

NOUVELLE APPLICATION DE LA REACTION DES ORGANOMAGNESIENS SUR LES DITHIOESTERS :  
 SYNTHÈSE DE LA GAMMA-DAMASCONE

Pascal GOSSELIN

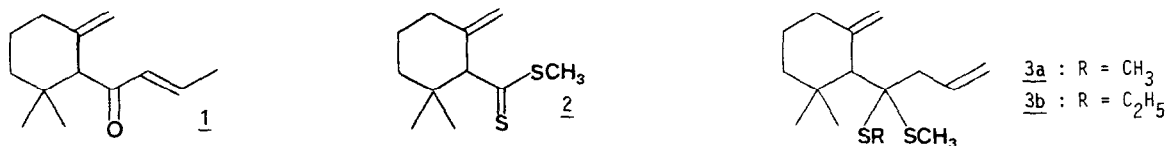
Laboratoire de Synthèse Organique, U.A. CNRS 482, Faculté des Sciences  
 BP 535, 72017 LE MANS Cedex - France

*Summary* : A new synthetic route to  $\gamma$ -damascone 1 starting from methyl- $\gamma$ -dithiocyclogeranate 2 is described. Addition of HMPT is found necessary to perform the reaction of allylmagnesium bromide with dithioester 2. A new, very mild hydrolysis method is developed in order to transform the resulting vinylsulfide 4 into 1.

Les réactions des organomagnésiens avec les dithioesters (additions thiophiles ou carbophiles) constituent une voie d'accès intéressante aux cétones  $\beta$ -éthyléniques.<sup>1</sup> Plusieurs exemples d'application de cette réaction à la synthèse de composés terpéniques ont été décrits par Thuillier et Coll.<sup>2a,b</sup>

Nous décrivons ici une application de cette méthodologie à la synthèse de la  $\gamma$ -damascone 1 à partir du  $\gamma$ -dithiocyclogeranate de méthyle 2 récemment décrit.<sup>3</sup>

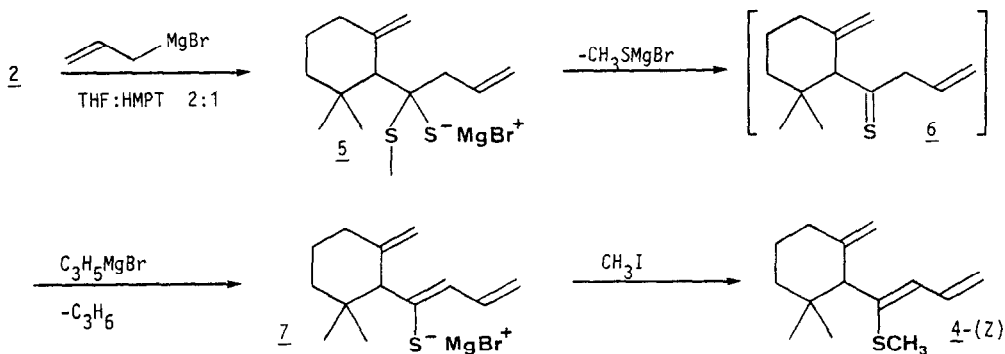
Contrairement aux  $\alpha$ - et  $\beta$ -damascones isomères, la  $\gamma$ -damascone ne semble pas avoir été isolée du milieu naturel mais ses propriétés olfactives intéressantes,<sup>4</sup> utilisées dans diverses branches de l'industrie des parfums et arômes,<sup>5</sup> expliquent l'intérêt synthétique qu'elle suscite.<sup>6</sup>



Selon les conditions décrites (THF, -60°C),<sup>1</sup> l'addition du bromure d'allylmagnésium sur le dithioester 2 n'est pas observée. De même, dans aucun des trois essais supplémentaires effectués respectivement à -20°C, 0°C et 20°C, la formation du dithioacétal 3a, qui résulterait d'une addition carbophile, n'a pu être obtenue. Par ailleurs, le dithioester 2 s'est avéré inerte vis-à-vis du bromure d'éthylmagnésium (THF, -20°C)<sup>7</sup> dont l'addition thiophile suivie d'une alkylation par le bromure d'allyle devait conduire au dithioacétal 3b.

L'addition carbophile du bromure d'allylmagnésium a finalement pu être obtenue en opérant entre -10°C et -5°C dans un mélange 2 : 1 THF : HMPT. Après deux heures à -5°C, la solution est refroidie à -50°C et on procède à l'alkylation par l'iodure de méthyle.

