

## **NOTE TO USERS**

**This reproduction is the best copy available.**

**UMI<sup>®</sup>**



Vinylcyclopranes comme précurseurs de diènes  
dans la condensation de Diels-Alder

Thèse de maîtrise

Soumis comme exigence au cours

CHIM 6000

par

André Pelletier

Université de Moncton

Moncton, Nouveau Brunswick

Avril 2009



Library and Archives  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
ISBN: 978-0-494-60790-9  
*Our file* *Notre référence*  
ISBN: 978-0-494-60790-9

**NOTICE:**

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

**AVIS:**

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.



# Canada

## COMPOSITION DU JURY

### Composition du Jury

**Présidente ou Président :** *Abdelaziz Nait Ajjou* *Universisté de Moncton*

**Examinatrice ou examinateur**

**hors programme :** *Jean Boivin* *CNRS*  
*Institut de Chimie des*  
*Substances Naturelles*

**Directrice ou directeur**

**de thèse :** *Christophe Jankowski* *Université de Moncton*

**Autre membre du jury :** *Jean-Michel Lavoie* *Université de Sherbrooke*  
*Département de génie chimique*

## Table des matières

<b>Liste de figures, schémas, tableaux et notes</b> .....	iv
<b>Résumé</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	vii
<b>Remerciements spéciaux</b> .....	ix
<b>1. Introduction générale</b> .....	10
<b>2. Études du caractère diénique de <math>\alpha</math>-cubébène (1) (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>)</b> .....	14
2.1. Introduction .....	14
2.2. Résultats et discussion	
2.2.1. Réaction de Diels-Alder sur $\alpha$ -cubébène (1) .....	18
2.2.2. Addition de HCl à $\alpha$ -cubébène (1) .....	26
2.3. Conclusion de cette partie du travail .....	32
2.4. Partie expérimentale	
2.4.1. Généralités .....	34
2.4.2. Spectroscopie RMN .....	34
2.4.3. Spectroscopie de masse .....	35
2.4.4. Micro-ondes .....	35
2.4.5. Synthèses	
2.4.5.1. Condensation de Diels-Alder sur $\alpha$ -cubébène (1) .....	36
2.4.5.2. Addition de HCl à $\alpha$ -cubébène (1) .....	36
2.5. Remerciements spéciaux .....	37
2.6. Références .....	38
<b>3. Conclusion générale</b> .....	40
<b>4. Annexe 1</b> .....	47
<b>5. Annexe 2</b> .....	59

## Liste de figures, schémas, tableaux et notes

Figure 1: Spectre NOESY de l'adduit **9**.

Figure 2: Configuration relative de l'adduit **9\*** (Les flèches indiquent les interactions NOE observées).

\*relative à l'iso-propyle  $\beta$ -équatoriale

Figure 3: RMN (600MHz) HSQC du dérivé dichloré **13c**.

Schéma 1: Hypothèse rétro-synthétique de la biogénèse de l' $\alpha$ -cubébène (**1**).

Schéma 2: Point de départ possible de la formation des cubébènes **1** et **5** à partir du germacrène D (**4**).

Schéma 3: Formation photochimique du cycle à trois membres de cubébènes **1**, **2** ou **5**.

Schéma 4: Structures squelettiques des familles des amorphènes **6** et des cadinènes **7**.

Schéma 5: Différences entre la formation de cycle par la voie photochimique ou thermique.

Schéma 6: Diènes provenant de l'ouverture du cycle à trois membres de  $\alpha$ -cubébène (**1**) qui peuvent former des adduits de Diels-Alder.

Schéma 7: Structures des quatre adduits les plus probables selon l'analyse préliminaire des diènes.

Schéma 8: Diènes possiblement formés après l'ouverture du cyclopropane et capables de fournir les produits dichlorés **13**.

Schéma 9: Quatre stéréoisomères des produits dihydrochlorés **13** et leurs énergies.

Schéma 10: Résumé du travail supplémentaire à cette thèse.

Schéma 11: Quelques produits de cette série.

Schéma 12: Structures des adduits formés.

Schéma 13: Structures des adduits terpéniques.

Tableau 1: Quelques uns des diènes obtenus suite à l'ouverture du noyau cyclopropanique et ses réarrangements subséquents.

Tableau 2: Informations obtenues des spectres RMN de l'adduit **9** ( $\text{CDCl}_3$ )  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Tableau 3: Interprétation détaillée des données des spectres RMN du produit dichloré **13c** ( $\text{CDCl}_3$ )  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .



Tableau 4: Données RMN pour les produits obtenus suite à la réaction de deutération.

## Résumé

Cette thèse comprend deux études sur le  $\alpha$ -cubébène. Dans une première partie, la formation des diènes obtenus suite à l'ouverture de la moitié cyclopropanique du sesquiterpène a été étudiée. Pour faire ceci, les diènes formés suite à des réarrangements ont été piégés avec l'aide d'une réaction de Diels-Alder en utilisant l'anhydride maléique comme diénophile en mode thermique ou activé par micro-ondes. Une seconde réaction, celle avec l'acide chlorhydrique qui peut réagir avec des diènes selon l'addition markovnikovienne qui sont ou qui ne sont pas dans la configuration *s-cis* nécessaire pour la formation d'adduit Diels-Alder. Ces réactions surviennent des travaux entrepris par notre groupe qui a démontré la possibilité de formation des produits d'addition de ce type. Suivant ce cheminement, des réactions avec le DCl ont été faites afin d'identifier les liaisons doubles impliquées.

Dans une deuxième partie, la réaction de Diels-Alder a été entamée sur des terpènes modèles et des molécules plus simples contenant le système vinylcyclopropane retrouvé chez l' $\alpha$ -cubébène.

## Abstract

Two reactions – HCl addition, and thermal/microwave-assisted Diels-Alder condensation with maleic anhydride – were performed on  $\alpha$ -cubebene (**1**), a vinylcyclopropane-containing tricyclic sesquiterpene. The diene structures originating from these reactions and from subsequent rearrangements of **1**, were identified. **1** was also reacted with HCl and DCl to identify possible dienes resulting from these rearrangements. The stereochemistry of the resulting adducts was established using mostly 2D high-resolution NMR.

In a second part, the same Diels-Alder using maleic anhydride was performed on a few model terpenes and simple molecules containing the vinylcyclopropane system. This is the same system found in  $\alpha$ -cubebene.

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier le ministère de l'Environnement (Canada) pour le support financier par l'entremise du programme d'Horizons de Jeunesse qui a été fort apprécié. Le Département de chimie et biochimie de l'Université de Moncton a été un environnement d'apprentissage et de recherche idéal. Ceci est rendu possible par les techniciens de laboratoire qui ont toujours été prêts à offrir leur soutien avec l'équipement, ainsi qu'aux professeurs qui ont toujours répondu à mes questions. J'aimerais surtout remercier mon directeur de thèse, Prof. Christophe K. Jankowski, pour sa motivation et son soutien tout au long de ce travail. Sans lui, cette thèse ne se serait peut être jamais réalisée.

Un remerciement spécial au regretté prof. Wilfried A. König qui était un chercheur des terpénoïdes de grande réputation ses ouvrages continus d'inspirer de nombreuses études dans ce domaine de la chimie.

Finalement, à ma famille pour leur support, confiance et patience durant mes études graduées.

## 1. Introduction générale

Les nouvelles méthodes d'extractions, dites plus douces (faisant partie de la chimie verte, éco amicale) ne permettent pas seulement d'augmenter le rendement et d'améliorer le coût de l'extraction mais aussi de réduire certains effets néfastes sur l'environnement. La réduction de la quantité de solvant requis pour l'extraction est le point le plus positif de l'extraction à l'aide des micro-ondes. Cet ensemble de méthodes interactives avec des matrices ne sont pas seulement une source potentielle d'extraction à une température moins élevée mais permettent d'obtenir des substances thermolabiles dans leur forme originale sans modifications chimiques de leur structure. En même temps l'application des nouvelles méthodes d'extraction permet d'obtenir des nouvelles structures, aussi inattendues que complexes, qui parfois mettent en doute le caractère bénin et non intervenant de cette méthode d'extraction sur ces structures primaires en particulier. Dans cette classe de produits des structures de substances naturelles extraites ont déjà été observées qui ne sont pas les mêmes que celles observées par des méthodes d'extraction classique, par exemple thermique, solvant-soxhlet. Ainsi l'extraction assistée par micro-ondes peut devenir une technique de synthèse, sans le vouloir. Il est souvent observé, dans le cas de plusieurs produits pharmaceutiques, par exemple, que les substances organiques extraites sont isomères aux originales et possèdent, par exemple, des carbones asymétriques inversés, des isomères géométriques opposés et leur rapports (par exemple *trans-trans*, *trans-cis*, etc.) modifiés.

Les cyclopropanes, avec leur petit cycle à trois membres tendu, sont par leur nature très sensibles à une variété d'isomérisations ou de réarrangements [1-4]. Les méthodes agressives d'extraction peuvent donc facilement conduire à leur ouverture [5,6]. Si, par exemple, ce groupement est activé par la présence de la liaison double en position voisine (le système vinylcyclopropane) ces réarrangements sont a priori encore plus probables. L'extracteur se transforme donc, indirectement, en réacteur chimique permettant ce type de modifications de la structure primaire des substances naturelles, variant d'une simple isomérisation, épimérisation et racémisations aux réarrangements plus complexes [7-10].

Dans les travaux précédents de notre groupe, intérêt a été porté sur la recherche des diènes précurseurs [10]. Ce concept est basé sur le fait que le nombre de diènes, en particulier les

diènes 1,3 conjugués, la matière de départ des réactions de Diels-Alder en occurrence, n'est pas illimitée mais peut être remplacée par des systèmes équivalents nouveaux. Il s'agit par exemple des diènes formés in situ [11,12], (sulphones cyclopentaniques donnant par pyrolyse des butadiènes), des vinyloxyranes mais aussi par des structures où le vinyle est "conjugué" avec le cyclopropane ou dans l'extrême limite au système de bicyclopropane "conjugué" aux petits cycles en général, carbocycliques ou hétérocycliques (voir oxiranes, épisulfures et aziridines).

Malgré leur caractère carbocyclique, les cyclopropanes conservent plusieurs propriétés des liaisons doubles, leurs affinités pour les réactions d'addition par exemple, en conjuguant les propriétés moléculaires des vinyloxyranes et des allyles. Ceux-ci sont mesurées par des techniques spectroscopiques variables telles que  $^{13}\text{C}$  et témoigne le caractère  $sp^2$  de la liaison carbone-hydrogène des cyclopropanes. Les constantes de couplage  $^1\text{J}_{\text{CH}}$ , les déplacements chimiques carboniques qui se manifestent dans les champs élevés et les réactions d'addition observées permettent de supposer l'hybridation particulière des carbones du cyclopropane.

Les cyclopropanes placés en  $\alpha$  de la liaison double peuvent donc posséder le caractère caché de diène. Il en va de même pour les systèmes construits avec deux cyclopropanes (bicyclopropanes). Naturellement, pour réagir en tant que diène normal, les systèmes précurseurs décrits plus haut doivent d'abord se réarranger. Ainsi, le vinyloxypropane devient un précurseur des diènes.

L'emploi de ces précurseur à la synthèse de Diels-Alder nécessite d'abord une étape préliminaire où les vinyloxypropanes subissent un réarrangement dans un solvant approprié qui empêche la polymérisation mais aussi préserve le caractère diénique.

Il est donc préférable de construire d'abord, par exemple, un alcool cyclopropanique qui est ensuite déshydraté pour donner un alcène exocyclique déconjugué. Après réarrangement, cette molécule se transforme en précurseur de diène conjugué qui, avec l'ouverture du cycle, donne le diène conjugué. Ce dernier répond aux exigences de la condensation de Diels-Alder. La voie de cette transformation multi-étapes précède donc la réaction de Diels-Alder comme telle.

Mis à part son caractère actif dû à des groupements allyles, le système du

vinylcyclopropane peut donc donner un diène mais aussi réagir selon deux autres types de réactions par exemple le réarrangement vinylcyclopropane - cyclopentène ou bien le réarrangement de Cope [13]. Cette série de réaction a été étudiée par Woodward-Hoffmann et certaines règles de prédiction de la stéréochimie des produits attendus ont été proposées pour des réactions concertées donc procédant en une seule étape [14,15]. Ce point est important car déjà la formation des diènes à partir de structures faisant partie de cette thèse, qui ne procède pas par une étape, ne se conformera donc pas au formalisme de Woodward-Hoffmann. Les réactions ont été faites selon le mode thermique qui, tout comme celui des réactions photochimiques, fait, en principe, partie de ce formalisme. En d'autres mots, la stéréochimie des diènes ne peut pas être déduite à partir des substrats issus d'une réaction thermique car la simple transformation de vinylcyclopropane en diène demande au moins deux étapes; celui de l'ouverture électrocyclique de cyclopropane suivie par des réarrangements allyliques donnant le diène. L'obtention de la stéréochimie du diène conforme à des règles de Woodward-Hoffmann sera seulement accidentelle.

Par conséquent la déduction de la structure finale d'adduit suite à une cycloaddition ne peut pas, pour la même raison, être faite si les méthodes micro-ondes ont été utilisées pendant la préparation des diènes.

Il a été également observé lors de travaux antérieurs sur le cubébène que pendant l'extraction par micro-ondes un autre isomère du cubébène est obtenu ayant deux carbones chiraux épimérisés [3]. Cette observation a permis de développer une hypothèse qui suppose que la source de cette isomérisation sont les micro-ondes.

Pour cette étude, une série de diènes précurseurs simples ensemble avec quelques terpénoïdes possédant le système vinylcyclopropane conjugué a été choisie. La thèse présentée ici se compose de deux parties. Dans la première l' $\alpha$ -cubébène, un sesquiterpène germacrénique provenant des extraits de *Solidago candiensis* L. est utilisé comme diène et testé dans deux réactions caractérisant ce système – l'addition de Diels-Alder avec l'anhydride maléique et l'addition des acides HCl et HBr à l'ensemble composé de la liaison double et du cyclopropane. Il est attendu qu'il sera possible de retracer les structures des diènes responsables des additions et donc obtenir plus d'informations sur la réaction de réarrangement vinylcyclopropane-diène mais

aussi plus loin, de la reformation d'un autre système vinyl-cyclopropane isomère (comme dans le cas de *Solidago*). Cette partie du travail a déjà fait l'objet d'une publication [29].

Dans la deuxième partie, une réflexion plus poussée a mené à la préparation des analogues simples des hexadiènes, le vinylcyclopropane et du bicyclopropane pour les faire réagir avec l'anhydride maléique et comparer avec une série des hexadiènes isomères (les deux séries ont six carbones). Les réactions d'addition se font selon les modes thermiques et assistés par micro-ondes (MAP<sup>TM</sup>) [17,18]. Enfin, le comportement de deux terpènes vinylcyclopropaniques,  $\alpha$ -phellandrène et terpinène est étudié par deux méthodes de chauffage thermique et en utilisant les micro-ondes, pour capter les adduits avec l'anhydride maléique et éventuellement voir lequel des deux isomères se forme majoritairement dans cette addition, en les comparant avec celui du carène (le terpène contenant un vinylcyclopropane).

Dans toute cette série de réactions, l'anhydride maléique est employé comme agent de piégeage de diènes suivant les réactions thermiques ou micro-ondes. Il est enfin intéressant de remarquer que 70 ans après des réactions accomplies par Diels et Alder avec l'anhydride maléique en tant que diénophile, cette problématique est toujours vivante. Il est important de remarquer que la première réaction d'addition entre *trans,trans*-hexadiène et l'anhydride maléique a été effectuée en 1947.

Cette thèse a aussi comme objectif secondaire d'étudier les avantages des réactions assistées par micro-ondes sur les réactions thermiques (s'il y a lieu) par exemple le rendement mais surtout sur les conséquences stéréochimiques (par exemple l'isomérisation de diène *trans-trans*, (tt), vers *cis-trans*, (ct), du vinylcyclopropane ou encore de son ouverture, etc.) quand cette nouvelle méthode de synthèse est utilisée. Les conséquences de ces isomérisations peuvent grandement réduire l'attrait des techniques assistées par micro-ondes qui sont appliquées parfois d'une manière trop large, sans trop savoir ou encore comprendre sa portée éventuelle des changements stéréochimiques, comme par exemple la racémisation ou l'épimérisation de celle-ci.



## 2. Études du caractère diénique de $\alpha$ -cubébène (1) (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>)

### 2.1 Introduction

Des terpènes contenant des cyclopropanes sont présents dans de nombreux extraits de plantes [1]. La relation complexe entre l'origine biologique de ce système de cyclopropane tendu, et de son réarrangement facile *in vitro*, complique l'identification structurale exacte de la structure primaire. Le système de cyclopropane est encore plus susceptible au réarrangement lorsqu'il est à proximité d'une liaison double, ce qui induit éventuellement un caractère diénique [2]. Pendant l'extraction des composés terpéniques à partir des plantes déjà il existe une possibilité de modifier les structures primaires des composés extraits grâce à cette isomérisation facile.

Si la méthode interactive d'extraction, comme l'extraction assistée par micro-onde, est utilisée, la probabilité de telles réactions augmente encore [3].

L'élaboration d'hypothèses sur l'origine possible de l' $\alpha$ -cubébène (1), un sesquiterpène tricyclique contenant un vinylcyclopropane, présent dans plusieurs extraits de plante (en particulier, du *Solidago canadensis L.*) est intéressant [4]. Dans des publications précédentes, son réarrangement induit par micro-ondes a déjà été rapporté [3].

L'hypothèse actuelle doit tenir compte d'abord de la prédominance du mode photochimique de ces transformations chez les plantes, mais aussi des processus permis par la symétrie reliant diverses structures diéniques et leur stéréochimie.

En effet, pour un tel système il est possible de considérer de diverses possibilités de réarrangements ou d'isomérisation, par exemple un réarrangement de Cope, un réarrangement vinylcyclopropane – cyclopentène relativement faciles [6], l'isomérisation du type exo-endo de la liaison double, etc. Enfin, le système entier a la possibilité de passer par plusieurs changements sigmatropiques, avec ou sans respect du formalisme de Woodward-Hoffmann, en raison de l'incertitude quant au caractère concerté de ces transformations [7] (une réaction d'isomérisation est vraisemblablement multi-étape). L'hypothèse suivante de la rétro-synthèse possible de 1 peut être alors élaborée resumée dans les Schémas 1 et 2.

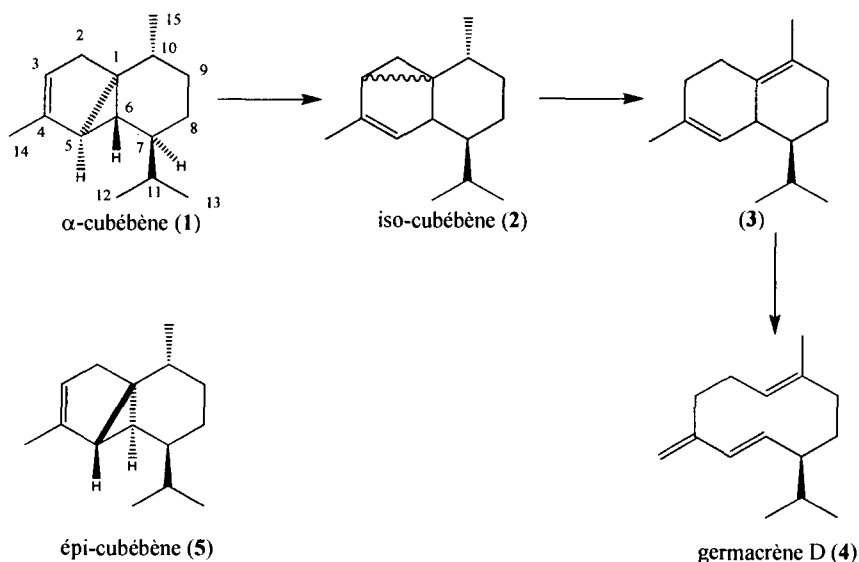


Schéma 1: Hypothèse rétro-synthétique de la biogénèse de  $\alpha$ -cubébène (1).

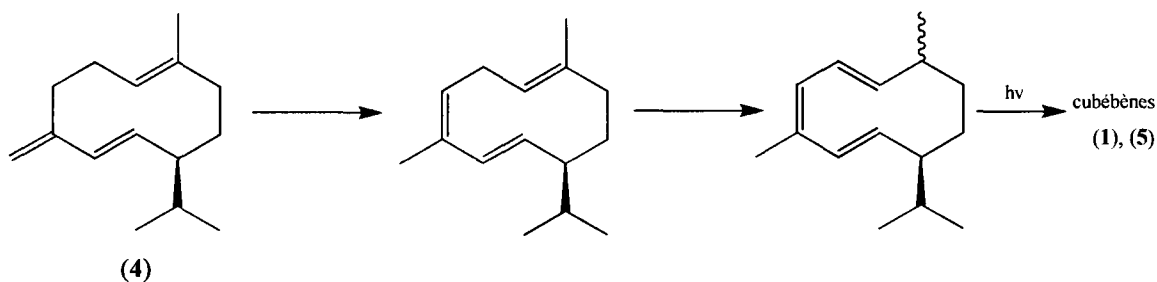


Schéma 2: Point de départ possible de la formation de deux cubébènes (1) et (5) à partir du germacrène D (4).

Les Schémas 1 et 2 suggèrent que le germacrène D (4) peut être un précurseur de sesquiterpènes tricycliques non saturés comme les cubébènes 2, 5 etc. Il est à noter que 4 est un sesquiterpène monocyclique triénique naturel abondant, et celui-ci, comme 1, possède quatre insaturations (le cycle et trois liaisons doubles). Il est souvent présent avec les cubébènes naturels 1 et 5, comme un précurseur potentiel aux deux. Comme une partie de cette transformation, il est supposé que 4 s'isomérise en transformant sa liaison double exo en position endo, suivie par le déplacement de la liaison double résultante à une position conjuguée plus

stable. Il est possible de supposer que le réarrangement sera alors réduit à une transformation donnant le système du hexatriène-bicyclo[3.1.0]hexène. Le produit d'une telle bio-origine aura une géométrie conforme au cheminement photochimique présenté au schéma 2 [7, 8], de son isomère optique, ou des deux. L'application de cette hypothèse aux cubébènes mène donc au schéma de réarrangement suivant (Schéma 3):

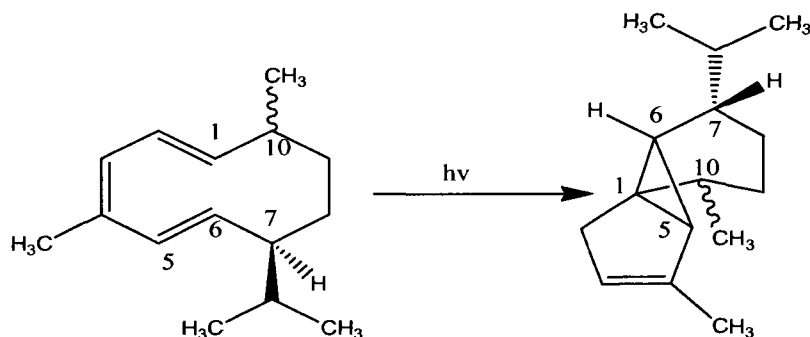


Schéma 3: Formation photochimique du cycle à trois membres de cubébènes (1), (2) ou (5).

Selon le Schéma 3, la stéréochimie du carbone asymétrique  $C_{10}$  est perdue à cause du déplacement de proton non-régiosélectif. Le seul stéréocentre restant, le  $C_7$ , porte son groupe isopropyle en position  $\beta$  est ainsi un point de référence important afin de suivre la stéréochimie de ces composés. La valeur de cette hypothèse est renforcée par la transformation de König [9,10] du germacrène D (4) qui donne la série d'amorphènes 6 et cadinènes 7 spécifiques (Schéma 4) ou le centre  $C_{10}$  n'est pas modifié.

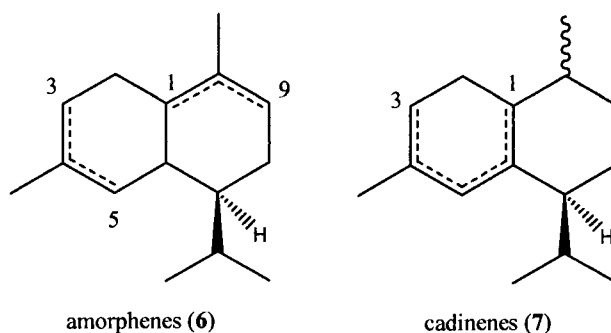


Schéma 4: Structures squelettiques des familles des amorphènes 6 et des cadinènes 7.

Pour avoir la géométrie de cubébène conforme au Schéma 3, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub> doivent être en position trans (ceci est vrai pour  $\alpha$ -cubébène (1) et epi-cubébènes (5)) mais aussi, H<sub>7</sub> doit être trans à H<sub>6</sub> pour maintenir le groupe isopropyle volumineux dans la position équatoriale (Schéma 5). Le caractère concerté d'une telle photocyclisation, suggéré par Padwa [11], a été réfuté par la suite par Seeley [12]. Si cette deuxième hypothèse est retenue, l'encombrement stérique doit être une force motrice de la stéréochimie du produit final. Le groupe isopropyle doit rester dans la position équatoriale, et la liaison entre C<sub>7</sub>-C<sub>1</sub> devrait être formée par un chemin plus facile. D'une telle manière, l'hypothèse de la formation de cubébène et de germacrène D (4) via le cheminement photochimique dans la plante pourrait être avancée. Beaucoup de points demeurent incertains, par exemple, la deuxième structure de vinylcyclopropane, iso-cubébène (2), pourrait subir des réarrangements menant aux structures plus tendues de copanène ou ylangène, avant de permettre la formation de l'un ou l'autre des deux cubébènes, soit par voie thermique [13], soit sous conditions assistées par micro-ondes [14]. Beaucoup de composés présentés dans les Schémas 1-5 possèdent des structures diéniques. Il semble nécessaire, alors, de montrer que ces diènes sont actuellement présents dans ces chemins biosynthétiques. La meilleure façon pour confirmer ce point est d'exécuter deux réactions; en particulier l'addition de Diels-Alder, possiblement capable de piéger la structure isomère diène et l'addition de l'acide halohydrique par exemple de l'HCl à la liaison double et, suivant l'ouverture du cyclopropane vers l'oléfine, de la deuxième addition du même HCl (avec ou sans son réarrangement précédent à cause de la formation possible et facile du carbocation). De cette façon (Schéma 5) le centre C<sub>10</sub> et l'obtention d'adduit dont la stéréochimie sera déterminée, signaleront indirectement la géométrie précise d'un diène précurseur à cet adduit selon la voie thermique ou photochimique. Il est assumé que les réactions sous micro-ondes, à cause du chauffage par le biais du solvant, vont plutôt adopter la route thermique.

