) | 3.43 (m) | 2.63 (m) | 2.41(d) $J=10$ | 2.31 (s élargi) | 2.31 (s élargi) | 1.07(s) 1.17(s) | 6.65-6.75 (m) 7.9-6.8 (dd) $J=10$ |
| 6f2 | 4.35 (d) $J=9$ | 3.59 (m) | 3.50 (m) | 2.81(m) | 2.56 (d) $J=15$ | 2.41 (d) | $J=15.5$ | 1.08(s) 1.19(s) 3.70 (s, 6H) 3.78(s) | 6.61-6.66 (m) 6.39(s) 6.58-6.62 (m) |
| 6g2 | 4.65(d) $J=9.2$ | 3.74(m) | 3.49 (s élargi) | 2.77(m) | 2.65 (d) 2.58 (d) $J=16.2, 16$ | 2.46 (d) $J=16.4$ | 2.38 (d) $J=16.4$ | 1.11(s) 1.13(s) | 6.9-8.16 (m) |

Dans une réaction de cycloaddition thermique [2+4], le produit cinétique endo évolue généralement en produit thermodynamique exo par chauffage via une rétro-Diels-Alder [19, 20]. Les adduits **6** seraient obtenus via un réarrangement orbitalaire thermique par ouverture

conrotatoire du cycle cyclohexénique de l'isomère endo **7**. Au cours de cette interconversion thermique, il se

forme un diénoophile intramoléculaire **8** à configuration E et la cycloaddition conduirait alors à un système exo où H₃ est trans par rapport à H₁ et H₂.

Cas des 5,5-diméthyl-3-styrylcyclohex-2-énols **5**

La cycloaddition de Diels-Alder sur les diènes **5**, en présence d'anhydride maléique, dans les mêmes conditions que précédemment conduit aux cycloadduits **9** (figure 3). Les spectres IR et RMN (¹H et ¹³C) montrent qu'il s'agit d'un seul stéréoisomère ayant perdu une molécule d'eau. Nous pensons que cette déshydratation se fait après cycloaddition bien que les intermédiaires **10** n'aient pas été isolés. En effet, si la déshydratation avait lieu avant la cyclisation on obtiendrait les composés **9** accompagnés d'adduits pontés **12** résultant de l'addition sur les diènes cycliques **11** et qui seraient facilement identifiables à l'aide de la RMN ¹³C, ce qui n'est pas le cas. Les constantes de couplage sont favorables à une configuration exo des composés **9** avec une jonction cis des cycles cyclohexéniques.

