

SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE RÉCURRENTE DE STRUCTURES APPARENTÉES À CELLE DE L'HORMONE JUVÉNILE DE HYALOPHORA CECROPIA

C. CHUIT, G. CAHIEZ et J. NORMANT*

Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Tour 44, 2e étage, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

et

J. VILLIERAS

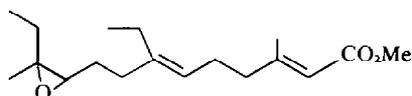
Laboratoire de Synthèse Organique, Tour 44, 3e étage, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 12 November 1975; Received in the UK for publication 27 January 1976)

Résumé—On propose une synthèse stéréospécifique de composés apparentés à l'hormone juvénile de *Hyalophora cecropia*. Les trois doubles liaisons sont obtenues successivement par addition d'un alcoyl-cuivre sur le dérivé acétylénique terminal approprié.

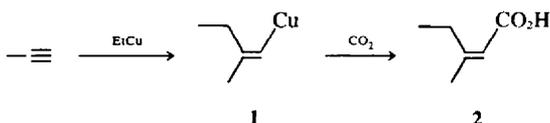
Abstract—A stereospecific synthesis of *Hyalophora cecropia* juvenile hormone analogs is proposed. The three double bonds are obtained successively by addition of an alkyl copper reagent to the appropriate 1-alkyne.

L'élucidation de la structure de l'hormone juvénile de *Hyalophora Cecropia*¹,



qui peut être obtenue par époxidation de l'ester triénique correspondant, a amené un développement considérable des synthèses stéréosélectives ou stéréospécifiques d'oléfines trisubstituées.² Ayant montré que les alcoyl-cuivres s'additionnent régio et stéréospécifiquement sur les alcynes terminaux,³ nous avons utilisé cette réaction pour créer successivement les trois doubles liaisons du squelette d'analogues de l'hormone juvénile.

La première double liaison est obtenue stéréospécifiquement par carbonation du vinyl-cuivre 1.⁴ La seconde double liaison ("homologation") a été



*L'action de PBr₃ sur l'alcool 3a conduit à un mélange de bromures 3c isomères (Z/E ≈ 90/10) alors que la méthode de Stork *et al.*⁶ donne un mélange de chlorure 3b et de chlorure tertiaire isomère.

†L'action de bromure de propargylmagnésium en présence de Li₂CuCl₄⁸ sur l'acétate dérivé de l'alcool 3a ne permet pas d'obtenir l'ényne 4; il se forme dans ce cas du dipropargyl-méthyl carbinol et l'alcool 3a.

‡L'éthyl-cuivre ne s'additionne que sur l'ényne 4. L'énallène 5 se retrouve, après carbonation, dans les parties neutres. Il en est de même pour les carbonatations des vinyl-cuivres provenant des énynes 8, 16 et 21 qui sont souillés d'énallènes.

§L'ényne 8 peut être isolé exempt d'énallène 9 à l'aide du dérivé triméthylsilylé. Nous avons vérifié que la présence d'énallène ne modifie pas le rendement en acide 11.

élaborée par la suite de réactions indiquées dans le Schéma 1.

Une seconde "homologation" permet d'accéder à des squelettes apparentés à celui de l'hormone juvénile. Néanmoins l'hormone juvénile elle-même ne peut pas être préparée de cette manière puisque le méthyl-cuivre s'additionne mal sur les alcynes monosubstitués.³

Dans ce mémoire nous décrivons tout d'abord la séquence de l'"homologation" (passage stéréospécifique de l'acide 2 à l'acide 7) puis la préparation de deux analogues de l'hormone juvénile.

Etude de la séquence d'"homologation"

L'alcool 3a est obtenu par réduction de l'acide 2,⁴ il est transformé stéréospécifiquement[†] en chlorure 3b (80%) par action du complexe N-chloro-succinimide-sulfure de méthyle selon Corey *et al.*⁵ Le traitement de ce chlorure par le magnésien du bromure de propargyle⁷ conduit à un mélange (85/15) d'ényne 4 et d'énallène 5, mais l'ényne 4 est isomérisée partiellement au cours de la réaction (Z/E ≈ 90/10). Cependant, en l'absence de bromure de magnésium (précipité par le dioxanne), le mélange ényne 4,‡ énallène 5 est obtenu stéréospécifiquement avec un rendement en ényne 4 de 70%.

L'alcoylation directe du vinyle-cuivre 1 par les iodures d'homopropargyle I-CH₂CH₂C≡C-R (R=H, Me₃Si, Cu) a échoué.

Le vinylcuivre 6 est obtenu par addition d'éthyl-cuivre au mélange ényne 4, énallène 5§ suivant les conditions déjà définies pour l'obtention des vinyl-cuivres.³ Néanmoins l'addition sur l'ényne-1,5 a lieu dès -20°. Pour la carbonation du vinyl-cuivre 6 nous avons dû modifier légèrement le procédé décrit⁴ (voir partie expérimentale). L'acide 7 est obtenu avec un rendement d'environ 70% (par rapport à l'ényne 4). Ainsi, "l'homologation" (passage de l'acide 2 à l'acide 7) se fait avec un rendement global d'environ 35%.