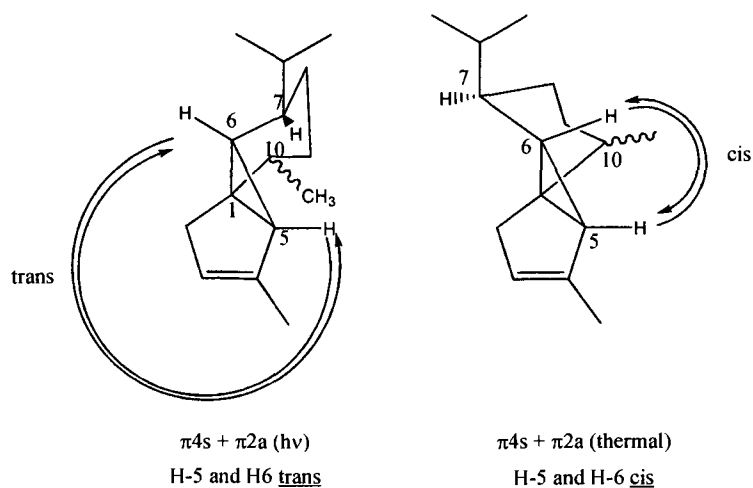


Schéma 5: Différences entre la formation de cycle par la voie photochimique ou thermique.

## 2.2 Résultats et discussion

### 2.2.1 La réaction de Diels-Alder sur $\alpha$ -cubébène (**1**)

Comme première étape de cette étude, la modélisation moléculaire de plusieurs adduits obtenus à partir des diènes potentiellement impliqués dans ce travail a été exécutée (Schéma 6 et Tableau 1). Les diènes ont ici été limités à ceux capable de produire la conformation homoannulaire s-cis-1,3-diène nécessaire pour une réaction de Diels-Alder à partir de la structure de cubébènes **1**, **2** et **5**.

Il est aussi observé que pour les cubébènes avec le cyclopropane dans la position C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et les adduits correspondant sont moins stables que ceux avec le cyclopropane dans la position C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. Une conclusion similaire pourrait être dressée pour le triène monocyclique présenté dans les Schémas 1 et 2 : la structure de triène de départ peut subir le déplacement sigmatropique 1, 5 ou le déplacement moins possible 1, 3. Cependant le germacrène D (**4**) demeure parmi les substrats de triène le plus stable. La structure la plus intéressante des six structures diéniques **8a-f** est celle provenant de l'anneau portant le cyclopropane de **1**, mais portant aussi des diènes 1, 3 homoannulaire donc ayant sa conformation s-cis "naturelle".

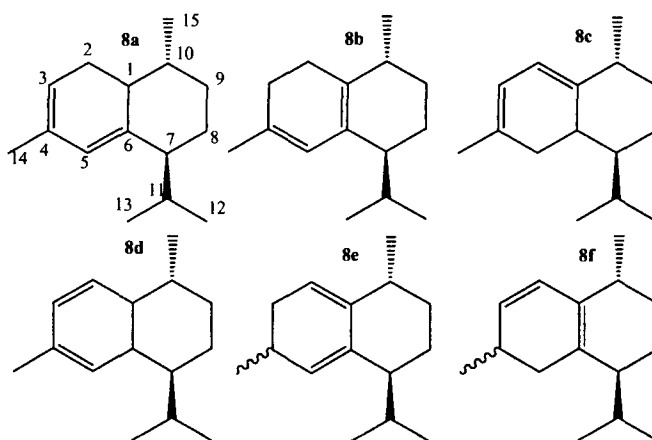


Schéma 6: Diènes provenant de l'ouverture du cycle à trois membres de  $\alpha$ -cubébène (1) qui peuvent former des adduits de Diels-Alder.

Incidentement la modélisation moléculaire de ces six structures montre que l'adduit au diène, cadinène-3,5-diène (8b) est le plus stable de ce groupe de six diènes homoannulaires.

Tableau 1: Quelques uns des diènes obtenus suite à l'ouverture du noyau cyclopropanique et ses réarrangements subséquents.

Diènes	Position des liaisons doubles	Hybridation du carbone 15 suite à la formation de l'adduit	Nombres de protons vinyliques dans l'adduits	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )*
8a	3, 5	$sp^2$	1	4.23 (H-1, $\beta$ ) 2.66 (H-1, $\alpha$ )
8b	1, 4	$sp^3$	1	0.00
8c	1, 3	$sp^3$	2	7.11
8d	2, 4	$sp^2$	1	7.09 (cis);6.59(trans)
8e	1, 5	$sp^3$	0	2.23 (CH <sub>3</sub> -4, $\beta$ ) -1.49 (CH <sub>3</sub> -4, $\alpha$ )
8f	2, 6	$sp^3$	1	0.72 (CH <sub>3</sub> -4, $\beta$ ) 0.3 (CH <sub>3</sub> -4, $\alpha$ )

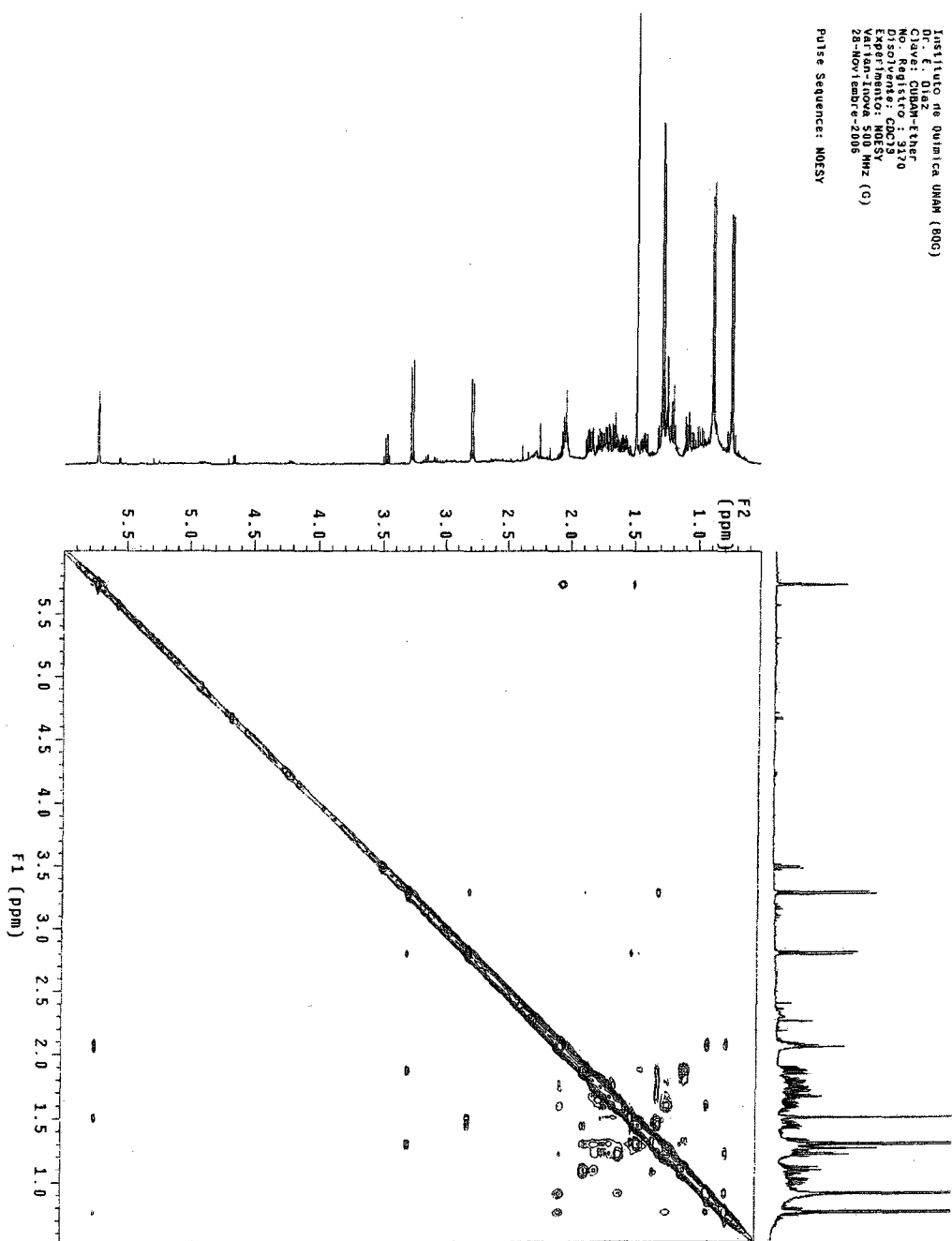
\*les valeurs sont normalisées à la structure la plus stable du diène 8b

Note: Ces diènes sont capables de former des adduits de Diels-Alder. Le tableau montre les énergies calculées à l'aide de Hyperchem<sup>TM</sup> et d'autres informations générales qui aident à identifier l'adduit formé.

L'anhydride maléïque a été choisi comme diénophile à cause de son caractère diénophile prouvé, sa solubilité, et la facilité d'être focalisé par le chauffage avec des micro-ondes. Deux

modes différents de réaction de Diels-Alder ont été exécutés : la condensation thermique et celle assisté par micro-ondes (MAP et dans des tubes scellés) [14]. Les réactions ont été suivies par GC-MS, GC, et CCM puis occasionnellement par LC. Le GC-MS a révélé la présence de l'adduit de Diels-Alder à  $m/z$  302, qui a été obtenu en chauffant les substrats en proportions équimolaires (1:1) dans du toluène pendant des temps variables, ou par les micro-ondes. Le rendement a été optimisé à 12% dans la réaction thermique ; à 23% avec le chauffage par micro-ondes, mais seulement de 15% en employant la méthode MAP [15]. L'isolement chromatographique prudent de cet adduit a permis d'identifier sa structure comme étant **9**, principalement par des RMN en 2D. La structure finale de l'adduit et sa configuration relative aux carbones asymétriques, peuvent être discutées comme étant un résultat de deux diastéréoisomères obtenus suite à des approches endo ou exo, de deux côtés possibles de la molécule de  $\alpha$ -cubébène **1**. Ceci a été établi par des expériences de NOESY, exécutées comme dans la Figure 1. Le problème de la structure du diène de départ a été encore examiné à ce point.

Figure 1: Spectre NOESY de 9



Les six structures de diènes isomères **8a-f** (Schéma 6) sont des diènes homoannulaire *cis*. La caractéristique spectrale la plus frappante des adduits obtenus de ces diènes a été prédite comme étant le nombre de signaux venant des protons vinyliques, et le méthyle  $C_{15}$  attaché soit au carbone  $sp^2$ , soit au  $sp^3$  du carbone  $C_4$ . La présence du signal à 5,73 ppm (le doublet 2Hz) pour un proton, dans le spectre à 500MHz, élimine deux de ces structures. Le singulet du



méthyle-15 a alors été observé, et a été identifié comme étant attaché au carbone  $sp^3$  quaternaire à 1,286 ppm. Le signal d'isopropyle a affiché une non-équivalence significative de ses deux méthyles (0,90 et 0,75 doublets de ppm), indiquant donc l'encombrement stérique dans cette structure volumineuse [16].

Ces résultats mènent à la conclusion que la structure d'adduit la plus probable provient du diène **8b** (Figure 2). Des analyses plus poussées ont alors été exécutées, prenant en considération quatre structures (deux possibilités d'approches, offrant des adduits de Diels-Alder endo ou exo, du dienophile au diène **8b**) du côté alpha ou bêta de l'isopropyle de **1**, l'orientation bêta de l'isopropyle dans ce produit naturel sert de référence à l'identification de ces côtés de la molécule.

La modélisation moléculaire indique que l'adduit endo obtenu du côté  $\alpha$  de la molécule, c'est-à-dire de la face opposée d'isopropyle de **1**, est plus stable que l'adduit exo correspondant. L'approche du même côté,  $\beta$  de l'isopropyle, mais selon la préférence endo, donne aussi un isomère d'adduit relativement stable (Schéma 7). Les énergies calculées de quatre structures isomères qui résultent du diène **8b** (les complexes d'endo ou exo) ont indiquées que par exemple pour le diène **8b** l'adduit alpha-endo possède une énergie de 55,77 kcal/mol, comparativement au deuxième, bêta-endo de 56,53 kcal/mol et à deux exo résultant des complexes  $\alpha$  à 61,29 kcal/mol et  $\beta$  à 58,28 kcal/mol respectivement.

Cette différence est aussi une indication que, conformément aux prévisions précédentes, la présence d'un groupe d'isopropyle volumineux a influencé le résultat de cette addition. L'orientation réciproque trans du méthyle-14 et les groupes isopropyles devrait être maintenue dans cette structure d'adduit. L'adduit endo-alpha aura les deux substituants dans des positions équatoriales. La même analyse a été effectuée pour le diène **8a** bien qu'il ne mène pas à l'adduit obtenu **9**. (Schéma 7)

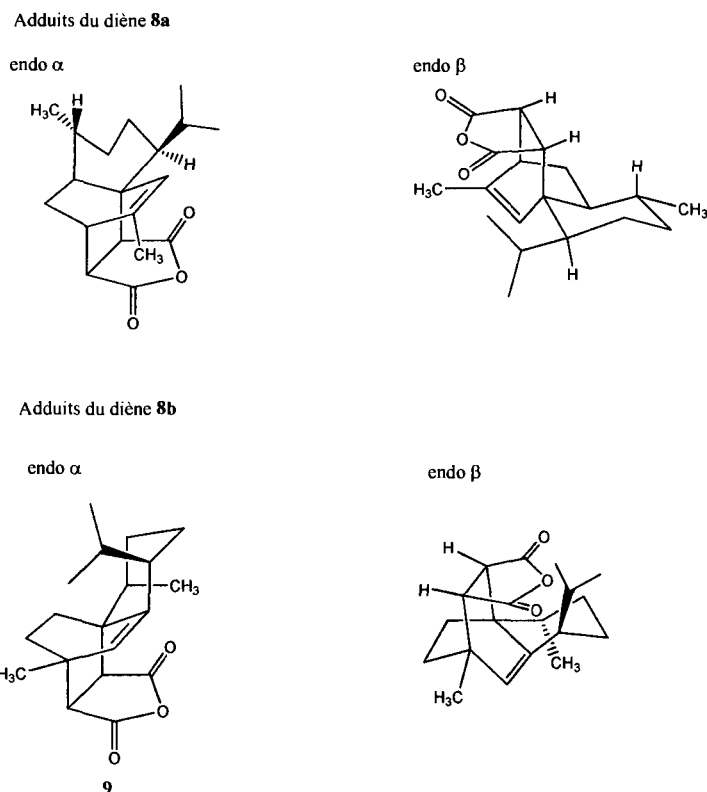


Schéma 7: Structures des quatre adduits les plus probables selon l'analyse préliminaire des diènes.

Afin de compléter l'analyse, des spectres de proton en 2D ont été exécutés sur un appareil de RMN de haute résolution. Les expériences NOE ont permis de distinguer entre ces adduits, en particulier entre des structures alpha-endo et le bêta-endo, en évaluant, par exemple, la distance entre les protons méthylènes du résidu maléïque et méthyle-4 de même qu'entre le proton vinylique et trois méthyles; le C<sub>14</sub> et deux du groupe isopropyle. L'analyse complète des spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C est résumée dans le Tableau 2. L'élément clé soutenant la structure proposée était le couplage interprotonique AB propre aux deux méthines appartenant à l'anhydride maléïque de l'adduit. Les signaux à 3,25 et 2,77 ppm (d, J = 9 Hz) montrent l'absence de couplages supplémentaires de longue distance. Ceci a permis l'élimination des structures d'adduits provenant des diènes **8a**, **d**, **e** et **f**. Le proton vinylique unique (intégration d'un hydrogène) à 5,73 ppm (d, J = 2 Hz) permet enfin d'éliminer la structure de l'adduit venant du diène **8c**.

Tableau 2: Informations obtenues des spectres RMN de l'adduit **9** (CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

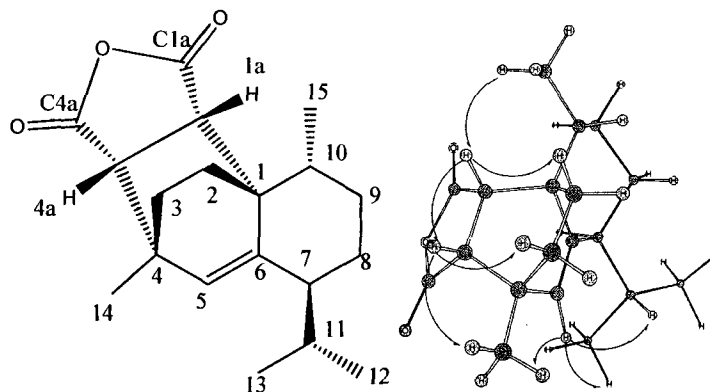
#C	δ C	δ H
1	36.5q	-
2	34.0	1.86(ax) , 1.09 (eq)
3	34.6	1.44 (éq) , 1.31 (ax)
4	29.7q	-
5	128.78	5.73 (d,J=2.0Hz)
6	147.0q	-
7	45.0	2.06
8	22.3	1.22 (éq) , 1.58 (ax)
9	29.0	1.66 (éq) , 1.69 (ax)
10	38.2	1.82
11	28.0	2.05
12	20.8 (a)	0.90
13	17.0	0.75
14	16.9	1.30
15	22.85	1.50
Résidu de l'anhydride maléique		
1a	47.0	3.78 (d,J=9Hz)
4a	50.9	2.79 (d,J=9Hz)
C1a-CO	172.18	
C4a-CO	171.7	

Notes: ax axiale, éq équatoriale, q carbone quaternaire, d doublet

Il est important de noter que le système vinylcyclopropane du cubébène **1** doit subir un déplacement sigmatropique-1,3 afin de former le diène **8a**, au lieu du déplacement sigmatropique-1,5 plus favorable qui formerait le diène **8b**. Supposant réciproquement que le **1** est d'abord isomérisé suivant le chemin de réarrangement de vinyl-cyclopropane-cyclopentène (Schéma 4) au cubébène isomère **2** qui lui aussi possède le système vinylcyclopropane, pour former le 1,4-diène **8b**, doit subir non seulement un réarrangement sigmatropique -1,3, mais aussi une migration protonique en deux étapes plus complexe, pour enfin atteindre la structure du 3,5-diène. D'ailleurs les deux cubébènes **1** et **5** ont été reconnus comme étant plus stables que l'iso-cubébène (**2**), par une valeur maximale de 5 kcal/mol.

Les synthèses des adduits identiques par les méthodes thermiques et assistées par micro-ondes ont été observées. La différence entre les approches endo-alpha et endo-bêta au 1,4-diène (**8b**) est relié à la présence du groupe isopropyle volumineux, qui ne peut pas partager l'espace avec le pont relativement grand de l'anhydride maléïque. L'orientation bêta-équatoriale de cet isopropyle est aussi un point de référence interne important relatif à l'identification de la stéréochimie de l'adduit entier (la configuration absolue 7S, 10R). Le cycle portant le groupement isopropyle demeure alors un point de référence stéréochimique décisif afin de suivre la régio- et stéréo- spécificité de l'addition. La stéréochimie finale de l'adduit **9** peut alors être proposée comme étant celle retrouvée dans le Schéma 7 et la Figure 2, menant à une structure qui est en accord au comportement diénique, suivant les prédictions de Hirsch [7] et Padwa [11] en ce qui concerne la configuration absolue. La tentative attrayante de séparation de diènes **8b** à la suite du réarrangement par le chauffage ou par la mode MAP du cubébène **1**, comme dans le cas de König [9, 10], a été infructueuse, et a mené plutôt à un mélange de composés oléfiniques. Il semble, alors, que l'anhydride maléïque peut être considéré comme un diénophile capable de piéger efficacement et spécifiquement ce diène parmi quelques autres diènes.

Figure 2: Configuration relative de l'adduit **9\*** (Les flèches indiquent les interactions NOE observées)



\*relative au iso-propyle  $\beta$ -équatoriale

### 2.2.2 L'addition de HCl à $\alpha$ -cubébène (**1**)

La deuxième réaction tentée afin d'examiner le comportement des mêmes précurseurs de diènes était l'addition douce de HCl dans une solution de méthanol au composé (**1**) à 0-5°C. Cette addition était supposée produire une preuve supplémentaire confirmant la structure diénique discutée dans les sections précédentes par, en premier lieu, l'addition selon le règle de Markovnikov à la liaison double 3, 4 de (**1**), suivi par un réarrangement catalysé par l'acide de sa moitié cyclopropanique (ces deux réactions pourraient se faire dans l'ordre inverse). Si l'explication de ce qui se passe dans la première étape est facile, le réarrangement de cyclopropane est difficile à prédire, surtout pour les terpènes. Le squelette du bicyclo[3,1,0]hexène pourrait subir plusieurs types de réarrangements en conditions acides, menant aussi à l'ouverture du cyclopropane et à la formation de diènes. La présence de plusieurs carbocations tertiaires potentiels explique cette difficulté.

Quand l' $\alpha$ -cubébène (**1**) a été traité avec HCl sec saturé dans une solution de méthanol à 0-5°C, le produit majoritaire (25% de rendement) montre l'addition de deux molécules de HCl, comme indiqué par la spectrométrie de masse. L'identification-non ambiguë de la stéréochimie

du diène est donc, la meilleure preuve de la structure diénique étant à l'origine de ces adduits, par exemple celle du produit 3.

Dans la littérature abondante portant sur le sujet des sesquiterpènes diéniques, deux structures sont d'intérêt particulier : celles des diènes 11, ainsi que les amorphènes 9, 10 et 12, le dernier caractérisé par König [9,10]. Ces diènes, cependant, ont été isolés à partir de deux espèces de *Solidago* complètement différentes. Bien que, dans la chimie des terpènes, l'isomérisation et le réarrangement du squelette soit relativement fréquent, ceci ne mène pas à des adduits de diènes bien définis. Les réactions de Diels-Alder sur ces diènes n'ont pas été tentées par König, mais en 1998 il a essayé d'isomériser les diènes avec pTsOH et a obtenu un autre isomère stable. Incidemment, quatre structures qui pourraient offrir le produit d'addition de HCl sont décrites dans la section suivante, puis comparées à celles des diènes déduits à partir de la géométrie des adduits dichlorés mentionnés au début de cette section (avec des liaisons doubles endo-cycliques).

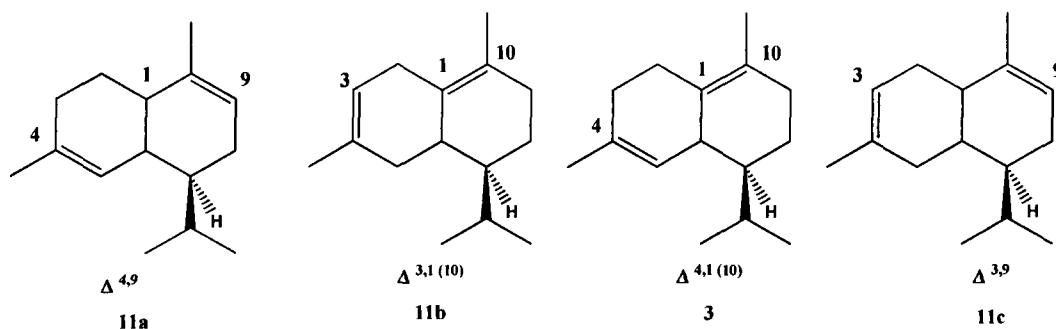


Schéma 8: Diènes possiblement formés après l'ouverture du cyclopropane et capable de fournir les produits dichlorés 13.

Le chauffage que König a fait du germacrène (4) a révélé un déplacement facile des liaisons doubles dans la structure, obtenant ainsi trois autres diènes suite à ces isomérisations. L'obtention de l'adduit de Diels-Alder dans le cas de  $\alpha$ -cubébène (1) utilisé dans cette étude est ainsi une preuve chimique formelle du piégeage de la liaison double dans la position homoannulaire 1, 3-s-cis conjugué (8b); cependant, ce diène est un isomère de ceux décrit par König [9, 10]. Les spectres RMN (1D et 2D) du produit de la réaction d'hydrochlorination du cubébène ont montré que la molécule doit posséder deux anneaux ayant une jonction de la décaline trans et que les méthyles 14 et 15 soient équatoriaux (signifiant que les deux atomes de chlore étaient

axiaux, ainsi confirmant les règles de Markovnikov), avec plusieurs protons dans un espace extrêmement encombré. Il est généralement accepté que dans le cas des dérivés méthylés de cyclohexane de même que chez les terpènes, le signal du méthyle équatorial 13 affiche un déplacement chimique de 35-37 ppm, déplacé à peu près de 10 ppm vers le champ plus bas, quand ce dernier est axial (20-23 ppm seulement). Le déplacement chimique dans le spectre de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1D du composé **13c** montre deux signaux de méthyle, identifiés avec l'aide d'expériences de DEPT comme étant les méthyle 5 à 37,8 et méthyle 10 à 34,9 ppm. À cause de ces déplacements chimiques il est possible de conclure que les deux méthyles sont dans les positions équatoriales [17, 18]. Les spectres à 600 MHz, surtout HSQC, (Tableau 3 et Figure 3) ont permis d'établir la structure du dérivé dichloré comme étant celle de **13c**, avec deux atomes de chlore placés sur les carbones 10 et 4 respectivement. De plus amples études sur les produits dichlorés **13** ont été exécutées avec l'aide de modélisation moléculaire des huit structures possibles pour ces adduits : quatre décalines dans la configuration *trans* et quatre dans la configuration *cis*. La structure la plus stable des deux séries était celle avec les carbones quaternaires portant les groupements Cl et  $\text{CH}_3$  ( $\text{C}_4$  et  $\text{C}_{10}$ ) et avec les deux méthyles en position équatoriale. Il est important de remarquer que la présence du  $\text{CH}_3$  et du Cl sur le même carbone mènera toujours à un substituant axial contribuant à la création de deux interactions gauches [10]. Lors de la considération de l'addition du premier HCl à la molécule suivant le schéma d'addition en deux étapes, la position de la liaison double chez le cubébène original (**1**) correspond bien au dérivé dichloré obtenu. Suivant la même hypothèse, la deuxième liaison double peut provenir de l'une de deux structures possibles : celle avec la liaison double dans la position 1,10/1,14, ou dans la position 9,10/1,14 où cette liaison n'a aucun rapport avec le cyclopropane.

