

- [54] C. F. H. ALLEN & G. R. V. v. NICHOLLS, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1409 (1936).
 [55] R. FOSTER, D. L. HAMMICK & A. A. WARDLEY, J. chem. Soc. **1953**, 3817.
 [56] H. A. BENESI & J. R. HILDEBRAND, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2703 (1949).
 [57] D. A. DERANLEAU, in Vorbereitung.
 [58] J. WALKLEY, D. N. GLEW & J. H. HILDEBRAND, J. chem. Physics **33**, 621 (1960).
 [59] J. A. A. KETELAAR, C. VAN DE STOLPE & H. R. GERSMANN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **70**, 499 (1951); J. A. A. KETELAAR, C. VAN DE STOLPE, A. GOUDSMIT & W. DZCUBAS, *ibid.* **71**, 1104 (1952); M. CHOWDHURY, J. physic. Chemistry **65**, 1899 (1961).
 [60] P. A. D. DE MAINE, J. chem. Physics **26**, 1042, 1192 (1957).
 [61] K. DIMROTH, C. REICHARDT, T. SIEPMANN & F. BOHLMANN, Liebigs Ann. Chem. **661**, 1 (1963); C. REICHARDT, Angew. Chem. **77**, 30 (1965).

55. Synthèse des ($\pm$)-loliolide, ($\pm$)-actinidiolide, ($\pm$)-dihydroactinidiolide et dérivés à partir d'acide homosafranique. Photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle

par **Edouard Demole** et **Paul Enggist**

FIRMENICH & Cie, Laboratoire de Recherches, Genève

(20 II 68)

Summary. We have synthesized ($\pm$)-loliolide (**7a**), ($\pm$)-actinidiolide (**11a**), ($\pm$)-dihydroactinidiolide (**16**), and ($\pm$)-isodihydroactinidiolide (**18**) through various reaction paths starting from homosafranic acid (**4a**). Thus, ($\pm$)-actinidiolide has been synthesized for the first time, and this result allows to discard the alternative formula **11b** for that compound [2].

By investigation of the sensitized photooxygenation of methyl homosafranate (**4b**), this reaction is shown to lead to an interesting spiro-peroxylactone **25**, beside the expected *endo*-peroxide **23**. Specific oxygenation of the tetrasubstituted double bond of methyl homosafranate, and cyclisation of the hydroperoxide **24** thus produced, are believed to account for the formation of such a particular compound.

The base-catalysed rearrangement of the *endo*-peroxide **23** gives rise to two compounds, one being the expected keto-hydroxy-ester **26**. The other – to which is assigned the glycidic ester structure **27** – obviously results from an internal displacement reaction on oxygen in **23**. It is noteworthy that the sensitized photooxygenation of methyl homosafranate proceeds directly to the same glycidic ester when it is carried out in an alkaline solution.

Introduction. Nous avons récemment identifié le dihydroactinidiolide (**16**) dans l'essence absolue de cassie (*Acacia farnesiana* WILLD.) au cours d'un travail qui fera l'objet d'une publication ultérieure [1]. Cette même lactone avait été précédemment caractérisée dans l'huile essentielle des feuilles d'*Actinidia polygama* [2], dans l'arôme de thé noir [3] et parmi les produits dérivant de la photooxydation sensibilisée de la β -ionone [4]; elle avait été en outre synthétisée par SAKAN *et al.* [2] à partir de la triméthyl-2,2,6-cyclohexanone.

L'existence du dihydroactinidiolide (**16**) dans une essence florale nous a incités à étudier la synthèse et les propriétés organoleptiques de cette substance, ainsi que celles de plusieurs autres lactones homoterpéniques apparentées. Cette étude, en s'insérant dans le contexte des travaux publiés récemment sur le loliolide (**7a**) [5] [6] et l'actinidiolide (**11a**) [2], nous a permis de préciser la structure de ce dernier et d'en réaliser la première synthèse (*vide infra*).

1. *Acide homosafraanique ou triméthyl-2,6,6-cyclohexadiène-1,3-acétique (4a)*. L'acide homosafraanique constitue un intermédiaire de choix pour préparer les lactones homoterpéniques visées, car il contient deux doubles liaisons de réactivité différente, convenablement placées, qui autorisent d'intéressantes variantes sur le plan synthétique. Les réactifs électrophiles peuvent attaquer soit l'une soit l'autre de ces doubles liaisons, avec une sélectivité qui dépend des facteurs stériques et électroniques agissant dans chaque cas. Ainsi, la double liaison en 1- peut être époxydée sélectivement, par contre celle en 3- subit préférentiellement l'hydrogénation catalytique ou l'hydroboration.

L'acide homosafraanique (**4a**) pourrait en principe être obtenu par oxydation de l'aldéhyde correspondant, préparé selon ISLER *et al.* [7]. Nous avons cependant préféré le synthétiser à partir du β -cyclocitral (**1**), compte tenu de l'accessibilité de celui-ci [8] et de la simplicité des réactions nécessaires. Ces avantages pratiques compensent le rendement global moyen de la synthèse (env. 15%), qui procède par la cyanhydrine **2**, déshydratable en triméthyl-2,6,6-cyclohexène-2-ylidène-acétonitrile (**3**) sous l'action de l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine [9] ou de l'acide *p*-toluènesulfonique. La saponification de ce nitrile par la potasse caustique dans le diéthylène-glycol bouillant [10] s'accompagne d'un réarrangement prototropique prévisible (v. p. ex. [11]) du système diénique et conduit enfin à l'acide **4a** cherché, F. 78–80°.

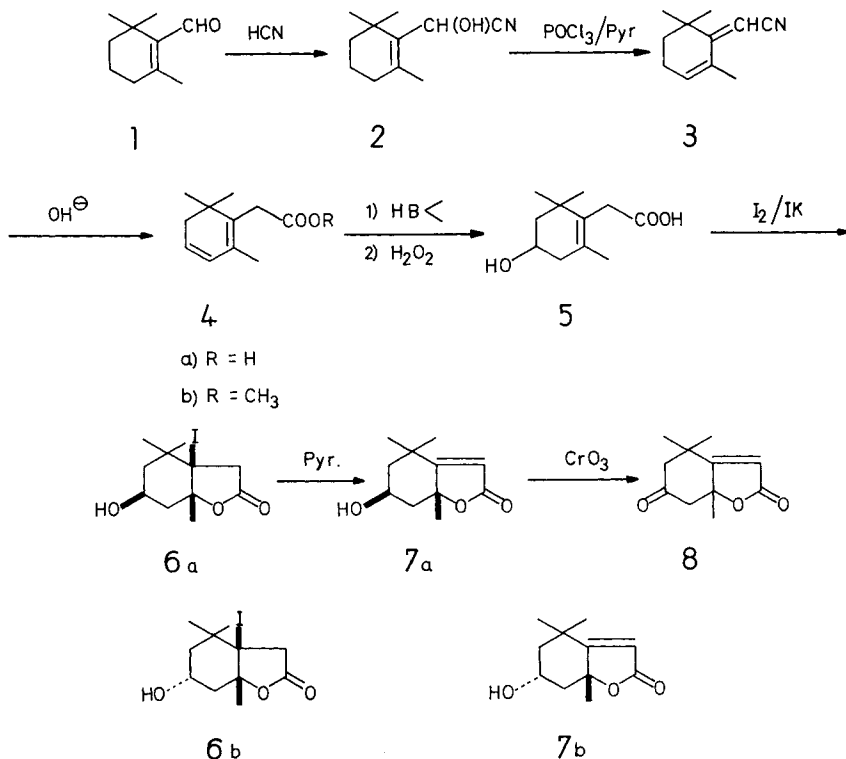
2. *(±)-Loliolide ou lactone de l'acide triméthyl-2,6,6-trans-dihydroxy-2,4-cyclohexylidène-acétique (7a)*. Le loliolide (ou digiprolactone) existe à l'état naturel chez *Lolium perenne* [12] [13], *Fumaria officinalis* [14], *Digitalis lanata* [15] et *Digitalis purpurea* [16]. Sa structure, établie indépendamment par HODGES et PORTE [12] et par WADA [16], a été confirmée par deux synthèses du racémique, effectuées respectivement par HORII *et al.* [6] à partir de la bromo-2-triméthyl-2,6,6-cyclohexanone, et par MARX et SONDHEIMER [5] à partir de l'isophorone.