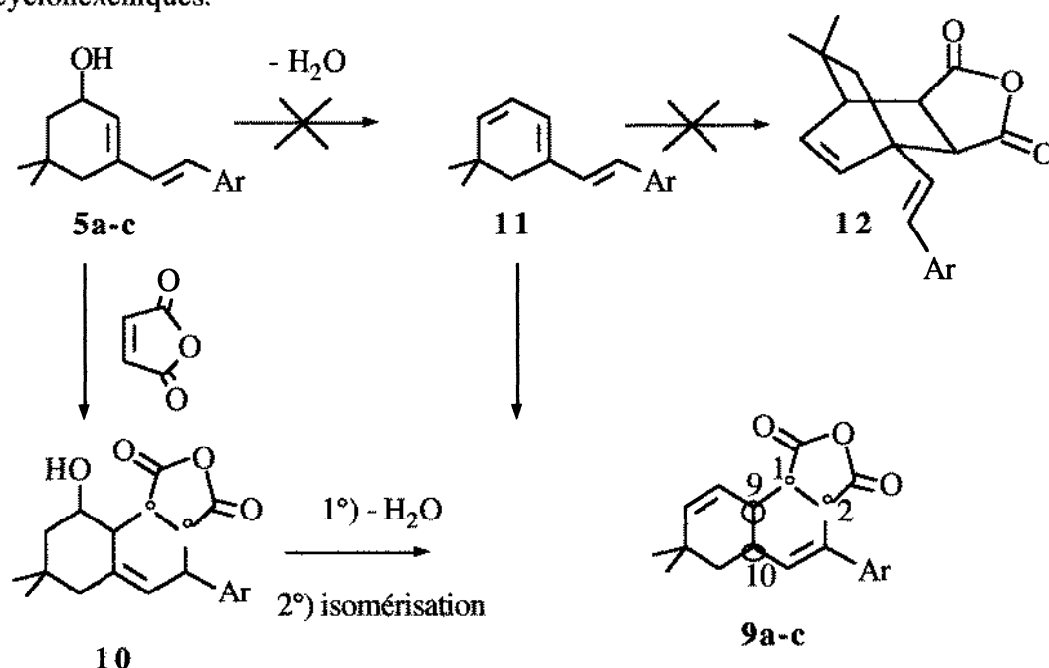


Figure 3

Les deux protons H₁ H₂ qui sont cis entre eux sont alors trans par rapport aux protons H₉ H₁₀ (tableau III). Des réactions de Diels Alder menées sur des diènes semicycliques analogues aux composés **5**, ont montré une forte sélectivité diastéréofaciale due au groupement en position allylique. Lorsque ce groupement est un hydroxyle, l'attaque du diénoophile est endo et syn par

rapport à ce groupement ($J_{H_1H_9} > 8\text{Hz}$), ce qui facilite la lactonisation [21]. Or dans notre cas, aucune lactone n'a été décelée et la constante $J_{H_1H_9}$ est inférieure à 5Hz. Ces arguments sont aussi en faveur d'un produit exo avec H_1H_9 trans

Tableau III : RMN, déplacements chimiques et constantes de couplage des protons des composés **9**

| Produit | H ₁ | H ₂ | H ₄ | H _{5ax} | H _{5eq} | H ₇ | H ₈ | H _{9/10} | CH ₃ | H _{ar} |
|------------|---------------------------|-------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|
| 9a1 | 3.74(dd) J=8.4, 4.6 | 3.57 (d) J=8.4 | 6.10 (s. él.) | 1.92(dd) J=19.0, 6.3 | 2.83 (d) sign. él. | 6.20(dd) J=8.4, 2.0 | 5.87 (t) J=8.4 | 3.81(m) 2.30 (s.él.) | 1.10 (s) 1.35 (s) | 7.20- 7.50 (m) |
| 9b1 | 4.00(dd) J=7.3, 4.7 | 3.84 (d) J=7.4 | 6.20 (s. él.) | 1.84(dd) J=16, 6.4 | 2.48 (d) J=16.0 | 6.30(dd) J=9.7, 2.0 | 5.80 (m) | 4.20(m) 2.45 (s. él.) | 1.04 (s) 1.30 (s) | 7.30- 7.50 (m) |
| 9c1 | 3.55(dd) J=8.8, 4.5 | 3.53 (d) J=8.7 | 6.07 (s. él.) | 1.90(dd) J=17.9, 6.2 | 2.80 (d) J=17.9 | 6.18(dd) J=9.9, 2.2 | 5.85 (t) J=7.6 | 3.76(m) 2.25 (s. él.) | 1.10 (s) 1.34 (s) | 7.18- 7.40 (d) J=8.0 |

CONCLUSION

Ce travail avait pour but la valorisation d'une substance naturelle, en l'occurrence l'isophorone, par la synthèse de nouvelles substances carbocycliques possédant des propriétés olfactives potentielles. La fixation d'une chaîne latérale sur le carbone C-7 a conduit à des alcools à odeur agréable qui a été relevée par la transformation de ces alcools en époxydes correspondants. Par ailleurs, cette chaîne latérale de structure styrénique a servi dans des réactions de cycloaddition de Diels-Alder et les composés résultant sont des systèmes bicycliques hétérocycliques fonctionnalisés susceptibles d'être utilisés en cosmétiques ou comme précurseurs d'hétérocycles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage utilisé

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres de types : Bruker DRX-600 et AC 250. Les échantillons sont dissous dans CDCl_3 , le TMS est pris comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 1600 à transformée de Fourier. Les échantillons ont été examinés en dispersion dans KBr. Les fréquences ν sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de masse SM ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian MAT 311 (70eV) avec couplage CPG. Les points de fusion F en $^\circ\text{C}$ non corrigés ont été déterminés en tube capillaire dans un appareil Büchi 510. Le déroulement des réactions a été suivi soit par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice, soit par chromatographie en

phase gazeuse sur un appareil Carlo Erba, CG 6000 à ionisation de flamme. Les analyses centésimales ont

été effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS (Vernaison).