Tableau 3: Interprétation détaillée des données des spectres RMN du produit dichloré **13c** (CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

#C	δ C (ppm)	δ H (ppm)
1	55.0	0.97 (ax)
2	26.5	1.74 (éq), 1.87 (ax)
3	43.6	1.44 (ax), 2.03 (éq)
4	74.8 (q)	-
5	48.1	0.99 (ax) , 2.23 (éq)
6	38.2	1.87 (ax)
7	50.3	0.945 (ax)
8	46.2	1.53 (éq) , 2.06 (ax)
9	23.2	1.49 (éq) , 1.575 (ax)
10	78.0 (q)	-
11	29.5	1.92
méthyles		
12	18.7	0.76*
13	24.8	0.88*
14	34.9	1.53
15	37.8	1.58 (s)

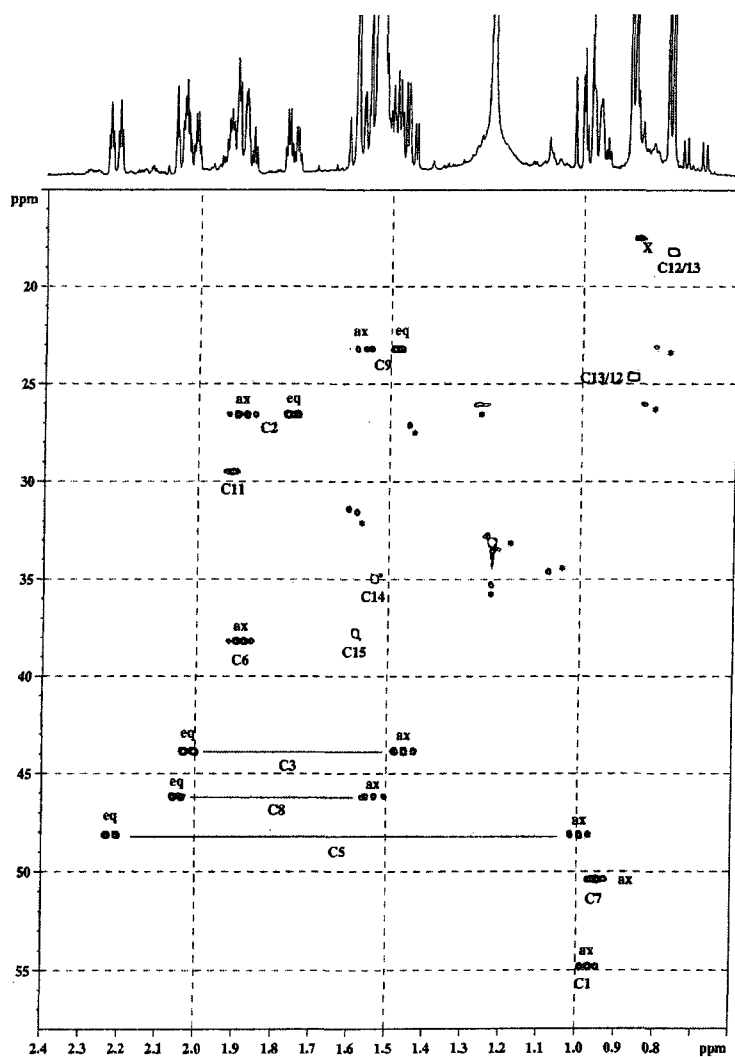
Notes: \*assignations peuvent être inversées, q carbone quaternaire, s singulet, ax axiale, éq équatoriale.

Une deuxième hypothèse pour l'obtention du dérivé dichloré pourrait aussi être avancée. La catalyse acide du cubébene **1** mène au diène **3**, déjà observé par König [9, 10], qui subit deux additions Markovnikov de HCl. Notez que cette deuxième possibilité à une étape mène à l'addition de protons provenant de HCl aux carbonnes C<sub>5</sub> et C<sub>1</sub>, au lieu de C<sub>3</sub> et C<sub>1</sub> comme dans la première route. Afin de clarifier ce point, une deutération avec DCl anhydre dans du méthanol



deuté a été tentée. Cette réaction a permis d'établir la position de deutération aux carbones C<sub>1</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub>.

Figure 3: RMN (600MHz) HSQC du derive dichloré 13c



Il y a donc quatre diènes endocycliques non conjugués avec les liaisons doubles aux positions 4,9 ( $\alpha$ -amorphène, **9**), 10,4 ( $\delta$ -amorphène, **3**), 3,1 et 3,9 (Schéma 8, Tableau 4), qui peuvent produire l'adduit Markovnikov dichloré correspondant à celui identifié dans ce travail. La présence de diènes possédant des liaisons doubles exocycliques a été rejetée à cause de l'absence de signaux de méthylène exocyclique dans les spectres protoniques de cette collection.

Le fait que Koenig a identifié deux amorphènes dans quelques extraits peut être affirmé par la deuteration [9] mais suite aux déplacements d'hydrogène plus complexe, deux autres diènes peuvent également être obtenus.

Les résultats semblables, mais avec des mélanges plus complexes, ont été obtenus à partir de l'hydrobromuration de cubébènes.

Tableau 4: Données RMN pour les produits obtenus suite à la réaction de deutération.

Position de la liaison double	Position des deutériums dans le spectre RMN <sup>1</sup> H	Suppression protonique
-4,9 <b>11a</b>	d5,d9	0.99(H-5ax);1.575(H-9ax)
-10,4 <b>3</b>	d1,d5	0.97(H-1);0.99 (H-5ax)
-3,10 <b>11b</b>	d1,d3	0.97(H-1);1.44( H-3ax)
-3,9 <b>11c</b>	d3,d9	1.44(H-3ax);1.575(H-9ax)

Note: ax, axial

Suite à la réduction d'intensité des signaux protoniques qui permet l'identification des déplacements chimiques correspondant au H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>9</sub> dans les spectres de HSQC sur l'adduit DCI, nous avons conclu que les structures diéniques étaient une ou plusieurs parmi **3**, **11a-c**.

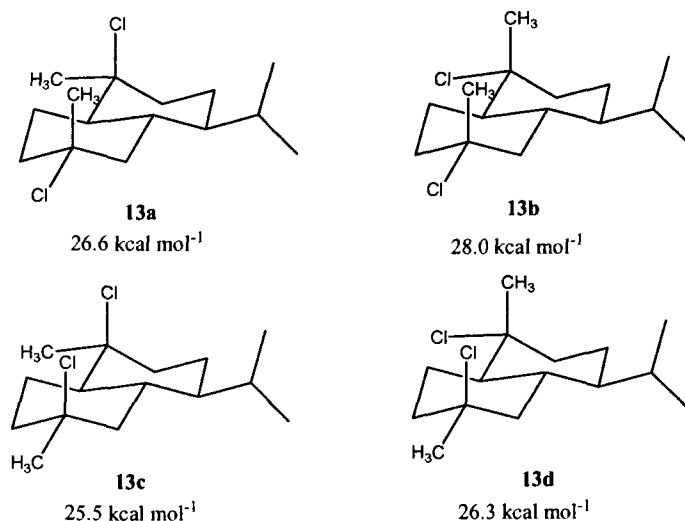


Schéma 9: Quatre stéréoisomères des produits dihydrochlorés **13** et leurs énergies.

### 2.3 Conclusion de cette partie

L'identification de la stéréochimie de l'adduit de Diels-Alder est une tentative intéressante pour montrer la présence de diènes isomériques dans le schéma très complexe de l'isomérisation du cubébène (**1**). La structure du diène peut alors être déduite des caractéristiques structurales uniques de l'adduit même. La stéréochimie de cet adduit a été établie d'une manière satisfaisante et conforme aux règles de cycloaddition : le diénophile vient du côté du diène le moins encombré pour former l'adduit. Ces résultats sont renforcés par la modélisation moléculaire.

Il est alors supposé que l'hydrochloration de **1** procède via la formation de l'espèce protonée, qui est réarrangée au plus stable des deux carbocations possibles, menant à l'addition de Markovnikov comme résultat final.

Malheureusement, il y a au moins quatre structures diéniques possibles conformes à l'addition de HCl à la liaison double: les deux carbones vinyliques ont le même degré de substitution, mais pas le même accès à la liaison double pour l'ion Cl<sup>-</sup> volumineux. Afin de donner un tel adduit dichloré, le diène doit avoir sa liaison double placée dans, par exemple, les positions -3,4 et -1,10. Ceci signifie qu'aucun de ces diènes ne peut produire l'addition de Diels-Alder décrite dans cette étude. Les réactions de chauffage de König ont révélé un déplacement

facile de la liaison double de la structure diénique. La production de l'adduit de Diels-Alder dans le cas du  $\alpha$ -cubébène (**1**) utilisé dans cette étude est ainsi une preuve chimiquement formelle de piégeage des liaisons double dans la position homoannulaire 1, 3-*s-cis* conjugué; cependant, ce diènes est isomère à l'un décrit par König [9, 10].

L'isomérisation du vinylcyclopropane vers cyclopentène, et le déplacement de la liaison double originale de cubébène, ont été observés. D'une certaine manière, l'épimérisation facile de cubébène sous les conditions de micro-ondes est justifiée.

Une fois les diènes obtenus, ils peuvent être réarrangés davantage donnant les précurseurs de la réaction de Diels-Alder. Dans ce cas ce diène est plus stable puisqu'il est homonucléaire et 1,3-conjugué, et a la conformation *s-cis*. L'identification formelle de l'adduit de Diels-Alder avec l'anhydride maléïque est très symptomatique. Les deux réactions (Diels-Alder et l'addition de HCl) ont procédé par plusieurs mécanismes à étapes multiples. D'une telle manière, le respect ou non du formalisme des règles de Woodward-Hoffmann concernant la prédiction de la stéréochimie des adduits de Diels - Alder devrait être alors considéré comme accidentel.

Incidentement, la structure de l'adduit dichloré **13c** est différente de celle décrite par Burk [21] et Piers [22]; aussi dans ce cas, le groupement isopropyle possède une orientation différente. L'analyse par rayons X des structures équivalentes dihydrohalo affiche aussi un isopropyle orienté différemment [23].

Ceci mène à la conclusion que les cubébènes **1** et **3** avec leur système de vinylcyclopropane condensé original peuvent s'isomériser pour donner plusieurs diènes: des systèmes 1,3-conjugués ou à différents systèmes déconjugués. Le premier est capable de produire l'adduit de Diels-Alder tandis que le deuxième système donne l'addition de deux molécules de HCl.

En considérant les intermédiaires possédant des liaisons doubles en position 1,2 et 1,10, il est aussi possible de supposer que leur réaction spontanée doit passer par le cubénol, portant le groupement hydroxyle angulaire en position C<sub>1</sub>, comme il a été observé préalablement exécuté pour l'isomérisation de **1** avec méthanol/HCl [3, 24].

Les résultats du marquage par le deutérium doivent être interprétés prudemment à cause des déplacements sigmatropiques possibles dans ce système aussi à cause du rendement relativement bas et relativement bas de cette réaction.

## 2.4 Partie expérimentale

### 2.4.1 Généralités

Tous les produits chimiques, solvants, matériels de chromatographie et les solvants deutérés ont été achetés chez Aldrich Chemicals (USA). L'échantillon de  $\alpha$ -cubébène a été obtenu de *Solidago canadensis L.* comme décrit dans la référence 3 et les échantillons purs du composé **1** ont aussi été achetés chez Aldrich Chemicals.

### 2.4.2 Spectroscopies RMN

Les expériences RMN de 1D ont été exécutées dans les spectromètres INOVA de Varian, 500 MHz pour le proton et 125 MHz pour le carbone-13, et avec l'aide d'un Bruker AMX, 600 MHz pour le proton et 150 MHz pour le carbone-13 respectivement. Dans tous les cas, les spectres ont été enregistrés à 295°K et préparés dans une solution ca 10% de CDCl<sub>3</sub> (ou dans le diméthylsulfoxyde-d<sub>6</sub>) à 25°C. Les déplacements chimiques ont été référés au TMS ou au signal résiduel du chloroforme à 7.24 ppm. Un certain nombre de spectres en 2D ont été enregistrés en utilisant le programme standard de Varian, INOVA pour COSY et NOESY. Pour les spectres HSQC le programme INOVA pour couplage à courte distance (moins que 140 Hz pour 1J Hz) a été utilisé. Les spectres proton-carbone à longue distance (HMBC) ont été enregistrés avec le programme à pulsation d'INOVA, optimisé pour ce type de couplage (3J C, H 9.0 Hz). Les spectres DQF-COSY [25] ont été collectés dans une matrice de données de 800x1024 et le spectre TOCSY a été recueilli avec un temps de mélangeage de 80 ms [26]. Dans toutes les expériences, la fréquence du transporteur a été établie au centre du spectre. Les spectres HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) [27] ont été enregistrés avec un délai de 3,5 ms (1J<sub>CH</sub> =143 Hz) et le (<sup>1</sup>H, le <sup>13</sup>C), l'expérience de HSQC-TOCSY avec un temps de mélange pour le transfert de proton-proton de 80 ms pour identifier le réseau d'un-lien et plusieurs connectivités de proton-carbone, respectivement. Toutes les données ont été traitées avec le logiciel de XWINNMR et remplissage

un zéro garniture et la «  $\pi/3$  phase -shifted sine bell window function » a été appliquée dans les deux dimensions avant d'appliquer la transformée de Fourier.

### 2.4.3 Spectroscopie de masse

Les spectres de masse de tous les produits ont été enregistrés avec le chromatographe gazeux Agilent modèle 6890 couplé au spectromètre de masse avec détecteur de masse sélectif modèle 5973 (U de Moncton, Moncton) la colonne utilisée était une HP5-MS (30m, 0.25 $\mu$ m), les analyses GC-MS EI et CI (NH<sub>3</sub>) ont été faits sur un GC-MS Riber 1030 (U de Paris VI, Paris, France), ESI-PI sur Micromass Quatro II (L'U de Paris, Paris, France) aussi sur un Agilent 19091S-436 avec une colonne pactée HP5-MS (0.25mm, 60m, 0.25 $\mu$ m)(Environnement Canada, Ottawa). Le GC-MS a été utilisé afin de contrôler le progrès de la purification des fractions chromatographiques pour l'adduit **9b** et le produit dichloro **13c**. La spectroscopie de masse a été aussi utilisée pour la détermination du niveau de deutération de ce dernier composé dans une série d'expériences comme décrit ci-dessous.

La modélisation moléculaire a été effectuée à l'aide du program Hyperchem 6.02 (Mm<sup>+</sup>) sur tous les diènes et adduits.

### 2.4.4 Micro-ondes

Les réactions aux micro-ondes ont été exécuté à pression atmosphérique utilisant un réacteur à  $\mu$ -onde convergeant (CEM *Discover*<sup>TM</sup>) [28] ou la technologie MAP [14, 15]. L'instrument produit des micro-ondes continues de puissance variant de 0 à 300W. Les réactions ont été exécutées dans un récipient de verre équipé avec un condensateur. Il est aussi possible de travailler sous atmosphère sec, sous vide, ou sous pression (0-20 torr, les tubes de 10 mL, scellé avec un septum). La température du contenu des récipients est contrôlée en utilisant un détecteur infrarouge calibré et monté sous le récipient. Toutes les réactions ont été exécutées avec un agitateur magnétique qui a assuré l'uniformité du mélange. Dans toutes les expériences une puissance de 300W a été choisie pour les micro-ondes et la température de reflux a été atteinte avec une rampe d'environ 1 minute. Le temps de la réaction n'inclut pas la période de rampe.

## 2.4.5 Synthèses

### 2.4.5.1. La condensation de Diels-Alder sur $\alpha$ -cubébène (**1**)

#### **(4,10 $\alpha$ -diméthyle-7 $\beta$ -iso-propyle-décaline-5ène) 1a, 4a maléïque l'anhydride acide (9)**

Synthèse thermique :

L' $\alpha$ -cubébène (**1**) (100mg, ca 0.5 mmole) et l'anhydride maléïque (40mg, 0.45 mmole, moins qu'en proportion équimolaire) ont été dissous dans du toluène anhydre et chauffé dans un récipient en acier inoxydable pour 24 hrs à 130°C. Deux séparations chromatographiques rapides consécutives de l'adduit **9b** sur colonne de gel de silice ont été alors exécutées sur le résidu huileux à l'aide de CCM (hexane/éther 9/1,  $R_f = 0,7$ ) et contrôlées par GC-MS (utilisant le chromatogramme contenant le pic de masse à m/z 302 dans son spectre de masse). Le rendement de l'adduit pur **9b** était de 12% (16-18mg) avec un pouvoir rotatoire de  $\alpha_{25} = +38^\circ$  (dans l'éthanol).

MS : Huit ions principaux observés dans le spectre EI de **9b**, m/z (I %) : 302 (12,  $M^+$ ), 274 (72), 259 (16), 231 (56), 203 (100), 185 (17), 164 (82), 145 (39)

Synthèse par micro-ondes :

La condensation de Diels-Alder de **1** avec l'anhydride maléïque donne un rendement de **9b** de 15-23%. Conditions : CEM *Discover*<sup>TM</sup> 300 W à la température de reflux de toluène pour 5-30 minutes minimum.

### 2.4.5.2. L'addition de HCl à $\alpha$ -cubébène **1** à 0-5 °C

#### **4 $\beta$ , 10 $\beta$ -dichloro 4a, 10 $\alpha$ diméthyle-7 $\beta$ -iso-propyle-trans-décaline (13c)**

Synthèse thermique :

Un volume égal de méthanol sec saturé avec de l'acide hydrochlorique (gazeux) a été ajouté à une solution de (**1**) (90mg, 0.5mmole) dans du méthanol (20mL). Le mélange réactionnel a été gardé à 0-5°C pour 24 heures ensuite évaporé prudemment sous vide. Le

produit résultant, **13c** (14mg), point de fusion : 104-107°C., CCM : en éther de pétrole,  $R_f = 0,4$ , isolé par la colonne puis par des chromatographies sur couche mince de gel de silice, avec un rendement de 25%. Dans cette séparation 31 mg du composé **1** initial et trois composés non identifiés ont été séparés.

SM : Pour le composé **13c** SM-IC ( $\text{NH}_3$ ) les spectres de masses ont décelé la présence d'ions  $m/z$  294 (100,  $\text{NH}_4^+$ ), 277 (3,  $\text{MH}^+$ ) 276 (2). Le spectre d'ESI a confirmé la double chloration à  $m/z$  277 (55,  $\text{MH}^+$ ) et 279 (35,  $\text{MH}^+$ ). L'addition de DCl à **1** a été exécutée selon un mode similaire (voir aussi ref 3).

#### Synthèse par micro-ondes :

Une solution de  $\alpha$ -cubébène (**1**) (100mg, 0.5mmole) dans du méthanol (12,5mL) (saturé avec de l'acide hydrochlorique) a été irradié à 25W avec une période de rampe de 1 minute jusqu'à reflux. Le chauffage de la solution a été alors maintenu pour 30 minutes et, après avoir été refroidi, le solvant a été évaporé sous vide. Les divers produits observés ont été alors séparés par chromatographie sur colonne (éther de pétrole) et analysés suivant la procédure mentionnée précédemment. Le rendement de **13c** : 15%

## 2.5 Remerciements spéciaux

Nous aimerions remercier, A. Savoie (U de M) pour des discussions serviables et son engagement dans l'étape préliminaire de cette étude, S. Arseneau (U de M) pour l'aide dans la modélisation moléculaire et C. Fajolles (CEA) pour l'assistance graphique précieuse, enfin le CEM Corp. pour le soutien multiforme et l'assistance technique. Le soutien financier généreux du ministère de l'Environnement (Canada) par le programme d'Horizons de Jeunesse a été fort apprécié.



## 2.5 Références

- 1) (a) Y. H. Kuo , C. H. Chen , S. C. Chien and Y. L. Lin.; *J. Nat. Prod.* **65**, (2002) 25-8.  
(b) E. Ormeno, C. Fernandez and J. P. Mevy; *Phytochemistry*, **68**, (2007) 840-52. (c) S. Arctander; “Perfume and flavor materials of natural origin”, S. Arctander, *Edited by Elizabeth*, N.J. (1960) 281-5.
- 2) (a) I. Guterman , M. Shalit , N. Menda , D. Piestun , M. Dafny-Yelin , G. Shalev , E. Bar , O. Davydov , M. Ovadis , M. Emanuel , J. Wang , Z. Adam , E. Pichersky , E. Lewinsohn, D. Zamir , A. Vainstein and D Weiss; *Plant Cell*, **14**, (2002) 2325-38. (b) D. Kalembe, J. Gora, A. Kurowski and T. Majda.; *Zesz. Nauk. PL Technol; Chem. Spoz.*, **47**, (1990) 92-7. (c) O. P. Vig; *Indian J. Chem.*, Section B **17**, (1979) 352. (d) V. H. Kaapadia, B. A. Nagasampagi, V. G. Naik and S. Deve; *Tetrahedron*, **21**, (1965) 607. (e) N. H. Andersen; *Phytochemistry* **16**, (1977) 1731. (f) L. A. Burk and M. D. Soffer; *Tetrahedron*, **32**, (1976) 2083. (g) V. Herout and F. Santavy; *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **19**, (1959) 118. (h) B. A. Nagasampagi, L. Yankov and S. Deve; *Tetrahedron Letters*, (1968) 1913. (i) D. W. Connell, R. F. Hildebrand and M. D. Suderland; *Tetrahedron Letters*, (1968) 519. (j) V. Sykora, V. Herout and F. Sorm; *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **21**, (1958) 2181.
- 3) C.K.Jankowski, A.Savoie, D.Lesage, J.R.J.P.Pare, J.M.R.Belanger, M.de Fatima Pereira, V.Thiery, T. Besson, O.Maciejak, F.Toma, L.Mauclaire and Xiangjun Liao; *J.Mex.Chem Soc.*, **50**, (2006) 90-5.
- 4) (a) A.A.Kasali, O.Ekundayo, C.Paul and W.A.König; *Phytochemistry*, **59**, (2002) 805-10.  
(b) N.Bulow and W.A.König; *Phytochemistry*; **55**, (2000) 141-68.
- 5) I. Fleming; “Frontier orbitals in organic chemistry”, J. Wiley, NY, 1976 (2006) pp 42-5, 73-132.
- 6) J. E. Baldwin; *Chem. Rev.*, **103**, (2003) 1197-212.
- 7) J.A.Hirsch; “Concepts in Theoretical Organic Chemistry”, Chapter 3, Allyn and Bacon, Boston, Mass. (1974) 77-8.

- 8) H. R. Sonawane, N. S. Bellur, D. G. T. Kulkarni and J. R. Ahuja; *Synlett.*, **12**, (1993) 875-84.
- 9) S. Melching, N. Bulow, K. Wihstutz, S. Jung and W. A. König; *Phytochemistry*, **44**, (1997) 1291-6.
- 10) A. M. Adio, C. Paul, H. Tesso, P. Kloth and W. A. König; *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, (2004) 1631-5.
- 11) (a) A. Padwa, S. K. Bur and H. J. Zhang; *J. Org. Chem.*, **70**, (2005) 6833-41. (b) A. Padwa and S. Clough; *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, (1970) 5803.
- 12) D. A. Seeley; *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, (1972) 4378.
- 13) J. Saltiel, D. F. Sears, Y. P. Sun and J. O. Choi; *J. Amer. Chem. Soc.*, **114**, (1992) 3607-12.
- 14) J. R. J. Paré and J. M. R. Belanger; "Microwave Assisted Process (MAP<sup>TM</sup>) : Principles and Applications, in : Instrumental Methods in Food Analysis", Edited by J. R. J. Paré, J. M. R. Belanger, Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands, Chapter 10 (1997) 395-420
- 15) (a) H. E. Zimmerman and G. A. Epling; *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, (1972) 7806. (b) W. G. Darben, G. Loder and J. Ipastski; *Top. Curr. Chem.*, **54**, (1975) 23.
- 16) (a) D. J. Collins, J. J. Hobbs and S. Sternhell; *Aust. J. Chem.* **16**, (1963) 1030. (b) E. B. Whipple; *J. Chem. Phys.*, **35**, (1961) 1039.
- 17) N. S. Bhacca and D. H. Williams; "Application of NMR Spectroscopy in organic chemistry", Holden Day, San Francisco, Calif. (1964) 108
- 18) E. Breitmaier and W. Voelter; "C-13 NMR Spectroscopy. Methods and Applications", Chemie Verlag, Weinheim, Germany, (1974) 123.
- 19) E. L. Eliel and S. H. Wilen; "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, London, UK (2004) 227-9.
- 20) S. Picaud, L. Olofsson, M. Brodelius and P. E. Brodelius; *Arch. of Biochem. and Biophys.*, **436**, (2005) 215-26.

