

UN EQUIVALENT SYNTHETIQUE CHIRAL DU PRENOL,
LE FORMYL-TRIMETHYLENEMETHANE (FER) TRICARBONYLE.
SYNTHESE DU (R)-(-)-IPSDIENOL

Michel FRANCK-NEUMANN, Daniel MARTINA, Marie-Paule HEITZ
Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS
Institut de Chimie, Université Louis Pasteur
1 rue Blaise Pascal 67008 - Strasbourg - France

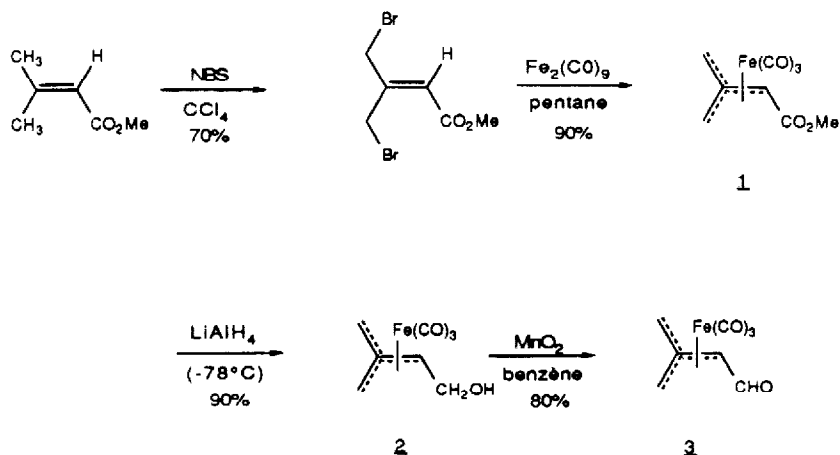
SUMMARY: Formyl-TMM (Iron)tricarbonyl **3** reacts with a high diastereoselectivity with organozinc derivatives to Iron stabilized TMM-alcohols. These are decomplexed, under partial hydrogenation, by photolysis in acetic acid to give allylic and homoallylic isoprenic alcohols. Starting from the optically active complex (+)-**3**, this allows a rapid synthesis of (R)-(-)-Ipsdienol of high ee.

Le triméthylèneméthane (TMM) a fait l'objet de diverses études théoriques et chimiques (1). Cette entité à caractère diradicalaire extrêmement réactive et par conséquent non isolable peut être stabilisée par coordination avec des métaux de transition (2). Ces complexes métalliques isolés n'ont cependant été que très peu utilisés jusqu'ici en synthèse organique (3) par suite de leur accès souvent médiocre et des réactions peu sélectives que donnent les triméthylèneméthanes libres résultant de leur décomplexation par des oxydants.

Nous montrons ici qu'un complexe de TMM fonctionnalisé peut être utilisé comme équivalent synthétique chiral d'une unité isoprénique grâce à une réaction de décomplexation qui ne libère en fait pas de TMM mais le ligand sous forme hydrogénée stable. Il s'agit de la décomplexation avec hydrogénation partielle par photolyse dans l'acide acétique, déjà connue dans le cas de complexes diéniques de fer-tricarbonyle à fonction ester ou cétone (4).

Nous avons dans un premier temps dû optimiser la synthèse du formyl-TMM fer-tricarbonyle (rendement global : 45 %) , un complexe qui était déjà connu (5), pour ensuite le faire réagir, sous forme racémique puis optiquement active (6), avec des organozinciques. Ces réactifs conduisent très diastéréosélectivement à des alcools triméthylèneméthaniques complexés puis par photodécomplexation à des alcools allyliques et homoallyliques prényliques.

