

**214. Applications Synthétiques de la Cyclisation d'Alcools  
Tertiaires  $\gamma$ -Éthyléniques en  $\alpha$ -Bromotétrahydrofurannes sous  
l'action du N-Bromosuccinimide. III. Synthèse du Triméthyl-2,6,10-  
hydroxy-10-dodécatrène-2,6,11-al (*trans/trans* et *trans/cis*),  
Hydroxy-Aldéhyde apparenté aux Sinensals**

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

*Firmenich SA*, Laboratoire de recherches, Genève

Dédié au Professeur *Edgar Lederer* à l'occasion de son 65e anniversaire

(16. VII. 73)

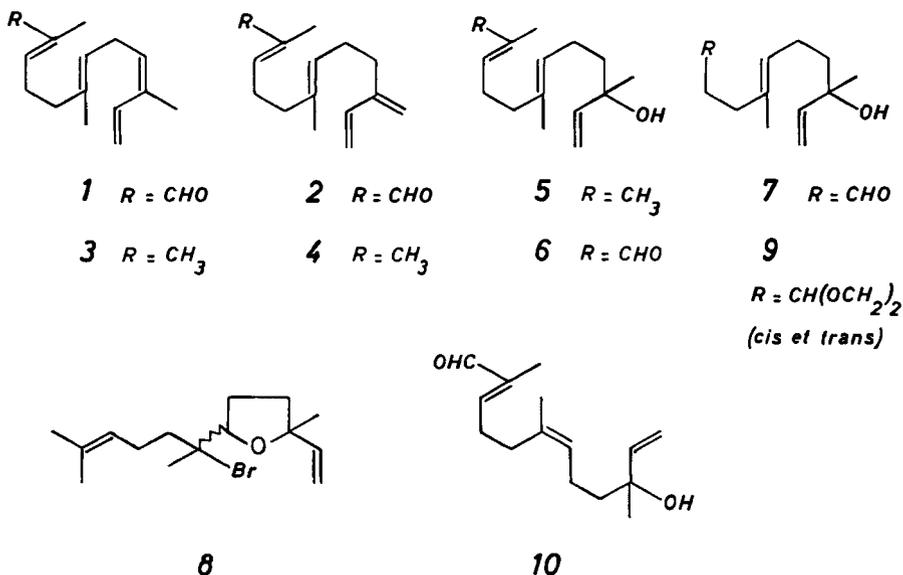
*Summary.* The reaction of 1-formyl-ethylidene-triphenylphosphorane with *trans*- and *cis*-4,8-dimethyl-8-hydroxy-deca-4,9-dienal (**7**) obtained from ( $\pm$ )-nerolidol through a novel bromination/oxidation/debromination sequence, afforded 2,6,10-trimethyl-10-hydroxy-dodeca-2,6-11-trienal **6** (*trans-2/trans-6*) and **10** (*trans-2/cis-6*), respectively. These hydroxyaldehydes closely related to the natural  $\alpha$ - and  $\beta$ -sinensals display a powerful, flower-like odour.

Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -sinensals (**1** et **2**) sont des constituants organoleptiquement importants de l'orange douce (*Citrus sinensis* L.) [1]. Comme ces aldéhydes dérivent formellement de l'oxydation de l'un des méthyles isopropylidéniques des  $\alpha$ - et  $\beta$ -farnésènes (**3** et **4**) [2], il est permis de supposer que le *nérolidol* (**5**) lui-même pourrait subir une transformation équivalente *in vivo* conduisant à l'hydroxy-aldéhyde **6** (*trans/trans*) du titre: si l'existence de ce triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatrène-2,6,11-al à l'état naturel n'est pas démontrée, elle paraît ainsi tout au moins concevable. Nous avons synthétisé ce dérivé des sinensals et constaté qu'il possède une odeur fleurie intense dépourvue de caractère hespéridé<sup>1</sup>).