Il est particulièrement facile de synthétiser le (±)-loliolide (**7a**) en partant de l'acide homosafraanique décrit plus haut. En effet, l'ester correspondant **4b** additionne sélectivement le disiamylborane [17] en 4-, et ceci reflète bien l'influence directrice normalement exercée par les facteurs stériques sur les réactions d'hydroboration [18]. On accède ainsi à un précurseur immédiat du loliolide, l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-4-cyclohexène-1-acétique (**5**), F. 208–209°. L'iodolactonisation (v. p. ex. [19]) de cet acide, suivie de la déshydrohalogénéation de **6a** dans la pyridine, fournit le (±)-loliolide, F. 139,5–141°, identifié par la comparaison de ses caractéristiques spectrales avec celles de la substance authentique¹), et aussi par oxydation en céto-lactone **8** [12] [16]. Cette dernière, F. 71,5–73°, présente un spectre de RMN. particulièrement caractéristique qui permet de vérifier la position du groupe céto-nique avec une sécurité absolue (voir la partie expérimentale).

La présente synthèse du (±)-loliolide (**7a**) est *apparemment* stéréosélective, car nous n'avons pu détecter la présence de l'épimère **7b** dans le produit de déshydrohalogénéation de l'iodo-lactone intermédiaire. On pourrait par conséquent supposer que l'hydroxyle de **5** influence la réaction d'iodolactonisation en stabilisant préféren-

¹) Nous remercions vivement le Professeur F. SONDHEIMER, University Chemical Laboratory, Cambridge, de nous avoir aimablement communiqué les spectres IR. et de RMN. du (±)-loliolide obtenu dans son laboratoire.

tiellement le complexe de transition correspondant à l'iodo-lactone *cis* (**6a**). Ce phénomène serait analogue au cas de l'époxydation des hydroxy-oléfines rigides, qui s'effectue sélectivement en *cis* du groupe OH si celui-ci est proche de la double liaison [20]. Les deux types de réaction, iodolactonisation et époxydation, procèdent d'ailleurs par l'intermédiaire d'états de transition géométriquement semblables, du moins si l'on

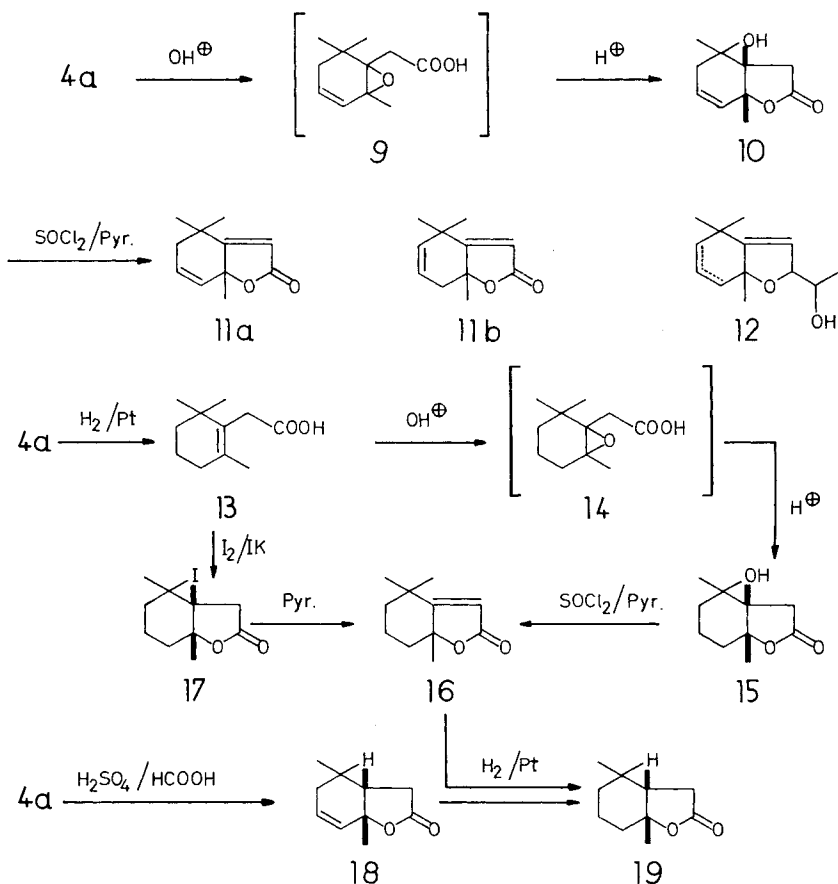


[Racémiques]

accepte le mécanisme de BARTLETT [21] pour la seconde. Toutefois, avant d'aller plus loin dans ces hypothèses, il conviendrait de s'assurer que la stéréosélectivité de l'iodo-lactonisation de **5** n'est pas qu'apparente et due, par exemple, à une différence de comportement chimique des deux iodo-lactones stéréo-isomères **6a** et **6b**, entraînant l'élimination fortuite de la seconde durant leur préparation.

3. ($\pm$)-Actinidiolide ou lactone de l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexène-3-ylidène-acétique (**11a**). L'actinidiolide (**11a**), le dihydroactinidiolide (**16**) et l'actinidol (**12**) sont trois constituants de l'huile essentielle des feuilles d'*Actinidia polygama*. L'isolement et l'étude structurale de ces terpènes ont été effectués par SAKAN *et al.* [2], qui n'ont toutefois pu distinguer entre les deux possibilités **11a** et **11b** pour l'actinidiolide. Or, il est particulièrement facile de synthétiser le premier de ces isomères à partir de l'acide homosafrique (**4a**) décrit plus haut, et de résoudre ainsi l'alternative.

En effet, l'action d'un équivalent d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque permet d'époxyder sélectivement la double liaison *tétrastituée*, plus réactive (v. p. ex. [22]), de l'acide homosafuranique. Il est aisé d'atteindre ensuite, *via* cyclisation de l'époxy-acide **9** ainsi formé, l'hydroxy-lactone **10**, puis de déshydrater celle-ci par le chlorure de



[Racémiques]

thionyle en présence de pyridine. On accède alors au ($\pm$)-actinidiolide (**11a**), F. 36–38°, identifié par la comparaison de ses caractéristiques spectrales avec celles de la substance isolée par SAKAN *et al.* à partir d'*Actinidia polygama* (loc. cit.)²⁾.

La présente synthèse permet de proposer avec certitude la formule **11a** pour l'actinidiolide et, accessoirement, suggère que la double liaison isolée de l'actinidol (**12**) doit également se trouver en 3-.

²⁾ Nous remercions vivement le Professeur T. SAKAN, Osaka City University, d'avoir bien voulu nous communiquer les spectres IR. et de RMN. de l'actinidiolide naturel, et d'avoir en outre aimablement accepté de mesurer, sur ses propres appareils, les spectres correspondants de notre préparation synthétique.

4. $(\pm)$ -Dihydroactinidiolide ou lactone de l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexylidène-acétique (**16**). Les sources naturelles et synthétiques du dihydroactinidiolide ont déjà été citées dans l'introduction du présent travail. Comme les analogues précédents, cette lactone peut s'obtenir aisément à partir de l'acide homosafranique (**4a**), et cela sans devoir nécessairement passer par l'intermédiaire de l'actinidiolide (**11a**) vu ci-dessus.

En effet, l'hydrogénation catalytique partielle de l'acide homosafranique conduit sélectivement à l'acide β -cyclohomogéranique (**13**) déjà utilisé par SAKAN *et al.* [2] au cours de leur propre synthèse du $(\pm)$ -dihydroactinidiolide. Il est facile de préparer ensuite l'époxy-acide **14** correspondant, de cycliser celui-ci en hydroxy-lactone **15**, F. 167°, puis de déshydrater celle-ci. Une variante tout aussi efficace consiste à transformer l'acide β -cyclohomogéranique en iodo-lactone **17**, F. 102°, puis à déshydrohalogéner celle-ci. Le $(\pm)$ -dihydroactinidiolide issu de l'une ou de l'autre procédure présente F. 42° et des propriétés spectrales³⁾ en accord avec la structure **16** (voir la partie expérimentale).

