

SYNTHESE TOTALE ET STEREOSELECTIVE DU DIMETHYL-6,10 METHYLDENE-9 UNDECENE-5 (E) ONE-2 :  
UN DES CONSTITUANTS DE L'HUILE DE COSTUS

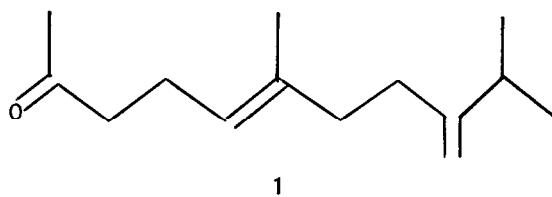
Jean-Pierre MORIZUR et Jeanine TORTAJADA

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Pierre et Marie Curie,  
Bât. F, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France. (Equipe associée au CNRS N°557).

ABSTRACT : The first total and stereoselective synthesis of (E)-6,10 dimethyl-9 methylidene undec-5-en-2-one : a constituent of Costus Root oil is reported.

It was conducted with an overall yield of 22% from 1-methyl-2-oxo-methylcyclopentane carboxylate ( $\alpha$ -methylated Dieckmann-ester) 2, used as a starting material.

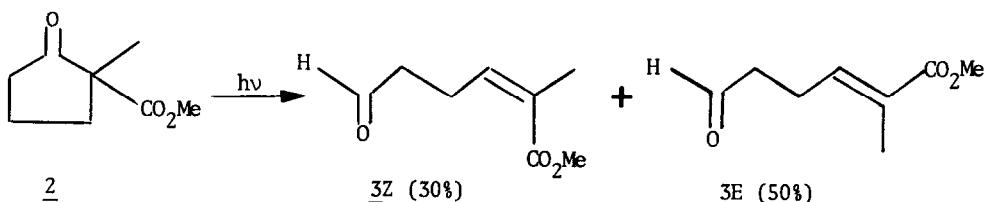
L'huile essentielle obtenue par entraînement à la vapeur des racines sèches de Costus (*Saussurea Lappa* Clark) constitue une matière première appréciée en parfumerie. Récemment une nouvelle substance a été isolée de la fraction ionone<sup>1,2</sup> et caractérisée comme étant l'isomère (E) de la diméthyl-6,10 méthylidène-9 undécène-5 one-2 1. Trois synthèses totales ont été proposées à ce jour<sup>1-3</sup>.



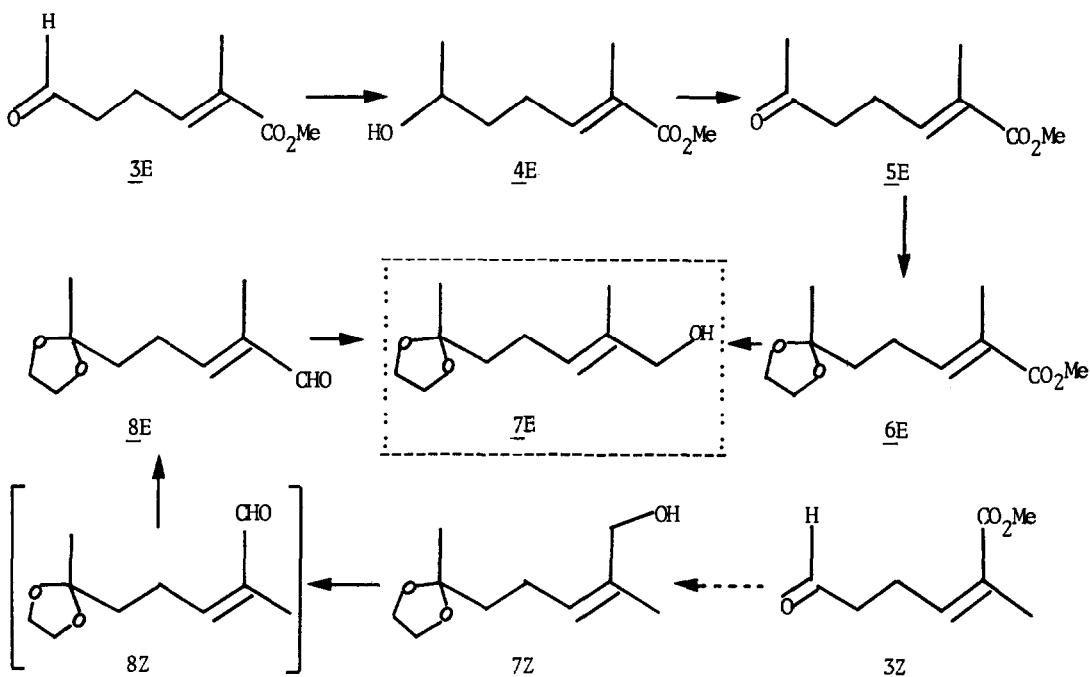
1

La présente note a pour objet la description de la première synthèse stéréosélective de la cétone 1.