Le produit-clé de notre synthèse est le diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-al (**7**), en principe accessible par ozonolyse partielle et régio-sélective du *nérolidol* (**5**). Sachant cependant que le rendement de l'ozonolyse analogue du  $\beta$ -farnésène (**4**) est médiocre [4], nous avons préféré effectuer cette réaction non sur le *nérolidol* lui-même, mais sur son dérivé **8** [5b] dans lequel la double liaison centrale se trouve réversiblement masquée: il s'agit là d'une nouvelle application des réactions de «bromocyclisation» discutées précédemment [5ab]. En pratique, nous avons fait réagir le ( $\pm$ )-*nérolidol* (**5**, mélange *cis/trans*) d'abord avec un mol de N-bromosuccinimide à 20° [5b] puis avec un mol d'ozone à -70°. Après réduction ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S) et cétylation (éthylène-glycol/benzène), l'action du sodium pulvérisé dans le tétrahydrofurane à 40° [5b] a permis de régénérer la double liaison masquée, fournissant 44,6% (par rapport au *nérolidol*) d'un mélange des acétals **9** *trans* et *cis*. Après séparation par distillation à la bande tournante, ces acétals stéréoisomères ont été hydrolysés en diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-als (**7**) *trans* et *cis* et ceux-ci opposés au formyl-1-éthylidène-triphénylphosphorane [6] déjà utilisé par *Bertele et al.* [4] dans leur synthèse du

<sup>1</sup>) Une autre voie d'accès à un triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatrène-2,6,11-al de configuration non précisée a fait l'objet d'une demande de brevet allemande publiée après l'achèvement de nos propres travaux [3].

$\beta$ -sinensal (**2**). Nous avons ainsi obtenu les triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatriène-2,6,11-als *trans/trans* (**6**) et *trans/cis* (**10**) attendus, avec un rendement de 67 à 77%<sup>1</sup>.



La configuration  $\Delta^2$ -*trans* des hydroxy-aldéhydes **6** et **10** découle du fait que les ylides stabilisés réagissent stéréosélectivement avec les aldéhydes pour conduire de préférence aux éthyléniques *trans* [7] [4]. Les données de RMN. (tableau) confirment cette configuration, le proton aldéhydique de **6** et **10** apparaissant à  $\delta = 9,27$  ( $\text{CCl}_4$ ) alors qu'une valeur proche de 10 caractérise les méthyl-2-ène-2-als *cis* [4] [8]. Quant à la configuration de la double liaison en  $\Delta^6$ , elle peut être directement déduite du signal du méthyle en C(6) qui apparaît à  $\delta = 1,62$  chez **6** et à  $\delta = 1,70$  chez **10**, une différence qui correspond bien aux configurations respectivement *trans* et *cis* à cette place [9].

Tableau. Signaux de RMN. caractéristiques des triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatriène-2,6,11-als *trans/trans* (**6**) et *trans/cis* (**10**)

Isomère	$\delta_{\text{H}}$	$\text{CH}_3(2)$	$\text{CH}_3(6)$ ( $\text{CDCl}_3$ )	$\text{CH}_3(10)$	CHO ( $\text{CCl}_4$ )
<b>6</b>		1,71	1,62	1,25	9,27
<b>10</b>		1,70	1,70	1,26	9,27

### Partie expérimentale

Les mesures spectrales ont été effectuées dans nos laboratoires spécialisés dirigés par les Drs B. Willhalm et F. Gautschi, au moyen des appareils suivants: spectromètre IR. Perkin-Elmer No 125 à double faisceau; spectromètre de masse Atlas No CH4 IV 58 (Atlas-Werke AG, Bremen); appareil Varian A-60 pour RMN. [standard interne  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , solvant  $\text{CDCl}_3$  sauf autre spécification].