3-[2-Hydroxy-2-aryl]-éthyl -5,5-diméthylcyclohex-2-énones : 2

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant, sont placées 7 mmoles d'arylaldehyde et 7 mmoles d'isophorone. Le ballon est immergé dans un bain réfrigérant. 1 ml d'une solution aqueuse à 10% de soude est additionné goutte à goutte sous agitation de façon à maintenir la température entre 25 et 30°C. Après formation d'un solide pateux, une solution diluée de HCl est ajoutée puis le produit est extrait au toluène (3 fois 50ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et la solution est concentrée sous pression réduite. L'alcool cristallise, il est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole (EP) ou l'hexane (Hex).

2a : Rdt 54%; F=104-106 °C (EP). anal. calc. pour $C_{16}H_{20}O_2$: C 78.68, H 8.19, trouvée: 78.78, 8.15. IR : 3400, 1636; RMN ^{13}C : 200.1, 159.4, 143.7, 33.6, CH: 129.0, 128.7, 128.1, 125.8, 72.5, CH_2 : 50.9, 47.6, 44.8, CH_3 : 28.3, 28.4. SM, m/z (%) : $[M^{+} - H_2O, 226]$, 138 (100%).

2b : Rdt 50%; F=114-116 °C (Hex). anal. calc. pour $C_{16}H_{19}ClO_2$: C 69.06, H 6.83, trouvée: 69.50, 6.73. IR: 3389, 1651; RMN ^{13}C : 200.7, 161.5, 142.5, 131.2, 33.6, CH : 129.4, 128.6, 127.2, 127.0, 126.6, 68.5, CH_2 : 50.8, 46.1, 44.0, CH_3 : 28.4, 28.1. SM, m/z (%) : $[M^{+} - H_2O, 226]$, 138 (100%).

2c :Rdt 50%; F=113-115 °C (Hex). anal. calc. pour $C_{17}H_{22}O_2$: C 79.07, H 8.53, trouvée: 79.22, 8.40. IR: 3389, 1639; RMN ^{13}C : 200.4, 161.1, 141.0, 137.4, 33.5, CH : 129.2, 126.6, 125.8, 72.1, CH_2 : 50.8, 47.6, 44.2, CH_3 : 28.4, 28.2, 21.2. SM, m/z (%) : $[M^{+} - H_2O, 240]$, 138 (100%).

2d : Rdt 54 %; F= 104-106°C (EP) . IR. 3400, 1637; RMN ^{13}C : 200.0, 159.9, 142.1, 133.6, 33.6, CH : 128.7, 127.1, 126.8, 126.6, CH_2 : 52.3, 47.4, 44.3, CH_3 : 28.3, 28.2. SM, m/z (%) : $[M^{+} - H_2O, 260]$, 138 (100%).

2e : Rdt 46%; F=100-102 °C (EP) anal. calc. pour $C_{17}H_{22}O_3$: C 74.45, H 8.03, trouvée: 74.61, 7.95. IR: 3367, 1638; RMN ^{13}C : 199.9, 160.1, 159.3, 135.6, 33.5, CH : 127.0, 126.8, 114.0, 72.1, CH_2 : 50.9, 47.4, 44.3, CH_3 : 55.3, 28.3, 28.2.

2f : Rdt 39%; F=132- 134 °C (Hex). IR: 3502, 1657. RMN ^{13}C : C : 200.1, 160.5, 153.3, 139.7, 137.4, 33.6, CH : 126.8, 102.7, 72.6, CH_2 : 50.9, 47.6, 44.4, CH_3 : 60.9, 56.2, 29.7, 28.4. SM, m/z (%) : $[M^{+} - H_2O, 316]$, 138 (100%).

2g : Rdt 30%; F=152- 154 °C (Hex); RMN ¹³C: 199.8, 159.1, 148.4, 145.8, 33.6, CH : 131.7, 129.6, 127.2, 122.8, 120.7, 71.2, CH₂ : 50.8, 47.5, 44.3, CH₃ : 28.3, 28.2. SM, m/z (%) : [M⁺ - H₂O, 271], 138 (100%).