5. Lactone **18** de l'acide $(\pm)$ -triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexène-3-acétique *cis*. Cet isomère du $(\pm)$ -dihydroactinidiolide (**16**) s'obtient par cyclisation directe de l'acide homosafranique (**4a**) en milieu formique/sulfurique. De toute évidence, ces conditions doivent conduire à la lactone *cis* **18**, qui représente également le stéréoisomère thermodynamiquement préféré dans cette série [23]. La structure **18** est parfaitement compatible avec les caractéristiques spectrales du produit (v. part. expér.).

L'hydrogénation de cette lactone s'effectue facilement en présence de platine et conduit à un $(\pm)$ -tétrahydroactinidiolide (**19**) amorphe. Celui-ci est identique, par ses spectres IR., de masse, de RMN. et par ses temps de rétention en chromatographie gaz-liquide, à la substance cristalline (F. 77–79°) dérivant de l'hydrogénation [2] du $(\pm)$ -dihydroactinidiolide (**16**) obtenu plus haut. La cause de cette différence dans l'aspect physique des deux préparations réside probablement dans de faibles variations de leur degré de pureté. Relevons à cet égard que deux lactones de formule plane identique à **19**, mais de stéréochimie indéterminée, sont citées dans la littérature, l'une comme substance amorphe ou liquide [24] et l'autre comme produit cristallisé (F. 81,5–82,5°) [25].

6. Photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle (**4b**). La photooxygénation sensibilisée du safranate de méthyle (**20**), particulièrement étudiée par MOUSSERON-CANET *et al.* [26], conduit à l'*endo*-peroxyde **21** normalement attendu. Celui-ci peut subir ensuite le réarrangement basique en céto-alcool **22** suivant KORNBLUM et DE LA MARE [27]. Reportée en série *cis*-déhydro- β -ionylidène-acétique, cette même séquence de réactions constitue une élégante synthèse de la $(\pm)$ -abcessine [28] (ou dormine [29]).

Ces résultats intéressants nous ont incités à étudier la photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle (**4b**), tant pour accéder ainsi à certains dérivés du loliolide (**7a**) que pour vérifier si la présence du méthylène activé en α - du groupe méthoxycarbone pouvait modifier d'une manière quelconque le cours normal de la réaction.

³⁾ Nous remercions vivement le Professeur M. MOUSSERON-CANET, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Montpellier, d'une communication personnelle au sujet des propriétés du $(\pm)$ -dihydroactinidiolide.

La photooxygénation de **4b** dans le méthanol en présence de rose bengale se traduit par la disparition de la bande d'absorption UV. de cet ester à $\lambda = 265$ nm, remplacée par une nouvelle bande à environ 228 nm. Le produit principal de la réaction, isolé par chromatographie silicique, est l'endo-*peroxyde* attendu **23**, identifié par ses caractéristiques spectrales (voir la partie expérimentale) et son comportement lors du réarrangement basique étudié plus loin. On isole également un produit secondaire distillant sans décomposition à 90° sous 0,001 Torr et absorbant à $\lambda = 229,9$ nm ($\epsilon = 15800$, cyclohexane) dans l'UV. Le spectre IR. montre la présence de deux doubles liaisons conjuguées ($\nu = 1600, 1640$ cm^{-1}), l'une étant méthylénique ($\nu = 890, 1410, 3100$ cm^{-1}), et d'un cycle β - ou γ -lactonique ($\nu \text{C=O} = 1790$ cm^{-1}). La formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ pour cette substance découle de l'analyse élémentaire et du spectre de masse, caractérisé par un fragment $M - 28$ à m/e 166 et un faible ion moléculaire à m/e 194. Enfin, la RMN. (fig. 1) permet de détecter deux méthyles tertiaires ($\delta = 0,97$ et $1,13$), un méthylène allylique $-\text{CH}_2-\text{CH}=\$ ($\delta = 2,12$), un méthylène intra-annulaire CH_2-CO ($\delta = 2,92$, q AB, $J = 17,5$ cps), et enfin deux protons vinyliques ($\delta = 5,11$ et $5,45$) appartenant à une double liaison méthylénique et deux autres ($\delta = 5,65$, m , et $6,09$, d , $J = 10$ cps) à une double liaison disubstituée *cis*, conjuguée à la première. L'ensemble de ces données conduit à la structure *spiro-peroxylactonique* **25** pour le produit secondaire de la photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle. Cette structure, d'un type assez rare (v. p. ex. [30])⁴, rend parfaitement explicables le fort couplage géminel des protons du cycle lactonique [31], ainsi que le maximum à $\lambda = 229,9$ nm observé en UV. (valeur calculée d'après la règle de WOODWARD modifiée par FIESER [32]: $\lambda = 229$ nm). La formation de cette peroxylactone s'effectue probablement par transfert sélectif d'oxygène sur la double liaison tétrasubstituée, relative-

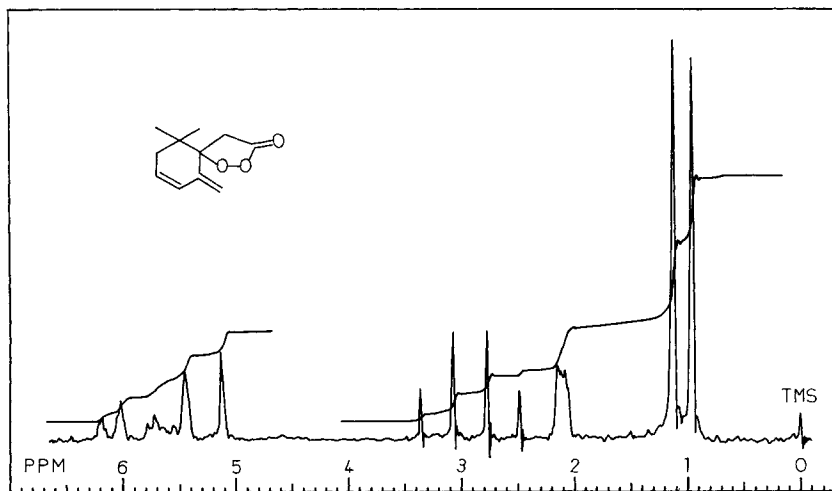
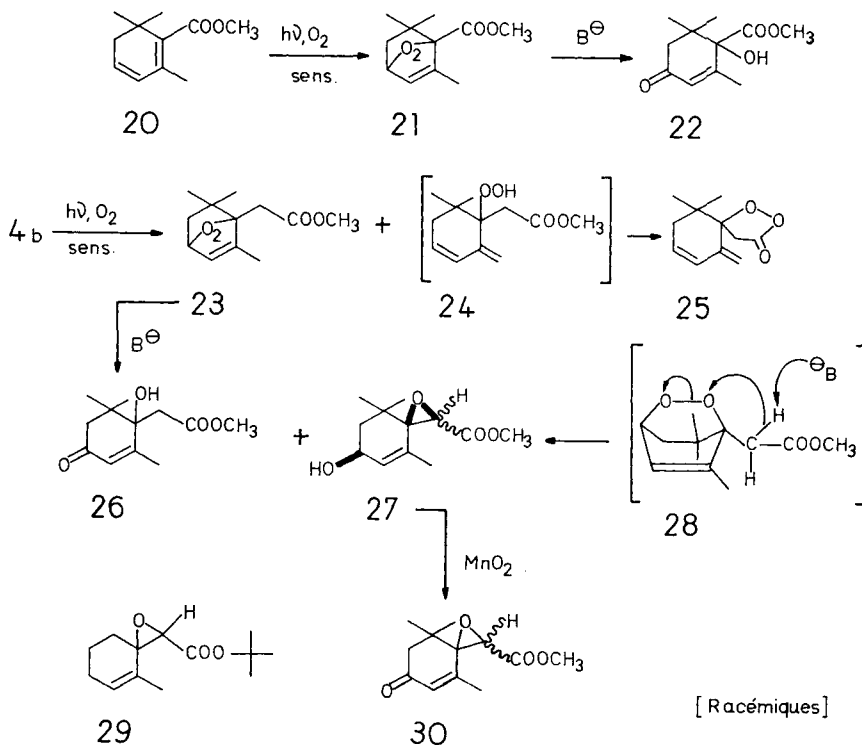


Fig. 1. Spectre de RMN. de la *spiro-peroxylactone* **25**
($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$)

⁴) **25** constitue probablement la première *spiro-peroxylactone* ayant été isolée et entièrement caractérisée.

ment réactive, de l'homosafranate de méthyle (**4b**), suivi de la cyclisation de l'hydroperoxyde **24** avec départ simultané de méthanol.