- 21) (a) L. A. Burk and M. D. Soffer; *Tetrahedron Lett.*, **46**, (1971) 4367. (b) A. Tanaka, H. Uda and A. Yoshikoi; *J. Chem. Soc. Commun.* **6**, (1969) 308.
- 22) E. Piers and W.M. Phillips-Johnson; *Can. J. Chem.* **53**, (1975) 1281-90.
- 23) (a) M. D. Soffer and G. E. Gunay; *Tetrahedron Lett.*, **19**, (1965) 1355. (b) F. Hanic; *Chem. Listy.* **52**, (1958) 165-78 (c) F. Gantis; *Kristallografiya* **3**, (1958) 277-80.
- 24) (a) A. Furstner and P. Hannen; *Chem. Europ. J.*, **12**, (2006) 3006-19.
- 25) M. Rance, O.W. Sorensen, G. Bodenhausen, G. Wagner, R. R. Ernst and K. Wuthrich; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **117**, (1983) 479-85.
- 26) M. Rance; *J. Magn. Reson.*, **74**, (1987) 557-64.
- 27) G. Bodenhausen and D.J. Ruben; *Chem. Phys. Lett.*, **69**, (1980) 185-9.
- 28) (a) "Microwaves in Organic Synthesis", Edited by A. Loupy, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, (2006) (b) J. D. Fergusson; *Mol. Diversity.*, **7**, (2003) 280-6.
- 29) C.K. Jankowski, A. Pelletier, E. Diaz, J.M.R. Belanger, J.J.R. Paré, A. Aumelas, T. Besson, M. De F. Pereira and L. Mauclaire; "On the origin of some cubebene derivatives – Diels-Alder adducts and the diene structures of solidago compounds", *Can. J. Chem.*, **85**, (2007) 996-1005.

### 3. Conclusion

Cette thèse, dans laquelle a été présentée la réaction d' $\alpha$ -cubébène, un sesquiterpène possédant le système vinylcyclopropane, avec un diénophile et son hydrochloration, se limite seulement à ces deux séries de résultats. Dans la suite de la conclusion j'explique les raisons qui ont guidés ce choix, malgré la présence des nombreux résultats supplémentaires.

Les résultats de notre première étude sur le  $\alpha$ -cubébène, ont permis d'abord de rationaliser un cheminement possible de sa biogénèse.

Par la suite, et comme prévu, il a été observé que cette molécule tendue possède certaines liaisons fragiles, en particulier sa moitié cyclopropanique qui fut ouverte efficacement, soit par chauffage en autoclave, soit par irradiation par micro-ondes. L'ouverture de ce cycle a permis de tenter deux réactions permettant d'élucider lequel des diènes est formé lors de cette ouverture. Ces diènes ont par la suite été captés à l'aide des réactions appropriées.

La première de deux réactions tentées était celle de la condensation de Diels-Alder. Cette condensation, permet d'identifier un diène possible comme intermédiaire entre auxiliaire de diène, c'est-à-dire l' $\alpha$ -cubébène et son adduit à partir de l'analyse de la stéréochimie spécifique de ce dernier. Les analyses spectroscopiques et chromatographiques permettent l'identification de cet adduit et donc du diène, comme étant **9** et **8b** respectivement. L'examen détaillé de la structure de l'adduit obtenu démontre clairement le caractère régio- et stéréospécifique de cette addition. Cet examen a été accompli par la spectroscopie RMN 1D et 2D à haute résolution (500 et 600 MHz). En particulier, les informations clés sur la structure des adduits ont été obtenues par NOE. Il est possible également de tenter la détermination de la configuration de cet adduit en utilisant le seul centre asymétrique du cubébène non modifié, C<sub>7</sub>, comme point de repère à la détermination de la configuration absolue relative des autres centres asymétriques de cet adduit C<sub>1</sub> et C<sub>4</sub>, C<sub>1a</sub> et C<sub>4a</sub>. (L'addition de Diels-Alder est faite d'une manière cis, par le biais du complexe endo, le centre C<sub>7</sub> devient une référence de cette addition où l'isopropyle, qui est situé loin des liaisons doubles réagissantes, occupe toujours une position équatoriale).

La deuxième réaction tentée, était une addition Markovnikovienne d'acide chlorhydrique sur l' $\alpha$ -cubébène. Cette réaction a été accomplie dans des conditions douces, permettant d'avoir des conditions susceptibles à favoriser la catalyse acide de cette addition et éventuellement l'ouverture du cyclopropane. Les résultats spectraux sembleraient indiquer la possibilité qu'au moins deux diènes, et peut être quatre, pourraient correspondre aux structures des adduits dichlorés observés. Ces diènes sont différents de ceux obtenus lors de la première réaction. Afin d'expliquer ceci, l'addition de l'acide a été reprises en utilisant le chlorure de deutérium. Après réaction avec cet acide, les spectres protoniques obtenus montrent une atténuation des signaux des protons sur les carbones C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> et C<sub>9</sub>. Ceci permet de confirmer qu'une des deux molécules déjà identifiées, est la même que celle obtenus après la réaction avec l'acide hydrochlorique. Comme dans la réaction précédente l'analyse conformationnelle a été validée par la spectroscopie de haute résolution (600 MHz) et en particulier par HSQC très utile dans ce type d'étude. Il va de même pour le marquage isotopique qui a cependant montré au maximum 60% de deutération et enfin de la modélisation moléculaire, toutes ces techniques convergent vers la conclusion permettant l'identification non ambiguë de structures des molécules obtenues suite à la réaction de Diels-Alder ou à l'addition de HCl.

Dans le cas de ces deux molécules aussi, la modélisation moléculaire se montre particulièrement utile. Elle a permis d'éliminer quelques structures diéniques moins probables et comparer les énergies des adduits de l'anhydride maléïque au cubébène. Non seulement que les structures d'adduits correspondant à l'approche exo ont pu être éliminées mais un choix entre les structures provenant des complexes endo a était possible. Les énergies pour tous les isomères possibles du produit dichloré ont aussi été calculées et confirment le caractère plus stable de l'isomère ayant les deux méthyles en position équatoriale.

Les résultats décrits dans cette thèse ont été publiés dans Canadian Journal of Chemistry 2007, **85**, pages 996-1005

Bien que les résultats semblent indiquer une route possible pour la formation d' $\alpha$ -cubébène à partir du germacrène-D, une route qui est déjà connue chez plusieurs plantes, nous avons voulu déterminer s'il était possible de prédire les structures des diènes obtenus après l'ouverture des cycles cyclopropaniques qui sont contenus à l'intérieur d'autres cycles. Pour faire ceci, la même réaction de Diels-Alder a été tentée sur des plus petites molécules modèles afin d'identifier des tendances possibles.

Pendant mon cursus d'étude de 2<sup>ième</sup> cycle à l'Université de Moncton j'ai amorcé une série de synthèses des dérivés contenant un ou deux résidus cyclopropaniques dans une position conjuguée avec des vinyles ou cyclopropanes. Le réarrangement de cette structure devrait en principe conduire à des diènes à six carbones appartenant à la famille de buta- penta- ou hexadiènes. Ces réarrangements ont été effectués d'une manière analogues à la série de cubébène c'est-à-dire en mode thermique ou assisté par micro-ondes. Afin de se doter d'une série de substances modèles plusieurs diènes à six carbones ont été soumis à l'addition de Diels et Alder à l'anhydride maléïque selon les deux modes mentionnés plus haut. Il est important de noter que la numérotation dans cette section suit celle de l'Annexe 2.

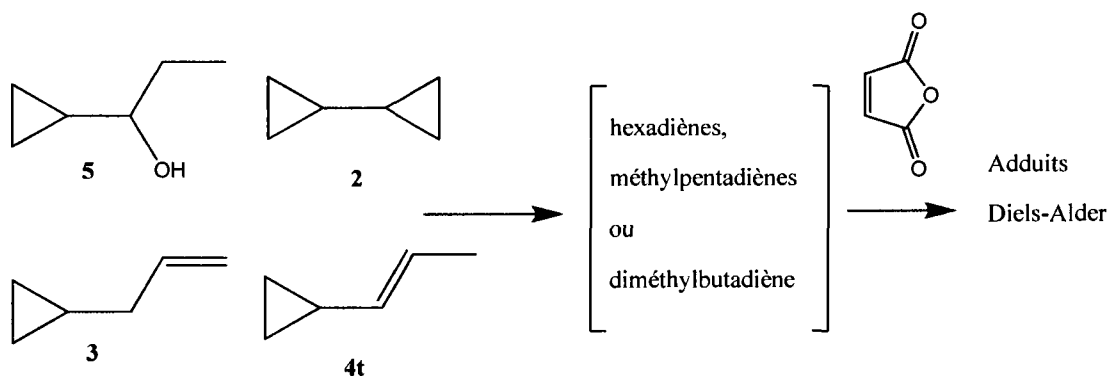


Schéma 10: Résumé du travail supplémentaire à cette thèse.

La complexité des synthèses de vinylcyclopropanes et les bicyclopropyles ainsi que l'identification des mélanges post-réactionnels complexes impliquant l'utilisation exhaustive des GC et LCMS à haute résolution ont considérablement allongés le temps pour compléter ce projet. C'est à partir de ce moment là qu'il a fallu impliquer d'autres chercheurs pour terminer cette étude. Cette situation pose un problème d'appartenance exclusive de ces résultats à cette thèse. Suite à ces contraintes la décision a été prise d'inclure un texte de publication contenant ces résultats en Annexe 2 mais son contenu ne fait pas formellement partie des résultats décrits dans cette thèse. Néanmoins, une série des schémas résume ici l'essentiel des résultats obtenus qui constituent une continuation du sujet de cette thèse.

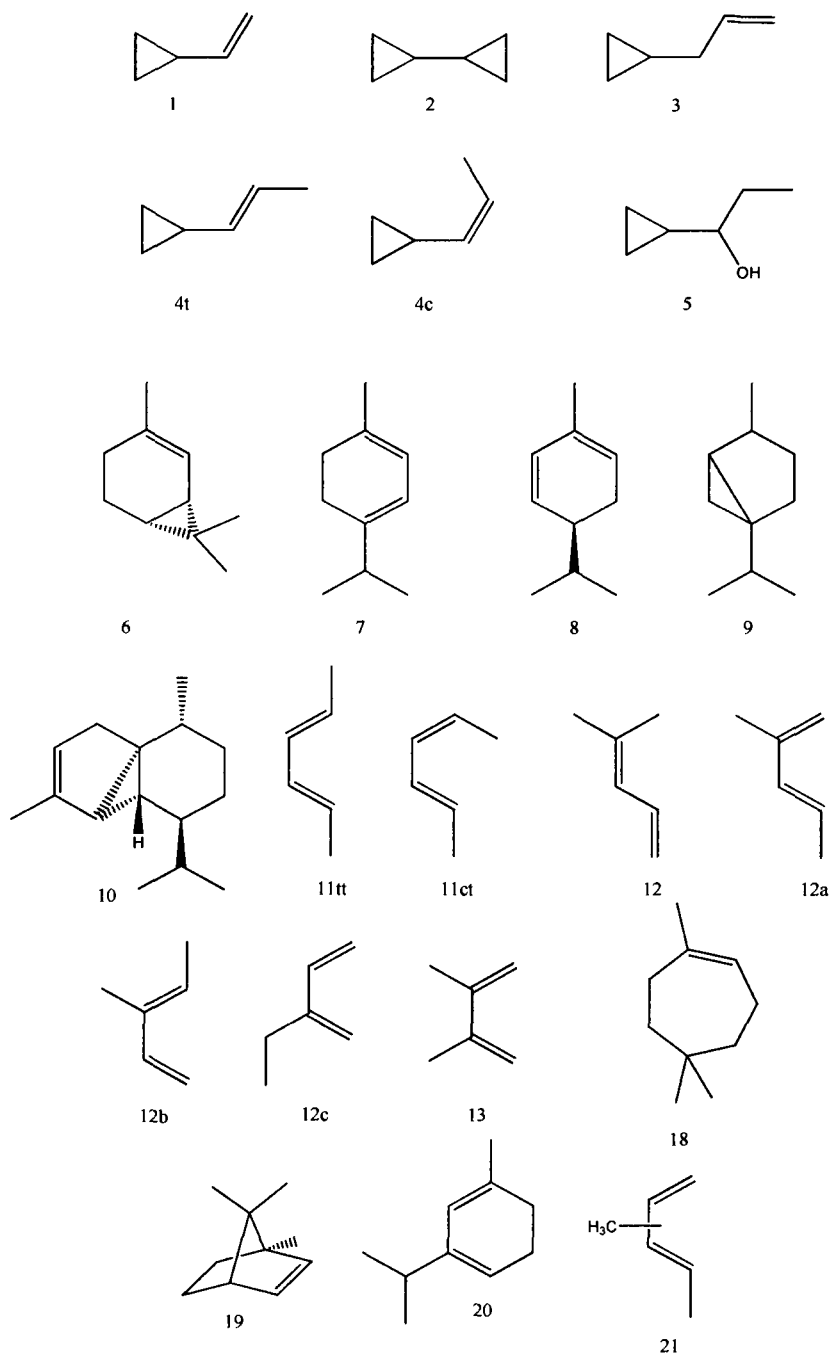


Schéma 11: Quelques produits de cette série.

Grâce à ce supplément de travail en l'identification de 84 mélanges complexes, une vue plus avancée des réarrangements des systèmes vinylcyclopropanes ou bicyclopropyles conjugués vers les diènes correspondant peut être formulée. Les réactions ont été effectuées sur quatre substrats conduisant aux diènes et trois terpénoïdes, en six conditions réactionnelles différentes

en deux modes (7x6x2), certaines réactions ont été répétées plusieurs fois à cause des difficultés, déjà discutées, de travailler avec des produits instables ou plutôt volatils.

L'identification rigoureuse des produits d'addition de buta- penta- et hexa-diènes a permis de connaître les structures de ces adduits grâce, d'abord, aux temps de rétention et surtout après la séparation et l'interprétation à des spectres RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) spécifiques. Les résultats les plus intéressants sont premièrement que la plupart des produits vinylcyclopropanes se réarrangent vers les hexadiènes (*trans-trans* ou *cis-trans*) qui sont par la suite captés par le diénophile. Il a été observé qu'il y a une forte prépondérance de ces adduits surtout dans les réactions thermiques pour former ces hexadiènes, sur les autres diènes suivis par les pentadiènes méthylés.

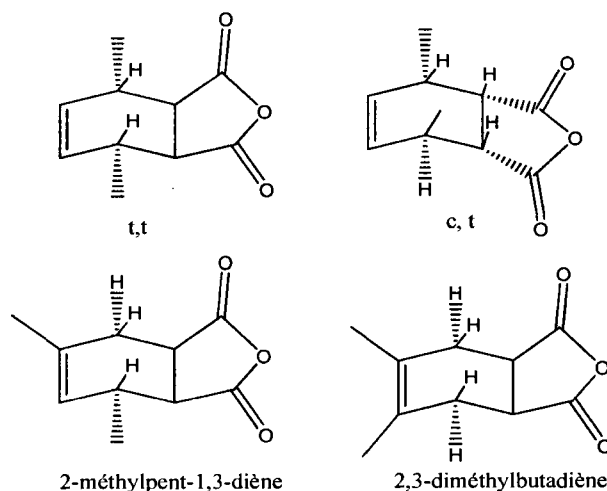


Schéma 12: Structures des adduits formés.

Le cas le plus intéressant, celui de bicyclopropyle, a montré également la présence non négligeable des adduits provenant de diméthyle butadiène. Il a été observé aussi que les réactions assistées par micro-ondes donnent des rendements plus élevés, donc plus de ce diène, que dans les réactions thermiques analogues.

Afin de compléter cette série la réaction de formation de vinylcyclopropane *in situ* a été tentée à partir du cyclopropyle carbinol. Cette réaction a montré également la prépondérance d'une série d'hexadiène, obtenus suite à ces deux réarrangements.

Afin de mieux encadrer le sujet, quelques terpènes possédant un cycle cyclopropanique et les liaisons doubles conjuguées ont été condensées avec l'anhydride maléique. L'identification précise des adduits et leur stéréochimie ont permis de conclure que le système vinylcyclopropyle suit les mêmes tendances que dans le cas de cubébène ou de la série décrite dans le paragraphe précédent. Il faut remarquer que le 2-carène, possède le cycle cyclopropanique en position

exocyclique ce qui complique quelque peu la comparaison directe des adduits aux deux diènes terpéniques modèles (Schéma 13).

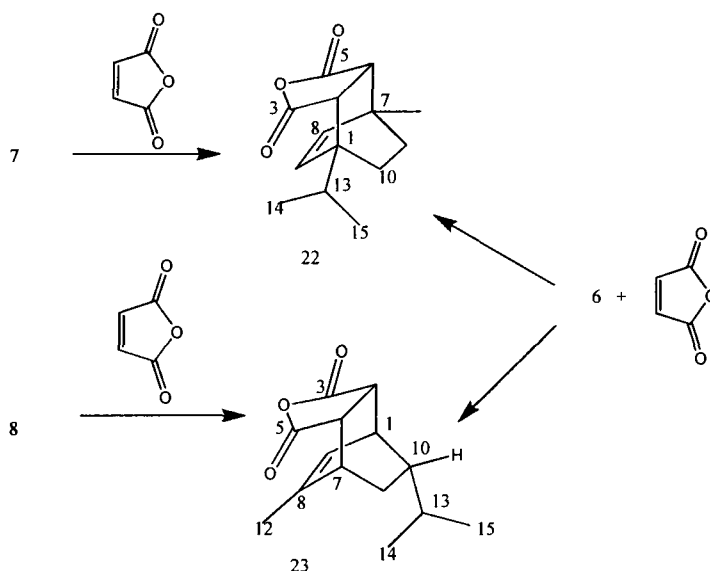


Schéma 13: Structures des adduits terpéniques.

Les résultats obtenus dans cette partie de travail confirment l'hypothèse avancée dans cette thèse sur les réarrangements facile des vinyles substitués et par la suite les bicyclopropanes vers les diènes. Cependant il est impossible de faire des prédictions de la géométrie des adduits finaux, selon le formalisme de Woodward et Hoffmann, principalement à cause de l'absence d'une réaction concertée.

En effet, la réaction passe distinctement par au moins deux étapes qui peuvent être gérées par les nombreux effets sigmatropiques, réarrangements allyliques ou même isomérisation vinylocyclopropane vers cyclopentène. À cause de son caractère multi-étape, un respect du formalisme Woodward-Hoffmann, si observé, sera donc purement accidentel. Néanmoins, les vinylocyclopropanes et les bicyclopropyles possèdent un caractère précurseur aux diènes. Il n'est pas impossible que les réactions analogues tentées d'une manière photochimique pourront enlever cette ambiguïté. Il faut également spécifier que le générateur de micro-ondes a été utilisé en mode chauffage sans focalisation ou contrôle de la puissance des micro-ondes, ce qui le rend plus proche des conditions thermiques d'addition. Malgré cette particularité, le clivage spécifique de bicyclopropyle a été observé en utilisant MAP.

Certes le résultat le plus intéressant est l'obtention des adduits aux méthylpentadiènes et diméthylebutadiène. L'obtention de ces adduits signifie que, par exemple, le bicyclopropane sous l'effet de la température ou des micro-ondes subit d'abord le clivage spécifique autre que généralement observé, celui qui mène aux hexadiènes. Ces résultats sont résumés dans une série des schémas et figures dans l'annexe 2 (voir aussi le schéma ci-haut).



Les résultats de cette partie de travail font l'objet d'un article soumis actuellement en arbitrage dans *Mex. J. Chem.* que nous avons ajouté à cette thèse en tant qu'annexe 2.

Quant à des perspectives d'utilisation de ces précurseurs de diènes dans la réaction de Diels-Alder, il est donc prématuré d'accorder trop d'importance aux diènes issus de ces précurseurs. Il est cependant alléchant de considérer le caractère régiosélectif d'une telle addition pour justifier l'utilisation éventuelle des dérivés cyclopropaniques. Il va de soit que la synthèse des bicyclopropyles substitués pose des problèmes de préparations. Les substrats simples décrits dans cette conclusion et en annexe 2 de la thèse, sont plutôt volatils et instables. Les rendements ne sont pas élevés et leurs réarrangements spontanés sont faciles.

Il faut cependant avoir en vue l'abondance relativement grande des cyclopropanes dans les substances naturelles terpéniques ou stéroïdiques qui peuvent faire de cette famille des cibles intéressantes de réactions d'addition régio- et stéréosélectives. Il est possible de continuer une réflexion sur ce sujet en ciblant d'une manière plus spécifique des stéroïdes avec les cycles cyclopropanoïques en particulier, ou d'autres terpènes, en tant que prochains précurseurs de ces diènes.

## **Annexe 1**

# On the origin of some cubebene derivatives — Diels–Alder adducts and the diene structures of solidago compounds

Christopher K. Jankowski, André Pelletier, Eduardo Diaz T.,  
Jacqueline M.R. Belanger, Jocelyn J.R. Paré, Andre Aumelas,  
Thierry Besson, Maria de Fatima Pereira, and Laurent Mauclair

**Abstract:** Two reactions, HCl addition and the thermal and (or) microwave assisted Diels–Alder condensation, were performed on  $\alpha$ -cubebene (**1**), a vinylcyclopropane-containing tricyclic sesquiterpene. The diene structures originating from these reactions and from subsequent rearrangements of **1** were identified. The stereochemistry of the resulting adducts was established using mostly 2D high-resolution NMR.

**Key words:** cubebene, tricyclic terpenes from *Solidago Canadensis* L., Diels–Alder microwave condensation on vinylcyclopropane system.

**Résumé :** Le  $\alpha$ -cubébène (**1**), un sesquiterpène qui contient une unité vinylcyclopropane, a été soumis à une réaction d'addition de HCl et une de condensation de Diels–Alder thermique à l'aide de microondes. On a identifié les structures diéniques qui trouvent leur origine dans ces réactions et dans les réarrangements subséquents du composé **1**. On a déterminé la stéréochimie des adduits qui en résultent en se basant principalement sur la RMN bidimensionnelle à haute résolution.

**Mots-clés :** cubébène, terpènes tricycliques provenant de *Solidago Canadensis* L., condensation de Diels–Alder à l'aide de microondes sur un système vinylcyclopropane.

[Traduit par la Rédaction]

## Introduction

Cyclopropane-containing terpenes are present in many botanical extracts (**1**). The complex relation between the biological origin of this strained cyclopropane system and its

facile rearrangement in vitro complicates the exact structural identification. The cyclopropane system is even more susceptible to rearrangement when in proximity to a double bond, as this often induces diene character (**2**). If the interactive method of extraction, such as microwave-assisted extraction, is used, the likelihood of such reactions increases yet again (**3**).

We were interested in elaborating our hypotheses on the possible origin of  $\alpha$ -cubebene (**1**), a popular vinylcyclopropane-containing tricyclic sesquiterpene present in several plant extracts (in particular, *Solidago Canadensis* L) (**4**). In previous papers, we have already reported on its microwave-induced rearrangement (**3**).

Our current hypothesis should take into account the predominantly photochemical (hv) mode of these transformations on the plant level, the symmetry-allowed processes relating various diene structures, and their stereochemistry.

For such a system one can consider various possibilities, including a Cope rearrangement (**5**), a relatively easy vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement (**5**), and exo–endo double bond isomerization. Finally, the entire system manifests several possible sigmatropic shifts with and without respect to Woodward–Hoffmann formalism because of uncertainty as to the concerted character of these transformations (**7**). The following hypothesis towards a possible retro-synthesis of **1** can then be elaborated as per Scheme 1.

Scheme 1 suggests that germacrene D (**4**) can be a precursor of tricyclic unsaturated sesquiterpenes such as cubebenes **2**, **5**, etc. It is worth noting that **4** is a naturally abundant

Received 20 June 2007. Accepted 22 August 2007. Published on the NRC Research Press Web site at canjchem.nrc.ca on 17 October 2007.

Dedicated to the memory of Professor Wilfried A. König.

**C.K. Jankowski,<sup>1,3</sup> A. Pelletier, and A. Aumelas.<sup>2</sup>**

Département de chimie et biochimie, Université de Moncton, Moncton, NB E1A 3E9, Canada.

**E. Diaz T.** Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04150 México, DF, México.

**J.M.R. Belanger, and J.J.R. Paré.** Environment Canada, ETC, MAP Division, River Road, Ottawa, ON K1A 0H3, Canada.

**T. Besson, and M. de Fatima Pereira.** Laboratoire de biotechnologies et chimie bioorganique, FRE CNRS 2766, Université de La Rochelle, 17042 La Rochelle, France.

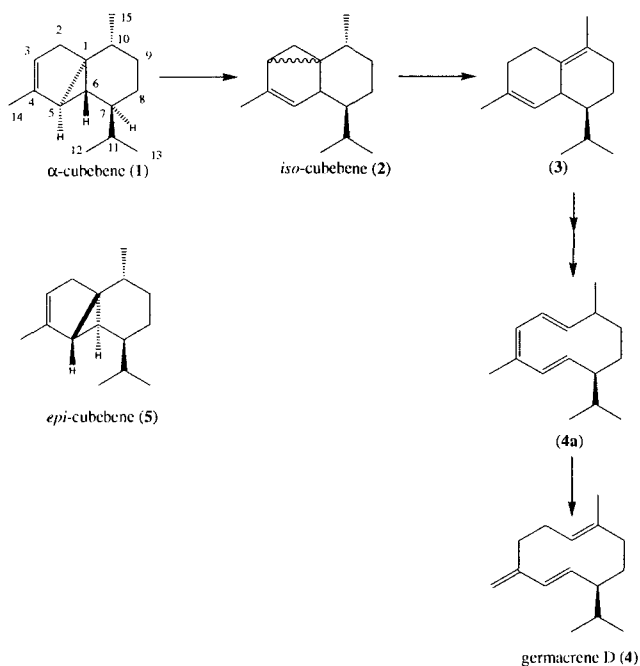
**L. Mauclair.** CE de Saclay, DRECAM, SCM, bat 125, CE de Saclay, bp 2, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

<sup>1</sup>Corresponding author (e-mail: jankowc@umoncton.ca).