5,5-Diméthyl-3-styrylcyclohex-2-énones : **3**

Dans un ballon de 100ml muni d'un système de séparation azéotropique et d'un réfrigérant, 20 mmoles de **2** sont introduites en présence de 40ml de toluène, quelques grains d'acide paratoluènesulfonique sont ajoutés puis le tout est porté à reflux pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est alors dilué par 20ml d'eau et le produit est extrait au toluène. La phase organique séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'hexane, le solide récupéré après filtration est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole.

3a : Rdt 60%, F = 78-79 °C (Litt. 77-8 °C). anal. calc. pour C₁₆H₁₈O : C84.95, H 7.96, trouvée: 84.79, 7.89. RMN ¹H : 1.10 (s, 6H, CH₃), 2.20 (s, H₆), 2.40 (s, H₄), 5.80 (s, H₂), 6.28 (d, J=14.0, H_β), 6.62 (d, J=14.0, H_α), 7.00-7.30 (m, 5Har).

3b : Rdt (56%); F = 90-92 °C (Litt. 90 °C). anal. calc. pour C₁₆H₁₇ClO : calc. C 73.84, H 6.53, trouvée: 73.97, 6.39. RMN ¹H : 1.1 (s, 6H, CH₃), 2.30 (s, H₆), 2.47 (s, H₄), 6.07 (s, H₂), 6.85 (d, J=16.0, H_β), 7.36 (d, J=16.0, H_α), 7.23-7.62 (m, 4Har); RMN¹³C: C : 200., 154.3, 131.5, 33.3, CH : 130.9, 126.8, CH₂ : 51.4, 38.9, CH₃ : 28.5. SM: m/z 260 [M⁺], m/z 204, 176, 169, 141(100%).

3c : Rdt 51%; F = 112-113 °C. anal. calc. pour C₁₇H₂₀O : C 85.00, H 8.33, trouvée: 85.17, 8.21. RMN ¹H : 1.09 (s, 6H, CH₃), 2.29 (s, H₆), 2.35 (s, CH₃), 2.45 (s, H₄), 6.04 (s, H₂), 6.85 (d, J=16.2, H_β), 6.97 (d, J=16.2, H_α), 7.16 (d, J=8.0, 2Har), 7.38 (d, J=8.0, 2Har); RMN ¹³C: C : 200.1, 155.0, 135.1, 33.3, CH : 135.1, 129.6, 126.7, CH₂ : 51.4, 39.0, CH₃ : 28.5. SM: m/z 240 [M⁺], et m/z 138 (100%).

3d : Rdt 62%, F = 113-114 °C (Litt. 111-111.5 °C). anal. calc. pour C₁₆H₁₇ClO: C 73.84, H 6.53, trouvée: 73.78, 6.45.

3e : Rdt 59%, F = 64-65 °C (Litt. 63-64 °C). anal. calc. pour C₁₇H₂₀O₂ : C 79.68, H 7.81, trouvée: 79.55, 7.73.

3f : Rdt 50%, F = 171-172 °C (Litt. 170.5-171.5 °C). anal. calc. pour C₁₉H₂₄O₄: C 72.15, H 7.59, trouvée: 72.29, 7.45.

3g : Rdt 55%, F = 170-171 °C (Litt. 162-163 °C). anal. calc. pour C₁₆H₁₇NO₃: C 70.85, H 6.27, N 5.16, trouvée: 70.70, 6.20, 5.10.

2,3-Epoxy-3-[-2-aryl-2-hydroxyl]-éthyl-5,5-diméthylcyclohexanone : 4

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, 4 mmoles de **2** et 1.4 mmoles de soude dissoutes dans 2ml d'eau sont introduites en présence de 20ml d'éthanol. Sous agitation, 2ml d'eau oxygénée à 35% sont ajoutés goutte à goutte pendant 20 minutes. La température est maintenue entre 30 et 35°C. Après 3 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué par 15ml d'eau puis extrait 3 fois par 20ml de chloroforme. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis le solvant évaporé. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (hexane / acétate d'éthyle). L'époxyde obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