Revenons maintenant à l'*endo*-peroxyde **23**. Le réarrangement basique [27] de cette substance sur colonne d'oxyde d'aluminium conduit à un rendement modeste en céto-hydroxyester **26** attendu, identifié par ses caractéristiques spectrales (v. part. expér.). D'autre part, la réaction livre également une substance secondaire, F. 61–63°, répondant à la formule $C_{12}H_{18}O_4$ vérifiée par l'analyse élémentaire et la spectrométrie



de masse (ion moléculaire, m/e 226). D'après l'IR., il pourrait s'agir d'un ester glycidique hydroxylé et insaturé [$\nu = 880$ (époxyde), 1650 ($C=C$), 1715 ($C=O$) et 3300 cm^{-1} (OH)]. Le spectre de RMN. (fig. 2) précise ces données et permet de déceler la présence de deux méthyles tertiaires ($\delta = 0,93$ et $1,05$), d'un méthyle vinylique ($\delta = 1,58$), d'un méthylène ($\delta = 1,83$), d'un proton carbinolique ($\delta = 4,27$) et d'un proton vinylique ($\delta = 5,85$). Les groupes hydroxyle et méthoxycarbone apparaissent respectivement à $\delta = 2,22$ et $3,75$. A $\delta = 3,58$, on observe un signal intéressant dû à un proton isolé, situé sur un cycle époxydique et en α - du groupe méthoxycarbone⁵). Compte tenu des couplages observés (fig. 2), l'ensemble de ces données conduit à la structure **27** pour le produit secondaire du réarrangement basique de l'*endo*-peroxyde **23**. Cet ester glycidique inattendu se forme vraisemblablement à la faveur d'une réaction de *substi-*

⁵) L'ester glycidique témoin **29** présente le même signal à $\delta = 3,50$, et le dérivé cétonique **30** à $\delta = 3,90$.

tution nucléophile intramoléculaire portant sur l'un des oxygènes peroxydiques de **23**, comme indiqué par la formule **28**, et c'est pourquoi nous lui attribuons la configuration *cis* **27**. Des réactions de déplacement analogues ont déjà été observées, notamment chez certains β -céto-hydroperoxydes [33], et le rôle catalytique joué par la base paraît évident. Relevons à cet égard que la photooxygenation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle (**4b**) conduit *directement* à l'ester glycidique **27** lorsqu'on la réalise en milieu alcalin (voir la partie expérimentale).

L'ester glycidique **27** présente un maximum d'absorption à $\lambda = 210$ nm ($\epsilon = 10400$, cyclohexane) dans l'UV., dû à la conjugaison du groupe époxyde avec la double liaison (et éventuellement la fonction ester). Cette substance respecte en effet le principe d'*orthogonalité* [34] qui exige, pour l'apparition d'une telle conjugaison, que le plan de la double liaison soit sensiblement perpendiculaire au plan du cycle trigonal et

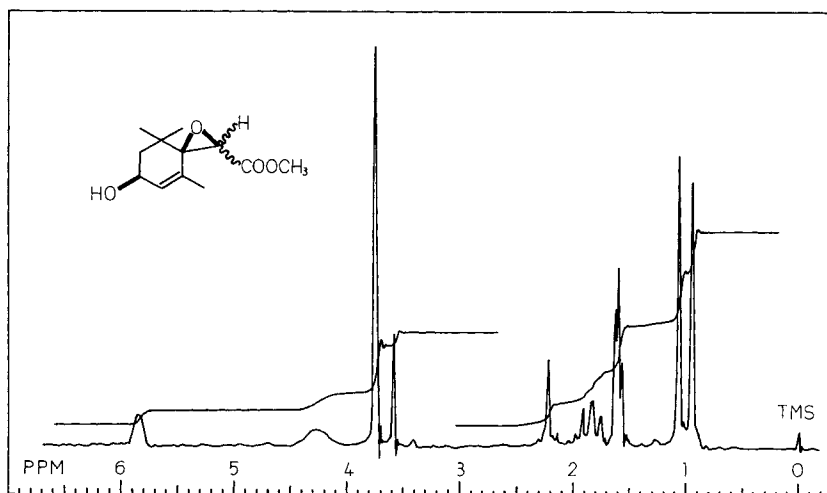


Fig. 2. Spectre de RMN. de l'ester glycidique **27**
($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$)

bissecte ce dernier. Ces conditions de géométrie et de symétrie sont également remplies par l'ester analogue **29**, préparé pour la circonstance, et qui absorbe à $\lambda = 210$ nm ($\epsilon = 8520$, cyclohexane) dans l'UV.

Oxydé par le bioxyde de manganèse, l'ester glycidique **27** conduit avec un excellent rendement à la cétone correspondante **30**, dont toutes les caractéristiques spectrales confirment la structure (v. part. expér.).

Nous remercions la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, de l'autorisation de publier ce travail.

Partie expérimentale

Les déterminations physico-chimiques ont été effectuées au moyen des appareils suivants: spectromètre IR. PERKIN-ELMER N° 125 à double faisceau; spectromètre UV. CF 4 N.I. (OPTICA Milan); spectromètre de masse ATLAS N° CH 4 IV-58 (ATLAS-WERKE AG, Bremen); appareil VARIAN A-60 pour la RMN. [standard interne $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$]; chromatographe PERKIN-ELMER N° 881 pour les chromatographies en phase gazeuse. Les F., déterminés en capillaires scellés sous vide, sont corrigés.

1. *Acide homosafrañique ou triméthyl-2,6,6-cyclohexadiène-1,3-acétique (4a)*. Refroidir à 0° un mélange de 40 g de β -cyclocitral (**1**) [8], 14,2 g de cyanure de sodium et 160 ml de méthanol anhydre. Introduire goutte à goutte 19 g d'acide acétique glacial à la température de +5°. Maintenir cette température pendant encore 30 min, puis l'élever progressivement à 50°, en 2 h, et laisser ainsi durant 15 h. – Evaporer le solvant sous vide à 30°, reprendre le concentrat à l'éther, filtrer, concentrer et sécher 1 h sous vide poussé à 20°. L'huile résiduelle cristallise partiellement après une nuit à 0°. Ajouter 20 ml d'éther de pétrole (Eb. 30–50°), triturer le mélange, abandonner quelques heures à 0° et filtrer. Rincer les cristaux à l'éther de pétrole froid, essorer et sécher. On obtient 14,5 g (31%) de cristaux blancs, F. 54–57°. Après recristallisation analytique, F. 55–57°. IR.: $\nu = 3440 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2235, 1660 cm^{-1} (C $\equiv$ N), (KBr); SM.: ion $M - 27$ à m/e 152; RMN.: $\delta = 1,05$ (3 H, s), 1,08 (3 H, s), 1,50 (4 H, m), 1,95 (3 H, s), 2,00 (2 H, m), 3,28 (1 H, s), 5,0 (1 H, s), (CDCl_3).