<sup>2</sup>Present address: CBS, INSERM, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier 2, 28 rue des Novacelles, 33 Montpellier, France.

<sup>3</sup>Secondary address: CE de Saclay, DRECAM, SCM, bat 125, CE de Saclay, bp 2, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

**Scheme 1.** Possible retro synthetic pathway for the biogenesis of  $\alpha$ -cubebene **1**.

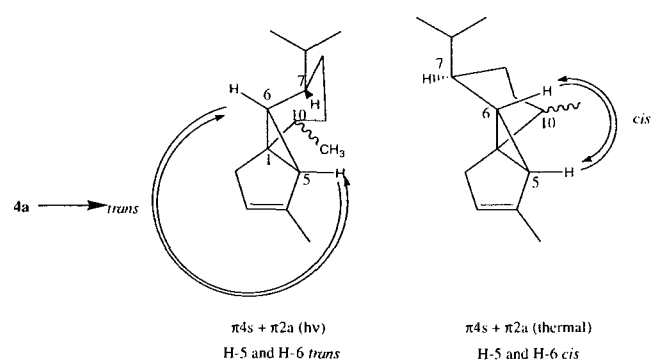


monocyclic sesquiterpene triene, and that like **1**, it has four unsaturations (cycle and three double bonds). It is often present together with natural  $\alpha$ -cubebene (**1**) and *epi*- $\alpha$ -cubebene (**5**) as a potential precursor to both. As a part of this transformation it is assumed that **4** enters the isomerization of the double bond from *exo* to *endo* position, followed by the shift of the remaining double bond to a more stable conjugated position. One can assume that the rearrangement will then be reduced to a hexatriene-bicyclo[3.1.0]hexene transformation. The bio-originated product will have a geometry conforming to the photochemical pathways of  $\pi 4s + \pi 2a$  (Scheme 2) (**7**, **8**) (or of its optical isomer, or both).

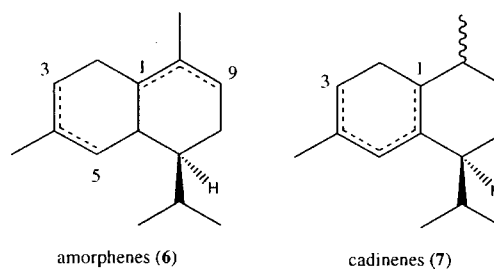
According to Scheme 2, the stereochemistry at the C-10 center is lost because of the non-regioselective H-shift at this carbon. The only remaining stereocenter, C-7 involved, has its isopropyl group  $\beta$ -oriented and is thus a valuable reference point to follow the stereochemistry of these compounds. The value of this hypothesis is reinforced by König transformation (**9**, **10**) of the germacrene D (**4**) into the series of amorphanes (**6**) and closely related cadinenes (**7**) (Scheme 3).

To have the cubebene geometry conform to Scheme 3, H-5 and H-6 should be *trans* (this is true for both cubebenes and *epi*-cubebenes); as well, H-7 must be *trans* to H-6 to maintain the voluminous isopropyl group in the equatorial position (Scheme 4). The concerted character of such a photocyclisation, which was suggested by Padwa et al. (**11**), was subsequently challenged by Seeley (**12**). If this second hypothesis is retained, steric hindrance should be a driving force of the stereochemistry final product. The isopropyl group should remain in the equatorial position, and the C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub> bond should be formed through a less hindered pathway.

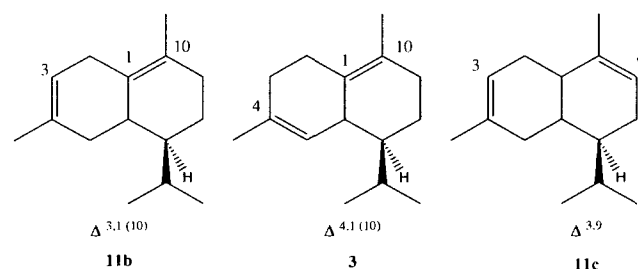
**Scheme 2.** Differences between thermal or photochemical ring closure leading to **1**.



**Scheme 3.** Skeleton structures of the amorphanes **6** and cadinenes **7** families.



**Scheme 4.** The dienes possibly coming from the cyclopropane ring opening of  $\alpha$ -cubebene **1** and capable of forming the dichlorinated product **13**.



In such a manner, the hypothesis of formation of cubebene from germacrene D (**4**) via the photochemical pathway in plant could be advanced. Many uncertain points remain open. For example, the second vinylcyclopropane *iso*-cubebene **2** structure could undergo rearrangements leading to more strained structures prior to allowing the formation of either of the two cubebenes by thermal (**13**) or microwave-assisted conditions (**14**). Many of the compounds presented in Schemes 1–3 displayed the diene structures. It seems necessary then to show that the dienes are effectively present in these pathways. The best way to confirm this point is to perform two reactions: (i) in particular the Diels–Alder addition, enabling the trapping of the diene isomeric structure and the addition of HCl to the double bond and (ii) following the opening of the cyclopropane toward olefin, the second addition of HCl (with or without its previous rearrangement because of the carbocation formation).

## Results and discussion

### Diels–Alder reaction on $\alpha$ -cubebene (1)

As a first step of this study, we performed molecular modelling of many of the dienes discussed here (Scheme 5). The dienes were limited here to those able to produce the homoannular *s-cis*-1,3-diene conformation from the cubebene structure. It is also observed that the cubebenes with the cyclopropane in the C1–C3 position are less stable than those having the cyclopropane in the C1–C5 position. A similar conclusion could be drawn for the monocyclic trienes presented in Scheme 1: the starting triene structure can undergo either the 1,5 sigmatropic shift or the less favoured 1,3 shift; however, germacrene D (4) remains among the most stable triene substrates. The most interesting six diene structures **8a–8f** were those that originated from the cyclopropane-bearing ring of **1** but were also 1,3-homoannular dienes with their natural *s-cis* conformation. Incidentally, the molecular modelling of these six diene structures shows that the diene, cadinene-3,5-diene (**8b**), is the most stable of this group of six homoannular dienes.

We chose maleic anhydride as a dienophile because of its proven dienophile character, its solubility, and its easy focalisation under microwave heating. Two different modes of Diels–Alder reaction were performed: thermal and microwave-assisted (MAP and in vessel) (14), and the reactions were monitored using GC-MS, GC, and TLC.

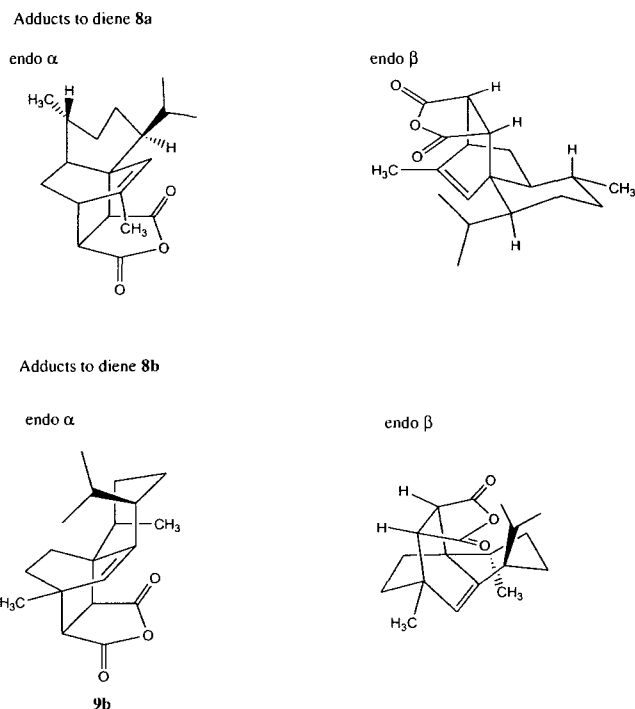
GC-MS revealed the presence of the Diels–Alder adduct at  $m/z$  302, which was obtained by heating substrates at a 1:1 molar ratio in toluene, for variable amounts of time, or by microwave. The yield was optimized at 12% in the thermal reaction; it was up to 23% with microwave heating but only 15% using MAP method (15).

The careful chromatographic isolation of this adduct enabled us to further identify its structure as being **9**, essentially from the 2D NMR evidence. The final adduct structure relative configuration at asymmetric carbons, discussed as being a result of two diastereo differentiating approaches (endo, exo) from two possible sides of the molecule of cubebene **1**, was established from the NOESY experiments performed (Fig. 1). The problem of the structure of the starting diene was again examined at this point.

All six isomeric diene structures **8a–8f** (Scheme 5) are *s-cis* homoannular dienes. The most distinctive spectral characteristic of the adducts obtained from these dienes was predicted to be the number of vinylic proton signals and the methyl-15 being attached to  $sp^2$  or to  $sp^3$  carbon C-4. The presence of the signal at 5.73 ppm (doublet 2Hz) for one proton in its 500 MHz spectrum eliminates two of these structures from consideration; the methyl-15 singlet signal was then observed and identified as being attached to the  $sp^3$  quaternary carbon at 1.286 ppm. The isopropyl signal displayed the large non-equivalence of its two methyls (0.90 and 0.75 ppm doublets), indicating the steric hindrance in this crowded structure (16).

These results lead to the conclusion that the adduct structure fitted best the structure of diene **8b** (Scheme 6). Further analyses were then performed, taking into consideration four structures — two possibilities of approaches (resulting in Diels–Alder adducts endo or exo) of the dienophile to diene **8b** — from the alpha or beta side of **1**, with the isopropyl

**Scheme 5.** Structures of the four most likely adducts, as supported by preliminary results.

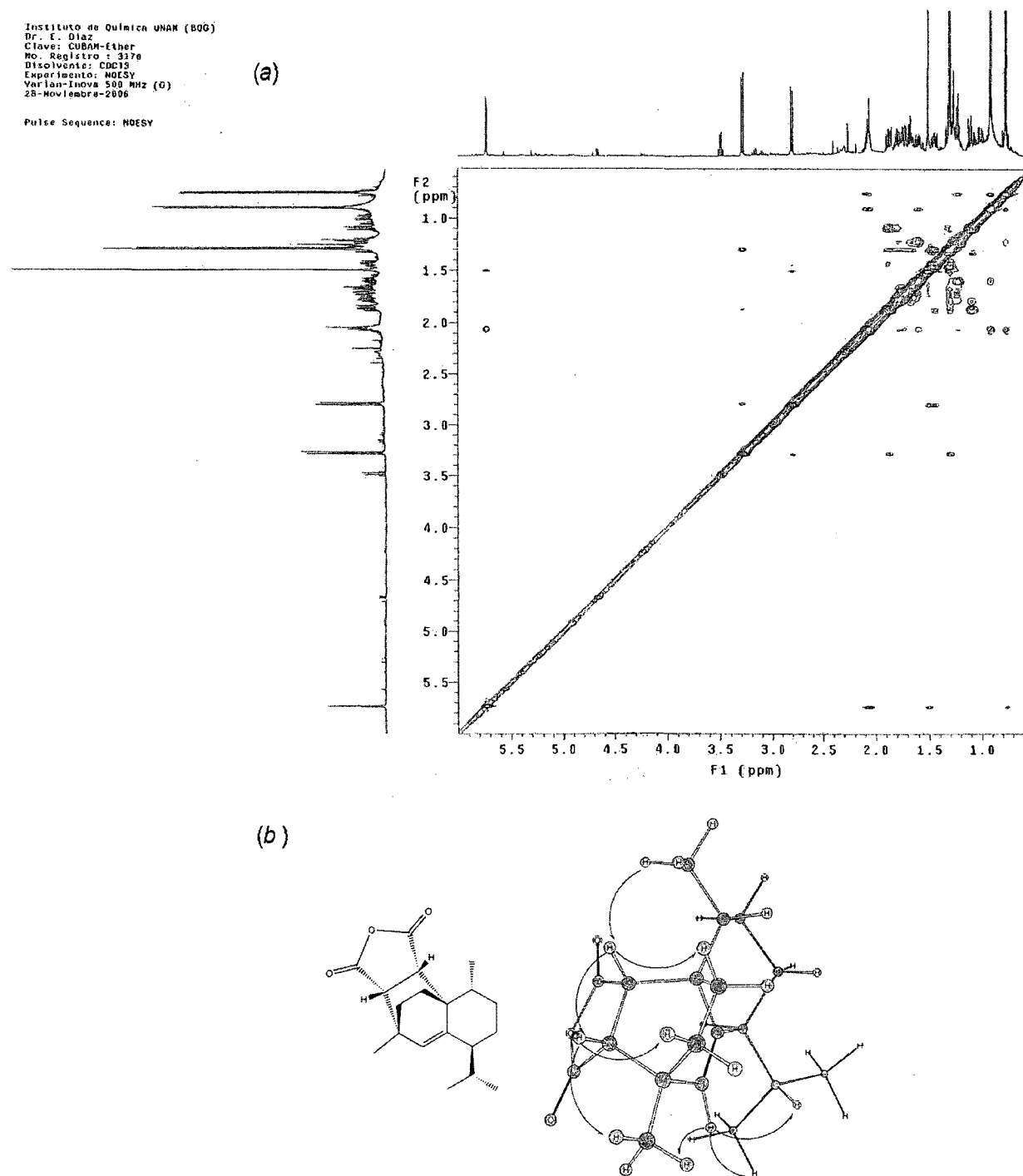


beta orientation in this natural product serving as a reference to the identification of these sides of the molecule.

Molecular modelling indicates that the endo adducts obtained from  $\alpha$  (opposite to the isopropyl side of **1**) are more stable than their corresponding exo adducts. The approach from the same side of the isopropyl ( $\beta$ ) but according to the endo preference also gives a relatively stable adduct isomer (Scheme 4). The calculated energies of four isomeric structures resulting from the diene **8b** (endo or exo complexes) indicated that for diene **8b**, the adduct endo alpha displayed 55.77 kcal/mol (1 cal = 4.184 J), compared with the second endo beta of 56.53 kcal/mol and to two exo resulting complexes at  $\alpha$  61.29 kcal/mol and  $\beta$  at 58.28 kcal/mol. This difference is also an indication that the presence of a bulky isopropyl group played a direct role in this addition. The reciprocal trans orientation of methyl C-14 and the isopropyl groups should be maintained in this adduct structure and the endo- $\alpha$  adduct will, however, have both substituents in equatorial positions. The same analysis was performed for the diene **8a**, which does not lead to the obtained adduct **9**.

To complete the analysis, high-resolution 2D proton NMR experiments were performed. The NOE experiments enabled us to distinguish between these adducts, in particular between endo- $\alpha$  and endo- $\beta$ , by evaluating the distance between the maleic methine protons and  $CH_3$ -4, for example, as well as the vinyl proton and three methyls (C-14 and two from the isopropyl group). The complete analysis of H-1 and C-13 is summarized in Table 1. The key element to support the proposed structure was the clean AB pattern for both methines belonging to the maleic anhydride moiety of adduct. The signals at 3.25 and 2.77 ppm (d,  $J$  = 9 Hz) show the lack of any additional couplings, which eliminated struc-

**Fig. 1.** NMR of adduct **9b** NOESY. (a) Upper run: 500 MHz  $^1\text{H}$  spectrum. Lower run: NOESY within 0–6 ppm range. (b) Scheme of NOE interactions.

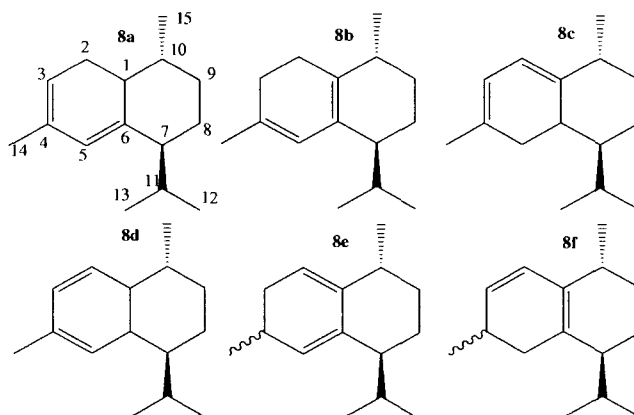


tures of adducts originating from dienes **a**, **d**, **e**, and **f**. The one vinylic proton at 5.73 ppm ( $d$ ,  $J = 2$  Hz) finally eliminates the structure of adduct arising from diene **8c**. (Fig. 1)

It is worth noting that the cubebene **1** vinylcyclopropane system should undergo a 1,3-sigmatropic shift to form diene **8a** instead of the usually more favoured 1,5-sigmatropic shift

that would form diene **8b**. Conversely, assuming that the  $\alpha$ -cubebene **1** is first isomerized via the vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement pathway (Scheme 5) to the isomeric cubebene **2** also with the vinylcyclopropane to form the 1,4-diene **8b**, it should undergo 1,3-sigmatropic migration but also a more complex two-step H-migration to

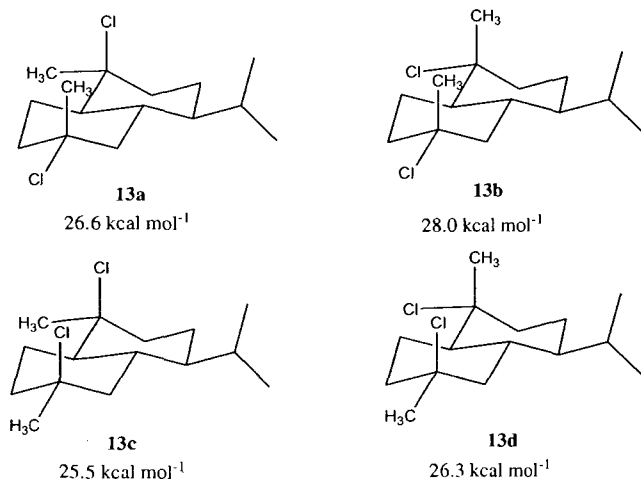
**Table 1.** Some of the possible dienes resulting from the opening of the cyclopropane and its subsequent rearrangement. These particular dienes are capable of forming Diels–Alder adducts. The table shows energies computed from Hyperchem™ and general information pertinent to each structure that will help identify the adduct formed (1 cal = 4.184 J).



Diene	Position of the double bond	Hybridization of C-15 following adduct formation	Number of vinyl protons in adduct	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>
<b>8a</b>	3,5	sp <sup>2</sup>	1	4.23 (H-1, $\beta$ ), 2.66 (H-1, $\alpha$ )
<b>8b</b>	1,4	sp <sup>3</sup>	1	0.00
<b>8c</b>	1,3	sp <sup>3</sup>	2	7.11
<b>8d</b>	2,4	sp <sup>2</sup>	1	7.09 (cis), 6.59 (trans)
<b>8e</b>	1,5	sp <sup>3</sup>	0	2.23 (CH <sub>3</sub> -4, $\beta$ ), -1.49 (CH <sub>3</sub> -4, $\alpha$ )
<b>8f</b>	2,6	sp <sup>3</sup>	1	0.72 (CH <sub>3</sub> -4, $\beta$ ), 0.3 (CH <sub>3</sub> -4, $\alpha$ )

<sup>a</sup>Referred to the most stable diene structure **8b**.

**Scheme 6.** The four stereoisomers of the dihydrochlorinated products **13** and their energies. (1 cal = 4.184 J).



finally achieve the 3,5-diene. Incidentally, the cubebenes **1** and **5** have been found to be more stable than the *iso*-cubebene (**2**) by up to 5 kcal mol<sup>-1</sup>.

The syntheses of the identical adduct by both thermal and microwave-assisted methods were observed. The difference between endo- $\beta$  and endo- $\alpha$  approaches to the 1,4-diene (**8b**) is the presence of the bulky isopropyl group, which cannot share space with the relatively large maleic anhydride bridge. The  $\beta$  equatorial orientation of this isopropyl is also an important internal reference point to the identification of

the stereochemistry of the entire adduct (absolute configuration **7S**, **10R**). The isopropyl-bearing ring of the diene remains, then, the stereo template to follow the regio and stereo specificity of the addition. The final stereochemistry of the adduct **9** can then be proposed as in Scheme 5 and Fig. 1, leading to the structure obtained in agreement to the diene behaviour, following the predictions of both Hirsch (7) and Padwa et al. (11), as far as absolute configuration is concerned. The appealing attempt of the separation of diene **8b** as a result of cubebene **1** rearrangement through heating or MAP modes, as in König's case (9, 10), was unsuccessful, and led instead to a mixture of olefinic compounds. It seems, then, that the maleic anhydride dienophile can be considered as an efficient and specific quencher of this diene among some other dienes.

#### HCl addition to cubebene (**1**)

The second attempted reaction was the addition of HCl in methanol solution of  $\alpha$ -cubebene (**1**) at 0–5 °C. This was expected to produce the additional evidence for the diene structure discussed in the previous sections through, first, the Markovnikov addition to the 3,4-double bond of the  $\alpha$ -cubebene (**1**) followed by an acid-catalyzed rearrangement of its cyclopropane moiety, rearranged through the carbocation pathway (these two reactions could take place in the opposite order). If the elucidation of the addition outcome in the first step is easy, the cyclopropane rearrangement is difficult to predict, especially for the terpenes. The bicyclo[3,1,0]hexene frame could undergo many types of rearrangement under acidic conditions, leading also to the opening of cyclopropane and the formation of dienes. The

presence of several potential tertiary carbocations bears witness to this difficulty.

When cubebene (**1**) was treated with a dry HCl saturated methanol solution at 0–5 °C, the major product (25% of yield) displayed the addition of two HCl molecules, as indicated by mass spectrometry. Unambiguous identification of the adduct stereochemistry is, therefore, the best proof of diene structure for **3**.

In the abundant literature on the subject of diene sesquiterpenes, some structures are of particular interest: those of dienes **11**, **9**, **10**, and **12**, the last one characterized by König et al. (9, 10). These dienes, however, were isolated from two completely different *Solidago* species; although in terpene chemistry the isomerization and rearrangement of the skeleton is relatively frequent, this does not lead to well-defined diene adducts. Diels–Alder reactions on these dienes were not attempted by König, but in 1998 he attempted to isomerize the diene with pTsOH and obtained another stable isomer. Incidentally, four structures with the best fit for the HCl addition product are described in the next section of this paper.

König's heating of this diene revealed an easy shift of the double bond of the structure, with three other dienes being obtained through this isomerization. The production of the Diels–Alder adduct in the case of  $\alpha$ -cubebene (**1**) used in this study is thus a chemically formal proof of trapping of the double bond in the 1,3-conjugated *s-cis* homoannular position; however, this diene is isomeric to the one described by König (9, 10).

The NMR spectra (1D and 2D) of the dihydrochloro-cubebene adduct product showed that the adduct should have two *trans*-fused rings and that both methyls (C-14 and C-15) are equatorial (meaning that both chlorine atoms were axial, thus confirming the Markovnikov rules). It is generally accepted that in methyl derivatives of cyclohexane, as well as in a terpene field, the equatorial methyl-13 signal displays a chemical shift at 35–37 ppm, at ca. 10 ppm lower field than the axial one (20–23 ppm). The chemical shift in the 1D  $C^{13}$  NMR spectrum of compound **13c** shows two methyl signals, identified with help of DEPT experiments as being methyl-5 at 37.8 ppm and methyl-10 at 34.9 ppm. Because of the chemical shift, we can conclude that both methyls are in equatorial positions (17, 18). The 600 MHz spectra (Table 2) and Fig. 2) enabled us to establish the structure of the dichloro derivative as being **13c**, with two chlorine atoms placed on carbons 10 and 4, respectively. Further study of the dihydrochloro adducts **13** was performed with help of molecular modelling of eight possible structures for these dichloro adducts: four in *trans*-fused and four in *cis*-fused decalins. The most stable structures in the two series were those with the quaternary carbons bearing Cl and  $CH_3$  groups (C-4 and C-10) and where both methyls were equatorial **13c**. It is necessary to point out that the presence of the  $CH_3$  and Cl on the same carbon will always lead to one axial substituent contributing to the creation of two gauche interactions (19). When we consider the addition of the first HCl to the molecule under the two-step addition scheme, the original  $\alpha$ -cubebene (**1**) double bond position responds well to the dichloro derivative structure. Under the same hypothesis, the second double bond can originate in either of two essentially similar structures: with the double bond in the

**Table 2.** NMR data for adduct **9b** ( $CDCl_3$ )  $^1H$  and  $^{13}C$ .

C No.	$\delta C$	$\delta H$
1	36.5q	—
2	34.0	1.86(ax), 1.09(eq)
3	34.6	1.44(eq), 1.31(ax)
4	29.7q	—
5	128.78	5.73 (d, $J = 2.0$ Hz)
6	147.0q	—
7	45.0	2.06
8	22.3	1.22(eq), 1.58(ax)
9	29.0	1.66(eq), 1.69(ax)
10	38.2	1.82
11	28.0	2.05
12	20.8	0.90
	(a)	
13	17.0	0.75
14	16.9	1.30
15	22.85	1.50
Maleic anhydride moiety		
1a	47.0	3.78 (d, $J = 9$ Hz)
4a	50.9	2.79 (d, $J = 9$ Hz)
Cl <sub>a</sub> -CO	172.18	
C <sub>4a</sub> -CO	171.7	

Note: ax = axial, eq = equatorial, q = non-protonated carbon, d = doublet.

1,10/1,14 position or in position 9,10/1,14 where it is unrelated to the cyclopropane moiety.