Le réarrangement photochimique<sup>4</sup> du méthyl-1 oxo-2-cyclopentane carboxylate de méthyle (ester de Dieckmann  $\alpha$ -méthylé) 2 en formyl-5 méthyl-2 pentène-2 oate de méthyle constitue la première étape de ce travail. La synthèse décrite ici présente l'avantage d'utiliser les deux isomères formés 3Z et 3E (facilement séparables par distillation à la bande tournante).



Le schéma 1 décrit la préparation d'un intermédiaire clef de stéréochimie E : l'éthylénedioxy-6,6 méthyl-2 heptène-2 (E) ol-1 à partir de l'un ou l'autre des isomères 3.



- Schéma 1 -

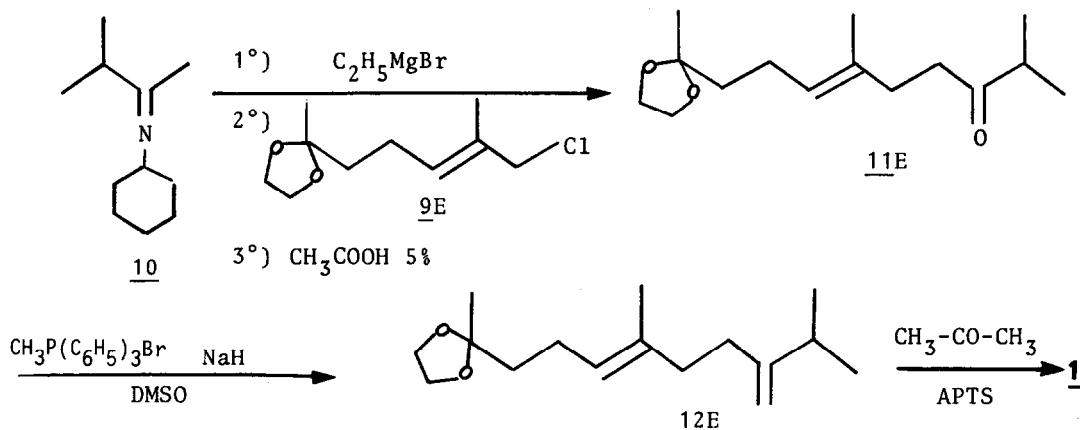
L'aldéhyde-ester 3E réagit sélectivement, à une température inférieure à -25°C, avec l'iодure de méthylmagnésium pour conduire à l'hydroxy-6 méthyl-2 heptène-2 (E) oate de méthyle 4E<sup>5</sup>. Ce dernier est oxydé presque quantitativement selon la méthode de Collins modifiée<sup>6</sup> en méthyl-2 oxo-6 heptène-2 (E) oate de méthyle 5E. La protection de la fonction cétone réalisée par échange avec l'éthyl-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 en présence d'APTS fournit l'éthylénedioxy-6,6 méthyl-2 heptène-2 (E) oate de méthyle 6E. Ce dernier réduit sélectivement par l'hydrure de diisobutylaluminium est transformé en éthylénedioxy-6,6 méthyl-2 heptène-2 (E) ol-1 7E. Cet intermédiaire est obtenu avec un rendement de 30% à partir de l'ester de Dieckmann α-méthylé 2.