Nous avons également préparé l'acide 11 par addition d'éthyl-cuivre aux mélange ényne 8, énallène 9¶ et

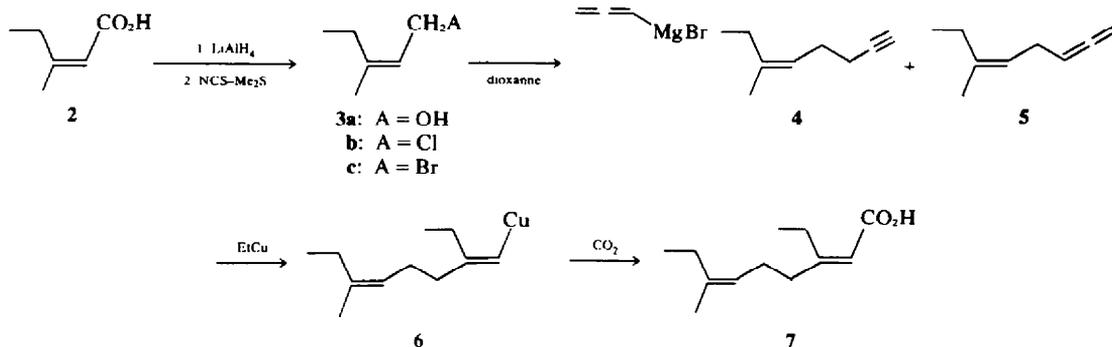
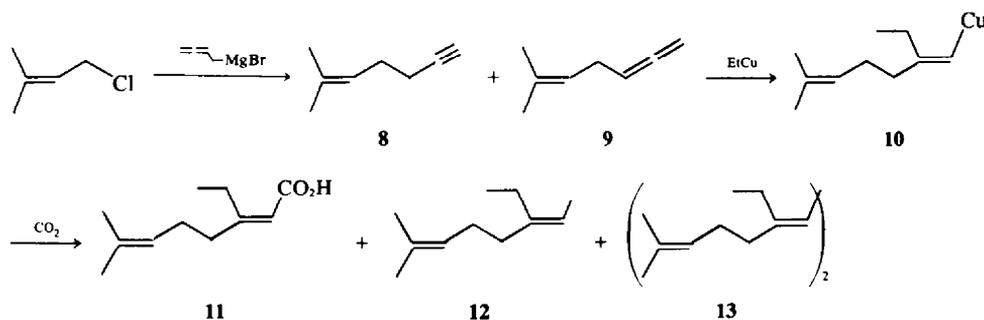


Schéma 1. Principe de "l'homologation".

carbonatation du vinyl-cuivre obtenu. L'addition d'éthyl-cuivre sur l'ényne **8** est quantitative,[†] après carbonatation les seuls sous-produits isolés (en plus de l'énallène **9**) sont le diène **12** et le tétraène **13** provenant respectivement de l'hydrolyse et du couplage du vinyl-cuivre **10**. Le rendement de la transformation: ényne **8** → acide **11** + carbures **12** + **13** est pratiquement quantitatif.

Application de l'"homologation" à la synthèse de structures apparentées à celle de l'hormone juvénile de *Hyalophora cecropia*

La deuxième "homologation" a été effectuée à partir de l'acide **11** d'accès plus facile que l'acide **7** et du géraniol **20a** (Schéma 2). Les diénynes **16** et **21** sont obtenus avec des rendements un peu supérieurs (75%) à ceux obtenus



Séréochimie des acides **7** et **11**

Les spectres RMN des acides **7** et **11** indiquent que la double liaison C₂-C₃ a la configuration *E* dans les deux cas. De plus l'acide **7** a été estérifié, selon Shaw *et al.*,⁹ en ester **14**.[‡] La configuration *Z* de la double liaison C₆-C₇ est prouvée par CPV (colonne capillaire SE 30; 50 m) par comparaison avec un mélange d'esters **14** 2*E*, 6*Z* et 2*E*, 6*E* obtenus à partir d'un mélange connu d'énynes **4** *Z* et *E*.

dans la première homologation et sont souillés d'environ 15% de diène-allènes.

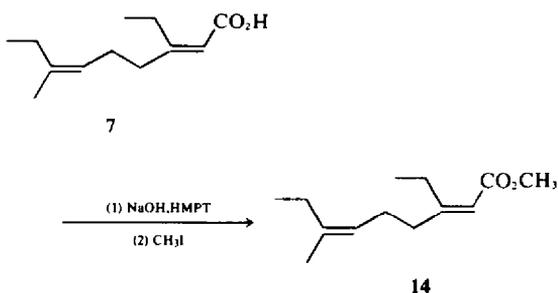
L'addition d'éthyl-cuivre sur les substrats diénynes **16** et **21** ne se fait qu'à -15° et demande de 3 à 4 h. La carbonatation des vinyl-cuivres **17** et **22** a lieu en présence d'une quantité catalytique de phosphite d'éthyle. La température joue un rôle prépondérant pour l'obtention des acides, il faut qu'elle soit suffisamment basse au début de la réaction pour éviter le couplage du vinyl-cuivre en diène, mais qu'elle soit suffisamment élevée, une fois faite la complexation de CO₂ sur le cuivre, pour permettre son insertion (voir partie expérimentale). Dans ces conditions les acides **18** et **23** sont obtenus avec des rendements respectifs de 74 et 66%.

Ces acides sont transformés en esters **19** et **24** suivant le procédé décrit précédemment. Le rendement global de la transformation acide **11** → ester **19** est d'environ 30%.

La configuration *E* de la double liaison C₂-C₃ nouvellement formée est montrée par le spectre RMN (voir Partie Expérimentale).

