

ADDITION -1,4 DES DIALKYL-CUPRATES AUX CETONES ET AUX ESTERS ALLÉNIQUES CONJUGUÉS.  
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU LAVANDULOL

M. BERTRAND, G. GIL et J. VIALA.

Laboratoire associé au C.N.R.S. n° 109 - Faculté des Sciences et des Techniques de Saint-Jérôme, Rue Henri Poincaré, 13397, MARSEILLE CEDEX 4

(Received in France 5 April 1977; received in UK for publication 12 April 1977)

La chimie des dialkylcuprates de lithium s'est largement développée au cours des dernières années (1,2). On sait que ces réactifs s'additionnent régiospécifiquement en 1,4 aux cétones  $\alpha,\beta$  éthyléniques (2a). Par contre, alors que les esters  $\alpha,\beta$  éthyléniques sont peu réactifs vis à vis des dialkylcuprates de lithium, les esters acétyléniques conjugués donnent lieu à une addition *cis* stéréospécifique à  $-78^\circ\text{C}$ , et la réaction constitue une remarquable voie d'accès aux oléfines tri et tétrasubstituées de grande pureté stéréochimique (2b et réf. citées).

Divers composés alléniques activés 1 (3) ont été opposés aux dialkylcuprates de lithium (schéma 1), mais aucun travail n'a été consacré aux cétones et aux esters alléniques conjugués.

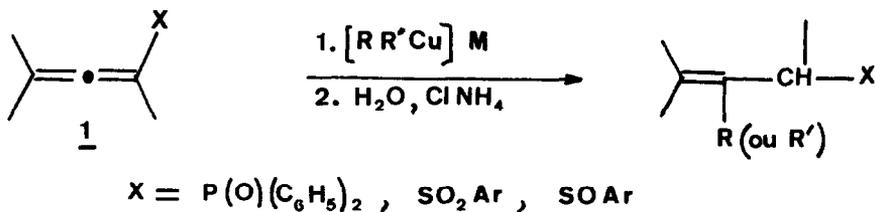
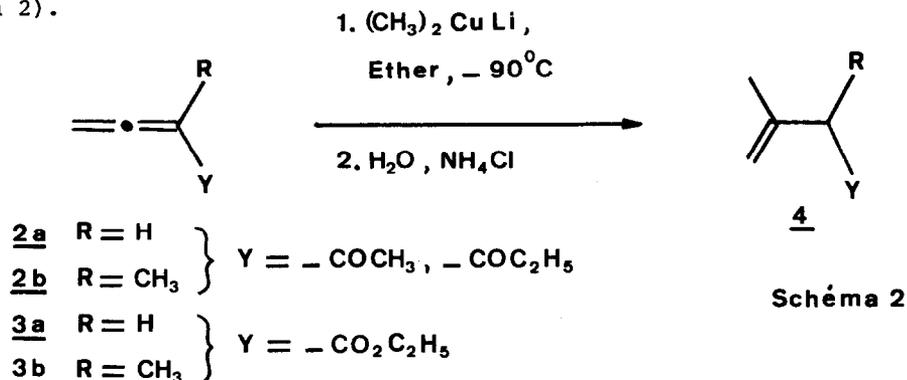


Schéma 1

Compte-tenu de ce que l'on sait concernant la réactivité des cétones  $\alpha$  alléniques vis à vis des organomagnésiens en l'absence de sels cuivreux (4), on doit s'attendre à ce que les dialkylcuprates s'additionnent également en 1,4 sur ces substrats. Toutefois, on peut se demander si les esters alléniques conjugués - qui s'apparentent à la fois aux cétones  $\alpha$  alléniques et aux esters acétyléniques conjugués - donneront une addition en 1,4 ou une addition *cis*.

Nous avons observé que le diméthylcuprate de lithium réagissait de la même manière sur les cétones et les esters  $\alpha$  alléniques 2 et 3 pour donner

des produits 4 que l'on peut considérer comme résultant d'une addition en 1,4 (schéma 2).