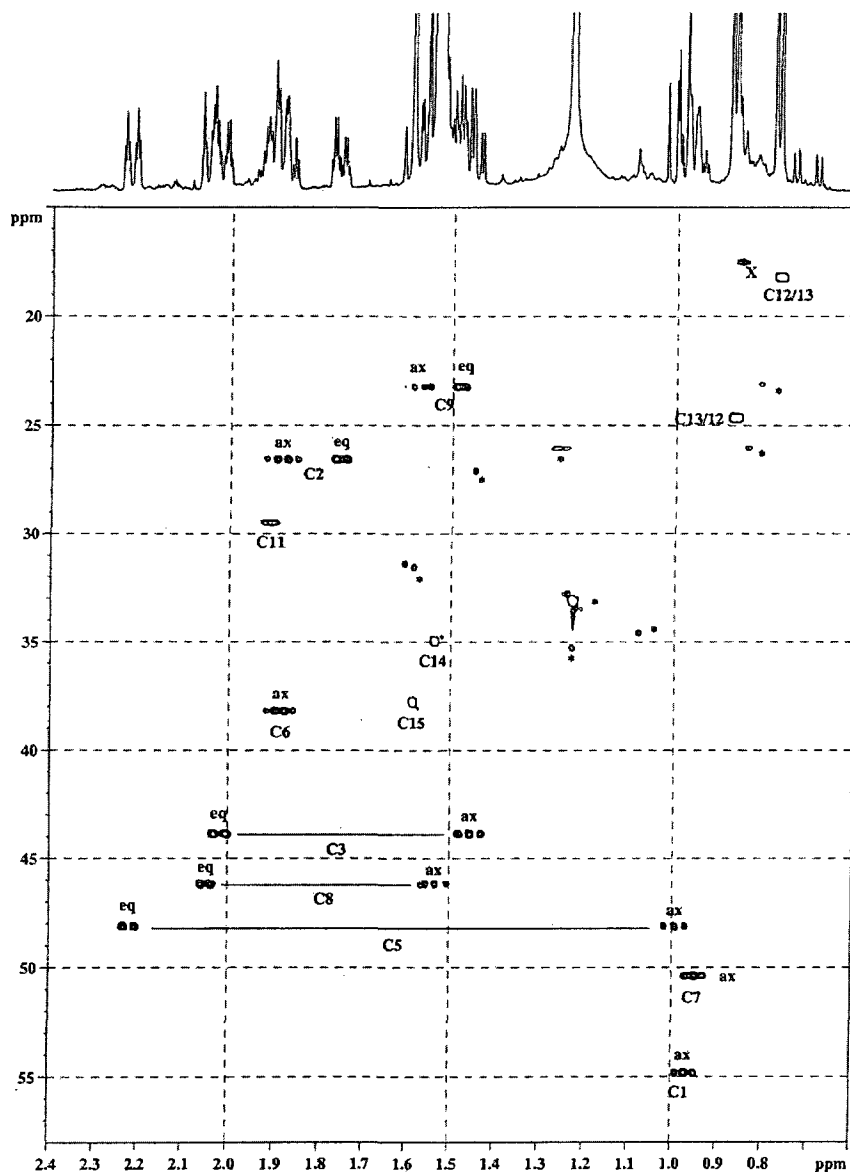
A second hypothesis of formation of the dichloro derivative could also be advanced. The acid catalysis of the cubebene **1** leads to diene **3**, already observed by König et al. (9, 10), which undergo double Markovnikov addition of HCl. Note that this second one-step route leads to the addition of protons from HCl to the carbons C-5 and C-1, instead of to C-3 and C-1 as in the first route. To clarify this point, deuteration with dry DCl in deuterated methanol was attempted. The reaction enabled us to establish the position of deuteration at C-1, C-9, C-3, and C-5. There are then four endocyclic unconjugated dienes with double bonds at -4,9 (**9**), -10,4 (**3**), -3,1, and -3,9, which can produce the Markovnikov's dihydrochloro adduct corresponding to the one identified in this work. The presence of exocyclic double bond dienes was turned down because of the absence of exocyclic methylene signals in the NMR proton spectra of this series. The fact that many amorphenes were identified in some extracts can be asserted by the deuteration (9, 20).

Because of the identification of reduced intensity of proton chemical shifts corresponding to the H-3, H-5, and H-9 in HSQC experiments on the DCl adduct, we concluded that the diene structures were one or many of the followings **3**, **11a–11c**.

## Conclusion

The Diels–Alder adduct stereochemistry identification is an interesting attempt to show the corresponding isomeric diene presence within the very complex scheme for cubebene isomerization. The diene structure is then deduced from the adduct structural features. The stereochemistry of this adduct was established in a satisfactory manner con-



Fig. 2. NMR of dichloro derivative **13c** HSQC (600 MHz).

forming to the cycloaddition rules: the dienophile comes from the less hindered side of the diene to form the adduct. These results are reinforced by the molecular modelling calculations.

It is then assumed that the hydrochlorination of **1** proceeded via the formation of the protonated species, which is rearranged to the more stable of two possible carbocations leading to the Markovnikov addition as a final result.

Unfortunately, there are at least four possible diene structures that fit the HCl addition to the double bond: both vinylic carbons have the same substitution level but not the same access to the double bond for the bulky  $\text{Cl}^-$  ion.

More interestingly, to give such a dichloro adduct, the diene should have its double bond placed in, for example, -3,4 and -1,10 positions. This means that no single one of these dienes is able to produce the Diels–Alder addition described in this study. König's heating experiments revealed

an easy shift of the double bond of the diene structure. The production of the Diels–Alder adduct in the case of  $\alpha$ -cubebene (**1**) used in this study is thus a chemically formal proof of the quenching of the double bond in the 1,3-conjugated *s-cis* homo annular position; however, this diene is isomeric to the one described by König (9, 10).

The isomerization of the vinylcyclopropane to cyclopentene and the shift of the original double bond of cubebene both took place. In such a manner, the easy epimerisation of cubebene under microwave conditions is justified.

Once the dienes have been obtained, they can be further rearranged into those that are Diels–Alder precursors. In this respect, this diene is more stable since it is homonuclear and 1,3-conjugated and has natural *s-cis* conformation. For this purpose, the formal identification of the Diels–Alder adduct with maleic anhydride is very symptomatic. Both reactions,

**Table 3.** NMR data for dichloro derivative **13c** (CDCl<sub>3</sub>) H-1 and C-13.

C No.	$\delta$ C	$\delta$ H
1	55.0	0.97(ax)
2	26.5	1.74(eq), 1.87(ax)
3	43.6	1.44(ax), 2.03(eq)
4	74.8(q)	—
5	48.1	0.99(ax), 2.23(eq)
6	38.2	1.87(ax)
7	50.3	0.945(ax)
8	46.2	1.53(eq), 2.06(ax)
9	23.2	1.49(eq), 1.575(ax)
10	78.0(q)	—
11	29.5	1.92
Methyls		
12	18.7	0.76 <sup>a</sup>
13	24.8	0.88 <sup>a</sup>
14	34.9	1.53
15	37.8	1.58(s)

Note: q = non-protonated carbon, s = singlet, ax = axial, eq = equatorial.

<sup>a</sup>Assignment can be inverted.

Diels–Alder and the addition of HCl, proceeded by several stepwise mechanisms. In such a manner, the respecting or not of the Woodward–Hoffmann formalism for the Diels–Alder adduct stereochemistry should then be considered as accidental.

Incidentally, the structure of the dihydrochloro adduct **13c** (Tables 3 and 4) is different than those described by, for example Burk (21) and Piers (22); as well, it has a different isopropyl orientation. X-ray analysis of the equivalent dihydrohalo structures also displays such a differently oriented isopropyl (23).

It is thus concluded that the cubebenes **1** and **3** with their original cyclopropyl–vinyl system can isomerize to many dienes: to 1,3- conjugated or to several deconjugated ones. The first is able to produce the Diels–Alder adduct and the second system produces the addition of two HCl.

When considering the -1,2 and -1,10 double bond containing intermediates, it is also possible to assume that their spontaneous reaction should go in the direction of the cubenol, leaving the hydroxyl group on the angular C-1 position (**3**) as observed in our previous paper when reacting **1** with methanol/HCl (3, 24).

The results of this deuterium labelling should be interpreted cautiously because of the sigmatropic shifts possible in this system and because of, as usual, the partial and relatively low yield of this reaction.

## Experimental

### General

All chemicals, solvents, chromatographic materials, and deuterated solvents were purchased from Sigma-Aldrich Chemicals (USA). The cubebene sample was obtained from *Solidago Canadensis* L as described in ref. 3 and the pure samples of compound **1** were also purchased from Sigma-Aldrich Chemicals.

**Table 4.** NMR of partial deuteration experiment in **13c** synthesis.

Double bond position	D position in <sup>1</sup> H NMR	Proton suppression
-4,9 <b>11a</b>	d5, d9	0.99(H-5ax), 1.575(H-9ax)
-10,4 <b>3</b>	d1, d5	0.97(H-1), 0.99(H-5ax)
-3,10 <b>11b</b>	d1, d3	0.97(H-1), 1.44(H-3ax)
-3,9 <b>11c</b>	d3, d9	1.44(H-3ax), 1.575(H-9ax)

### NMR spectroscopy

NMR 1D experiments were performed using a Varian Inova spectrometer at 500 MHz for proton and 125 MHz for carbon-13 and a Bruker AMX at 600 MHz for proton and 125 MHz for carbon-13, respectively. In all cases the samples recorded at 295 K were prepared in CDCl<sub>3</sub> (dimethylsulfoxide-*d*<sub>6</sub>) ca. 10% solution at 25 °C; chemical shifts were referred to the TMS or referenced to a residual signal of chloroform at 7.24 ppm. Selected 2D experiments were run using a standard Varian package of Inova programs for COSY and NOESY. For HSQC experiments, the Inova program for short range coupling (less than 140 Hz for 1J Hz) was used. The long range proton–carbon experiments (HMBC) were recorded with a Varian Inova pulse program, optimized for long range couplings (3J C, H 9.0 Hz). A DQF-COSY spectrum (25) was collected on a 800 × 1024 data matrix and the TOCSY spectrum was collected with a mixing time of 80 ms (26). In all experiments the carrier frequency was set at the centre of the spectrum. The (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) HSQC (27) experiments were recorded with a delay of 3.5 ms (1J CH = 143 Hz) and the (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) HSQC-TOCSY experiment with a mixing time for proton–proton transfer of 80 ms to identify the network of one-bond and several proton–carbon connectivities, respectively. All data were processed with the XWINNMR software and one zero filling and  $\pi/3$  phase shifted sine bell window function were applied in both dimensions before Fourier transform.

All NMR high resolution 1D and 2D detailed experiments data could also be transmitted to the interested persons from the corresponding author (CKJ, U de Moncton, Canada).

### Mass spectroscopy

Mass spectra of all products were recorded on Agilent 6890 with mass selective detector (model 5973) (U de Moncton, Moncton, New Brunswick), the column used was a HP5-MS (30 m, 0.25  $\mu$ m), the GC-MS EI and CI (NH<sub>3</sub>) experiments on Riber 1030 GC-MS (U de Paris, Paris, France), and ESI-PI on a Micromass Quatro II (U de Paris, Paris, France), as well on an Agilent 19091S-436 with packed column HP5-MS (0.25 mm, 60 m, 0.25  $\mu$ m) (Environment Canada, Ottawa, Canada). The GC-MS was used as the control of the progress of purification of chromatographic fractions for adduct **9b** and for the dichloro derivative **13c**. The mass spectroscopy was also used to determine the deuteration level of this last compound in a series of experiments as described in the following.

### Molecular modelling

All molecular modelling results performed on HyperChem 6.02 on dienes and adducts are available on request from the corresponding author (CKJ, U de Moncton, Canada).

### Microwaves

Microwave experiments were carried out at atmospheric pressure using a focused microwave reactor (CEM Discover™) (28) or MAP technology (14, 15). The instrument consists of a continuous focused microwave power output from 0 to 300 W. Reactions were performed in a glass vessel equipped with a condenser; it is also possible to work under dry atmosphere, in vacuo, or under pressure (0–20 torr, tubes of 10 mL, sealed with a septum) (1 torr = 133.322 4 Pa). The temperature content of a vessel is monitored using a calibrated IR sensor mounted under the vessel. All experiments were performed using stirring option whereby the contents of a vessel are stirred by means of a rotating plate located below the floor of the microwave cavity and a Teflon-coated magnetic stir bar in the vessel. In all experiments a power of 300 W was selected and the reflux temperature was reached with a ramp of about 1 min. The time of the reaction does not include the ramp period.

### Synthesis

#### (4,10a-dimethyl-7b-iso-propyl-decaline-5ene)1a,4a-maleic acid anhydride (9b)

Diels–Alder condensation of **1** with maleic anhydride (thermal reaction). Cubebene (**1**) (100 mg, ca. 0.5 mmol) and maleic anhydride (40 mg, 0.45 mmol, less than equimolar ratio) were dissolved in anhydrous toluene and heated in the stainless vessel for 24 h at 130 °C. Two consecutive flash column chromatography separations on silica gel column of adduct **9b** were then performed on the oily residue under TLC (hexane/ether 9:1,  $R_f$  = 0.7) and GC-MS controls (using mass chromatogram at  $m/z$  302). The yield of pure adduct **9b** was 12% (16–18 mg) with an optical rotation of  $\alpha_{25} = +38^\circ$  (ethanol). MS eight main ions in **9b**, EI-spectrum  $m/z$  (1%): 302 (12,  $M^+$ ), 274 (72), 259 (16), 231 (56), 203 (100), 185 (17), 164 (82), 145 (39).

Diels–Alder condensation of **1** with maleic anhydride (microwave reaction). Yield of **9b** 15%–23%. Conditions: CEM Discover™ 300 W at the reflux temperature of toluene for 5–30 min.

#### 4β,10β-dichloro-4α,10α-dimethyl-7β-iso-propyl-trans-decalin (13c)

Addition of HCl to **1** at 0–5 °C. To a solution of  $\alpha$ -cubebene (**1**) (90 mg, 0.5 mmol) in methanol (20 mL) (the equal volume of dry methanol saturated with hydrochloric acid (g) was added). The reaction mixture was left at 0–5 °C for 24 h then cautiously evaporated in vacuo. The resulting product **13c** (14 mg), mp 104–107 °C, TLC: petroleum ether,  $R_f$  = 0.4, isolated by column then by preparative TLC chromatographies on silica gel, yield 25%. In this separation, 31 mg of starting compound **1** and three unidentified compounds were separated. MS: For the compound **13c** CI-MS ( $NH_3$ ) mass spectra revealed the presence of  $m/z$  294 (100,  $NH_4^+$ ), 277 (3,  $MH^+$ ) 276 (2). The ESI spectrum confirmed double chlorination at  $m/z$  277 (55,  $MH^+$ ) and 279 (35,  $MH^+$ ).

Addition of DCl to **1** was performed in a similar mode (also see ref. 3).

#### Synthesis by microwave-assisted addition of HCl

A solution of  $\alpha$ -cubebene (100 mg, 0.5 mmol) in metha-

nol (12.5 mL) (saturated with hydrochloric acid) was irradiated at 25 W with a ramp period of 1 min until reflux was reached. Heating of the solution was then maintained for 30 min, and after cooling the solvent was removed in vacuo. The various products observed by TLC analysis were then separated by column chromatography (petroleum ether) and analyzed as in previous procedure. Yield of **13c** 15%.

### Acknowledgments

We would like to thank A. Savoie (U de Moncton) for helpful discussion and his involvement in the primary stage of this study, S. Arseneau (U de Moncton) for some molecular modelling and energy computing calculations and C. Fajolles (CEA) for precious graphical assistance. One of the authors (TB) thanks CEM Corp. for multiform support and technical assistance. The generous financial support of Environment Canada through Youth Horizons Fellowship was greatly appreciated.

### References

- (a) Y.H. Kuo, C.H. Chen, S.C. Chien, and Y.L. Lin. *J. Nat. Prod.* **65**, 25 (2002); (b) E. Ormeno, C. Fernandez, and J.P. Mevy. *Phytochemistry*, **68**, 840 (2007); (c) S. Arctander. *Perfume and flavor materials of natural origin*. Edited by S. Arctander. Elizabeth, New Jersey. 1960. pp. 281–285.
- (a) I. Guterman, M. Shalit, N. Menda, D. Piestun, M. Dafny-Yelin, G. Shalev, E. Bar, O. Davydov, M. Ovadis, M. Emanuel, J. Wang, Z. Adam, E. Pichersky, E. Lewinsohn, D. Zamir, A. Vainstein, and D. Weiss. *Plant Cell*, **14**, 2325 (2002); (b) D. Kalemba, J. Gora, A. Kurowski, and T. Majda. *Zesz. Nauk. Politech. Lodz. Chem. Spozw.* **47**, 92 (1990); (c) O.P. Vig. *Indian J. Chem. Sect. B*, **17**, 352 (1979); (d) V.H. Kaapadia, B.A. Nagasampagi, V.G. Naik, and S. Deve. *Tetrahedron*, **21**, 607 (1965); (e) N.H. Andersen. *Phytochemistry*, **16**, 1731 (1977); (f) L.A. Burk and M.D. Soffer. *Tetrahedron*, **32**, 2083 (1976); (g) V. Herout and F. Santavy. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **19**, 118 (1959); (h) B.A. Nagasampagi, L. Yankov, and S. Deve. *Tetrahedron Lett.* 1913 (1968); (i) D.W. Connell, R.F. Hildebrand, and M.D. Suderland. *Tetrahedron Lett.* 519 (1968); (j) V. Sykora, V. Herout, and F. Sorm. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **21**, 2181 (1958).
- C.K. Jankowski, A. Savoie, D. Lesage, J.R.J.P. Paré, J.M.R. Belanger, M. de Fatima Pereira, V. Thiery, T. Besson, O. Maciejak, F. Toma, L. Mauclair, and Xiangjun Liao. *J. Mex. Chem Soc.* **50**, 90 (2006).
- (a) A.A. Kasali, O. Ekundayo, C. Paul, and W.A. König. *Phytochemistry*, **59**, 805 (2002); (b) N. Bulow and W.A. König. *Phytochemistry*, **55**, 141 (2000).
- I. Fleming. *Frontier orbitals in organic chemistry*. J. Wiley, New York. 1976. pp. 42–45, 73–132.
- J.E. Baldwin. *Chem. Rev.* **103**, 1197 (2003).
- J.A. Hirsch. *Concepts in theoretical organic chemistry*. Allyn and Bacon, Boston, Mass. 1974. Chap. 3. pp. 77–78.
- H.R. Sonawane, N.S. Bellur, D.G.T. Kulkarni, and J.R. Ahuja. *Synlett*, **12**, 875 (1993).
- S. Melching, N. Bulow, K. Wihstutz, S. Jung, and W.A. König. *Phytochemistry*, **44**, 1291 (1997).
- A.M. Adio, C. Paul, H. Tesso, P. Kloth, and W.A. König. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1631 (2004).
- (a) A. Padwa, S.K. Bur, and H.J. Zhang. *J. Org. Chem.* **70**, 6833 (2005); (b) A. Padwa and S. Clough. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5803 (1970).

12. D.A. Seeley. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4378 (1972).
13. J. Saltiel, D.F. Sears, Y.P. Sun, and J.O. Choi. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 3607 (1992).
14. J.R.J. Paré and J.M.R. Belanger. Microwave assisted process (MAP™): Principles and applications. *In* Instrumental methods in food analysis. *Edited by* J.R.J. Paré and J.M.R. Belanger. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands. 1997. Chap. 10. pp. 395–420.
15. (a) H.E. Zimmerman and G.A. Epling. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7806 (1972); (b) W.G. Darben, G. Loder, and J. Ipastski. *Top. Curr. Chem.* **54**, 23 (1975).
16. (a) D.J. Collins, J.J. Hobbs, and S. Sternhell. *Aust. J. Chem.* **16**, 1030 (1963); (b) E.B. Whipple. *J. Chem. Phys.* **35**, 1039 (1961).
17. N.S. Bhacca and D.H. Williams. Application of NMR spectroscopy in organic chemistry. Holden Day, San Francisco, Calif. 1964. p. 108.
18. E. Breitmaier and W. Voelter. C-13 NMR spectroscopy. Methods and application. Chemie Verlag, Weinheim, Germany. 1974. p. 123.
19. E.L. Eliel and S.H. Wilen. Stereochemistry of organic compounds. Wiley-Interscience, London. UK. 2004. pp. 227–229.
20. S. Picaud, L. Olofsson, M. Brodelius, and P.E. Brodelius. *Arch. Biochem. Biophys.* **436**, 215 (2005).
21. (a) L.A. Burk and M.D. Soffer. *Tetrahedron Lett.* **46**, 4367 (1971); (b) A. Tanaka, H. Uda, and A. Yoshikoi. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **6**, 308 (1969).
22. E. Piers and W.M. Phillips-Johnson. *Can. J. Chem.* **53**, 1281 (1975).
23. (a) M.D. Soffer and G.E. Gunay. *Tetrahedron. Lett.* **19**, 1355 (1965); (b) F. Hanic. *Chem. Listy.* **52**, 165 (1958); (c) F. Gantis. *Kristallografiya*, **3**, 277 (1958).
24. A. Furstner and P. Hannen. *Chem. Eur. J.* **12**, 3006 (2006).
25. M. Rance, O.W. Sorensen, G. Bodenhausen, G. Wagner, R.R. Ernst, and K. Wuthrich. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **117**, 479 (1983).
26. M. Rance. *J. Magn. Reson.* **74**, 557 (1987).
27. G. Bodenhausen and D.J. Ruben. *Chem. Phys. Lett.* **69**, 185 (1980).
28. (a) *Microwaves in organic synthesis. Edited by* A. Loupy. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany. 2006; (b) J.D. Fergusson. *Mol. Diversity*, **7**, 280 (2003).

## **Annexe 2**

## Some Diels-Alder reactions on vinylcyclopropane and "conjugated" dicyclopropyl compounds.

### Contribution to vinylcyclopropane type diene-generating compound studies

C. K. Jankowski #\*, A. Pelletier#, Eduardo Diaz T\$, Jacqueline M. R. Belanger&, J. R. J. Paré&, C. Lamouroux# and J. Boivin §

\*corresponding author, address : Département de chimie et biochimie, Université de Moncton, Moncton, NB, E1A 3E9, Canada, tel 1 506 858 4331, fax 4541, e-mail: jankowc@moncton.ca

# address as of corresponding author

\$ Instituto de Química, Cto Exterior, Cd Universitaria, UNAM, 04510 Mexico, DF, Mexico &CTE, Division of green chemistry, Environment Canada, Ottawa, 325 River Road, K1A 0H3 Canada

§ Institut des substances naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

### Abstract

Vinylcyclopropane and bicyclopropyl C<sub>6</sub> compounds are studied as diene auxiliaries in the Diels-Alder reaction. The rearrangement of these auxiliaries under different thermal and microwave conditions leads to specific isomeric hexadienes, when condensed with maleic anhydride as a dienophile. Adduct stereochemistries were compared to that of previously-synthesized model compounds, and carefully characterised with 2D NMR and GC-MS spectroscopies. Some unsaturated terpenes bearing vinylcyclopropane moieties were also condensed, and their adduct structures assigned.

### Keywords

microwave, thermal Diels-Alder reactions, diene auxiliaries, vinylcyclopropane as a diene

### Introduction

One of the most useful reactions for building alicyclic structures is the Diels-Alder condensation (DA). Its scope and limitations, its different modes of operation, its control of adduct stereochemistry, and its mechanisms have all been widely studied, and several systematic rules have been discovered. The first such systematization was the early formulation of the Alder-Stein rules concerning major adduct structures (1). By the 1960s, when it seemed that everything had been said about DA reactions, Woodward and Hoffmann opened new vistas with their studies of conservation of orbital symmetry and electrocyclic reaction of  $(4\pi+2\pi)e^-$  type (2). Today, study of the DA reactions seems to be almost obsolete – a tribute to the work of Diels, Alder, Woodward and Hoffmann. New developments in the field are rare; only the structures of the diene or dienophile vary and not by very much (3).

The DA's dienophile is usually a compound that contains a double bond; the diene component

almost invariably has the four site 1, 3-diene derivative structure. Isoprene is a very common moiety in biological systems, occurring frequently in biogenetic pathways; this led us to study the DA biomimetic condensations which implicate these dienes. Several thermal, photochemical, catalytic, enzymatic or microwave (MW)-assisted, high-pressure and variable-temperature DA condensations were attempted (not always successfully) on these biological building blocks (4-5).

The search for some analogs of isoprene led to the design of more functional diene auxiliaries, e.g., vinyl-oxiranes, -aziridines -thioepoxides, or 1,3-diepoxides (6). From a chemical standpoint, the closest double bond alternative is not the epoxide or thioepoxide system, but rather the cyclopropane (7). In "conjugation" to the vinyl or allylic bonds, this ensemble – when built on (for example) a six-carbon chain with the three carbons necessary for cyclopropane formation – will offer a hexadiene-like system.

The cyclopropane is often assumed as a particular case of the double bond of three carbons, easily reacting in opening or in addition reactions, and sometimes displaying vinylic or allylic properties (8).

Numerous spectroscopic and stereochemical observations support this conclusion; in particular, NMR  $C^{13}$  and  $1J_{CH}$  defy both its  $sp^3$  and/or  $sp^2$  character concerning carbon hybridisation data (7).

As an extension of the vinylcyclopropane (1) systems based on bicyclopropyl (2), allyl cyclopropane (3) or cyclopropyl propenes (4) – all of which have six carbons – could also be considered as potential diene sources. Of course, in order to react as a 1,3-conjugated diene, the cyclopropane moiety (or moieties) of the vinylcyclopropane or bicyclopropyl derivatives should undergo an opening and rearrangement.

The following four rearrangements should then be considered for the DA addition of dienophiles to such auxiliary dienes (or *in situ*-formed dienes): sigmatropic rearrangement as indicated by the Woodward-Hoffmann rules (9), allylic and Cope rearrangements (10), vinylcyclopropane-to-cyclopentene rearrangement (11), and – for the terpene family of diene precursors – various cationic or free radical rearrangements. Many terpenes (in particular 12 and 13) show a strong propensity to rearrange via the stable tertiary carbocations or radicals (12-3).

The dienes formed were quenched as DA maleic anhydride adducts, and compared to several model products synthesised from pure dienes of known geometry. The maleic anhydride, which is widely accepted as being a high-efficiency dienophile, will then quench the diene (Scheme 1) obtained as a result of cyclopropane rearrangement.