4a : Rdt 30%, F =110-112 °C. anal. calc. pour C₁₆H₂₀O₃ : C 73.84, H 7.69, trouvée:73.79, 7.60. IR: 3465, 1708, 914, 874, 810; RMN ¹H : 0.94 (s, CH₃), 1.04 (s, CH₃), 2.13 (d, J=14.7, H₆), 1.88 (dd, J=14.9, 2.1, H₆), 1.84 (dd, J=13.9, 2.1, H₄), 2.64 (d, J=13.9, H₄), 2.00 (dd, J=14.6, 9.3, H_β), 2.08 (dd, J=14.6, 3.7, H_β), 2.40 (s él, 1H, OH), 4.83 (dd, J=9.4, 3.6, H_α), 3.30 (s, H₂), 7.25 (s, 5H, H_{ar}); RMN ¹³C : C : 207.6, 143.8, 65.9, 36.4, CH : 128.6, 127.9, 125.6, 71.0, 60.7, CH₂ : 48.3, 46.1, 41.8, CH₃ : 30.9, 27.7.

4b : Rdt 28%, F =64-65 °C. anal. calc. pour C₁₆H₁₉ClO₃ : C 65.30, H 6.46, trouvée: 65.46, 6.40. IR: 3200-3500, 1635; RMN ¹H : 1.03 (s, CH₃), 1.08 (s, CH₃), 1.81 (d, J=14.6, H₆), 2.33 (d, J=14.7, H₆), 1.92 (d, J=13.3, H₄), 2.72 (d, J=13.3, H₄), 2.00 (d, J=15, H_β), 2.22 (d, J=13.3, H_β), 2.78 (s, OH), 5.25 (dm, J=10.2, H_α), 3.44 (s, H₂), 7.65 (m, 1H_{ar}), 7.37 (m, 2H_{ar}), 7.28 (m, 1H_{ar}); RMN ¹³C : C : 207.7, 141.1, 131.1, 66.1, 36.2, CH : 129.3, 128.7, 127.3, 126.8, 67.2, 60.4, CH₂ : 48.2, 44.1, 41.7, CH₃ : 30.9, 27.8.

4f : Rdt 30%, F =160-161 °C. anal. calc. pour C₁₉H₂₆O₆ : C 65.14, H 7.43, trouvée: 65.02, 7.35. IR: 3438, 1714, 873, 852, 816; RMN ¹H : 0.93 (s, CH₃), 1.03 (s, CH₃), 1.83 (d, J=14.0, H₆), 1.96 (d, J=14.2, H₆), 1.89 (d, J=14.0, H₄), 2.64 (d, J=14.2, H₄), 2.04 (d, J=13.8, H_β), 2.13 (d, J=14.0, H_β), 2.61 (s, OH), 4.73 (dd, J=9.6, 4.0, H_α), 3.30 (s, H₂), 3.80 (s, OCH₃), 3.83 (s, 2OCH₃), 6.53 (s, 2H, H_{ar}); RMN ¹³C : C : 207.8, 153.4, 139.8, 137.4, 66.0, 36.4, CH : 102.6, 74.2, 60.9, CH₂ : 48.4, 46.3, 41.9, CH₃ : 56.2, 36.3, 31.0, 27.8.

5,5-Diméthyl-3-styrylcyclohex-2-énols : 5

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant, et d'une agitation magnétique à température ambiante on introduit 10 mmoles de **3** en présence de 30ml d'éthanol et on additionne 15 mmoles

de tétrahydroborure de sodium dissoutes dans un minimum d'eau. Après 72 heures d'agitation, l'éthanol est éliminé sous vide, le mélange réactionnel est dilué par 20ml d'eau et extrait par 3 fois 20ml d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis le solvant évaporé. Le résidu est repris par l'hexane, l'énol cristallise. Il est purifié par recristallisation dans l'hexane ou l'éther de pétrole.

5a : Rdt 66%; F =98-99 °C (Hex). anal. calc. pour $C_{16}H_{20}O$: C 84.21, H 8.77, trouvée: 84.10, 8.90. IR: 3200-3500.