1. *Diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-al* (7) *cis* et *trans*. Faire agiter 6 jours à 18–20° un mélange de 44,4 g (0,20 mol) de ( $\pm$ )-nérolidol (5, *cis* + *trans*) et de 37,4 g (0,21 mol) de N-bromo-succinimide dans 500 ml de  $\text{CCl}_4$ . Ajouter 1 vol. d'éther de pétrole (Eb. 30–50°), essorer le précipité, additionner le filtrat de 0,5 g d'acétate de sodium, concentrer à froid sous 10 Torr. Reprendre le résidu (63 g de 8, soit 100%) dans 630 ml de méthanol, traiter la solution à –70° par un courant d'oxygène ozoné (durée 3½ h. correspondant à 0,20 mol de  $\text{O}_3$ ). Traiter la solution maintenue à –70° par un courant d'azote, ajouter 30 ml de sulfure de méthyle, laisser revenir à 20° en 12 h. sous azote. Après concentration à sec sous 10 Torr, reprendre le résidu à l'éther (2 décanteurs), laver à l'eau (3 fois) et à la saumure, sécher ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrer à nouveau.

Porter le résidu à reflux dans 250 ml de benzène avec 16,1 g (0,26 mol) d'éthylène-glycol et 100 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (séparateur de *Dean-Stark*). Prolonger le chauffage 2 h. après la cessation apparente de la formation d'eau, éliminer lentement 100 ml de benzène par distillation. Laver la solution restante avec carbonate de sodium à 10% (3×) et saumure (2×), éliminer le solvant sous 10 Torr.

Reprendre le résidu dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre, introduire cette solution sur une suspension agitée de 9,65 g (0,42 mol) de sodium en poudre dans 500 ml de même solvant. Après quelques heures d'agitation à 20°, la température du mélange s'élève spontanément. La maintenir 6 h. à 40° (refroidissement puis chauffage), ajouter une seconde dose de 4,8 g (0,20 mol) de sodium en poudre suspendu dans 100 ml de tétrahydrofurane, laisser agiter le tout 15 h. à 40°. Après refroidissement, séparer avec précaution la phase liquide de l'excès de sodium aggloméré, ajouter un peu d'éthanol et éliminer le solvant sous vide. Reprendre à l'eau, épuiser à l'éther (2×), laver à l'eau (5×). Distiller rapidement sous 0,001 Torr l'extrait obtenu, puis le fractionner au moyen d'une colonne *Vigreux* (30 cm, tête à reflux réglable). On isole 21,4 g (44,6% par rapport au nérolidol) d'hydroxy-acétal 9, Eb. 97–105°/0,001 Torr. Il s'agit d'un mélange des stéréoisomères *cis* et *trans* séparables par distillation à la bande tournante, l'isomère *cis* étant le plus volatil.

*Acétal 9 cis*:  $d_4^{20} = 0,9977$ ;  $n_D^{20} = 1,4816$ . IR. (net):  $\nu = 920, 990, 1410, 1640, 3100$  (–CH=CH<sub>2</sub>), 1140 (C–O), 3470  $\text{cm}^{-1}$  (OH). SM.:  $M^+$  presque invisible à  $m/e$  240, pic de base à  $m/e$  73. RMN.:  $\delta = 1,25$  (3 H, s); 1,69 (3 H, s large); 1,30–2,30 (9 H, m); 3,87 (4 H, m); 4,80 (1 H, t,  $J = 4,5$  Hz); 4,88–5,35 (3 H, m); 5,92 (1 H,  $d/d$ ,  $J = 17$ ,  $J' = 10$  Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$  Calc. C 69,96 H 10,07% Tr. C 69,95 H 10,21%

*Acétal 9 trans*:  $d_4^{20} = 0,9975$ ;  $n_D^{20} = 1,4833$ . IR. (net):  $\nu = 920, 1410, 1640, 3100$  (–CH=CH<sub>2</sub>), 1140 (C–O), 3470  $\text{cm}^{-1}$  (OH). SM.:  $M^+$  presque invisible à  $m/e$  240, pic de base à  $m/e$  86. RMN.:  $\delta = 1,25$  (3 H, s); 1,62 (3 H, s large); 1,30–2,30 (9 H, m); 3,85 (4 H, m); 4,80 (1 H, t,  $J = 4,5$  Hz); 4,88–5,35 (3 H, m); 5,92 (1 H,  $d/d$ ,  $J = 17$ ,  $J' = 10$  Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$  Calc. C 69,96 H 10,07% Tr. C 69,76 H 10,14%