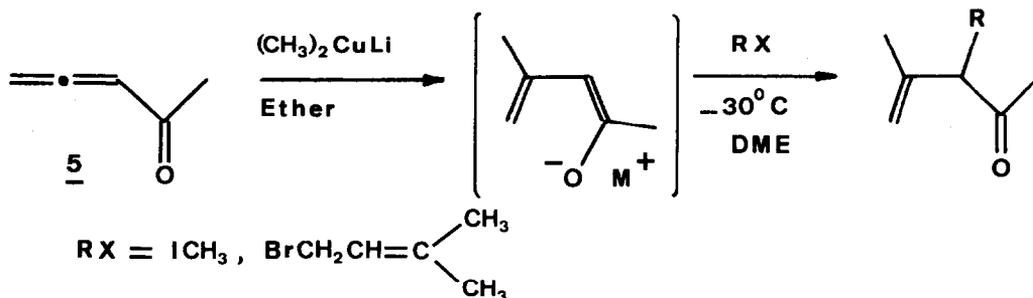


Selon toute vraisemblance, comme dans le cas des cétones éthyléniques conjuguées, le produit intermédiaire est un énolate (2a).

L'alkylation des énolates formés par addition conjuguée d'organométalliques, réaction développée tout d'abord par G. STORK (5) et couramment pratiquée à l'heure actuelle (voir par exemple 6, 7, 8) constitue une méthode de synthèse aussi élégante qu'efficace.

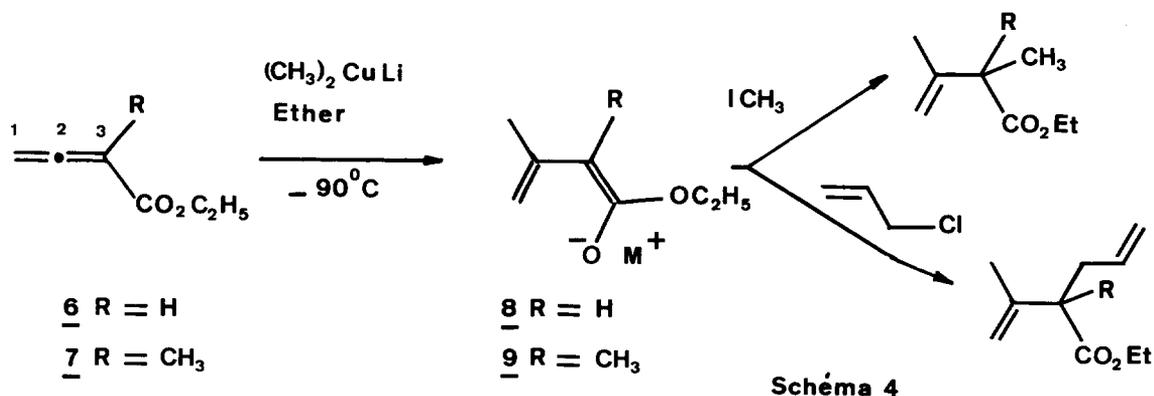
Nous allons montrer que dans le cas des cétones et des esters  $\alpha$  aléniques, elle peut permettre, grâce à un choix judicieux des substrats et des réactifs, d'obtenir en deux étapes des dérivés monoterpéniques à squelette non isoprénique du type lavandulol.

L'alkylation d'un énolate formé par addition conjuguée du diméthylcuprate de lithium préparé en solution dans l'éther à la pentadiène-1,2 one-4 5, exige un changement de solvant. Après addition du cuprate, l'éther est évaporé sous pression réduite à  $-15^\circ\text{C}$ , puis remplacé par le diméthoxyéthane, solvant très efficace pour l'opération à réaliser (7). L'agent d'alkylation (iodure d'alkyle, halogénure allylique) est ensuite additionné à  $-30^\circ\text{C}$ . Le résultat obtenu est bien celui que l'on attend (schéma 3), compte-tenu des faits expérimentaux observés au cours de l'alkylation des diénolates conjugués (9).



Avec les esters alléniques conjugués, l'addition du diméthylcuprate de lithium dans l'éther est quasi instantanée à  $-90^{\circ}\text{C}$ , que le squelette du substrat soit de type linéaire 6 ou de type ramifié 7. Après un changement de solvant effectué dans les mêmes conditions que pour 5, les deux énolates 8 et 9 peuvent également être alkylés par un iodure d'alkyle ou un halogénure allylique. Une hydrolyse suivie d'une extraction au pentane donne le produit d'alkylation avec des rendements estimés par CPV de l'ordre de 75 à 95% (schéma 4).

Les seuls produits secondaires dont la formation soit observée proviennent d'une fraction non alkylée de l'énolate. Il ne se forme pas de produit de O-alkylation.