Il s'agit de la *cyanhydrine 2* du β -cyclocitral, déshydratable dans les conditions a) ou b) ci-dessous.

a) Agiter et chauffer 3 h à reflux un mélange de 15 g de cyanhydrine **2** avec 14,4 g d'acide *p*-toluènesulfonique, 4,8 ml d'éthanol et 1,5 ml d'eau. Laisser reposer une nuit à 20°, diluer à l'eau, extraire à l'éther (2 $\times$), laver avec hydrogénocarbonate de sodium à 5% (3 $\times$), à l'eau (3 $\times$), etc. Distiller l'extrait obtenu: Eb. 118–120°/11 Torr, 11,6 g (86%). Il s'agit du *nitrile 3*, $d_4^{20} = 0,9656$; $n_D^{20} = 1,5348$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ Calc. C 81,93 H 9,38 N 8,69% Tr. C 81,55 H 9,96 N 8,35%

b) *Suivant* [9]. Introduire goutte à goutte une solution de 0,75 ml d'oxychlorure de phosphore dans 2,7 ml de pyridine anhydre sur un mélange de 670 mg de cyanhydrine **2** avec 0,75 ml de pyridine. Opérer à 70° et en 10 min, chauffer ensuite le tout 2 h à 110°. Diluer à l'eau glacée, extraire à l'éther (2 $\times$), laver avec acide sulfurique à 10%, hydrogénocarbonate de sodium à 5% et eau. Distiller l'extrait obtenu: Eb. 116–117°/10 Torr, 412 mg (68%). Il s'agit du *triméthyl-2,6,6-cyclohexène-2-ylidène-acétonitrile (3)*, identique au produit de la méthode a) précédente. IR.: $\nu = 2200, 1635, 1570 \text{ cm}^{-1}$; UV.: $\lambda_{\text{max}} = 269 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21600$, éthanol); SM.: ion moléculaire à m/e 161; RMN.: $\delta = 1,40$ (6 H, s), 1,82 (3 H, s), 2,15 (2 H, m), 5,17 (1 H, s), 6,01 (1 H, *t* déformé).

Porter 24 h à reflux, sous protection d'azote, un mélange de 11 g de nitrile **3**, 8,1 g de potasse caustique, 1,5 ml d'eau et 35 ml de diéthylène-glycol (bain d'huile à 180°) [10]. Dégagement de NH_3 . Refroidir, diluer à l'eau, extraire à l'éther (2 $\times$) et laver à l'eau (2 $\times$). Réunir les eaux extraites et les lavages, acidifier le tout à 0° avec de l'acide sulfurique dilué. Extraire à l'éther (3 $\times$), laver à l'eau et traiter comme d'habitude. Distiller l'extrait obtenu: Eb. 92–105°/0,001 Torr, 7,2 g (59%). Ajouter 7 ml d'éther de pétrole (Eb. 30–50°), homogénéiser et laisser cristalliser une nuit à 0°. On obtient 2,2 g de substance F. 73–75°. Après encore deux recristallisations similaires, F. 78–80°. IR.: $\nu = 2500\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1700 cm^{-1} (C=O), 740 cm^{-1} (–CH=CH– *cis*), (KBr); UV.: $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5030$, éthanol); SM.: ion moléculaire à m/e 180; RMN.: $\delta = 1,00$ (6 H, s), 1,75 (3 H, s), 2,06 (2 H, *d*, $J = 2 \text{ cps}$), 3,15 (2 H, s), 5,72 (2 H, *m* étroit), 11,95 (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Calc. C 73,30 H 8,95% Tr. C 73,40 H 9,23%

Il s'agit de l'*acide homosafrañique (4a)*.

2. ($\pm$)-*Loliolide ou lactone de l'acide triméthyl-2,6,6-trans-dihydroxy-2,4-cyclohexylidène-acétique (7a)*. *Suivant* [17]. Agiter sous azote, à 0°, 12 ml de diglyme, 2,92 g de méthyl-2-butène-2 et 600 mg de borohydrure de sodium. Introduire goutte à goutte, en refroidissant à la glace, 3,14 g d'éthérate de trifluorure de bore distillé sur hydrure de calcium. Après 15 h à 0°, introduire goutte à goutte, à la même température et toujours sous azote, 3,5 g d'*ester 4b* (préparé en estérifiant l'acide **4a** par le diazométhane). Laisser agiter pendant encore 2 h à 0°, puis 24 h à 20°. Ajouter 6 ml de potasse caustique 3N aqueuse, puis 6 ml de perhydrol à 30% en maintenant la température entre 40 et 45° (refroidissement externe). Extraire à l'éther (3 $\times$), laver avec eau (4 $\times$) et traiter comme d'habitude. Distiller le concentrat obtenu: Fr. 1, Eb. 85–98°/0,001 Torr, 0,64 g; Fr. 2, Eb. 100–101°/0,001 Torr, 1,73 g; Fr. 3, Eb. 102–120°/0,001 Torr, 0,1 g; résidu 1 g.

Réunir les fractions 1 et 2, les mélanger à une solution de 0,94 g de potasse caustique dans 9 ml d'eau et 14 ml de méthanol, agiter le tout 3 jours sous azote à 20°. Concentrer sous vide à froid et extraire le mélange à l'éther en lavant à l'eau. Réunir les eaux extraites et lavages, acidifier le tout à 0° avec de l'acide chlorhydrique à 10%, extraire à l'acétate d'éthyle (3 $\times$), laver à l'eau et traiter comme d'habitude. On obtient 1,56 g (43%) de cristaux blancs, F. 208–209° après recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Il s'agit de l'*acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-4-cyclohexène-1-acétique (5)*.

IR.: $\nu = 2400\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1710 cm^{-1} (C=O), (KBr); RMN.: $\delta = 0,97$ (6 H, s), $1,55$ (3 H, s), $1,20\text{--}2,70$ (4 H, *m* complexes), $2,88$ (2 H, s), $3,67$ (1 H, *m* large), $3,30\text{--}4,70$ (2 H, *m* très large), ($\text{CCl}_4 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Calc. C 66,64 H 9,15% Tr. C 66,45 H 8,92%

Agiter 1,52 g d'hydroxy-acide **5** 2 h à 20° puis 45 min à 40° avec une solution de 1,94 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. Introduire goutte à goutte la solution obtenue, en 45 min à 20° , sur un mélange agité de 4,1 g d'iode et 8,1 g d'iodure de potassium dans 55 ml d'eau [19]. Laisser agiter une nuit à 20° , extraire à l'éther ($3 \times$), laver avec hydrogénosulfite de sodium à 10% ($3 \times$), à l'eau ($2 \times$), avec carbonate de sodium à 5% ($2 \times$) et à neutralité. On obtient finalement 1,1 g de *iodolactone* **6a** brute.

Agiter 450 mg de cette préparation 15 h sous azote au contact de 5 ml de pyridine à 20° , extraire à l'éther ($3 \times$), laver avec acide chlorhydrique à 10%, avec hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à l'eau. On obtient ainsi 171 mg de cristaux, F. $139,5\text{--}141^\circ$ après recristallisation dans le tétrachlorure de carbone. IR.: $\nu = 3460\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1730 cm^{-1} (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C), (CHCl_3); UV.: $\lambda_{\text{max}} = 214\text{ nm}$ ($\epsilon = 13300$, méthanol); SM.: ion moléculaire à *m/e* 196; RMN.: $\delta = 1,29$ (3 H, s), $1,49$ (3 H, s), $1,80$ (3 H, s), $1,40\text{--}2,70$ (4 H, *m* complexes), $3,40$ (1 H, s), $4,31$ (1 H, *m*), $5,66$ (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Calc. C 67,32 H 8,22% Tr. C 67,22 H 8,30%

Il s'agit de ($\pm$)-*loliolide* (**7a**), identifié par comparaison avec le produit authentique (voir la partie théorique).