Etude RMN de l'alcool **25**

500 mg d'ester **19** ont été réduits en alcool **25** afin d'étudier l'influence du chélate Eu(Fod)₃ sur le déplacement chimique de différents protons (Figs. 1 et 2). Les valeurs trouvées sont indiquées dans le Tableau 1. En ce qui concerne la double liaison C₂-C₃, les résultats obtenus (Δδ_{Hc} > Δδ_{He}) sont conformes à la structure *E*, ils sont de plus à rapprocher de ceux obtenus lors d'une



[†]A ce stade, l'alcoylation du vinyl-cuivre **10** par ICH₂CH₂C(CH₃)=CHCOOtBu (*E*) conduirait au squelette de l'hormone juvénile. Cette réaction, effectuée avec le mélange *Z* + *E* d'iodoesters, échoue et conduit, par élimination d'hydride, au mélange *Z* + *E* des méthyl-3 pentadiène-2,4 oate de tertibutyle.

[‡]Nous avons montré⁴ que dans les conditions de la réaction la double liaison n'est pas isomérisée.

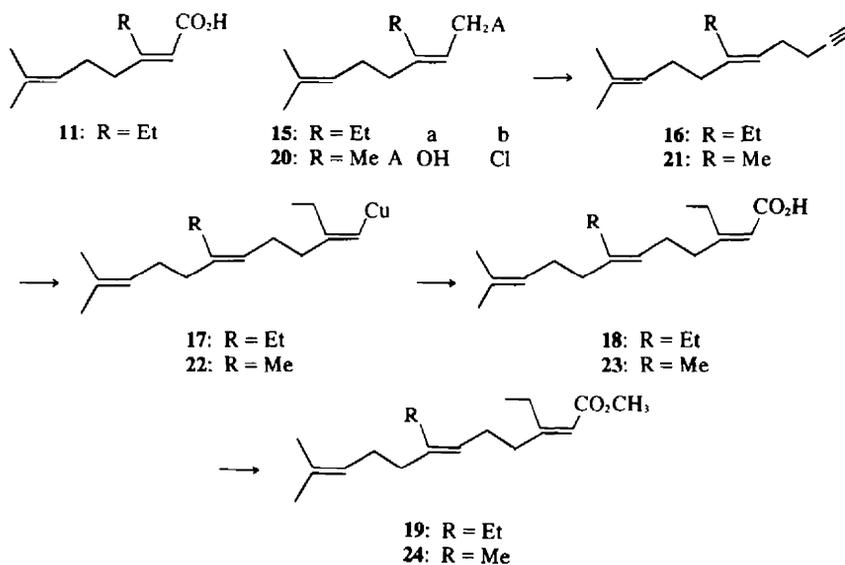
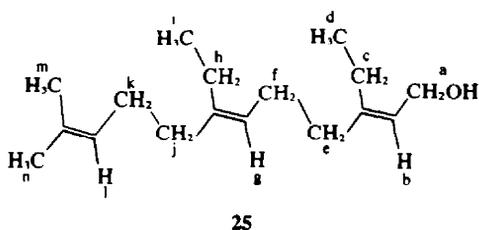


Schéma 2.

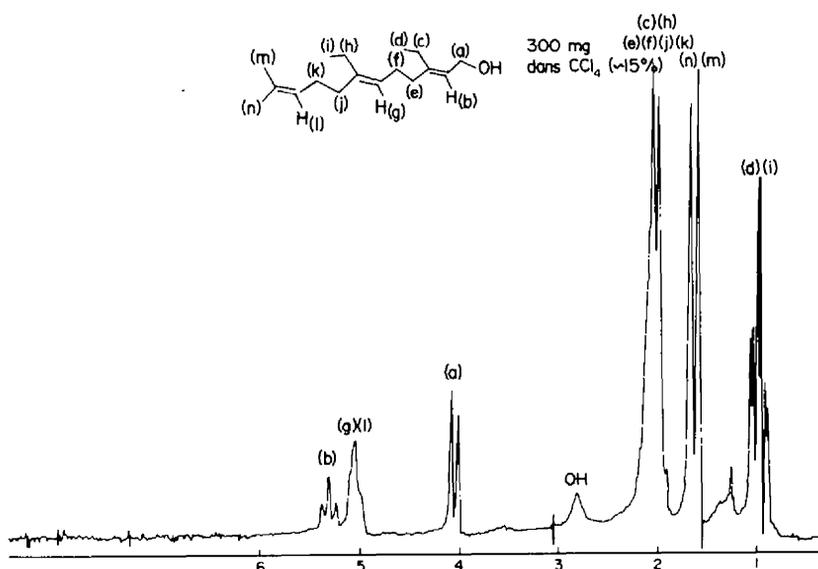
étude analogue effectuée sur le géranol et le nérol.¹⁰ En ce qui concerne la double liaison C₆-C₇, on constate que $\Delta\delta H_s > \Delta\delta H_r$, ce qui est caractéristique de sa configuration *E*, déjà prouvée précédemment. L'emploi de réactifs de déplacements chimiques en RMN semble donc être une méthode de choix pour l'étude de structures proches de celle de l'hormone juvénile.

Nous avons montré qu'il est possible de créer successivement d'une manière stéréospécifique les trois double liaisons du squelette de l'hormone juvénile de *Hyalophora cecropia*. Le rendement global des deux homologations peut être évalué à environ 10%. Cette méthode de synthèse semble générale et peut permettre d'atteindre une grande variété d'analogues dont on sait que certains montrent une activité supérieure à celle de l'hormone juvénile.¹¹



PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur colonne SE 30 10% de 3m. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 157G et les spectres de RMN (déplacement en ppm, solvant CCl₄, référence TMS) sur un appareil Jeol MH 100.