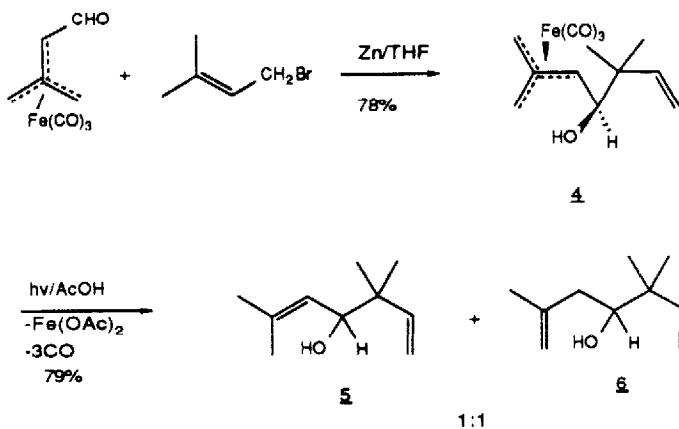
Le β,β -diméthylacrylate de méthyle est dibromé (70 %) dans les conditions de Dreiding et al. (7), puis traité par 2, 5 équivalents de difer-ennecarbonyle dans le pentane à reflux pour conduire au méthoxycarbonyl-TMM fer-tricarbonyle **1** (8) avec un rendement de 90 %. L'aldéhyde **3** est ensuite obtenu par réduction de cet ester au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium (90 %) suivie d'oxydation de l'alcool **2** par le dioxyde de manganèse (80 %) :



La diastéréosélectivité de la réaction de cet aldéhyde adjacent à un site coordonné au greffon fer-tricarbonyle, avec un réactif organométallique ainsi que la possibilité de photodécomplexer des complexes de TMM fer-tricarbonyle ont d'abord été étudiées dans le contexte d'une synthèse en série Artémisyle, mimant celle au départ du préнал déjà connue (9).

Le formyl-TMM fer-tricarbonyle **3** réagit en fait diastéréospécifiquement avec le dérivé zincique obtenu à partir du bromure de prényle pour donner exclusivement l'alcool **4** (78 %).

La photolyse dans l'acide acétique du complexe **4** dans un appareil en verre ($\lambda > 290 \text{ nm}$) s'effectue avec départ de 3 moles de CO et formation d'acétate ferreux. Après dilution à l'eau et extraction au pentane on récupère les alcools isomères **5** et **6**, séparables par chromatographie sur colonne de silice (79 % : rapport ~ 1 : 1).

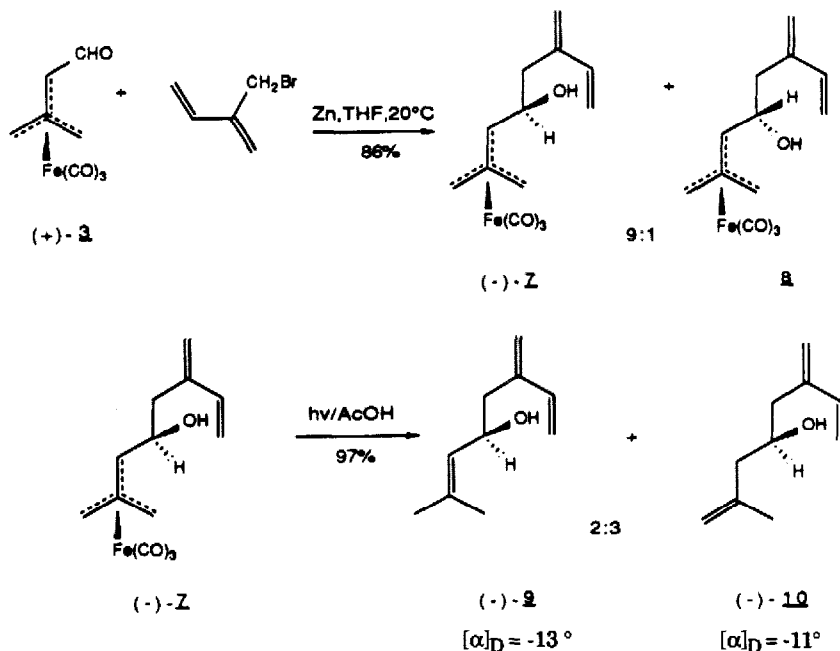


Une réaction très diastéréosélective peut donc être attendue par action d'un organozincique allylique sur le complexe de formyl-TMM, et la réaction de décomplexation avec hydrogénation partielle du ligand semble possible en série triméthylèneméthanique à fonction alcool.