5b :Rdt 82%; F =107-108 °C (EP). anal. calc. pour $C_{16}H_{19}ClO$: C 73.28, H 7.25, trouvée: 73.41, 7.32. IR: 3200-3500; RMN 1H : 0.93 (s, CH_3), 1.10 (s, CH_3), 1.35 (dd, $J=9.0, 13.5$, H_6), 1.88 (dd, $J=5.4, 13.5$, H_6), 1.80 (s, OH), 2.24 (s, H_4), 6.92 (d, $J=18.0$, H_β), 6.75 (d, $J=18.0$, H_α), 5.90 (s, H_2), 4.44 (m, H_1), 7.10-7.60 ($5H_{ar}$); RMN ^{13}C : C : 136.6, 135.4, 133.2, 30.9, CH : 133.9, 131.9, 129.7, 128.3, 126.8, 126.3, 123.5, 66.9, CH_2 : 45.4, 38.2, CH_3 : 31.5, 26.2, SM : m/z 262 [M^+] et m/z 244 [$M^+ - H_2O$], 209 [$M^+ - H_2O - Cl \cdot$] 141 [$C_{11}H_9^+$, 100%].

5c : Rdt 87%; F =112-113 °C (EP). anal. calc. pour $C_{17}H_{22}O$: C 84.30, H 9.09, trouvée: 84.42, 9.00. IR: 3200-3500.

Anhydrides 3-Aryl-6,6-diméthyl-8-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-7H-1,2-naphtalène dicarboxyliques et maléïmides correspondants: 6

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant sont introduites 12 mmoles de **3** et 14 mmoles d'anhydride maléïque ou de N-phénylmaléïmide, en présence de toluène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 48 heures puis la solution est concentrée sous pression réduite. Le solide récupéré est filtré et purifié par recristallisation dans l'éther. (Les spectres RMN 1H et ^{13}C ont été enregistrés respectivement à 250 ou 600MHz et 62MHz).

6a1 : Rdt 64%, F =170-171°C. anal. calc. pour $C_{20}H_{20}O_4$: C 74.07, H 6.17, trouvée: 74.19, 6.21. IR: 1859, 1786, 1640 ; RMN ^{13}C : 196.0, 170.8, 168.9, 158.4, 124.8, 136.3, 33.2, CH : 128.8, 127.9, 127.8, 45.5, 39.0, 38.4, 3, CH_2 : 50.9, 45.8, 33.9, CH_3 : 28.1, 28.3. SM: m/z 324 [M^+], et m/z 252 [$M^+ - C_2O_3$, 34%], 196 [$M^+ - C_2O_3 - C_4H_8$, 99%], 91 [$C_7H_7^+$, 100%].

6b1 : Rdt 82%, F =152-153 °C. anal. calc. pour $C_{20}H_{19}ClO_4$: C 67.04, H 5.31, trouvée: 67.13, 5.40. IR: 1859, 1774, 1640; RMN ^{13}C : 198.2, 177.3, 175.9, 159.1, 135.6, 133.6, 125.7, 32.6, CH : 129.6, 129.1, 129.0, 127.0, 42.9, 39.9, 36.9, CH_2 : 50.8, 46.1, 32.9, CH_3 : 29.2, 27.1, SM, m/z (%): [$M^+ - C_2O_3$, 286] (32%), [$M^+ - C_2O_3 - C_4H_8$, 230] (100%), [$C_7H_7^+$, 91] (52%)..

6c1 : Rdt 66%, F =196-197 °C. anal. calc. pour $C_{21}H_{22}O_4$: C 74.55, H 6.50, trouvée: 74.61, 6.57. IR 1852, 1785, 1640; RMN ^{13}C : 198.4, 177.0, 171.8, 158.4, 137.7, 135.1, 124.7, 32.9, CH : 129.5, 127.7, 45.5, 38.8, 38.0, CH_2 : 50.9, 45.7, 34.2, CH_3 : 28.3, 28.2, 21.1, SM, m/z (%) : $[M^+ - , 338]$, $[M^+ - C_2O_3, 266]$ (25%), $[M^+ - C_2O_3-C_4H_8, 210]$ (92%), $[C_8H_9^+, 105]$ (100%).

6a2 : Rdt 76%, F =184-185 °C. anal. calc. pour $C_{26}H_{25}NO_3$: C 78.19, H 6.26, N 3.62, trouvée: 78.31, 6.20, 3.57; IR: 1830, 1775 1640.