Fig. 1. Spectre RMN (100 Mz) de l'alcool 25 dans CCl₄.

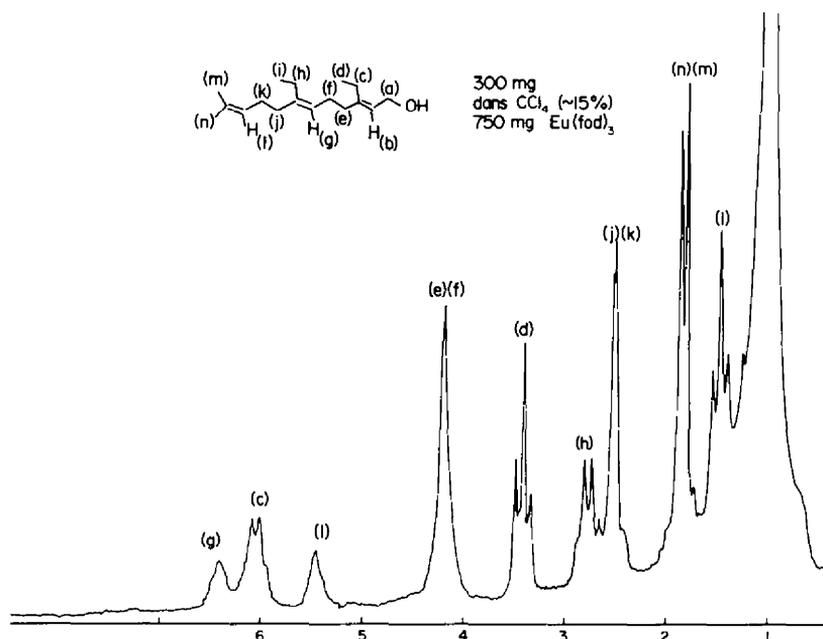


Fig. 2. Spectre RMN (100 Mz) du complexe alcool 25-Eu(fod)₃ dans CCl₄.

Tableau 1. Déplacement chimique des protons de l'alcool 25 (300 mg) en solution à 15% dans CCl₄ (réf. TMS) en fonction de la quantité de Eu(Fod)₃.

Eu(Fod) ₃	0		250 mg		500 mg		750 mg	
	δ(ppm)	J(Hz)	δ(ppm)	Δδ(ppm)	δ(ppm)	Δδ(ppm)	δ(ppm)	Δδ(ppm)
Ha	4.03 d	7	11.34	7.31	13.98	9.95	—	—
Hb	5.31 t	7	9.96	4.65	14.93	9.62	—	—
Hc	2.00 m		4.19	2.19	5.65	3.65	6.03	4.03
Hd	0.98 t	8	2.30	2.32	3.20	3.22	3.41	3.43
He	2.00 m		3.24	1.24	4.00	2.00	4.18	2.18
Hf	2.00 m		3.24	1.24	4.00	2.00	4.18	2.18
Hg	5.05 t		5.78	0.73	6.28	1.23	6.4	1.35
Hh	2.00 m		2.33	0.33	2.63	0.63	2.78	0.78
Hi	0.96 t	8	1.25	0.29	1.43	0.47	1.48	0.52
Hj	2.00 m		2.25-2.30	0.25-0.30	2.45	0.45	2.50	0.50
Hk	2.00 m		2.25-2.30	0.25-0.30	2.45	0.45	2.50	0.50
Hi	5.05 t		5.25	0.20	5.40	0.35	5.40	0.41
Hm	1.58 s		1.70	0.12	1.80	0.22	1.82	0.24
Hi	1.65 s		1.75	0.10	1.85	0.20	1.88	0.23

Chlorure de méthyl-3 pentène-2(Z) yle 3b

5.2 ml (71 mmoles) de (CH₃)₂S dans 10 ml de CH₂Cl₂ sont ajoutés à 0°, sous azote et sous agitation à 8.8 g (66 mmoles) de N-chlorosuccinimide dans 50 ml de CH₂Cl₂. Après 1 h, le mélange réactionnel est refroidi à -25° et 6 g (60 mmoles) d'alcool 3a* dans 10 ml de CH₂Cl₂ sont ajoutés goutte à goutte. Le bain réfrigérant est retiré et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 h. On ajoute une solution saturée de NaHCO₃ et extrait au CH₂Cl₂. On lave une fois avec une solution saturée de NaCl et sèche (MgSO₄). La distillation donne 5.75 g (81%) de chlorure 3b, Eb₆₂ = 61-62°; n_D¹⁹ = 1.4516; RMN: δ (CH₃ allylique) 1.76, s, 3H; IR: ν_{C-Cl} = 1665 cm⁻¹; Calc. C, 60.76; H, 9.35; Cl, 29.89. Tr.: C, 60.57; H, 9.28; Cl, 30.12%.

Action de PBr₃ sur le méthyl-3 pentène-2 (Z) ol 3a

3.7 ml (39 mmoles) de PBr₃ sont ajoutés à -5°, sous agitation, à 10 g (100 mmoles) d'alcool 3a dans 33 ml d'éther anhydre et 6 gouttes de pyridine. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 30 min à -5° puis 2 h à 20° et chauffé au reflux 30 min. Après extraction à l'éther, la distillation (Eb₁₆ = 48-50°) fournit 12.8 g (79%) d'un mélange Z + E de bromures 3c. On distingue en RMN deux singulets correspondants aux méthyles à 1.77 ppm et à 1.75 ppm (intégration ≈ 9/1).