The stereochemistry of these adducts should then be evidence as to the nature and ratio of dienes which are, as a result of one or several of the previously-referenced rearrangements, obtained from 1 or 2 systems. These reactions could be considered as sigmatropic-allylic rearrangements in which the cyclopropane replaces one, or two, double bonds (14-5).

Although DA reactions are feasible under a wide variety of conditions, we chose to perform thermal and MW-assisted experiments because of their simplicity, and because of the proven "green" character of the latter. It is also of some interest to study the potential subtle

differences between these two modes of activation for reagents entering cycloaddition, as has already been observed in our previous works (14).

It is expected that the reactions involving cyclopropane moieties will first lead to the production of conjugated 1,3-diene systems; these will react with maleic anhydride as per the stereochemistry revealed by this rearrangement and the cyclic transition state (TS) of the reaction (according to thermal, photochemical or MW modes, the TS could be different and adopt the boat- or chair-like forms (15). The TS will be responsible for the cleavage of cyclopropane bonds which lead to the specific conjugated hexa, penta or buta- diene structures, because the cyclopropane ring rearrangement could undergo different sequences of cleavage during the formation of these dienes. Some of these dienes, however, do not lead directly to the *s-cis*-1,3-diene system necessary for DA cycloaddition. These TS could also produce minor differences on the geometry of the dienes thus formed, and thereby lead to different DA adducts (16).

Finally, because of the necessity of allylic rearrangement to obtain the final diene structure, this synthesis should be multistep; therefore, the stereochemistry of adducts produced cannot be predicted by Woodward-Hoffmann rules (2).

In this study we present the DA reaction of the vinylcyclopropane diene auxiliary on the following compounds: allyl cyclopropane (3), 3-cyclopropyl 2-propene (4 *cis* and 4 *trans*), and 1-cyclopropyl propanol (5) as a precursor via the dehydration of the previous two compounds or bicyclopropyl (2).

In the series of terpenes which contain vinyl and cyclopropyl moieties, we performed the reactions on 2-carene (6), and two model terpene dienes – terpinene (7) and  $\alpha$ -phellandrene (8) (17).

It is worth noting that terpenes were already used as diene precursors by Diels in 1938 for carene and thujene systems; these were even extended to cyclobutane-containing terpenes (18, 19). It is also necessary to point out that 2-carene (6) has an endocyclic double bond, an exocyclic fused cyclopropane double bond, and an exocyclic condensed cyclopropane within its bicyclo [4,1,0] heptane skeleton; this last can either undergo rearrangement to a bicyclo[2,1,2] heptane skeleton, or open its cyclopropane bond, both of which give the seven-member ring (21) (Scheme 1). This work is also an extension of our previous observations on cubebene (10), a tricyclic sesquiterpene extracted from *Solidago* species; cubebene contains the vinylcyclopropane system and undergoes both diene formation and epimerisation under MW-assisted conditions. In this work we try to rationalise some of those results by studying simpler diene-generating systems (14, 21).

In order to have several models of maleic anhydride adducts for *trans,trans*-hexadiene (11 *tt*), *trans,cis*-hexadiene (11 *ct*), 4-methyl 1,3-pentadiene (12) and 2,3-dimethyl 1,3-butadiene (13) adducts from pure isomeric six-carbon dienes were synthesised; a series of terpenes (7 and 8 and their maleic anhydride adducts) were also prepared (Scheme 2, 3 and 6).

The DA reactions were performed in two parallel ways: thermal and MW-assisted manner for all diene and terpene compounds. The starting dienes were also subjected to attempts at thermal and MW-assisted isomerisation without maleic anhydride, in order to evaluate their possible structural alteration prior to their reaction as dienic compounds.



It must be noted that MW-assisted treatment is based upon conditions that differ significantly from those that prevail under conventional thermal reactions. The main difference is that the susceptibility of the reagents towards microwaves may well be very different from those of the products. Hence, the interaction between microwaves and the various components is selective with a bias toward compounds characterized by a higher dielectric constant. While this may offer advantages in terms of conversion rate (yields), it has significant effect on the speed of the reaction and the selectivity (less side reactions or reduced degradation). In our examples, this behaviour can be explained easily from the reduced interactions the products have towards microwaves (reduced value of dielectric constant). This not only implies that less energy is imparted to them (thus, polymerization is reduced), but also that reaction kinetics are increased: for a given applied power, assuming constant reflection, the electrical field increases over time. Electrical field intensity is well known to be the most important factor in MW-assisted processes such as chemical synthesis (22-4).

In all cases, adducts and some diene structures were modelled in order to evaluate stability; the 500MHz NMR studies will allow for unambiguous identification of single adducts or mixtures thereof.

## Results and discussion

The diene-generating systems from different vinylcyclopropane auxiliaries were of two origins: simple systems containing one or two cyclopropane moieties (all of which were six-carbon compounds leading to dienes), and terpene-originating systems, such as **6**, **7** or **8**. The results of their condensation with maleic anhydride are presented in two following sections. (Scheme 2)

### Simple diene auxiliary series

In this series of experiments, four auxiliary dienes were synthesised, using cyclopropylmagnesium bromide and bromocyclopropane as building blocks. In this manner, a mono cyclopropyl series – allyl cyclopropane (**3**) (alternative name 3-cyclopropyl 1-propene), 1-cyclopropyl propene (**4 cis** or **4trans**) – as model for the previous compounds – 1-cyclopropyl propanol (**5**) were synthesised. For the two cyclopropyl-containing series, the parent bicyclopropyl (**2**) was also studied.

These syntheses were achieved by several methods (24-8):

- direct Grignard coupling reaction, by the Wurtz-Grignard approach with allyl bromide to obtain the allyl cyclopropane (**3**), as well as by the similar reaction on dicyclopropyl Zn (**25**)
- step-by-step Grignard reaction of cyclopropylmagnesium bromide on propionaldehyde to obtain, isolate, and separate 1-cyclopropyl propanol (**5**) which can lead to *cis* (**4 cis**) or *trans* (**4 trans**) 1-cyclopropyl propene by dehydration, used as obtained, in a mixture condensed with maleic anhydride or **4 trans** isomer alone separated from this mixture.
- cyclopropylmagnesium bromide coupling to cyclopropyl bromide, leading to the bicyclopropyl (**2**)
- in situ* synthesis of olefins from 1-cyclopropyl propanol (**5**), later leading to dienes as in point (b)

Details of these syntheses are summarised in the Experimental section.

These cyclopropane compounds (with the exception of carbinol **5**) are unstable, and difficult to synthesise. The use of closed vessels (stainless steel reactor for thermal, volatile and all-glass tube for MW) helped reduce the loss of material, and allowed the transformation of (most of) the diene reagents into adducts, as per the procedures described in the Experimental section.

As mentioned previously, the dienes formed as a result of the rearrangements of these auxiliaries were quickly quenched by the maleic anhydride. The resulting DA product mixtures made via both thermal and MW-assisted routes were fully characterised, especially with help of their GC retention time (Table 1 and Experimental), GC-MS and high-resolution 1D and 2D NMR spectroscopic data obtained for four independently-synthesised adducts made from high-purity dienes (maleic anhydride- diene model adducts). Particular attention was given to the retention time  $R_t$ , proton high-resolution NMR, and minor differences in mass spectra of adducts (Table 2).

All model diene adducts (**14-7**) (Scheme 3) displayed the isomass molecular ion at  $m/z$  180, with a major fragmentation pattern leading to fragments at  $m/z$  152, and retro-Diels-Alder fragments of various intensities at  $m/z$  98, 70 and 82 (Table 2).

---

In order to position the given adducts, their  $R_t$  and the GC-MS single-ion monitoring at  $m/z$  180 were used (Table 2). In principle, the hexadiene, methyl pentadiene and dimethyl butadiene adducts – formed from **11tt**, **11ct**, **12** and **13** dienes with a high purity – are identified according to those parameters and confirmed by NMR. Finally, these adducts' structural energies were evaluated using HyperChem, for structures both permissible and forbidden by the Woodward-Hoffmann and Alder rules. All these data are available on request from the corresponding author (CKJ, Canada).

From these results it was observed that, for a thermal reaction starting with auxiliary allyl cyclopropane (**3**), two maleic anhydride adducts were observed, **14** and **15** (ratio 9:1), corresponding to *trans,trans*-2,4-hexadiene (**14**) (major) and *cis,trans*-2,4-hexadiene (**15**) (minor) adducts. The dienes were formed by the isomerisation of the double bond from 1,2 - to 2,3 - position of the diene, and by the cyclopropane opening. In a MW-assisted reaction the same yield (ca 35%) and 3:1 ratio of adducts were observed; however, less secondary products were formed.

For the *cis* and *trans* 1:3 mixture of compound **4**, the thermal reaction gives a much higher yield of adducts than does the MW-assisted reaction (55% to 25%): the major adduct **14** comes from *trans, trans*-2,4-diene (**11 tt**) adduct, and the minor adduct **15** comes from the *cis,trans* diene (**11 ct**) (ratio 95:5 in thermal and 94:6 in MW method). The reaction was also repeated for the purified **4 t** olefin, with results as described in Table 2.

In this last case, the minor methyl pentadiene adducts were also identified – in particular, the adduct originating from the 4-methyl-1,3-pentadiene (**12**) was identified in an MW-assisted reaction (3%). This result could be related to the position of the double bond in “conjugation” to the cyclopropyl moiety, which plays an activation role for the opening of either of two cyclopropane bonds, thereby leading to the diene formation (Scheme 4 and 5).

In the next diene precursor studies, 1-cyclopropyl propanol (**5**) was subjected to DA reaction with maleic anhydride, giving 24% of adducts in thermal reaction and less than 15% under

MW heating. The major adduct **14** corresponded to the *trans,trans*-diene (45%), followed by adduct **15** (13%). Similar adduct ratios were found in MW mode. The lower overall yield of these reactions is probably related to the dehydration of alcohol necessary to produce the first double bond. The elimination of water from such cyclopropyl carbinol was not catalyzed by, for example, base or acid addition in either set of reaction conditions used.

The last and most challenging reaction of a diene auxiliary, bicyclopropyl (**2**), formed from several thermal and microwave assisted attempts, lead to a conclusion that the reaction yields on adducts are much higher for the micro-wave assisted closed vessel method, 46% than for thermal 20-25%.

In the MW-assisted reaction, the presence of adduct **14** (50% yield) was followed by **15** (23-25%), then 4-methyl 1,3-pentadiene adduct (**16**) (5%), and finally 2,3-dimethyl-1,3-butadiene adduct (**17**) (1%). In the thermal series, the ratio and yields of adducts **14** and **15** were similar; methyl pentadiene adducts were obtained at 10%, and butadiene adduct **17** at traces level only.

These last results indicate that the single cyclopropane ring in bicyclopropyl (**2**) rearranged nonspecifically to two hexadienes by cleavage of a, a' (or a, c') cyclopropane bonds. The formation of *cis,cis*-2,4 hexadiene (**11 cc**) was not observed; in fact, DA condensation is disfavored because of the *s-cis* conformation restriction. It was observed also that the cleavage of cyclopropane bond followed either the already-observed cleavage of a, b' bond, or a new cleavage of b, b' bond, to give minor pentadiene and butadiene adducts, respectively. These results indicate that the bicyclopropyl (**2**) reacts as a diene, and also clearly show that the bicyclopropyl can be rearranged as indicated in Schemes 4 and 5.

The most important factors in the identification of the adducts were the polynuclear 1D and 2D NMR spectroscopies. NMR analysis of these mixtures was performed using specific signals, with the signals from adduct methyls used as a starting point. For example, the distinction between the *cis,trans* and *trans,trans* 2,4-hexadiene maleic adducts **14** and **15** of two methyl proton chemical shifts (1.38 and 1.46 ppm), protons 4 and 7 as well as their coupling patterns to the maleic bridge protons and NOE effects ( see Experimental for details of signal assignment). For example, both bridge protons and CH<sub>3</sub> as well as CH<sub>3</sub> and vinylic protons (H-5, H-6) showed strong NOE for adduct **14** but one strong NOE effect only between H-3a alpha and CH<sub>3</sub> alpha and also CH<sub>3</sub>-C4 and H-5 for adduct **15** was observed.

The results presented here led to the conclusion that, in all cases, there is an overwhelming propensity for the **11 tt** diene formation from cyclopropyl propene precursors, leading to the adduct **14**.

The bicyclopropyl (**2**) system showed the possibility of the rearrangement of the cyclopropane by the C-C bond cleavage, leading to the formation of **11 tt**, but also **11 ct**, along with a methyl pentadiene fraction and traces of **13**. It should also be mentioned that other remaining isomeric methyl pentadienes (**18**, 2-methyl, all 3-methyl etc.) adducts were not synthesised separately. However, for this last series, the yields of these reactions remain low – less than 20%. For the MW-assisted reactions the polymerisation is certainly lower; at best, these yields are in the same general range as for thermal reactions.

Table 1

Thermal and micro-wave assisted reaction of cyclopropane diene auxiliaries and model dienes

Substrate	Overall adducts yield (%) Thermal / M-W	Isomeric adducts obtained (ratio)*
<b>3</b>	37-39% / 35%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hexadiene adducts 83%, <b>14</b> and <b>15</b> ratio 9:1 (thermal) and 4:1 (M-W)</li> </ul>
<b>4t</b> and <b>4c</b> (mixture of trans and cis isomers 3:1)	55% / 25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hexadiene adducts 90%, <b>14</b> and <b>15</b> ratio 95:5 (thermal) and 94:6 (M-W)</li> <li>Adduct <b>16</b> (3%) (M-W and thermal methods), other methyl pentadiene isomeric adducts : 7%</li> </ul>
<b>4t</b> (pure)	45% / 20% (max)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adducts <b>14</b> (45%) and <b>15</b> (23%), methyl pentadiene adducts 36% (thermal)</li> <li>Adducts <b>14</b> and <b>15</b> (30-35% ratio 4:1) methyl pentadiene adducts (20-25%) (M-W)</li> </ul>
<b>5</b>	24% / 13%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adducts <b>14</b> 45%, <b>15</b> 23% (thermal and M-W)</li> <li>Isomeric pentadiene adducts up to 17%</li> </ul>
<b>2</b>	20-25% / 46%	Adducts <b>14</b> 65%, <b>15</b> 23%, methyl pentadienes 10%, <b>17</b> (traces), (thermal) Adducts <b>14</b> 50%, <b>15</b> 23-25%, isomeric pentadiene adducts 15%, <b>16</b> 5%, <b>17</b> 3%

\* ratio of Diels-Alder adducts evaluated from m/z 180 ion mass chromatogram

Table 2

Thermal and micro-wave (M-W) assisted reactions of cyclopropane diene auxiliaries and maleic anhydride

Diene	Adduct obtained	Yield (%)		R <sub>t</sub> **
		Thermal	Micro-wave	
<b>11tt</b>	<b>14</b>	95	90	1.00
<b>11ct</b>	<b>15</b>	69	60	0.95-0.97
<b>12</b>	<b>16</b>	43	-	0.82
<b>13</b>	<b>17</b>	34	52	0.71

\*\*relative retention time on column HP-5MS 60m of this adduct 7.30 min was normalized to 1.00

The addition of maleic anhydride is efficient in the presence of aprotic and anhydrous solvents. When preparing adducts, it is useful to replace the benzene or toluene solvent with ethyl acetate, to help reduce the polymerisation and opening of the anhydride to form the diacid. In this manner we also avoided the spontaneous isomerisation of **11 ct** to **11 tt**,

observed for hexadienes under lengthy condensation (e.g. 24 hrs or longer).

### Terpene series

In a series of more complex compounds which contain vinyl and cyclopropyl moieties, we performed the reactions on 2-carene (**6**) with the help of two model terpene dienes, terpinene (**7**) and  $\alpha$ -phellandrene (**8**) (Scheme 6).

Allowing for both, sigmatropic and allylic rearrangements, the 2-carene (**6**) should lead, via one of three possible cyclopropane bond cleavages, to either:

- 1,7,7-trimethyl bicyclo [2,1,2] hept-2-ene (**19**), a possible precursor to the  $\alpha$ -terpinene (**7**) and  $\alpha$ -phellandrene (**8**) after the allylic shift of H from two positions C6 or C4, the cyclopropane bond opening corresponded to the favoured E(*pro-trans*)-cyclopropane bond cleavage;
- the unobserved iso-terpene skeleton of 1-methyl 3-isopropyl 1,3-cyclohexadiene (**20**) corresponding to the cleavage of the homo allylic to the double bond cyclopropane bond; or
- 2,5,5-trimethyl 1,3-heptadiene skeleton terpenes corresponded to the unfavoured Z(*pro-cis*)-cyclopropane bond cleavage (**28**). (Schemes 4 and 6)

---

The reaction of 2-carene (**6**) carried out under thermal or MW-assisted conditions with maleic anhydride led to a mixture of two adducts identified as the maleic anhydride of terpinene (**7**) and phellandrene (**8**) adducts, respectively; almost invariably, the ratios were between 4:6 to 1:2 in favour of the phellandrene-originating product **23**. The parallel synthesis of these two compounds from the addition of single-terpene dienes **7** and **8** to maleic anhydride allowed for their unambiguous identification.

This result means that the 2-carene (**6**) is non-specifically rearranged to these two dienes, which react with the dienophile.

In order to test this hypothesis, the 2-carene (**6**) is heated or irradiated under MW without maleic anhydride in several solvents (such as ethyl acetate, benzene or toluene); GC reveals that both individual dienes are formed. All three terpenes show good stability under these conditions. Less than 2% of **7** rearranges to **8** after 24 hrs of heating (**18**).

No significant difference was observed between the two modes of heating for the isomerisation of the three terpenes (carene-terpinene-phellandrene) under conventional heating and MW irradiation (in ethyl acetate, in benzene, or in toluene).

The NMR spectra from terpene adducts **22** and **23** (see Experimental) display some interesting features, as confirmed by 2D experiments. The most interesting coupling observed, which confirms the proposed structures for adduct **23**, is the 4J coupling between the H-9 vinylic proton and the H-10 beta proton; this confirms the proposed alpha orientation of the isopropyl group. NOESY experiments on the same system confirm this adduct's structure by showing the strong effects between H-2 – H-10 *exo* and H-6 – H-11 *exo* as well as H-9 interaction with both isopropyl methyls.

For adduct **22**, however, the relevant features used for the confirmation of the structure were the dipolar correlation between H-2 and H-10 *exo* and H-6 and H-11 *exo* protons. As in the

previous cases, the conformational energies for all terpene adducts were calculated, both for structures allowed by the Woodward-Hoffmann and Alder rules or not, for example those resulting from exo or endo approaches or having isopropyl group in equatorial position for adduct **22**, were calculated. Incidentally both thermal adducts **22** and **23** displayed the lowest energy (see Experimental).

## Conclusion

The aim of this study was to test the potential of cyclopropane-bearing auxiliaries **2-5** to produce dienes from compounds bearing one or two cyclopropane rings, via (as in the case of bicyclopropyl (**3**)) the combined effects of sigmatropic rearrangement and proton mobility.

It was observed that they are able to produce DA adducts in both thermal and MW-assisted reactions, once their rearrangements are completed. Although such compounds are not replacements for dienes, they can present a viable alternative in cases where regio- and stereoselectivities are important.

The formation of dienes from the strained cyclopropane precursors was relatively easy, as shown by the diene adducts obtained. The same cannot be said about the synthesis of all cyclopropane compounds in this study, which was laborious and difficult: products were unstable, and yields were low. The most suitable solvent for these reactions was found to be ethyl acetate, which was preferred over chloroform, benzene, toluene, and water.

Although the results of condensations under MW-assisted conditions generally lead to cleaner mixtures of products in less time and with less solvent used, the expected differences between condensations under thermal and MW-assisted modes were not observed. The same could be concluded about the reactions in general, except that the bicyclopropyl (**3**) under MW-assisted conditions produces more butadiene. It is necessary to point out that the MW-assisted reactions were performed via heating mode only; reactions using focused MW should be also performed, in order to verify this conclusion.

A possible explanation for the lack of selectivity in the formation of specific adducts stereoisomers may be found in the limitations of Woodward-Hoffmann formalism to concerted reactions only. In our case the reactions proceeded via a two-step pathway: rearrangement, then condensation to the dienophile.

For terpenes with more rigid structures, the stereochemistry of the starting vinylcyclopropane could lead to more specific adduct isomers. However, the question remains of whether the vinylcyclopropane systems allow the 1,5-sigmatropic shifts through the cyclopropane ring, because of its partial double bond character, or whether the rearrangement could instead proceed through a series of 1,3-sigmatropic and allylic shifts.

The 1,3- and 1,5-shifts can occur in sequence, or in parallel. As well, the terpene system is an excellent source of several stable carbocations, allowing many rearrangements.

As a further perspective to this study, the use of the aforementioned MW and photochemical reactions on the diene auxiliaries **2-5** is an interesting alternative. It will also be interesting to attempt the photochemical activation of these compounds, or to build (for example) cyclohexene structure from the vinylcyclobutane (for 6-carbon-containing compounds).

## Acknowledgements

The authors are indebted to Nuclear Research Centre of Saclay (France) and to the Université de Moncton (Canada) for constant support of this research projects. This work was supported by the Youth Canada Environment Canada scholarship to AP. We would like to address special thanks to Dr. D. Lesage (UdeParis) and S. Arseneau (ABU) for valuable technical assistance.

## Experimental

### Materials and methods

All cyclopropyl products and most of reagents were purchased from Aldrich Chemicals. The purification of volatile material was made using Büchi- Kugelrohr distillation apparatus and several flash chromatography on usual absorbents (Si-gel).

---

### GC- MS measurements

GC/MSD Analysis: 10  $\mu$ L aliquot was pipetted from each sample and diluted with 1 mL of hexane then were analyzed on a GC/MSD system consisting of an Agilent 6890N GC equipped with an Agilent 7683 automatic liquid sampler and interfaced directly to an Agilent 5973N mass selective detector controlled via Agilent's ChemStation software. A 60-m HP-5MS capillary column (0.25 mm id, 0.25  $\mu$ m) was used. Elution conditions were as follows: constant flow of 1.0 mL/min with an initial pressure of 18.54 psi; initial oven temperature of 70°C maintained for 2 min, then heated at 20°C/min up to 230 °C where it was maintained for 5 min; injection volume of 0.2  $\mu$ L in a split-less mode at 250 °C with a purge-off time of 2.00 min.; the MSD was operated in selected ion monitoring ( within m/z 100-300 range ) with a transfer line kept at 280°C, quadrupole at 150 °C and source at 230°C. Tuning was performed using the auto-tune feature with perfluorotributylamine (PFTBA) and the electron multiplier voltage was nominally set at 1529V.

The electron impact (EI) mass spectra are given in m/z (I%) of the most intense ion .

### NMR

NMR high resolution experiments were performed using Varian INOVA spectrometer, 500MHz for proton and 125 MHz for carbon-13 respectively. In all cases the samples were prepared in CDCl<sub>3</sub> (or in different solvents as indicated) as ca 5% solution at 25°C, chemical shifts were referred to the TMS in  $\delta$  scale, are expressed in ppm and the coupling constants in Hz : s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quadruplet), m(multiplet).

Selected 2D experiments were run using a standard Varian package of INOVA programs for COSY and NOEs. HSQC experiments for short range couplings, less than 140 Hz, and one bond coupling were used. The long-range proton-carbon experiments (HMBC) were recorded with Varian's program.

Other spectrometers used for more routine analysis were Bruker apparatus 200 MHz, 300 MHz and 400 MHz NMR (UdeMoncton, CEA Saclay , IRSN CNRS Gif, respectively or as indicated). The chemical shifts are expressed in  $\delta$  (ppm) and coupling constants in Hz.

All the 1D and 2D detailed high resolution NMR spectra are available on request from the corresponding author (CKJankowski, Canada), for educational purpose.

### Synthesis of auxiliaries 2-5

#### Allylcyclopropane (alternative name: 3-cyclopropyl 1-propene) (**3**)

The compound **3** was synthesised according to the modified procedure of Farneth (29) via Grignard-Wurtz coupling between the commercial cyclopropylmagnesium bromide and allyl bromide at room temperature. Yield of **3**: 25-28%, bp 55-60°/ 25 torr (product should be kept under N<sub>2</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (d, ppm, # of protons): 0.1-0.9 (5H), 1.95 (2H), 4.9 (1H, d, 10), 5.1 (1H, m), 5.72 (1H, m)

#### 1-cyclopropyl propanol (**5**)

Carbinol **5** was synthesised according to modified procedure of Ferreri and Khusid (28, 30) from ethylmagnesium bromide and cyclopropenyl aldehyde at -20 to -78°C in ether or in tetrahydrofuran, with moderate (56-70%) yields. The synthesis was not optimised. When the dicyclopropyl zinc method is used with propionaldehyde as a starting aldehyde according to Reetz methodology (25), the yields of these reactions did not exceed 25% and further improvements were abandoned because of the lack of variable temperature probe NMR facility and low temperature reactions incompatible with the micro-wave in use.

The analytical sample of carbinol, bp ca 135-140°C, was stocked under the dry nitrogen atmosphere.

NMR H-1 (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): cyclopropyl signals 0.51 (2H), 0.23 (2H), 0.88-0.9 (1H), 2.82 (m, 1H), chain signals 1.60 (q, 2H), 1.01 (t, 3H); NMR C<sup>13</sup>: 2.2, 2.7, 10.2, 17.5, 30.7.

MS (EI, m/z, %I): M+ 100 (2), 99 (M-1, 100%), 71 (34), 57 (23).

#### Trans and cis 1-cyclopropyl propene (**4t** and **4c**)

The 60-40 mixture of isomeric product **4t** (major) and **4c** (minor) was prepared by dehydration of **5** using catalytic amount of sulfuric acid at 80-85° with overall 55-65% yield. The compound **4t** (trans isomer) was also synthesised with 30-35% by elimination in basic conditions. Both **4c** and **4t** isomers are relatively unstable. The pure **4t** was separated by flash chromatography.