6b2 : Rdt 74%, F =200-202 °C. anal. calc. pour $C_{26}H_{24}NClO_3$: C 71.97, H 5.53, N 3.23, trouvée: 72.21, 5.40, 3.15. IR: 1840, 1780, 1645; RMN ^{13}C : 196.3, 175.3, 175.9, 174.3, 157.9, 137.2, 133.8, 131.8, 127.7, 29.8, CH : 129.6, 129.2, 129.0, 128.6, 128.5, 126.8, 126.3, 42.2, 39.7, 37.8, CH_2 : 51.81, 46.2, 33.1, CH_3 : 29.3, 27.4.

6c2 : Rdt 76%, F =184-186 °C. anal. calc. pour $C_{27}H_{27}NO_3$: C 78.45, H 6.53, N 3.39, trouvée: 78.58, 6.45, 3.33; IR: 1820, 1785 1644; RMN ^{13}C : 196.6, 176.0, 173.8, 156.6, 137.5, 136.8, 131.6, 128.3, 33.6, CH : 129.5, 129.2, 128.7, 128.3, 124.4, 44.9, 38.7, 38.3, CH_2 : 51.4, 45.9, 35.7, CH_3 : 28.9, 27.9, 21.0,

6d2 : Rdt 84%, F = 232-233 °C. anal. calc. pour $C_{26}H_{24}NClO_3$: C 71.97, H 5.53, N 3.23, trouvée: 72.12, 5.47, 3.18; IR: 1830, 1776 1650.

6e2 : Rdt 78%, F =202-203 °C. anal. calc. pour $C_{27}H_{27}NO_4$: C 75.52, H 6.29, N 3.26, trouvée: 75.38, 6.21, 3.20, IR: 1825, 1780, 1645.

6f2 : Rdt 77%, F =198-199 °C. anal. calc. pour $C_{29}H_{31}NO_6$: C 71.16, H 6.34, N 2.86, trouvée: 71.28, 6.29, 2.80; IR: 1830, 1777 1640.

6g2 : Rdt 72%, F =176-177 °C. anal. calc. pour $C_{26}H_{24}N_2O_5$: C 70.27, H 5.40, N 6.30, trouvée: 70.43, 5.32, 6.21, IR: 1835, 1780 1644; RMN ^{13}C : 196.2, 175.2, 173.6, 156.4, 148.4, 142.0, 131.5, 127.3, 33.2, CH : 134.3, 129.5, 129.1, 128.6, 126.1, 123.0, 122.5, 44.6, 39.5, 39.4, CH_2 : 51.2, 46.2, 33.4, CH_3 : 28.8, 27.9.

Anhydrides 3 - Aryl - 6, 6 - diméthyl-1,2,5,6,9,10-hexahydro-1, 2- naphthalène dicarboxyliques et maléïmides correspondants: 9

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant, sont introduites 10 mmoles de **5** et 12 mmoles d'anhydride maléïque en présence de toluène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 48 heures. La solution est concentrée sous pression réduite. Le solide récupéré est purifié par recristallisation dans l'éther.

9a : Rdt 25%, F =216-217 °C. anal. calc. pour $C_{20}H_{20}O_3$: C 77.92, H 6.49 trouvée: 77.97, 6.45. IR: 1840, 1770; RMN ^{13}C : 171.4, 170.0, 139.0, 137.6, 30.9, CH, 129.6, 128.7, 128.4, 127.4, 125.0, 123.7, 44.8, 44.2, 41.8, 41.3, CH_2 : 36.7 CH_3 : 32.8, 27.1. SM, m/z (%) : $[M^+$, 308], $[M^+ - CO$, 280] (40%), $[C_{15}H_{15}^+$, 195] (41%), $[C_7H_7^+$, 91] (100%).

9b : Rdt 53%, F =196-197 °C. anal. calc. pour $C_{20}H_{19}ClO_3$: C 70.17, H 5.55, trouvée: 70.23, 5.45. IR: 1840, 1770; RMN ^{13}C : 172.7, 170.0, 139.0, 135.5, 132.9, 30.5, CH : 126.8, 125.3, 122.8, 46.9, 44.8, 43.3, 37.8, CH_2 : 36.1, CH_3 : 32.0. SM, m/z (%) : $[M^+$, 342], $[C_{15}H_{14}Cl^+$, 229] (56%), $[C_7H_7^+$, 91] (100)].