Action du bromure de propargylmagnésium sur le chlorure 3b

A 65 ml (82 mmoles) d'une solution de bromure de propargylmagnésium,¹² on ajoute goutte à goutte, sous azote 4.1 g (34.6 mmoles) de chlorure 3b. Le mélange réactionnel s'échauffe jusqu'au reflux. On laisse 2 h sous agitation puis hydrolyse avec une solution saturée de NH₄Cl. Après distillation (Eb₇₁ = 60-76°), on obtient 4.05 g d'un mélange de produits constitués principalement d'énynes 4 Z + E et d'énallène 5; RMN: deux singulets de méthyles à 1.67 ppm et 1.61 ppm (intégration ≈ 9/1). Le méthyle de la conformation E étant plus blindé que celui de la conformation Z, nous attribuons au produit minoritaire la conformation E. Ceci est en accord avec des données RMN d'énynes-1,5 de structures apparentées.¹³

Mélange de méthyl-6 octène-5(Z) yne-1 4 et méthyl-6 octatriène-1,2,5 5

250 ml d'une solution de bromure de propargylmagnésium sont préparés entre 5 et 10° à partir de 4.8 g (200 mmoles) de Mg et 23.8 g (200 mmoles) de bromure de propargyle. Après 2 h d'agitation à 5°, 18.5 g (210 mmoles) de dioxane sont ajoutés à cette température et l'agitation est poursuivie pendant 2 h. Le bain réfrigérant est retiré et 5.33 g (45 mmoles) de chlorure 3b, dissous dans 10 ml d'éther, sont introduits en 10 min. Le mélange

réactionnel est ensuite porté au reflux 2 h puis laissé la nuit à température ambiante.

Après hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl , la distillation ($E_{b,14} = 71-82^\circ$) donne 5 g d'un mélange de produits dont 90% (CPG colonne SE 30 10% 3m) sont constitués d'ényne 4 Z (70%) et d'énallène 5 (11%); RMN $\delta(\text{CH}_3, \text{allylique})$ 1.68, s, 3H; IR $\nu_{\text{C}=\text{CH}}$ = 3320, 2120; $\nu_{\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2}$ = 1960 cm^{-1} . Ce mélange est utilisé tel quel pour la préparation de l'acide 7.

Action du bromure de propargylmagnésium sur l'acétate de méthyl-3 pentène-2 (Z) yle en présence de Li_2CuCl_4

5 g (35 mmoles) d'acétate de méthyl-3 pentène-2 yle (préparé par addition de chlorure d'acétyle à l'alcool 3a dans le HMPT; $E_{b,14} = 62-64^\circ$) dissous dans 100 ml de THF sont mis dans un ballon purgé à l'azote, et refroidi à -30° . On ajoute 7 ml d'une solution 0.1 M de Li_2CuCl_4 dans le THF, puis, goutte à goutte, 80 mmoles de bromure de propargylmagnésium dans 100 ml d'éther. Le mélange réactionnel devient jaune, brun, vert puis jaune. Après l'introduction de tout le magnésien, on laisse remonter à température ambiante et laisse 15h.

Après hydrolyse (NH_4Cl saturé), on isole 5.45 g de produit ($E_{b,13} = 60-65^\circ$) dont la RMN indique qu'il s'agit principalement d'un mélange de l'alcool 3a et de dipropargylméthyl carbinol.

Mélange méthyl-6 heptène-5 yle-1 8 et méthyl-6 heptatriène-1,2,5 9

42 g (400 mmoles) de chlorure de méthyl-3 butène-2 yle sont traités par 500 mmoles de solution étherée de bromure de propargylmagnésium. On obtient 37.1 g d'un mélange de produits ($E_{b,20} = 53-61^\circ$) constitué principalement (90%) d'ényne 8 et d'énallène 9 dans les proportions de 85/15; RMN $\delta(\text{CH}_3)$ 1.62, s, 3H; 1.70, s, 3H; $\delta(\text{H acétyl.})$ 1.78, m, 1H; IR $\nu_{\text{C}=\text{CH}}$ = 3305, 2120; $\nu_{\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2}$ = 1960 cm^{-1} .

Méthyl-6 triméthylsilyl-1 heptène-5 yle-1

A 36.9 g du mélange précédent, on ajoute 0.35 mole de solution étherée de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ 1.85 M et on chauffe au reflux 30 min. 62.5 g (0.575 mmoles) de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ dans 100 ml de THF sont alors introduits et le mélange réactionnel est laissé 15 h. sous agitation. On obtient 40.25 g d'ényne triméthylsilylé, $E_{b,14} = 83-84^\circ$; $n_D^{20} = 1.4537$; RMN $\delta(\text{SiMe}_3)$ 0.14, s, 9H; $\delta(\text{CH}_3)$ 1.62, s, 3H; 1.70, s, 3H; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 2180; $\nu_{\text{Si}-\text{C}}$ = 1250, 840, 760 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Si}$: C, 73.25; H, 11.18. Tr.: C, 72.94; H, 11.21%.