Nous avons alors appliqué ces résultats à la synthèse d'une phéromone d'insecte chirale, l'Ipsdiénol en partant du complexe de formyl-TMM fer-tricarbonyle optiquement actif.

La résolution de ce complexe chiral en ses énantiomères a été réalisée par l'intermédiaire de semioxamazones optiquement actives, séparables par chromatographie sur colonne de silice, suivie de la régénération de la fonction aldéhyde par action d'acide pyruvique dans l'acide acétique (6), selon une méthode déjà utilisée pour des complexes diéniques de fer-tricarbonyle à fonction aldéhyde (10).

Le complexe (+)-**3** ($[\alpha]_D^{+261^\circ}$ (CHCl_3), (ee 92 %) réagit avec le bromométhyl-2 butadiène-1,3 en présence de zinc (11) pour conduire au mélange des alcools triméthylèneméthaniques **7** et **8** (86 % ; rapport 9 : 1). L'alcool majeur, ($[\alpha]_D -65^\circ$ (MeOH) obtenu très diastéréosélectivement et séparé aisément de l'alcool mineur par simple chromatographie sur colonne de silice (12), est photodécomplexé par irradiation ultraviolette dans l'acide acétique. On obtient ainsi l'Ipsdiénol (-)-**9** accompagné de l'alcool homoallylique (-)-**10** (97 % ; 2 : 3).



Ces deux alcools, également obtenus par Mori et al. lors d'une synthèse d'Ipsdiénol optiquement actif (13) sont séparables par chromatographie liquide sous pression dans des conditions assez simples (colonne de silice Merck Si60, élution hexane à 30 % d'éther).

Cette synthèse, réalisée au départ d'un complexe de formyl-TMM fer-tricarbonyle ayant une pureté optique de 92 %, conduit à l'Ipédiénol d' $[\alpha]_D = -13^\circ$ (MeOH). Cette valeur, par comparaison avec celle obtenue par Ohloff et al. (14) indique qu'on est en présence du (R)-Ipédiénol, d'une pureté optique supérieure à 90 %.

Il n'y a donc eu aucune racémisation au cours des réactions décrites, ce qui fait du complexe de formyl-TMM fer-tricarbonyle un bon équivalent chiral du préнал pour la synthèse d'alcools isoprénoides optiquement actifs.