NMR of **4t** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.1-0.9 (4H), 1.70 (1H), 4.93 (1H, dd 17, 10, H-3), 5.48 (1H, dd, 17, 6, H-2), 1.64 (3H, dd, CH<sub>3</sub>)

**4c isomer** (spectral data extracted from the 300 MHz NMR spectrum of this mixture).

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) of **4c**: 0.1-0.9 (4H), 1.3 (1H), 4.70 (m, 1H, 10, 10, 1.8, H-3), 5.35 (1H, m, 10, 7, H-2), 1.70 (3H, 7, 2, CH<sub>3</sub>).

#### Bicyclopropyl (**2**)

This compound was synthesised by three methods.



- a) according to the Farneth methodology (28-9) using a Simmons-Smith reaction on a tetrabromo derivative obtained from dibromocarbene addition to butadiene (31) with max. 20 % yield. Compound **2** was used as such in the DA reactions.
- b) direct coupling of cyclopropylmagnesium bromide to cyclopropylbromide at  $-78^{\circ}$  using a Grignard reaction in THF solution with low yield of product **2** (10-2%). The unsaturated cyclic products and cyclopropanol derivatives were obtained instead in these reactions.
- c) dicyclopopyl zinc addition to cyclopropyl bromide at  $-78^{\circ}$ ; yield of **2** within the 5% range.

The analytical sample of **2**: bp  $50-65^{\circ}\text{C}$ , one gaz-chromatographic peak.

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.1 (4H), 0.3-0.35 (4H), 0.80-0.85 (2H).

### Diels-Alder synthesis with auxiliaries (2-8)

The above mentioned reactions, according to routes a-d, were performed at  $50^{\circ}\text{C}$  under thermal conditions in closed stainless steel vessels or in all-glass closed system at room-temperature under the MW irradiation using MAP technology (21-3) and a one-pot method with the dienophile present in the vessel. The volatility of the dienes and cyclopropane containing intermediates (e.g. **5**) require the reaction mixtures, after the quenching with the maleic anhydride to obtain the adducts, to be immediately extracted with ether and analysed by GC-MS and their NMR spectra were recorded. This method was developed in order to separate any polymer fraction due to diene polymerisation, which can be important especially at higher ( $50^{\circ}\text{C}$ ) temperatures for all dienes and their auxiliaries. This also minimizes the aromatisation of adducts with or without dienophile expulsion already observed.

After several unsuccessful attempts the thermal reaction temperature was decreased to  $25^{\circ}$  and then to  $0^{\circ}$ , the volatile and unstable character of dienes at  $50^{\circ}$  was too great. (32)

The crude reaction mixtures were analysed by GC-MS. At higher temperatures, reactions with anhydride showed, using GC-MS as a detection method, the presence of up to 40 compounds. These same reactions carried out in a micro-wave assisted mode reduced this number to 25 or 28. The major adduct diene – anhydride was always present in all these series, and its abundance was used to quantify the data (Table 2).

The use of a closed vessel "one-pot" method conforms to the practice widely applied in combinatorial chemistry for soft reaction conditions in particular. The lower temperatures helped minimizes losses in the volatile substrates and reduced their rearrangements (33).

### Synthesis of Diels –Alder adducts.

#### Adduct **14** (on **11tt**)

Alternative name:  $4\alpha,7\alpha$ -dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro isobenzofurane-1,3-dione (**14**)

Product **14** was synthesised with a 90-95% yield .

H-1 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

3.34 (H-3a and H-7a), 2.48 (H-4 and H-7), 5.77 (H-5 and H-6), 1.43 (CH<sub>3</sub>-C4 and CH<sub>3</sub>-C7)

C<sup>13</sup> NMR (CDCl<sub>3</sub>):

46.15 (C3a and C7a), 30.0 (C4 and C7), 134.15 (C-5 and C-6), 16.1 (CH<sub>3</sub>-C4 and CH<sub>3</sub>-C7a), 171.5 (C=O).

**Adduct 15** (on **11** ct)

Alternative name: 4 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro isobenzofurane-1,3-dione (**15**)

H-1 NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (CH<sub>3</sub>-C4, CH<sub>3</sub>-C7), 5.85 and 5.80 (H-5, H-6), 3.28 and 3.41 (H-3a, H-7a), 2.34 and 2.28 (CH-CH<sub>3</sub>)

**Adduct 16** (on **12**)

Alternative name: 4,4-dimethyl-3a,4,7,7a-isobenzofurane-1,3-dione (**16**)

H-1 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

5.6-5.7 (2H, H-5, H-6), 1.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C4 ax) and 1.08 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C4 eq), 3.07 (1H, ddd 8.5, 9, 4, H-7a), 2.98 (1H, d, 8.5, H-4a), 2.05 (1H, H-7eq) and 2.28 (1H, H-7ax)

**Adduct 17** (on **13**)

Alternative name: 5,6-dimethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro isobenzofurane-1,3-dione (**17**)

H-1 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

3.358 (H3a, H7a), 2.46 and 2.29 (H-4 and H-7), 1.717 (CH<sub>3</sub>-C5 and CH<sub>3</sub>-C6)

C<sup>13</sup>: 40.3 (C3a and C7a), 30.4 (C4 and C7), 132.7 (C-5 and C-6), 174.46 (C1 and C3)

**Adduct on terpinene (22)**

Alternative name: 1-isopropyl- $\alpha$ 7-methyl- $\alpha$  - 4-oxa -tricyclo[5,2,2,0] 204,204 ] undec-8-ene-3,5-dione (**22**)

The equimolar quantities of terpenes and maleic anhydride were dissolved in toluene and heated overnight. Adduct **22** was separated by precipitation after partial removal of the solvent. Yield: 67%.

H-1 NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3.22 (1H, d, 9, H-2), 2.86 (1H, d, 9, H-6), 6.02 (1H, d, 9, H-6), 6.08 (1H, d, 8.5, H-9), 1.45 and 1.35 (1H each, ddd, 3, 16 and 12 and 2.5, 11 and 12 Hz , CH<sub>2</sub>-10), 1.50 and 1.30 (1H each, 4, 12 and 12 ddd , CH<sub>2</sub>-11), 1.49 (CH<sub>3</sub>-12), 2.547 (heptuplet, 1H, 7, H-13), 1.0 (3H, d , 7, CH<sub>3</sub>-13), 1.08 (3H, d, 7, CH<sub>3</sub>-15).

C-13 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

43.4 (C-1), 47.1 (C-2), 170.8 (C-3), 171.4 (C-5), 50.9 (C-6), 36.3(C-6), 36.3(C-7), 136.9 (C-8), 136.2 (C-9), 22.6 (C-10), 33.5 (C-11), 22.1(C-12), isopropyl group 29.3 (C-13), 18.2(C-14), 16.6 (C-15)

The energy of adduct **22**: 27.6 kcal/mole as calculated by HyperChem 6Mm+.

Adduct of  $\alpha$ -phellandrene (**23**)

Alternative name: 10- $\alpha$ -isopropyl-8-methyl-4-oxa-tricyclo[5,2,2,O]-127,255-undec-8-ene-3,5-dione (**23**)

Similar procedure to adduct **22**. Yield: 77%

H-1 NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3.18 (1H, ddd, 2.0, 3.5 and 6.0, H-1), 3.08 (1H, dd, 3.5 and 8.5, H-2), 3.14 (1H, dd 3.5 and 8.5, H-6), 2.96 (1H, dddd, 0.5, 2.0, 3.0 and 5.0, H-9), 1.32 (1H, m, 1.5, 5.5, 7.0 and 9.0, H-10), 1.79 and 1.044 (2H, ddd, 3.0, 9.0 and 3.5; ddd 3.5, 8.5 and 3.5, H-11 ax and H-11 eq), 1.78 (3H, d, 2.0, H-12), isopropyl chain 1.12 (1H, d, heptuplet, 9.5 and 7.0, H-13), 0.92 (3H, d, 7.0, CH14), 0.81(3H,d, 7.0, CH<sub>3</sub>-15)

C<sup>13</sup> NMR (CDCl<sub>3</sub>):

35.06 (C-1), 46.07 (C-2), 173.0 (C-3), 172.7 (C-5), 44.04 (C-6), 37.72 (C-7), 142.2 (C-8), 122.3 (C-9), 44.27 (C-10), 29.7 (C-11), 20.43 (C-12), 32.86 (C-13), 20.7 (C-14), 20.12 (C-15)

The energy of adduct **23**: 24.2 kcal/mole as calculated from HyperChem 6.02 Mm+.

### Molecular modelling

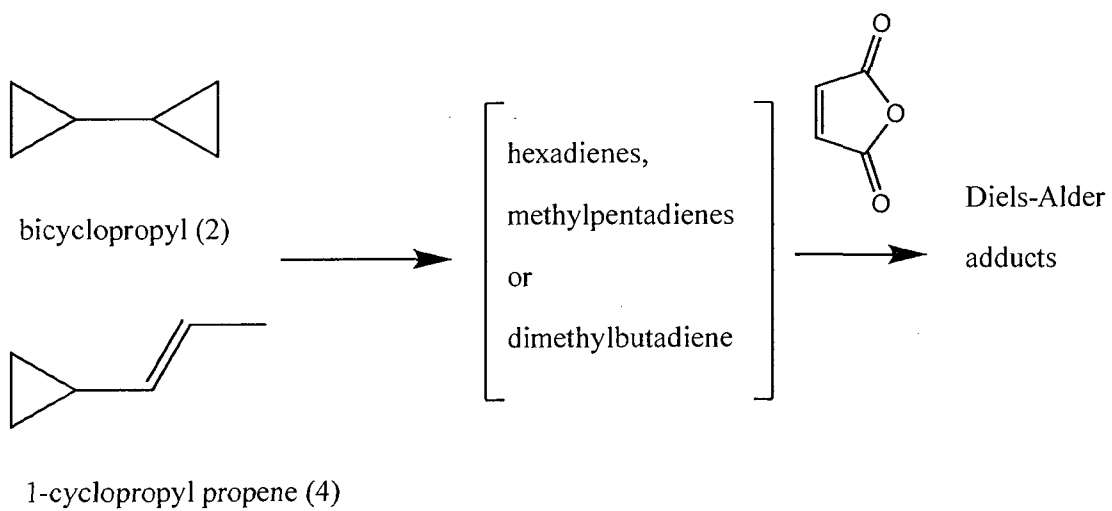
Molecular modelling calculations were carried out with HyperChem Mm+ 6.02 for all simple diene adducts resulting from exo and endo complexes and for terpene derivatives. The details are available on request from CKJ for educational purpose.

### Bibliography and notes

1. K.Alder and G.Stein, *Angew.Chem.*, **50**, 510 (1937)
2. R.B.Woodward and R.Hoffmann, Conservation of orbital symmetry, Verlag chemie,Weiheim, 1970; R.B.Woodward and R.Hoffmann, *J.Amer.Chem.Soc.*, **87**, 395 (1965); R.B.Woodward and R.Hoffmann, *Angew.Chem.Int.Ed.*, **8**, 781 (1969)
3. M.C.Kloetzel, *Org.Reactions*, **4**, 1 (1948); H.L.Holmes, *Org.Reactons*, **4**, 60 (1948); L.W.Butz and A.W.Rytina, *Org.reactions*, **5**, 136 (1949); J.G.Martin and R.K.Hill, *Chem.Rev.*, **61**, 537 (1961); O.Diels and K.Alder, *Ann.*, **460**, 98 (1928); O.Diels and K.Alder, *Ann.*, **470**, 62 (1929); O.Diels and K.Alder, *Ber.*, **62**, 2081 (1929); O.Diels and K.Alder, *Ber.*, **62**, 2087 (1929); E.R.Littmann, *Ind.Eng.Chem.*, **28**, 11509 (1936)
4. C.Corno, G.Ferraris, A.Priola and S.Cesca, *Macromolecules*, **12**, 404 (1979)
5. S.Cesca, Isomerisation Polymerisation, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, Vol. **2**, J,Wiley, New York, 1985

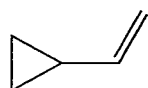
6. C.K.Jankowski, E.Dako, A.Boulaouz, M.Delaforge, J.R.J.Paré and J.M.R.Belanger, *Spectroscopy*, **21**, 293 (2007)
7. L.C.Snyder and S.Meiboom, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 1038 (1967); A.Pelletier, M.Sc, Thesis, U. De Moncton, 2008
8. M.Charton, J.Zabicky "The chemistry of alkenes" *Interscience*, New York, **2**, 511 (1970); S.W.Staley, *J.Amer.Chem.Soc*, **89**, 1532 (1967); R.G.Pews and N.D.Ojha, *J.Amer.Chem.Soc.*, **91**, 5769 (1969)
9. I.Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, J.Wiley, New York, **7<sup>th</sup>** ed., (1976)
10. P.D.Bartlett, *Tetrahedron*,**36**,2 (1980); S.J.Rhoads and N.R.Raulins, *Org.Reactions*, **22**, 1 (1975)
11. J.Baldwin, *Chem.Rev.*, **103**, 1197 (2003) and references quoted therein
12. K.H.Overton, *Specialist Teriodical Report: Terpenoids and steroids*, **Vol.4**, 42-6; M.A.Cooper, C.D.Holden, P.Loftus and D.Whittaker, *J.S.C.Perkin II*, 665 (1973).
13. However it is worth noticing that the sigmatropic shift was considered by Woodward-Hoffmann formalism only for a limited number of concerted reactions. The vinylcyclopropane (**1**) system could undergo a sigmatropic shift only after allylic rearrangement and followed by the opening of the cyclopropane ring. The allylic and/or sigmatropic shifts can then transform the vinylcyclopropane or bicyclopropyl into isomeric dienes of specific geometry. The Cope rearrangement can also be considered as a step toward the final conjugated diene formation. The vinylcyclopropane to cyclopentene rearrangement could then be seen as a 1,3-sigmatropic reaction. The accepted mechanism of this reaction proceeds via the formation of 1,5-diradicals in two isomeric configuration: Z (cis) or E (trans). The first one leads to cyclopentene and the second to dienes or other products (Scheme 4, 5).
14. C.K.Jankowski, A.Pelletier, E.Diaz T., J.M.R.Belanger, J.J.R.Paré, A.Aumelas, T.Besson, M.de F.Pereira and L.Mauclaire, *Can.J.Chem.*, **85**,996 (2007); C.K.Jankowski, A.Savoie, D.Lesage, J.R.J.Paré, J.M.R.Bélangier, M.de F.Pereira, V.Thierry, T.Besson, O.Maciejak, F.Toma, L.Mauclaire and X.Lia, *J.Mex .Chem.Soc.*, **50**, 90 (2006)
15. R.J.Elis and H.M.Frey, *Proc.Chem.Soc.*, 221 (1964); W.R.Roth and J.Konig, *Ann.*, **688**, 28 (1965); G.Ohloff, *Tetrahedron Lett.*, 3795 (1965); M.J.Jorgenson and A.F.Thacher, *Tetrahedron Lett.*, 4651 (1969); E.Corey, Y.Yamamoto, J.T.Herron and K.Achiwa, *J.Amer.Chem.Soc.*, **92**, 6635 (1970); R.Dolbier and S.F.Sellers, *J.Org.Chem.*, **47**, 1 (1982)
16. J.A.Hirsch, *Concept in Theoretical Organic Chemistry*, Allyn and Bacon, Boston, 79-83 (1974)
17. The closest precursor to these terpenes should be considered thujene (**9**) with a homoannular and endocyclic vinylcyclopropane which unfortunately is not commercially or easily available as a pure isomer.
18. O.Diels, W.Koch and H.Frost,*Ber.*, **71**, 1163 (1938)
19. N.F.Goodway and T.F.West, *Nature*, 934 (1937)
20. K.H.Overton, *Specialist Periodical Report: Terpenoids and Steroids*, **Vol.4**, 42-6
21. A.A.Kasali, O.Ekundayo, C.Paul and W.A.Konig, *Phytochemistry*, **59**, 805 (2002); N.Bulow and W.A.Konig, *Phytochemistry*, **55**, 141 (2000)

22. A.R.Katritzky, C.Cai, M.D.Collins, E.F.V.Scriven and S.K.Sing, *J.Chem.Edu.*, **83**, 634-6 (2006); K.Bougrin, A.Loupy and M.Souiaoui, *I.Photochem.Photobio.C Photochemistry Reviews*, **6** (2-3) 139-67 (2005); A.de la Hoz, A.Diaz-Ortiz and A.Moreno, *Critical Rev.*, **34**,164-78 (2005) See also the references quoted therein; C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6250-84 (2004)
23. J. M. R. Bélanger, M. J. Alfaro, F. C. Padilla and J. R. J. Paré, "Influence of Solvent, Matrix Dielectric Properties, and Applied Power on the Liquid-Phase Microwave-Assisted Process (MAPTM) Extraction of Ginger (*Zingiber Officinale*)", *Food Research International*, **36**, 499-504 (2003); J.R.J. Paré, J.-F. Rochas, J.-M. Jacomino, F. N. Sanchez L. and J.M.R. Bélanger, "The Dielectrometer: A New Powerful Tool in Microwave-Assisted Chemistry", *Proceedings of the International Symposium on Microwave Science and its Application to Related Fields*, Takamatsu, Japan, 25-8, (2004); J.R.J. Paré and J.M.R. Bélanger, "Microwave-Assisted Processes (MAPTM) at Environment Canada: Innovative Sustainable "Made-in-Canada" Tools for the Processing Industry", *AMPERE Newsletter*, **51**, 1-4 (2006)
24. J.R.J. Paré, J.M.R. Bélanger, and M. M. Punt, US Patent 6,061,926 (2000)
25. M.T.Reetz, B.Raguse, C.F.Marsh, H.M.Huegel, T.Bach and D.N.A.Fox, *Tetrahedron*, **48**, 5731 (1992); T.Shibata, H.Tabira, S.Kenso, *J.Chem.Soc.PerkinTrans.*, **1**, 177 (1998)
- 
26. Several attempted synthesis described in the literature mentioned the assumed presence of these products, their short lifespan, easy polymerisation or aromatisation; several procedures were either incomplete or irreproducible. Many particular and non commercial reagents are used in order to obtain e.g. the bicyclopropane (29), in particular zinc-Grignard (24, 28) or photolysis reactions (27).
27. M.Julia, *Bull.Soc.Chim.France*, 1849 (1961).
28. A.Kh.Khusid, *J.Org.Chem.USSR*, **23**, 112 (1987) (English translation)
29. W.E.Farneth and M.W.Thomsen, *J.Amer.Chem.Soc.*, **105**, 1843-48 (1983)
30. C.Ferreri, M.Ambrosone and C.Chatgialiloglu, *Synth. Commun.*, **25**, 3351 (1995)
31. J.A.Landgeber and L.W.Becker, *J.Amer.Chem.Soc.*, **90**, 395 (1968)
32. The above mentioned difficulties are related to the six carbons or lower chains of dienes involved and for the cyclopropylcarbinols. The more stable dienes were not used in this study because of the lack of accessible dienes as models for the condensation and a lack of correspondence to the cyclopropane compounds as diene auxiliaries.
33. The small volume stainless steel vessel conditions are relatively close to those applied in using the MW methods.

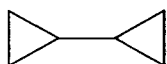


Scheme 1

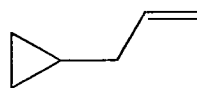
---



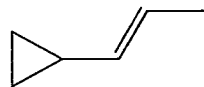
1



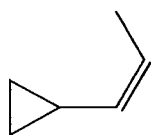
2



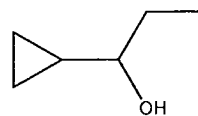
3



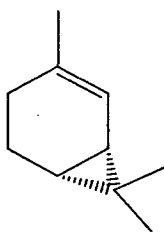
4t



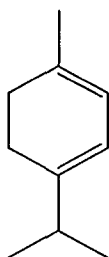
4c



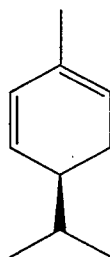
5



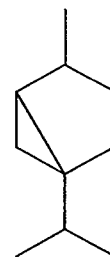
6



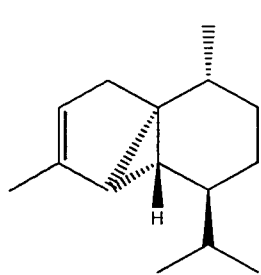
7



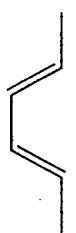
8



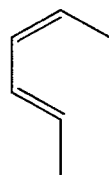
9



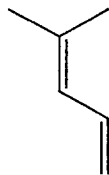
10



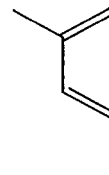
11tt



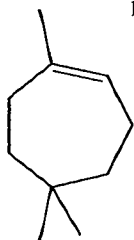
11ct



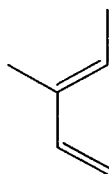
12



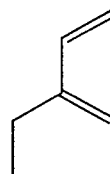
12a



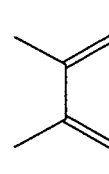
18



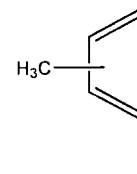
12b



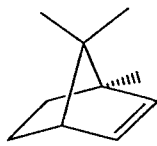
12c



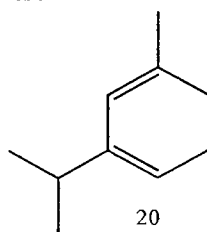
13



21

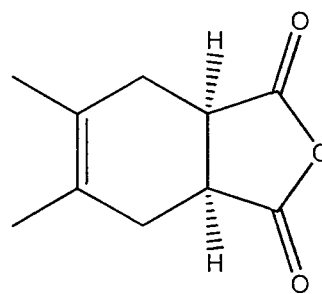
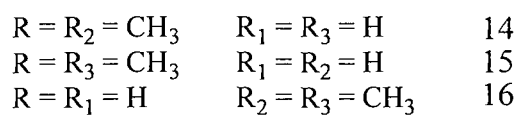
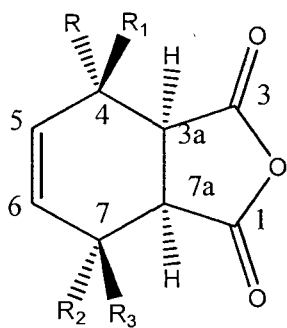


19



20

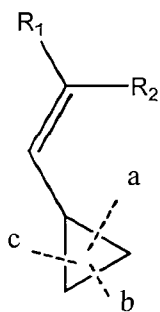
Scheme 2



17

Scheme 3

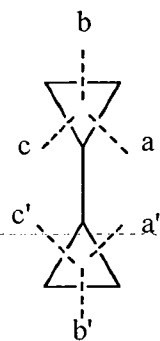




a or c : 2, 4-hexadienes

b : 2-methyl-1, 3-pentadiene

$R_1$  or  $R_2$  :  $\text{CH}_3$  or H



a, a' : 2, 4-hexadienes ( as well as via  
a, c' ; a', c or c, c' routes)

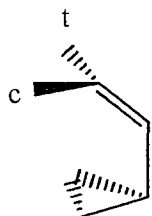
b, b' : 2, 3-dimethyl-1, 3-butadiene

a, b' : 2-methyl-1, 3-pentadiene (as  
well as c, b')

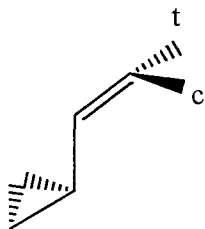
a is equivalent to c and a' is equivalent  
to c' in this case

Scheme 4

Vinyl-cyclopropane and bicyclopropyl conformations



"boat-like"



"chair-like"

t - protrans  
c - procis

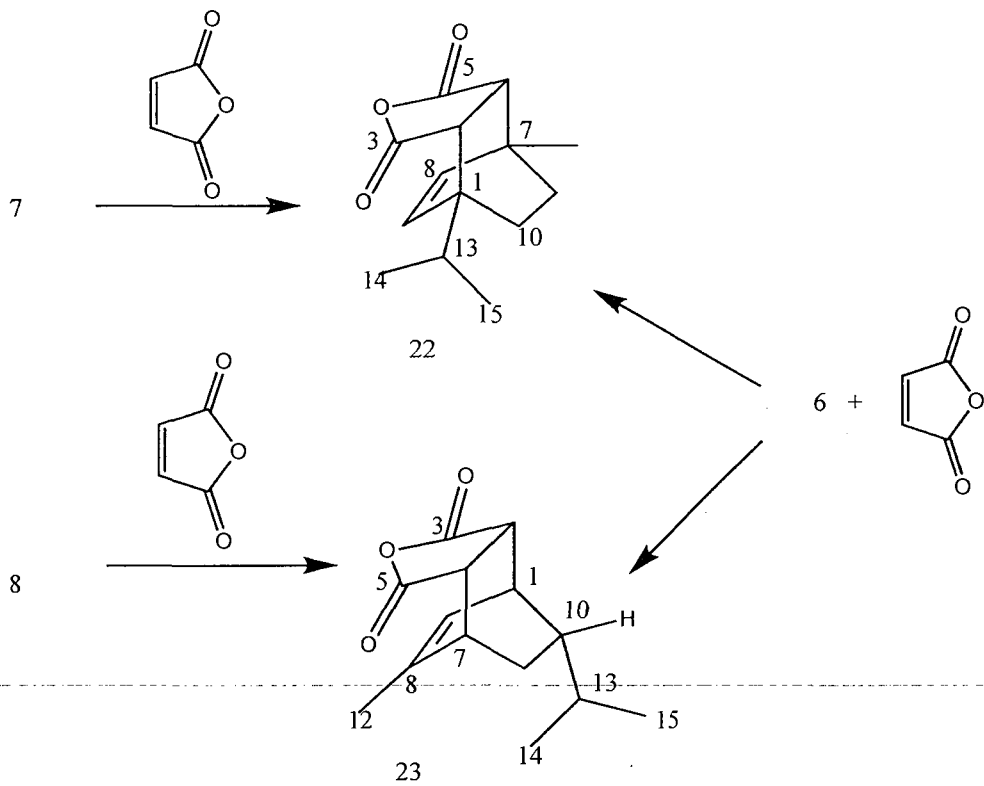


"boat-like"



"chair-like"

Scheme 5



Scheme 6