Méthyl-6 heptène-5 yle-1 8

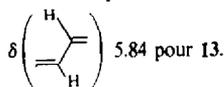
200 g de NaOH dans 300 ml d'eau sont ajoutés goutte à goutte, sous agitation, à une solution de 37.35 g (207 mmoles) de l'ényne triméthylsilylé précédent dans 450 ml de méthanol. Après isolement, on obtient 17.85 g (80%) d'ényne 8, $E_{b,160} = 124-126^\circ$ (Réf. ¹⁴ $E_{b,720} = 128-129^\circ$); RMN $\delta(\text{CH}_3)$ 1.62, s, 3H; 1.70, s, 3H; $\delta(\text{H acétyl.})$ 1.78, m, 1H; $\delta(\text{H vinylique})$ 5.12, m, 1H.

Essais de carbonation du vinyl-cuivre 6

L'éthyl-cuivre est préparé, sous azote et sous agitation, à -40° , par addition de 30 mmoles d'une solution étherée de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ environ 1N à 36 mmoles de CuBr dans 50 ml d'éther. 30 mmoles d'ényne 4 (souillé d'énallène 5), dilué dans 30 ml d'éther sont ajoutés et la température du mélange réactionnel est portée à -20° , température qui est maintenue pendant 3 h. Le mélange réactionnel devient rapidement vert foncé. On ajoute ensuite 3.6 mmoles de $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, puis 24 ml de HMPT et fait passer CO_2 (séché sur CaCl_2) provenant de la sublimation à température ambiante d'environ 250 g de carboglace. On laisse sous agitation 15 h. en laissant remonter lentement la température (de -20° à environ $+10^\circ$). Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 40 ml d' HCl 50% et l'acide 7 est extrait avec une solution aqueuse de NaOH 20%. Dans ces conditions, l'acide brut 7 est obtenu avec des rendements variables (40-60%). Ce rendement monte à 70% et devient reproductible si, au lieu d'ajouter le HMPT seul, on ajoute un mélange HMPT-THF (75 ml de THF), qui permet d'obtenir un milieu plus fluide. Ce rendement est encore amélioré (80%) en utilisant 180 mmoles (0.5 équivalent) de $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$.

Des essais de carbonation effectués via le vinylcuivre 10 à partir de l'ényne 8 pur ou du mélange ényne 8, énallène 9 ont donné des

rendements comparables en acide 11. On obtient toujours un mélange de carbures 12 et 13 que l'on retrouve dans les parties neutres et que nous avons identifiés par leurs bandes caractéristiques en RMN: $\delta(\text{C}=\text{CH}_2)$ 4.62 pour 12 et



Acide éthyl-3 méthyl-7 nonadiène-2(E), 6(Z) oïque 7

Préparé de la manière décrite ci-dessus, à partir du mélange ényne 4, énallène 5 (21.3 mmoles d'ényne 4) et de 28 mmoles de EtCu. On obtient 3.2 g d'acide brut qui donnent après distillation 2.8 g (67%) d'acide 7; $E_{b,13} = 118-122^\circ$; $n_D^{20} = 1.4850$; RMN $\delta(\text{CH}_3, \text{allylique})$ 1.67, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2 \text{ en C-4 et C-5})$ 2.18, d, 4H; $\delta(\text{CH}_3, \text{CH}_2 \text{ sur C-3})$ 2.61, q, 2H; IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1695; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 73.43; H, 10.27. Tr.: C, 73.80; H, 10.42%. Le spectre RMN d'un mélange d'acides 2(E), 6(Z) et 2(E), 6(E) obtenu à partir d'un mélange Z + E (Z/E = 80/20) d'énynes 4 montre 2 singulets pour les CH_3 , allyliques à 1.68 et 1.59 ppm dans le rapport 80/20.

Acide éthyl-3 méthyl-7 octadiène-2(E), 6 oïque 11

Préparé à partir du mélange ényne 8-énallène 9 (142 mmoles d'ényne 8) et de 160 mmoles de EtCu. On obtient 19.8 g d'acide brut qui fournissent, après distillation, 16.95 g (65%) d'acide 11 qui cristallise, $E_{b,13} = 110-113^\circ$; F (pentane): 30° ; RMN $\delta(\text{CH}_3, \text{allyliques})$ 1.61, s, 3H; 1.68, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2 \text{ en C-4 et C-5})$ 2.19, d, 4H; $\delta(\text{CH}_3-\text{CH}_2 \text{ sur C-3})$ 2.61, q, 2H; IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1690; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 72.49; H, 9.95. Tr.: C, 72.78; H, 10.08%.

Ethyl-3 méthyl-7 nonadiène-2(E), 6(Z) oate de méthyle 14

18 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 25% sont ajoutés, sous agitation, à 2.4 g (12.15 mmoles) d'acide 7 dissous dans 30 ml de HMPT. Après 1 h, on ajoute 6 g (42.3 mmoles) de CH_3I et laisse 1 h sous agitation. Après hydrolyse à HCl 10% on isole 2.95 g (76%) d'ester 14; $E_{b,13} = 126-130^\circ$; $n_D^{20} = 1.4701$; RMN $\delta(\text{CH}_3, \text{allylique})$ 1.66, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2 \text{ en C-4 et C-5})$ 2.12, d, 4H; $\delta(\text{CH}_3-\text{CH}_2 \text{ sur C-3})$ 2.58, q, 2H. IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1695; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} ; un pic en CPV (colonne capillaire SE 30 50m); Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 74.24; H, 10.54. Tr.: C, 74.18; H, 10.52%. Un mélange d'esters 2(E), 6(Z) et 2(E), 6(E) donne en RMN 2 singulets pour les méthyles allyliques à 1.65 et 1.59 ppm. Ces deux esters sont bien séparés sur la colonne capillaire SE 30 (50m).