REFERENCES

1. J.A. BERSON, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 446 (1978) et références citées.
2. J.M. LANDESBURG, dans "The Organic Chemistry of Iron", Vol. I, p. 630-632, E.A. KOERNER VON GUSTORF, F.W. GREVELS, J. FISCHLER Eds Academic Press, (1978).
3. a) J.S. WARD, R. PETTIT, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1419 (1970)
b) D.J. ENNTHOLT, R.C. KERBER, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1451 (1970)
c) A.N. NESMEYANOV, I.S. ASTAKHOVA, G.P. ZOL'NIKOVA, I.I. KRITSKAYA, Yu T. STRUCHKOV, *J.C.S. Chem. Comm.*, 85 (1970).
4. M. FRANCK-NEUMANN, F. BRION, D. MARTINA, *Angew. Chem.*, **90**, 736 (1978), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 690 (1978).
5. Synthèse déjà réalisée au départ du β,β -diméthylacrylate de méthyle avec un rendement global de 4 %.
a) B.R. BONAZZA, C.P. LILLYA, E.S. MAGYAR, G. SCHOLES, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4100 (1979)
b) P.A. DOBOSH, C.P. LILLYA, E.S. MAGYAR, G. SCHOLES, *Inorg. Chem.*, **19**, 228 (1980).
6. M. FRANCK-NEUMANN, M.P. HEITZ, D. MARTINA, *Bull. Soc. Chim. France*, à paraître.
7. R. MARTIN, C.B. CHAPLEO, K.L. SVANHOLT, A.S. DREIDING, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2724 (1976)
8. Les analyses des complexes 1, 2 et 3 sont identiques à celles décrites dans la littérature (5). Le rendement de 1 est fortement dépendant du temps de réaction pour la complexation : (50-60 min à reflux de pentane pour 18 mmoles)
9. W. GIERSCHE, K.H. SCHULTE-ELTE, cité par A.F. Thomas in "The Total Synthesis of Natural Products" Vol. 2 pg.42, J. ApSimon Ed. Wiley-Interscience 1973.
10. a) M. FRANCK-NEUMANN, D. MARTINA, M.P. HEITZ, *Tetrahedron Letters*, **23**, 3493 (1982)
b) M. FRANCK-NEUMANN, D. MARTINA, M.P. HEITZ, *J. Organomet. Chem.*, **301**, 61 (1986).
11. Signalons que le complexe de formyl-TMM donne un meilleur rendement au cours de cette réaction que le préнал lui-même (65 %),
R.G. RILEY, R.M. SILVERSTEIN, J.A. KATZENELLENBOGEN, R.S. LENOX, *J. Org. Chem.*, **39**, 1957 (1974).
12. **Alcool 7**: $C_{13}H_{14}O_4Fe$, cristaux jaunes, F : $50^\circ C$; RMN 200 MHz ($CDCl_3$) : 1,61 ppm (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 1,73 ppm (1H, d, J = 4,5 Hz) ; 1,81 ppm (1H, s) ; 2,14 ppm (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 2,43 ppm (1H, d, J = 4,5 Hz) ; 2,60 ppm (ABX, 2H, J = 14, 7,5 et 5 Hz) ; 2,89 ppm (1H, dd, J = 2,5 et 10 Hz) ; 3,38 ppm (1H, m) ; entre 5,12 et 5,21 ppm (3H, m) ; 5,26 ppm (1H, d, J = 18 Hz) ; 6,40 ppm (1H, dd, J = 11 et 18 Hz) ; IR (CCl_4) : 3570, 3080, 2050, 1990, 1955 cm^{-1} ; IR (CS_2) : 990, 900 cm^{-1}
Alcool 8: huile jaune ; RMN 200 MHz ($CDCl_3$) : 1,89 ppm (1H, d, J = 4,5 Hz) ; 1,94 ppm (1H, s) ; 1,95 ppm (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 2,27 ppm (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 2,33 ppm (1H, dd, J = 14,5 et 9,5 Hz) ; 2,60 ppm (1H, ddd, J = 14,5, 2 et 1 Hz) ; 2,65 ppm (1H, d, J = 4,5 Hz) ; 2,86 ppm (2H, dd, J = 2 et 10 Hz) ; 3,46 ppm (1H, dt, J = 9,5 et 2,5 Hz) ; 5,11 ppm (1H, s large) ; 5,12 ppm (1H, d, J = 10,5 Hz) ; 5,22 ppm (1H, s large) ; 5,32 ppm (1H, d, J = 17,5 Hz) ; 6,39 ppm (1H, dd, J = 17,5 et 10,5 Hz) ; IR (CCl_4) : 3350, 3080, 2060, 1990, 1985, 1955, 1590 cm^{-1} ; IR (CS_2) : 900 cm^{-1} .
13. K. MORI, T. KAKIGAWA, T. MATSUO, *Tetrahedron*, **35**, 933 (1979).
14. G. OHLOFF, W. GIERSCHE, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1496 (1977).

(Received in France 5 September 1989)