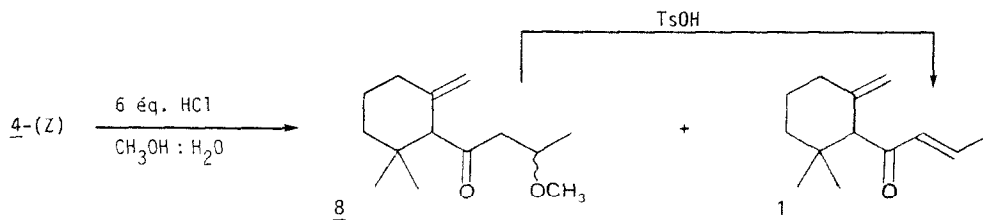
L'analyse spectroscopique du produit obtenu montre que l'on obtient pas le dithioacétal attendu 3a mais le vinylsulfure 4-(Z)<sup>9</sup> qui résulterait des réactions suivantes : (94% Rendement après chromatographie liquide, échelle  $\sim$  5 g).



Du fait de la température relativement élevée à laquelle réagit le magnésien du bromure d'allyle, le sel magnésié 5, instable, évolue en thiocétone 6. Le milieu réactionnel est alors suffisamment basique pour entraîner l'énethiolisation de 6 en 7 dont l'alkylation par l'iodure de méthyle conduit au sulfure 4-(Z).

Plusieurs essais ont été nécessaires<sup>10</sup> pour finalement mettre au point l'hydrolyse du vinylsulfure 4-(Z) en  $\gamma$ -damascone. Cet écueil a d'ailleurs été rencontré par de nombreux auteurs<sup>11</sup> comme en témoigne le nombre de réactifs décrits dans la littérature pour hydrolyser ces vinylsulfures.<sup>12</sup>

Ces essais ont cependant permis la mise au point d'une nouvelle méthode d'hydrolyse particulièrement douce : le chauffage au reflux pendant 5 h, sous balayage d'argon, d'une solution de 4-(Z) dans le méthanol aqueux (MeOH : H<sub>2</sub>O 4 : 1) en présence de 6 équiv. HCl (CH<sub>3</sub>OH : CH<sub>3</sub>COCl 20 : 1), fournit un mélange 1 : 2 de  $\gamma$ -damascone et de son produit d'addition du méthanol 8.<sup>13</sup>



La régénération de la double liaison conjuguée est obtenue par chauffage au reflux du toluène du produit brut précédent, en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique, pendant 2 h 30.<sup>14,15</sup>

La  $\gamma$ -damascone est isolée par chromatographie liquide avec un rendement global de 63%.<sup>16</sup>

Cette synthèse de la  $\gamma$ -damascone est une nouvelle illustration des potentialités des réactions de Grignard sur les dithioesters et, en particulier, sur le  $\gamma$ -dithiocyclogéranate de méthyle 2.

#### Références et notes

- 1 - S. Masson, M. Saquet, A. Thuillier, *Tetrahedron*, **33**, 2949 (1977).
- 2 - a) P. Gosselin, S. Masson, A. Thuillier, *Tetrahedron Lett.*, 2717 (1978).  
b) P. Gosselin, S. Masson, A. Thuillier, *J. Org. Chem.*, **44**, 2807 (1979).
- 3 - Le dithioester 1 est obtenu en deux étapes, avec un rendement de 68% à partir du bromométhyl-1 diméthyl-3,3 cyclohexène-1 : P. Gosselin, *Synthesis*, 1986 (sous presse).
- 4 - K.H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Act.*, **54**, 1805 (1971).
- 5 - K.H. Schulte-Elte, D. Kastner, *Eur. Pat. App.* 820721, *Chem. Abs.*, **97**, 168731 ;  
G.H. Buechi, J.C. Vederas, *Swiss App.* 300874, *Chem. Abs.* **82**, 72572.
- 6 - a) O. Takazawa, K. Saigo, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 757 (1977) ;  
b) F. Näf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Act.* **57**, 1317 (1974) ;  
c) K.H. Schulte-Elte, B.L. Müller, G. Ohloff, *Helv. Chim. Act.*, **56**, 310 (1973) ;  
d) K.H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Act.*, **54**, 1805 (1971).
- 7 - Une température supérieure à -20°C n'est pas envisageable du fait de la décomposition en carbènes des sels magnésiés intermédiaires.<sup>8</sup>
- 8 - L. Léger, M. Saquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 657 (1975).
- 9 - On note par ailleurs en CPV, la présence d'environ 5% de l'isomère 4-(E).
- 10 - Ces essais seront rapportés dans un prochain mémoire.
- 11 - J.I. Grayson, S. Warren, *J.C.S. Perkin I*, 2263 (1977).
- 12 - B.T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, 357 (1977).
- 13 - Afin d'éviter la formation de 8, un essai a été effectué dans le dioxane aqueux. La formation de plusieurs produits secondaires est alors observée.
- 14 - T. Mandai, K. Mizobuchi, M. Kawada, J. Otera, *J. Org. Chem.*, **49**, 3403 (1984).
- 15 - Un chauffage prolongé au reflux du benzène entraîne une isomérisation en  $\alpha$ -damascone.
- 16 - Les spectres de RMN <sup>1</sup>H, IR et SM (70 eV) de 1 sont en plein accord avec ceux rapportés dans la littérature.<sup>6</sup>

(Received in France 2 July 1986)