Porter 3 h. à reflux sous azote une solution de 4,85 g (20 mmol) de l'un ou de l'autre des acétals 9 précédents dans 120 ml de dioxane et 45 ml d'acide sulfurique 0,02N. Laisser refroidir à 20°, ajouter 10 ml d'hydrogencarbonate de sodium à 5%, faire agiter 15 min, éliminer le dioxane au Rotavap (RV.), reprendre le résidu dans l'éther, laver avec hydrogencarbonate de sodium à 5% (1×), eau (3×) et saumure (1×). Après traitement habituel et distillation, on obtient 2,84 g (72%) de diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-als (7) *cis* et *trans*.

*Diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-al* (7) *cis*: Eb. 83–85°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 0,9661$ ;  $n_D^{20} = 1,4828$ . IR. (net):  $\nu = 915, 990, 1410, 1635, 3080$  (–CH=CH<sub>2</sub>), 1105 (C–O), 1715 (C=O), 2720, 2850 (–CHO), 3450  $\text{cm}^{-1}$  (OH). SM.:  $M^+$  invisible,  $M-18$  à  $m/e$  178, pic de base à  $m/e$  71. RMN.:  $\delta = 1,23$  (3 H, s); 1,66 (3 H, s large); 2,37 (3 H, m étroit); 1,30–2,50 (5 H, m); 2,60 (1 H, s, OH); 4,80–5,30 (3 H, m); 5,88 (1 H,  $d/d$ ,  $J = 17$ ,  $J' = 10$  Hz); 9,71 (1 H, t,  $J = \text{env. } 1,5$  Hz).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$  Calc. C 73,43 H 10,27% Tr. C 73,48 H 10,09%

*Diméthyl-4,8-hydroxy-8-décadiène-4,9-al* (7) *trans*: Eb. 93–95°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 0,9700$ ;  $n_D^{20} = 1,4800$ . IR. (net):  $\nu = 915, 990, 1410, 1635, 3080$  (–CH=CH<sub>2</sub>), 1110 (C–O), 1715 (C=O), 2720, 2850 (–CHO), 3450  $\text{cm}^{-1}$  (OH). SM.:  $M^+$  invisible,  $M-18$  à  $m/e$  178, pic de base à  $m/e$  71. RMN.:  $\delta = 1,26$  (3 H, s); 1,60 (3 H, s large); 1,30–2,60 (9 H, m); 4,80–5,30 (3 H, m); 5,83 (1 H,  $d/d$ ,  $J = 17$ ,  $J' = 10$  Hz); 9,32 (1 H, t,  $J = \text{env. } 1,5$  Hz).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$  Calc. C 73,43 H 10,27% Tr. C 73,40 H 10,41%

2. *Triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatriène-2,6,11-al trans/cis* (**10**) et *trans/trans* (**6**). Porter 50 h. à reflux sous azote un mélange de 1,147 g (5,85 mmol) d'aldéhyde **7 cis**, 1,95 g (6,14 mmol) de formyl-1-éthylidène-triphénylphosphorane [6] et 12 ml de benzène anhydre. Eliminer le solvant sous vide, reprendre le concentrat dans un mélange éther/éther de pétrole (Eb. 30–50°) 1:1, filtrer, concentrer le filtrat, distiller le résidu sous 0,001 Torr: Eb. 112°, 1,069 g (77,4%). Il s'agit du *triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatriène-2,6,11-al trans/cis* (**10**):  $d_4^{20} = 0,9577$ ;  $n_D^{20} = 1,5009$ . IR.