9c : Rdt 41%, F =202-204 °C. anal. calc. pour $C_{21}H_{22}O_3$: C 78.26, H 6.83, trouvée: 78.33, 6.89. IR: 1840, 1770; RMN ^{13}C : 171.5, 170.1, 139.0, 137.1, 134.6, 31.0, CH: 129.6, 129.2, 128.6, 125.1, 124.1, 49.3, 44.8, 44.3, 41.9, CH_2 : 36.7, CH_3 : 32.8, 27.1, 21.1. SM, m/z (%) : $[M^+$, 322], $[C_{16}H_{17}^+$, 209] (100%), $[C_7H_7^+$, 91].

BIBLIOGRAPHIE

1. Chreier, P.S.; Lehr, M.; Heidlas, J.; Idsteim, H. *Z. Lebensm-unters Forsch.* **1985**, *180*, (4) 297.
2. Idsteim, H.; Chreier, P. *Lebensm-Wiss, Technol.* **1985**, *18* (3),164.
3. Pzumi, Y.; Tetsuya, Y.; Mikio, N.; Hidemasa, S.; Tsutomu, H. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42* (6), 1229 .
4. Tsutomu, H.; Robert, F.; Mon, A.; Richard, T.; Julia M. *J. Agric. Food. Chem.* **1985**, *33* (2), 249 .
5. Wahlberg, J.; Karlsson, K.; Austrin, D.; Junker, N.; Roeraade, J.; Enzell, J.; Johnson, W. H. *Phytochemistry* **1977**, *16* (8), 1217 et 1233 .
6. Yoichi, M.; Yumiko, F.; Masatoshi, A.; Yukiterer, O.; Takuro, K. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45* (3), 791.
7. Hasegawa, T. *Co., Ltd, Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 81, 113, 729, (C1, CO7 C49 647) **07 sept. 1981**, Appl. 80/14, 804, 12 Feb. 1980.
8. Oschner, P. A. *Swiss*, 608,777 (C1.CO7 C49/48) **31 Jan. 1979**, Appl. 75/1,544, 10 Feb. 1975.
9. Mann, J.; Davidson, JR. S.; Hobbs, B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. pp. 318 in *Natural Products*, Longman Scientific and Technical ed., **1994**.
10. Hall, J. B.; Hruza, D. E.; Shustr, E. J.; Vock, M. H.; Vinals, F. *U.S. Patent*; 4, 192,782 (C1.252-522R;A61K7/16); **11 Mar. 1980**, Appl. 547,057, 04 Feb. 1975.
11. Helmlinger, D.; Naegel, P. *Ger. Offen.*; 2, 622, 611 (C1. CO7 C49/61); **13 Jan. 1977**; Swiss Appl. 75/8, 251, 25 Jun. 1975.

12. Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C. *Ger. Offen.* ; 2, 656, 197 (Cl. C07C49/36); **07 Jul. 1977** ; U.S. Appl. 645, 188, 29 Dec. 1975.
13. Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C. *Ger. Offen.* ; 2, 659, 196 (Cl. C07C35/22); **07 Jul. 1977** ; U.S. 645, 182, 29 Dec. 1975.
14. Akira, K.; Hiroko, J.; Imokawa, Genji (*Kao Corp*), *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 04, 134, 042 [92,134,042] (Cl. CC07C49/255, **07 May 1992**, Appl. 90/254,739, 25 Sep 1990; 7 pp.
15. Lemke, R. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1168 .
16. Sepulveda, J.; Soriano, C.; Jalmar, J.R.; Mestres, R.; Riego, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 189
17. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388.
18. Stockmann, H. *J. Org. Chemistry* **1961**, 26, 2025 .
19. Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 ; 1161, 1166 .
20. Kwart, H. ; Burchuk, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74 ; 3094.
21. Datta, S. C. ; Franck, R. W. ; Tripathy, R.; Quigley, G. J. ; Huang, L. ; Chen, S. ; Sihaed, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 ; 8472