Oxydation en céto-lactone **8** [12] [16]. Refroidir à 0° une solution de 84 mg de ($\pm$)-*loliolide* (**7a**) dans 1,5 ml d'acétone et introduire goutte à goutte, en agitant, une quantité de réactif de JONES [35] suffisante pour obtenir une coloration orangée persistante. Laisser agiter 5 min à 0° , évaporer le solvant à froid sous vide, reprendre à l'éther et laver la phase organique avec hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à neutralité. On obtient finalement 69 mg (83%) de cristaux, F. $71,5\text{--}73^\circ$ après deux recristallisations éthero-pétroliques. Il s'agit de la céto-lactone **8**. IR.: $\nu = 1760, 1723\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1632 cm^{-1} (C=C), (CCl_4); UV.: $\lambda_{\text{max}} = 212\text{ nm}$ ($\epsilon = 14560$); SM.: ion moléculaire à *m/e* 194; RMN.: $\delta = 1,32$ (3 H, s), $1,46$ (3 H, s), $1,61$ (3 H, s), $2,47$ (2 H, s), $2,81$ (2 H, *q AB*, $J = 13,5\text{ cps}$), $5,92$ (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. C 68,02 H 7,27% Tr. C 68,25 H 7,36%

3. ($\pm$)-*Actinidiolide* ou *lactone* de l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexène-3-ylidène-acétique (**11a**). Introduire en 20 min une solution de 2,85 g d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (pureté 85%) dans 20 ml de chloroforme sur un mélange agité de 2,3 g d'acide homosafrique (**4a**) et 5 ml de même solvant. Refroidir légèrement de manière à maintenir la température à $25\text{--}30^\circ$. Après 70 h d'agitation à 20° , ajouter 100 mg d'acide *p*-toluènesulfonique, porter 2 h à reflux et concentrer à sec sous vide. Reprendre à l'éther ($2 \times$), laver la solution étherée avec carbonate de sodium à 10%, soude caustique à 5% et eau. Le traitement usuel permet d'isoler 1,53 g (61%) de cristaux, F. $140\text{--}142^\circ$ après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. $30\text{--}50^\circ$). Il s'agit de l'hydroxy-lactone **10**. IR.: $\nu = 3450\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1770 cm^{-1} (C=O), (KBr); SM.: ion moléculaire à *m/e* 196; RMN.: $\delta = 1,06$ (6 H, s), $1,52$ (3 H, s), $2,08$ (2 H, s large), $2,60$ (2 H, *q AB*, $J = 18\text{ cps}$), $3,58$ (1 H, s large), $5,66$ (2 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Calc. C 67,32 H 8,22% Tr. C 67,17 H 8,25%

Agiter à 0° 1,53 g d'hydroxy-lactone **10** et 7,5 ml de pyridine anhydre et introduire goutte à goutte 1,2 g de chlorure de thionyle redistillé. Laisser agiter encore 5 h à 20° , verser sur de la glace, extraire à l'éther de pétrole (Eb. $30\text{--}50^\circ$) ($2 \times$), laver avec acide sulfurique à 10%, hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à l'eau. Distiller l'extrait résultant du traitement habituel: Eb. $85\text{--}87^\circ/0,001\text{ Torr}$, $1,04\text{ g}$ (75%), F. $36\text{--}38^\circ$ après recristallisation étheropétrolique. IR.: $\nu = 1750\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C), (liq.); UV.: $\lambda_{\text{max}} = 212\text{ nm}$ ($\epsilon = 9980$, cyclohexane); SM.: ion moléculaire à *m/e* 178; RMN.: $\delta = 1,32$ (3 H, s), $1,36$ (3 H, s), $1,60$ (3 H, s), $2,23$ (2 H, *d*), $5,67$ (1 H, s), $5,70\text{--}6,00$ (2 H, *m*), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ Calc. C 74,13 H 7,92% Tr. C 74,37 H 7,64%

Il s'agit de ($\pm$)-*actinidiolide* (**11a**).

4. ($\pm$)-*Dihydroactinidiolide* ou *lactone* de l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexylidène-acétique (**16**). Hydrogéner à température ambiante une solution de 4,0 g d'acide homosafrique

(4a) dans 400 ml d'acétate d'éthyle, en présence de 80 mg d'oxyde de platine. Après 30 min l'absorption d'hydrogène stoppe à 1,09 équivalent. Filtrer et concentrer la solution, distiller le concentrat: Eb. 103–105°/0,001 Torr, 3,7 g (92%). RMN.: $\delta = 1,00$ (6 H, s), 1,62 (3 H, s), 3,09 (2 H, s), 11,40 (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

Il s'agit d'acide β -cyclohomogérannique (13), contenant une faible quantité d'acide saturé correspondant.

a) Traiter 1,52 g d'acide β -cyclohomogérannique (13) par 2,1 g d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à 85% dans 15 ml de chloroforme, suivant la prescription donnée précédemment pour l'hydroxy-lactone 10. On obtient 1,01 g (61%) d'hydroxy-lactone 15 sous forme de fines aiguilles blanches, F. 167° après deux recristallisations dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. 30–50°). IR.: $\nu = 3390 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1744 cm^{-1} (C=O), (KBr); SM.: ion *M* – 18 à *m/e* 180; RMN.: $\delta = 0,98$ (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,50 (9 H, s large), 2,63 (2 H, *q* AB, *J* = 18 cps), 2,80 (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Calc. C 66,64 H 9,15% Tr. C 66,79 H 9,26%

Agiter à 0° 455 mg d'hydroxy-lactone 15 et 2,5 ml de pyridine anhydre et introduire goutte à goutte 547 mg de chlorure de thionyle redistillé. Laisser agiter encore 5 h à 20°, verser sur de la glace, extraire à l'éther de pétrole (Eb. 30–50°) (2×), laver avec acide sulfurique à 10%, hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à l'eau. Distiller l'extrait résultant du traitement habituel: Eb. 90°/0,001 Torr, 328 mg (80%). La substance cristallise lentement à 0°. Après deux recristallisations à –15° dans éther/éther de pétrole (Eb. 30–50°), F. 42°. IR.: $\nu = 1732 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1621 cm^{-1} (C=C), (KBr); SM.: ion moléculaire à *m/e* 180; RMN.: $\delta = 1,23$ (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,55 (3 H, s), 1,35–2,40 (6 H, *m* complexe), 5,57 (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Calc. C 73,30 H 8,95% Tr. C 73,48 H 9,00%

Il s'agit de ($\pm$)-dihydroactinidiolide (16).

b) Suivant [19]. Agiter 1 h à 50° 947 mg d'acide β -cyclohomogérannique (13) au contact de 1,33 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 20 ml d'eau. Continuer pendant encore 1 h à 20° puis épuiser la solution 1× à l'éther. Introduire la phase aqueuse, en 30 min et à température ambiante, dans une solution agitée de 2,74 g d'iode, 5,5 g d'iodure de potassium et 40 ml d'eau. Laisser agiter pendant encore 18 h à 20°, extraire à l'éther (2×), laver avec hydrogénosulfite de sodium (3×), hydrogénocarbonate de sodium à 5% (3×), carbonate de sodium à 5% (3×) et à l'eau (3×). Sécher et concentrer à sec sous vide, ajouter 5 ml d'éther de pétrole (Eb. 30–50°) au résidu, refroidir à 0° et filtrer les cristaux: 1,070 g (67%), F. 102° après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole. Il s'agit de la iodo-lactone 17. IR.: $\nu = 1760 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), (KBr); SM.: ion *M* – 128 à *m/e* 180; RMN.: $\delta = 1,17$ (3 H, s), 1,37 (3 H, s), 1,5–2,2 (6 H, *m* complexe), 1,85 (3 H, s), 3,35 (2 H, *q* AB, *J* = 18,5 cps), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_2$ Calc. C 42,85 H 5,56% Tr. C 43,11 H 5,34%

Agiter 2,52 g d'iodo-lactone 17 avec 5 ml de pyridine durant 36 h sous azote et à 20°. Diluer à l'eau, extraire à l'éther de pétrole (Eb. 30–50°) (3×), laver avec acide sulfurique à 10% (4×), hydrogénocarbonate de sodium à 5% (3×) et à l'eau. Distiller l'extrait résultant du traitement habituel: Eb. 88°/0,001 Torr, 1,18 g (80%). Après recristallisation à froid dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. 30–50°), cette préparation se révèle totalement identique (IR., SM., RMN.) au ($\pm$)-dihydroactinidiolide (16) obtenu ci-dessus par déshydratation de 15.