(net):  $\nu = 915, 990, 1400, 3080$  (—CH=CH<sub>2</sub>), 1100 (C—O), 1635, 1675 (>C=C—CHO), 2700, 2850 (—CHO), 3450 cm<sup>-1</sup> (OH). SM.:  $M^+$  invisible,  $M-18$  à  $m/e$  218, fragments intenses à  $m/e$  43 (pic de base), 55, 71, 93. RMN.:  $\delta = 1,26$  (3 H, s); 1,70 (6 H, s large); 2,62 (1 H, s, OH); 1,30–2,80 (8 H, m); 4,80–5,40 (3 H, m); 5,86 (1 H, *d/d*,  $J = 17, J' = 10$  Hz), 6,43 (1 H, *t*,  $J = 6$  Hz), 10,33 (1 H, s). Ce dernier signal (proton de —CHO) apparaît à  $\delta = 9,27$  lorsque la mesure est faite dans le CCl<sub>4</sub>.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 76,22 H 10,24% Tr. C 76,50 H 10,47%

Faire réagir comme ci-dessus 3,25 g (16,5 mmol) d'aldéhyde **7 trans** et 5,53 g (17,4 mmol) de formyl-1-éthylidène-triphénylphosphorane [6] dans 35 ml de benzène anhydre. On obtient 3,6 g d'un produit brut, Eb. 100–115–122°/0,001 Torr, devant être purifié par chromatographie sur une colonne de 100 g de silicagel<sup>2)</sup>. L'élution avec benzène/éther 7:3 permet d'isoler 2,632 g (67,5%) de *triméthyl-2,6,10-hydroxy-10-dodécatriène-2,6,11-al trans/trans* (**6**): Eb. 118–120°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 0,9557$ ;  $n_D^{20} = 1,5009$ . IR. (net):  $\nu = 915, 990, 1400, 3080$  (—CH=CH<sub>2</sub>), 1635, 1680 (>C=C—CHO), 2700, 2850 (—CHO), 3450 cm<sup>-1</sup> (OH). SM.:  $M^+$  invisible,  $M-18$  à  $m/e$  218, fragments intenses à  $m/e$  43 (pic de base), 55, 93. RMN.:  $\delta = 1,25$  (3 H, s); 1,62 (3 H, s large); 1,71 (3 H, s large); 1,30–2,70 (8 H, m); 2,50 (1 H, s, OH); 4,86–5,33 (3 H, m); 5,91 (1 H, *d/d*,  $J = 17, J' = 10$  Hz); 6,45 (1 H, *t*,  $J = 6$  Hz); 9,60 (1 H, s). Ce dernier signal (proton de —CHO) apparaît à  $\delta = 9,27$  lorsque la mesure est faite dans le CCl<sub>4</sub>.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 76,22 H 10,24% Tr. C 75,97 H 10,30%

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. L. Stevens, R. E. Lundin & R. Teranishi, J. org. Chemistry 30, 1690 (1965); R. A. Flath, R. E. Lundin & R. Teranishi, Tetrahedron Letters 1966, 295.
- [2] R. Teranishi, A. F. Thomas, P. Schudel & G. Büchi, Chem. Commun. 1968, 928.
- [3] W. Hoffmann (Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen), GER Offenlegungsschrift 2, 143, 992.
- [4] E. Bertele & P. Schudel, Helv. 50, 2445 (1967).
- [5] a) E. Demole & P. Enggist, Helv. 54, 456 (1971); b) E. Demole, P. Enggist & C. Borer, Helv. 54, 1845 (1971).
- [6] S. Trippett & D. M. Walker, J. chem. Soc. 1967, 1266.
- [7] H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', p. 708, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1972.
- [8] A. F. Thomas, Chem. Commun. 1968, 1657; A. F. Thomas & M. Ozainne, J. chem. Soc. [C] 1970, 220.
- [9] R. B. Bates & D. M. Gale, J. Amer. chem. Soc. 82, 5749 (1960); W. S. Johnson, A. van der Gen & J. J. Swoboda, J. Amer. chem. Soc. 89, 170 (1967).

<sup>2)</sup> Mallinckrodt, 100 mesh, analytical reagent.