Essais d'alcoylation du vinyl-cuivre 10 par un mélange Z + E de iodo-5 méthyl-3 pentène-2 oate de t-butyle

A 16 mmoles de vinyl-cuivre 10, on ajoute à -20° 9.5 g (57 mmoles) de $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, puis 12.8 ml de HMPT. On ajoute à -10° 4.4 g (14.9 mmoles) d'un mélange Z + E (50/50) d'iodo-5 méthyl-3 pentène-2 oate de t-butyle (préparé par action du dérivé lithié de $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}^{15}$ sur le dérivé tétrahydropyrannylé de l'hydroxy-4 butanone-2, libération de la fonction alcool, passage aux tosylates puis aux iodures). Il se forme rapidement un précipité blanc. Après 1 h à -10° , on laisse la nuit à température ambiante. Après hydrolyse avec HCl 50% et distillation on obtient 0.95 g (40%) d'éthyl-2 méthyl-6 octadiène-1,5 12; $E_{b,13} = 50-52^\circ$; 1.20 g (47%) de méthyl-3 pentadiène-2,4 oate de t-butyle Z + E; $E_{b,14} = 78-79^\circ$; RMN $\delta(\text{tBu})$ 1.45, s; $\delta(\text{CH}_3, 2Z)$ 1.83, s; $\delta(\text{CH}_3, 2E)$ 2.19, s; $\delta(\text{H sur C-5})$ 5.34, m; $\delta(\text{H sur C-2})$ 5.58 m; $\delta(\text{H sur C-4, 2E})$ 6.35, d de d; $\delta(\text{H sur C-4, 2Z})$ 7.82 d de d.

Ethyl-3 méthyl-7 octadiène-2(E) 6-ol 15a

Préparé de la manière habituelle par réduction de l'acide 11 avec une solution de LiAlH_4 ; 91.5%; $E_{b,13} = 97-98^\circ$; $n_D^{20} = 1.4752$; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{OH})$ 3.98, d, 2H; $\delta(\text{H sur C-2})$ 5.24, t, 1H; $\delta(\text{H sur C-6})$ 5.02, m, 1H; IR ν_{OH} = 3320; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 72.49; H 9.95. Tr.: C, 72.78; H, 10.08%.

Chlorure d'éthyl-3 méthyl-7 octadiène-2(E), 6-yle 15b

Préparé à partir de l'alcool précédent par la méthode de Corey et coll¹⁶ suivant les conditions décrites précédemment; 82%; $E_{b,13} = 106-108^\circ$; $n_D^{20} = 1.4770$; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{Cl})$ 4.00, d, 2H; $\delta(\text{H sur C-2})$ 5.36, t, 1H; $\delta(\text{H sur C-6})$ 5.04, m, 1H; IR $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ =

1.660 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}$: C, 70.75; H, 10.26. Tr.: C, 70.67; H, 10.35%.

Ethyl-6 méthyl-10 undécadiène 5(E), 9 yne-1 16

Ce diényne est obtenu (souillé de 15% d'éthyl-6 méthyl-10 undécatétraène-1,2,4,9) par action du dipropargylmagnésium sur le chlorure **15b**; rdt 75% en diényne **16**; $E_{b,12}$ (du mélange) 110–116°; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 0.96, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ allyliques) 1.58, s, 3H; 1.66, s, 3H; IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ = 3320, 2120; $\nu_{\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}}$ = 1960 cm^{-1} . Ce mélange est utilisé tel quel pour la préparation de l'acide **18**.

Diméthyl-6,10 undécadiène 5(E), 9 yne-1 21

Obtenu (souillé de 15% de diméthyl-6,10 undécatétraène-1,2,5,9) à partir du chlorure de géranyle; rdt 75% en diényne **21**; $E_{b,12}$ (du mélange) 99–105°; RMN $\delta(\text{CH}_2)$ 2 singulets à 1.59 et 1.60 ppm et 1 singulet à 1.65 ppm en accord avec les données de la littérature¹⁴ pour la structure E; IR $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ = 3310, 2130; $\nu_{\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}}$ = 1960 cm^{-1} . Ce mélange est utilisé tel quel pour la préparation de l'acide **23**.

Essais de carbonation du vinylcuivre 22

La technique de carbonatation est la même que celle décrite précédemment. Le vinyl-cuivre ne se forme qu'à -15° et il faut au moins 3 h pour que l'addition de EtCu soit complète. Il résulte de plusieurs essais que la présence de THF n'améliore pas le rendement en acide et que 0.1 équivalent de P(OEt)₃ est préférable à 0.5 équivalent. Le vinyl-cuivre est lent à se carbonater, on utilise CO_2 provenant de la sublimation de 1000 g de carboglace, ce qui correspond à un temps de passage du CO_2 dans le milieu réactionnel de 7 à 8 h. La température joue un rôle important sur le rendement de la carbonatation. Au début la température est maintenue pendant 2 h à -20° . Nous réchauffons à 0° , et maintenons cette température pendant 5 h avant d'abandonner le mélange à température ambiante pendant environ 10 h.

Acide diéthyl-3,7 méthyl-11 dodécatriène-2(E), 6(E), 10 oïque 18

Préparé sur 21.2 mmoles de diényne **16** et 23.8 mmoles de EtCu. On obtient 4.15 g (74%) d'acide brut. La distillation de 1.15 g donne 1 g d'acide $E_{0,01}$ = 147–153°; n_D^{20} = 1.4918; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ sur C-7) 0.95, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ sur C-3) 1.06, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ allyliques) 1.58, s, 3H; et 1.65, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-10 et C-11 et CH_2CH_2 sur C-7) 2.00, d, 6H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-6 et C-7) 2.17, d, 4H; $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ sur C-3) 2.61, q, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-6 et C-10) 5.00, m, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-2) 5.58, s, 1H; IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1695; $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 77.22; H, 10.67. Tr.: C, 77.75; H, 10.82%.