L'alcool 7Z (obtenu avec un rendement de 18% à partir de l'ester de Dieckmann α-méthylé 2 via l'aldéhyde-ester 3Z en suivant le même cheminement réactionnel que précédemment) est oxydé<sup>6</sup> en aldéhyde α,β-insaturé 8Z. Ce composé évolue vers son isomère 8E thermodynamiquement plus stable, soit lentement à température ambiante, soit instantanément par lavage à l'acide acétique dilué à 5% (condition suffisamment douce pour assurer la rétention du groupe dioxolane présent dans la molécule). Le déplacement chimique très caractéristique<sup>7,8</sup> du proton aldéhydique permet de suivre l'isomérisation ( $\delta=10,15$  ppm pour 8Z et  $\delta=9,45$  ppm pour 8E). L'aldéhyde 8E est réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium en alcool 7E (rendement de 13% à partir de 2).

L'utilisation indépendante des deux isomères 3E et 3Z permet d'accomplir la préparation de l'alcool 7E à partir de l'ester de Dieckmann  $\alpha$ -méthylé 2 avec un rendement global de 43% lequel serait légèrement abaissé, si la séquence de réactions était conduite sur le mélange des composés 3.

Le Schéma 2 représente les différentes réactions adoptées pour procéder à l'homologation de l'alcool 7E :

- une alcoylation de Stork (par la méthode des imines<sup>9</sup>, nécessitant la préparation d'un dérivé halogéné allylique 9E)
- une réaction de Wittig.



- Schéma 2 -

L'alcool allylique 7E est transformé sans réarrangement et avec rétention du groupe dioxolanne avec un rendement de 92% en (chloro-5 méthyl-4 pentène-3 yl)-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 9E via son tosylate par action du chlorure de lithium dans un mélange d'éther et d'HMPT (2/1). Cette méthode expérimentée<sup>10</sup> sur le géraniol préconisait pour la formation du tosylate l'emploi du chlorure d'acide p-toluenesulfonique et du méthyllithium, ce dernier peu réactif vis à vis du synthon 7E a été remplacé par le butyllithium.

La cyclohexylamine de la méthyl-isopropyl cétone 10 est alcoyée par traitements successifs avec le bromure d'éthylmagnésium et le dérivé halogéné 9E; une hydrolyse douce (acide acétique à 5% et à 0°C) conduit à la cétone 11E (rendement de 70%). L'hydrolyse de l'imine alcoyée, effectuée en milieu acide chlorhydrique, en suivant la méthode originale<sup>9</sup> libère partiellement le groupe dioxolanne.

La cétone 11E soumise à une réaction de Wittig (bromure de méthyltriphenylphosphonium, NaH) dans le diméthylsulfoxyde<sup>11</sup> mène avec un rendement de 80% à 1'(isopropyl-7 méthyl-4 octadiène-3,7 yl)-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 12E. Le déblocage de la fonction cétone de 12E (dans 1'acétone en présence d'une quantité catalytique d'APTS) donne la cétone 1.

Les données spectrales sont en parfait accord avec celles publiées pour la substance naturelle<sup>1,2</sup>. La synthèse totale entièrement stéréosélective a été réalisée avec un rendement global de 22%.

*Références et notes.*

1. B.MAURER et G.OHLOFF, J.Chem.Soc.Chem.Commun., 353 (1977).
2. P.DUBS et H.P.SCHENK, Helv.Chim.Acta, 61, 984 (1978).
3. L.ROHELA and R.ANANO, Indian J.Chem., 16Bn, 1121 (1978).
4. J.KOSSANYI, J.PERALES, A.LAACHACH, I.KAWENOKI et J-P.MORIZUR, Synthesis, 278 (1979).
5. Les structures de tous les composés décrits sont en accord avec les données spectrales (RMN, IR, UV, Spectrométrie de Masse) et l'analyse élémentaire centésimale dont les résultats diffèrent de moins de 0,25 des valeurs calculées pour C et H.
6. R.RATCLIFFE and R.RODEHORST, J.Org.Chem., 35, 4000 (1970).
7. H.TAGUCHI, S.TANAKA, H.YAMAMOTO et H.NOZAKI, Tetrahedron Letters, 2465 (1973).
8. Y.MASAKI, H.HASHIMOTO et K.KAJI, Tetrahedron Letters, 5123 (1978).
9. G.STORK et S.R.DOWD, J.Amer.Chem.Soc., 85, 2178 (1963).
10. G.STORK, P.A.GRIECO et M.GREGSON, Org.Synthesis, 54, 68 (1974).
11. R.GREENWALD, M.CHAYKOVSKY et E.J.COREY, J.Org.Chem., 28, 1128 (1963).

(Received in France 30 July 1982)