5. Lactone 18 de l'acide ($\pm$)-triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexène-3-acétique (cis). Agiter sous azote, 24 h à 20° puis 1 h à 40°, un mélange de 500 mg d'acide homosafranique (4a), 16 ml d'acide formique à 98% et 0,3 ml d'acide sulfurique concentré. Diluer à l'eau, extraire à l'éther (2×), laver à l'eau et avec carbonate de sodium à 10%, traiter comme d'habitude et distiller le produit obtenu: Eb. 90°/0,001 Torr, 368 mg (73%); $d_4^{20} = 1,0518$; $n_D^{20} = 1,4880$; IR.: $\nu = 1760 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1652 cm^{-1} (C=C), (liq.); SM.: ion moléculaire à *m/e* 180; RMN.: $\delta = 0,97$ (3 H, s), 1,05 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,82–2,50 (5 H, *m* complexes), 5,70 (2 H, s large), (CCl_4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Calc. C 73,30 H 8,95% Tr. C 73,41 H 8,98%

6. ($\pm$)-Tétrahydroactinidiolide ou lactone de l'acide triméthyl-2,6,6-hydroxy-2-cyclohexane-acétique (cis) (19). – a) Hydrogèner 1,5 g de lactone 18 dans 15 ml d'acétate d'éthyle en présence de 100 mg d'oxyde de platine. L'absorption d'hydrogène stoppe à 104% de la théorie après 2 h à 20°. Filtrer et concentrer la solution, distiller le concentrat: Eb. 75°/0,001 Torr, 1,38 g. IR.: $\nu = 1770$

cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire à m/e 182; RMN.: $\delta = 0,95$ (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,54 (3 H, s), 1,20–2,60 (9 H, m complexes), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ Calc. C 72,49 H 9,96% Tr. C 72,24 H 10,05%

b) Hydrogéner 350 mg de ($\pm$)-dihydroactinidiolide (**16**) dans 3,5 ml d'acétate d'éthyle au contact de 35 mg d'oxyde de platine à 20° [2]. L'absorption d'hydrogène stoppe prématurément à env. 30% de la théorie. Filtrer la solution, éliminer le solvant et reprendre l'hydrogénation dans 3,5 ml d'acide acétique glacial en présence de 35 mg d'oxyde de platine. L'absorption d'hydrogène atteint ainsi 95% de la théorie après 3 h. Filtrer la solution, diluer à l'eau, extraire à l'éther (2 $\times$), laver avec hydrogénocarbonate de sodium à 5% (7 $\times$) et à l'eau. Après traitement usuel, on obtient 310 mg (88%) de cristaux blancs, F. 77–79° après deux recristallisations dans l'éther de pétrole (Eb. 30–50°). Les spectres IR., de masse et de RMN. de cette substance sont identiques à ceux de la précédente préparation, a). Il en est de même pour les temps de rétention en chromatographie gazeuse, déterminés sur phases stationnaires polaire (carbowax) et apolaire (huile de silicone).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ Calc. C 72,49 H 9,96% Tr. C 72,56 H 9,78%

7. Photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle (**4b**) (en milieu neutre). – a) Endo-peroxyde **23** et spiro-peroxylactone **25**. Irradier, au moyen d'une lampe fluorescente de 20 watts, une solution maintenue à 20° de 3,73 g d'homosafranate de méthyle (**4b**) et 400 mg de rose bengale dans 450 ml de méthanol absolu. La solution est traversée par un courant d'oxygène sec de 80 ml/min. On suit la progression de la réaction en contrôlant à intervalles réguliers la disparition de la bande d'absorption située à $\lambda = 265$ nm dans l'UV., assortie de l'apparition progressive d'une seconde bande à $\lambda = 228$ nm.

Après 22 h, la réaction étant terminée, évaporer le solvant à froid et chromatographier le résidu sur 30 parties d'acide silicique⁶⁾. On isole deux fractions principales: 1) 340 mg de spiro-peroxylactone **25** éluable au benzène; 2) 2320 mg (53%) d'endo-peroxyde **23** éluable avec le mélange benzène/éther (19:1 à 4:1, v/v).

L'endo-peroxyde **23** présente les propriétés suivantes: IR.: $\nu = 1740$ cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), (liq.); SM.: ion $M - 101$ à m/e 125; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, s), 1,25 (3 H, s), 2,04 (3 H, d, $J = 1,8$ cps), 1,10–1,40 (1 H, m), 1,75–2,10 (1 H, m), 2,73 (2 H, s), 3,66 (3 H, s), 4,45 (1 H, m), 6,29 (1 H, d, $J = 6$ cps), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$). L'instabilité de cette substance n'a pas permis l'obtention de valeurs correctes pour les C, H %.

La spiro-peroxylactone **25** peut être distillée, Eb. 90°/0,001 Torr; $n_D^{20} = 1,5158$; les spectres IR., UV., de masse et de RMN. ont été déjà décrits dans la partie théorique.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. C 68,02 H 7,27% Tr. C 68,11 H 7,38%

b) Céto-hydroxyester **26** et ester glycidique **27**. Faire absorber une solution de 1,1 g d'endo-peroxyde **23** dans 10 ml de benzène par une colonne de 30 g d'alumine⁷⁾ [27]. Après 2 h, éluer rapidement au moyen du mélange éther/alcool méthylique 4:1 (v/v), concentrer l'éluat à sec sous vide et rechromatographier le résidu (900 mg) sur une colonne de 30 g d'acide silicique⁶⁾. On isole deux fractions principales: 1) 242 mg de céto-hydroxyester **26** éluable avec le mélange benzène/éther 4:1 (v/v); 2) 88 mg d'ester glycidique **27** éluable avec le même solvant, mais légèrement plus tard.

La structure **26** pour la première substance découle des données suivantes: IR.: $\nu = 3450$ cm^{-1} (OH), 1715 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), (liq.); RMN.: $\delta = 1,07$ (6 H, s), 1,98 (3 H, d, $J = 1,5$ cps), 2,30 (2 H, s), 2,67 (2 H, d apparent, $J = 4,8$ cps), 3,76 (3 H, s), 4,80 (1 H, s), 5,80 (1 H, s), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

La structure **27** pour la seconde substance, F. 61–63° après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. 30–50°), découle des indications spectrales déjà discutées dans la partie théorique.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Calc. C 63,70 H 8,02% Tr. C 63,51 H 7,98%

L'oxydation, 24 h à 20°, de 100 mg d'ester glycidique **27** au contact de 1,2 g de MnO_2 activé [36] et dans 6 ml de chlorure de méthylène, conduit à la cétone **30** correspondante: F. 73–74° après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. 50–70°); IR.: $\nu = 1740$ cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), (KBr); UV.: $\lambda_{\text{max}} = 236$ nm ($\epsilon = 12700$, cyclohexane), épaulement à 250 nm.

⁶⁾ MALLINCKRODT, analytical reagent, 100 mesh.

⁷⁾ WOELM, activité I, alcaline.

ment à environ 210 nm; SM.: ion moléculaire à m/e 224; RMN.: δ = 0,98 (3 H, s), 1,17 (3 H, s), 1,90 (3 H, d, J = env. 1 cps), 2,47 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,90 (1 H, s), 6,08 (1 H, s large), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ Calc. C 64,27 H 7,19% Tr. C 63,60 H 7,33%

8. *Photooxygénation sensibilisée de l'homosafranate de méthyle (4b) (en milieu alcalin)*. Irradier, au moyen d'un tube fluorescent de 20 watts, une solution maintenue à 20° de 1,9 g d'homosafranate de méthyle, 200 mg de rose bengale et 100 mg de soude caustique dans 220 ml de méthanol absolu. La solution est traversée par un courant d'oxygène sec de 80 ml/min et l'on contrôle la progression de la réaction comme précédemment pour la photooxygénation en milieu neutre. Après 7 h, évaporer le solvant à froid et épuiser le résidu au moyen d'éther de pétrole (Eb. 30–50°) puis de benzène. On isole successivement: 1) 280 mg d'homosafranate de méthyle (**4b**) non réagi (soluble dans l'éther de pétrole); 2) 750 mg d'ester glycidique **27** cristallisé (soluble dans le benzène); 3) 400 mg d'ester glycidique **27** partiellement cristallisé.