Tous les composés dont il est fait mention ont été identifiés d'après leurs données spectroscopiques (I.R, R.M.N.). Leurs masses moléculaires mesurées par spectrométrie de masse et leurs analyses centésimales sont en accord avec les structures proposées.

#### - Application à la synthèse du lavandulol.

L'addition des dialkylcuprates de lithium aux cétones et aux esters alléniques conjugués, suivie de la capture de l'énolate formé intermédiairement par un agent d'alkylation, permet donc de fixer en une seule étape deux substituants carbonés sur le squelette principal. Ces deux substituants se retrouvent respectivement portés par les anciens carbones 2 et 3 du système diénique cumulé.

Grâce à un choix convenable du substrat et des réactifs, la réaction permet de réaliser la synthèse en deux stades du lavandulol 11, alcool monoterpénique à squelette non isoprénique présent dans l'essence de lavande.

Le lavandulate d'éthyle 10, obtenu dans le premier stade de la synthèse, est ensuite réduit en lavandulol par  $\text{LiAlH}_4$  dans l'éther (schéma 5).

Cette synthèse de type convergent est la plus directe des synthèses effectuées à ce jour (10). Le lavandulol isolé (rdt 50% à partir de 3a) est identique à un échantillon de produit naturel.

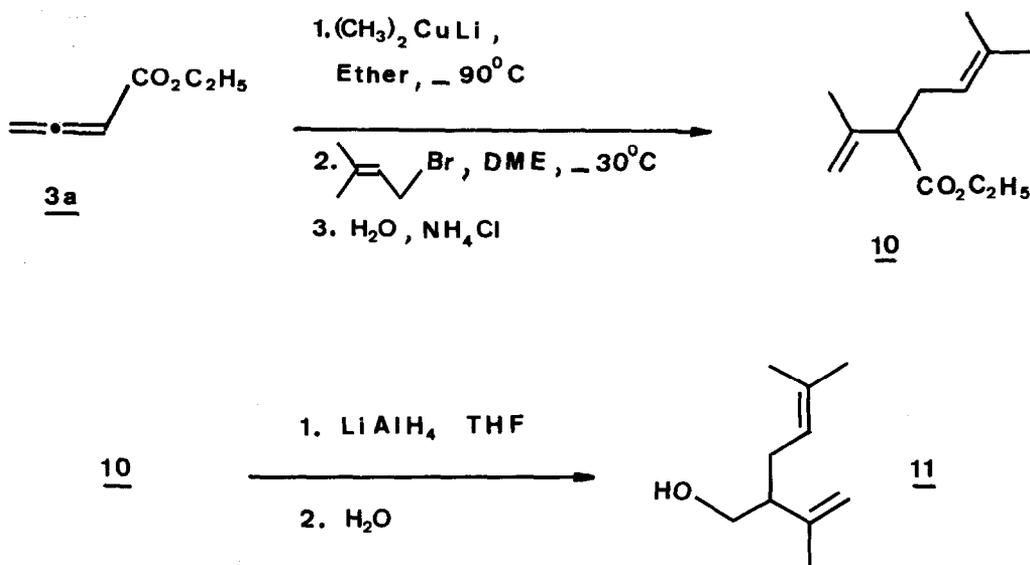


Schéma 5

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - J.F. NORMANT, Synthesis, p.63, (1972).
- 2 - a) G.H. POSNER, Organic Reactions, Vol. 19, p. 23-43, (1972), J. WILEY & Sons, Ed., New-York. - b) -ibidem- p. 44-46.
- 3 - K. KOOSHA, J. BERLAN, M.L. CAPMAU et W. CHODKIEWICZ, Bull. Soc. chim. Fr., p. 1284, (1975).
- 4 - M. BERTRAND et J. LEGRAS, Bull. Soc. chim. Fr., p. 2136, (1962).
- 5 - G. STORK, Pure Appl. Chem., 17, 383, (1968).
- 6 - P.A. GRIECO et R. FINKELHOR, J. org. Chem., 38, 2100, (1973).
- 7 - R.M. COATES, L. OFENSHAIN SANDEFUR, J. org. Chem., 39, 275, (1974).
- 8 - G.H. POSNER, J.J. STERLING, C.E. WHITTEN, C.M. LENTZ et D.J. BRUNELLE, J. amer. chem. Soc., 97, 107, (1975).
- 9 - H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, p. 556-7, (1972), BENJAMIN Inc. Ed.
- 10- J. APSIMON, The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 2, p. 43-48, (1973), WILEY Interscience Publication.