Acide éthyl-3 diméthyl-7,11 dodécatriène-2(E), 6(E), 10 oïque 23

Préparé dans les conditions décrites précédemment sur 14.1 mmoles de diényne **21** et 16 mmoles de EtCu. On obtient 2.35 g (66%) d'acide brut; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 1.07, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ allyliques) 1.59, s, 3H; 1.60, s, 3H; 1.65, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-10 et C-11) 1.96, s, 4H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-6 et C-7) 2.19, d, 2H; $\delta(\text{CH}_2-\text{CH}_2)$ 2.62, q, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-6 et C-10) 5.04, m, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-2) 5.57, s, 1H; IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1695; $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ = 1645 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 76.75; H, 10.46. Tr.: C, 77.02; H, 10.62%.

Diéthyl-3,7 méthyl-11 dodécatriène-2(E), 6(E), 10 oate de méthyle 19

3 g (11.35 mmoles) d'acide brut **18** fournissent 3.1 g d'ester brut

qui donne par distillation 2.2 g (70%) d'ester **19**, $E_{0,01}$ = 138–143°; n_D^{20} = 1.4837; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ sur C-7) 0.95, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ sur C-3) 1.05, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ allyliques) 1.58, s, 3H et 1.65, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-10 et C-11 et CH_2-CH_2 sur C-7) 2.00, d, 6H; $\delta(\text{H})$ en C-6 et C-10) 5.01, m, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-2) 5.54, s, 1H; 1 pic sur colonne capillaire SE30 de 50m; IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1730; $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ = 1650 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C, 77.65; H, 10.86. Tr.: C, 77.57; H, 10.92%.

Ethyl-3 diméthyl-7,11 dodécatriène-2(E), 6(E), 10 oate de méthyle 24

3 g (12.4 mmoles) d'acide brut **23**, estérifiés par la méthode de Shaw et coll., donnent 3.1 g d'ester brut. Après distillation, on obtient 2.5 g (76%) d'ester **24**, $E_{0,01}$ = 120–125°; n_D^{20} = 1.4829; RMN $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 1.05, t, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ allyliques) 1.59, s, 6H et 1.63, s, 3H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-10 et C-11) 1.94, s, 4H; $\delta(\text{CH}_2)$ en C-6 et C-7) 2.13, d, 4H; $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 2.60, q, 2H; $\delta(\text{CO}_2\text{CH}_3)$ 3.60, s, 3H; $\delta(\text{H})$ en C-6 et C-10) 5.04, m, 2H; $\delta(\text{H})$ en C-2) 5.53, s, 1H; 1 pic sur colonne capillaire SE 30 de 50m; IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1730; $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ = 1650 cm^{-1} ; Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 77.22, H, 10.67. Tr.: C, 77.10; H, 10.81%.

Diéthyl-3,7 méthyl-11 dodécatriène-2(E), 6(E)-10-ol 25

400 mg d'ester **19** sont réduits par une solution de LiAlH_4 ; IR ν_{OH} = 3320; $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ = 1660 cm^{-1} ; masse M⁻: m/e = 250 (0.7%); $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$: m/e = 232 (2.5%); pic de base m/e = 69; les données de RMN sont indiquées dans le Tableau 1.

Remerciements—Nous remercions le Centre National de la Recherche Scientifique et la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique pour leur aide financière.

BIBLIOGRAPHIE

- H. Roeller et J. S. Bjerte, *Life Sci.* **4**, 1617 (1965); H. Roeller, J. S. Bjerte et W. H. McShan, *J. Insect. Physiol.* **11**, 1185 (1965).
- J. Reucroft et P. G. Sammes, *Quart. Rev.* **25**, 135 (1971).
- J. F. Normant, G. Cahiez, M. Bourgain, C. Chuit et J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1656 (1974).
- J. F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **77**, 281 (1974).
- E. J. Corey, C. U. Kim et M. Takeda, *Tetrahedron Letters* 4339 (1972).
- G. Stork, P. A. Grieco et M. Gregson, *Ibid.* 1393 (1969).
- R. E. Ireland, M. I. Dawson et C. A. Lipinski, *Ibid.* 2247 (1970).
- G. Fouquet et M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **13**, 82 (1974).
- J. E. Shaw, D. C. Kunerth et J. J. Scherry, *Tetrahedron Letters* 689 (1973).
- J. W. de Haan et L. J. M. Van de Ven, *Ibid.* 2703 (1971).
- Y. Ozawa, K. Mori et M. Matsun, *Agr. Biol. Chem.* **37**, 2373 (1973); M. Nihmura, S. Aomori, Y. Ozawa, K. Mori et M. Matsun, *Appl. Ent. Zool.* **9**, 34 (1974).
- C. Prevost, M. Gaudemar et J. Honigberg, *C.R. Acad. Sci. Paris* **230**, 1186 (1950).
- G. Ohloff, F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen et E. Sundt, *Helv. Chim. Acta* **56**, 414 (1973).
- G. Gamboni, H. Schinz et A. Eschenmoser, *Ibid.* **37**, 964 (1954).
- M. W. Rathke et D. F. Sullivan, *Synthes. Commun.* **3**, 67 (1973).