L'extrait 2, recristallisé (éther/éther de pétrole Eb. 30–50°), présente les propriétés suivantes: F. 61–63°; IR., UV., SM., RMN.: spectres identiques à ceux de la première préparation de **27**, obtenue par réarrangement basique de l'endo-péroxyde **23**.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Calc. C 63,70 H 8,02% Tr. C 63,62 H 7,93%

9. *Epoxy-1,1'-méthyl-2-cyclohexène-2-yl-acétate de butyle tertiaire (29)*. Suivant [37]. Agiter sous azote à 15° un mélange de 8,25 g de méthyl-2-cyclohexène-2-one et 11,60 g de chloracétate de *t*-butyle. Introduire en 1 h, en maintenant la température à 10–15°, une solution de *t*-butylate de potassium préparée à partir de 3,08 g de potassium et de 59 ml d'alcool *t*-butylique. Laisser agiter durant encore 4 h à 25°, concentrer sous vide, diluer à l'eau, extraire à l'éther (2 ×), laver avec une solution saturée de chlorure de sodium, sécher et concentrer. Distiller le résidu: Eb. 88–90°/0,001 Torr, 7,3 g (43%). Il s'agit de l'ester glycidique **29**. n_D^{20} = 1,4745; IR.: ν = 1740, 1715 cm^{-1} (C=O), 1670 cm^{-1} (C=C), (liq.); UV.: λ_{max} = 210 nm (ϵ = 8520, cyclohexane); SM.: ion moléculaire à m/e 224 (faible), ion $M - 56$ (élimination d'isobutène) à m/e 168; RMN.: δ = 1,50 (12 H, s), 1,80 (4 H, s large), 2,10 (2 H, s large), 3,50 (1 H, s), 5,90 (1 H, s large), ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ Calc. C 69,61 H 8,99% Tr. C 69,88 H 8,93%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. DEMOLE, P. ENGGIST & M. STOLL, «Sur les constituants odorants de l'essence absolue de cassie (*Acacia farnesiana* WILLD.)», en préparation.
- [2] TAKEO SAKAN, SACHIHIKO ISOE & SUONG BE HYEON, *Tetrahedron Letters* 1967, 1623.
- [3] J. BRICOUT, R. VIANI, F. MÜGGLER-CHAVAN, J. P. MARION, D. REYMOND & R. H. EGLI, *Helv.* 50, 1517 (1967).
- [4] M. MOUSSERON-CANET, J. C. MANI & J. P. DALLE, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 608.
- [5] J. N. MARX & F. SONDEHEIMER, *Tetrahedron*, Suppl. 8, Part I, p. 1 (1966).
- [6] Z. HORII, T. YAGAMI & M. HANAOKA, *Chem. Commun.* 1966, 634.
- [7] O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* 39, 259 (1956).
- [8] L. COLOMBI, B. BOSSHARD, H. SCHINZ & C. F. SEIDEL, *Helv.* 34, 265 (1951); H. B. HENBEST, B. L. SHAW & G. WOODS, *J. chem. Soc.* 1952, 1154; H. KÖSTER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 77, 553 (1944); V. PRELOG & H. FRICK, *Helv.* 37, 417 (1948).
- [9] G. I. SAMOKHALOV, L. I. ZAKHARKIN, L. P. DAVYDOVA & I. M. KHORLINA, *Doklady Akad. Nauk SSSR* 126, 1013 (1959).
- [10] E. M. OSMAN & A. C. COPE, *J. Amer. chem. Soc.* 66, 881 (1944).
- [11] B. R. BAKER, MERLE V. QUERRY & A. F. KADISH, *J. org. Chemistry* 13, 123 (1948); cf. réf. [10].
- [12] R. HODGES & A. L. PORTE, *Tetrahedron* 20, 1463 (1964).
- [13] E. P. WHITE, *New-Zealand J. agric. Res.* 1, 859 (1958).
- [14] R. H. F. MANSKE, *Canad. J. Res. B* 76, 438 (1938).
- [15] R. TSCHESCHE & G. BUSCHAUER, travaux non publiés; G. BUSCHAUER, thèse, Hambourg 1957; cf. réf. [5].
- [16] D. SATOH, H. ISHII, Y. OYAMA, T. WADA & T. OKUMURA, *Chem. pharm. Bull. Japan* 4, 284 (1956); T. WADA & D. SATOH, *ibid.* 12, 752 (1964); T. WADA, *ibid.* 12, 1117 (1964); 13, 43 (1965).
- [17] H. C. BROWN & G. ZWEIFEL, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1241 (1961).

- [18] H.C. BROWN, «Hydroboration», Benjamin Inc., New York 1962, p. 192 et suiv.
- [19] E.E. VAN TAMELEN & M. SHAMMA, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2315 (1954); J. KLEIN, *ibid.* **81**, 3611 (1959).
- [20] H.B. HENBEST & R.A.L. WILSON, J. chem. Soc. **1957**, 1958; M. MOUSSERON-CANET & J.C. GUILLEUX, Bull. Soc. chim. France **1966**, 3853.
- [21] H. KWART & D.M. HOFFMAN, J. org. Chemistry **31**, 419 (1966).
- [22] D. SWERN, «Organic Reactions», Vol. 7, John Wiley & Sons, New-York 1953, p. 388.
- [23] W. HERZ & L.A. GLICK, J. org. Chemistry **28**, 2970 (1963).
- [24] M. STOLL, P. BOLLE & L. RUZICKA, Helv. **33**, 1510 (1950).
- [25] G. OHLOFF & G. SCHADE, Chem. Ber. **91**, 2017 (1958).
- [26] M. MOUSSERON-CANET, J.C. MANI & J.L. OLIVÉ, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. **262**, 1725 (1966).
- [27] N. KORNBLUM & H.E. DE LA MARE, J. Amer. chem. Soc. **73**, 880 (1951).
- [28] J.W. CORNFORTH, B.V. MILBORROW & G. RYBACK, Nature **206**, 715 (1965); M. MOUSSERON-CANET, J.C. MANI, J.P. DALLE & J.L. OLIVÉ, Bull. Soc. chim. France **1966**, 3874.
- [29] J.W. CORNFORTH, B.V. MILBORROW, G. RYBACK & P.F. WAREING, Nature **205**, 1269 (1965).
- [30] D.C. NECKERS, «Mechanistic Organic Photochemistry», pp. 67–68, Reinhold, New-York 1967.
- [31] R.C. COOKSON, T.A. CRABB, J.J. FRANKEL & J. HUDEC, Tetrahedron, Suppl. N° 7, p. 355 (1966).
- [32] L.F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», pp. 15–24, Reinhold, New-York 1959.
- [33] A. NICKON & W.L. MENDELSON, J. Amer. chem. Soc. **87**, 3921 (1965).
- [34] N.H. CROMWELL & G.V. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 872 (1953); W.G. DAUBEN & G.H. BEREZIN, *ibid.* **89**, 3449 (1967).
- [35] A. BOWERS, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES & A.J. LEMIN, J. chem. Soc. **1953**, 2548.
- [36] J. ATTENBURROW, A.F.B. CAMERON, J.H. CHAPMAN, R.M. EVANS, B.A. HEMS, A.B.A. JANSEN & T. WALKER, J. chem. Soc. **1952**, 1094.
- [37] W.S. JOHNSON, J.S. BELEW, L.J. CHINN & R.H. HUNT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4995 (1953).

56. Über En-Synthesen mit Singulett-Sauerstoff

Die Farbstoff-sensibilisierte Photooxygenierung von (–)-Caryophyllen und (–)-iso-Caryophyllen und die Stereochemie der dargestellten Caryophylladienole

von K. H. Schulte-Elte und G. Ohloff

FIRMENICH & CIE, Laboratoires d'Études des Procédés, La Plaine-Genève

(23. II. 68)

Summary. The dye-sensitized photooxygenation leads in the case of (–)-caryophyllene (**1**) to 4 allylhydroperoxides, and with (–)-iso-caryophyllene (**2**) additionally to 2 tertiary compounds of this kind. The stereochemistry of the isolated 6 caryophylladienols derivatives **6–11** is elucidated. By that way an interpretation of the reaction mechanism is possible.

Aus mehreren Gründen erschien es uns interessant, die Photooxygenierungsreaktion [1] an (–)-Caryophyllen (**1**) [2] und (–)-iso-Caryophyllen (**2**) [3] zu untersuchen. Mechanistische Betrachtungen zum Reaktionsverlauf standen dabei im Vordergrund. Mit der unterschiedlichen sterischen Anordnung der endocyclischen Doppelbindung in **1** und **2** sowie ihrem verschiedenen thermodynamischen Verhalten boten sich zwei vergleichbare Akzeptorsysteme an, die bisher in den Bereich der Untersuchung von