

VINYLLALLENES—VII

NOUVELLE SYNTHÈSE DE LA DIMETHYL-3,11 NONACOSANONE-2, PHERMONE SEXUELLE DE LA BLATTE GERMANIQUE

P. PLACE, M. L. ROUMESTANT et J. GORE*

Laboratoire de Chimie Organique, ERÀ CNRS No. 611, Université Claude Bernard, 43 Bd du 11 Novembre 1918
69621 Villeurbanne, France

(Received in France 12 July 1977; Received in the UK for publication 5 January 1978)

Abstract—A new synthesis of the titled pheromone is given; it uses as the key step the Oxy-Cope reaction of a 4-ethynyl hexa-1,5-diene 3-ol.

Nous avons récemment montré que les éthynyl-4 hexadiène-1,5 ols-3 étaient aisément obtenus par réaction des magnésiens vinylalléniques sur les cétones α -éthyléniques. Le chauffage de ces alcools 1 au reflux du diglyme les transforme en aldéhydes ou cétones 2¹ par une transposition d'Oxy-Cope (ce nom proposé par Berson *et al.*² a été utilisé depuis par de nombreux auteurs³).

Le magnésien vinylallénique peut être préparé en deux étapes à partir des ène-1 yne-4 ols-3 résultant de l'éthynylation des cétones et aldéhydes α -éthyléniques. Ceci permet de diversifier la substitution du réactif de Grignard et d'obtenir par voie de conséquence des alcools 1 et des composés carbonylés 2 de squelette hydrocarboné varié.

De plus, 1 est potentiellement alkylable par le biais de son hydrogène acétylénique et l'aldéhyde 2 peut être condensé avec des organométalliques; ces deux dernières réactions peuvent donc éventuellement permettre d'augmenter rapidement la longueur de la chaîne hydrocarbonée. On peut donc penser utiliser la séquence rappelée dans le schéma 1 dans le but d'obtenir des molécules aliphatiques à grand nombre de carbones dont on trouve quelques exemples dans le domaine des phéromones.

Nous donnerons dans ce mémoire la préparation d'un attractif sexuel de la blatte germanique isolé en 1974 par Ishii *et al.*⁴ et identifié comme étant la diméthyl-3,11 nonacosanone-2 3. Diverses synthèses, dont certaines très récentes, ont été, par la suite, proposées pour cette cétone 3.⁵

La séquence que nous avons utilisée est représentée dans le schéma 2. Le point de départ en est le méthyl-3 pentyne-4 ène-1 ol-3 résultant de l'éthynylation de la méthylvinylcétone.⁶ La transformation de cet alcool en éthynyl-4 méthyl-4 hexadiène-1,5 ol-3 1a, par l'inter-

médiaire de la condensation d'un magnésien vinylallénique avec l'acroléine, a déjà été décrite.¹ L'éther tétrahydropyranilique de 1a est aisément alkylé sur le carbone acétylénique terminal à l'aide du bromo-1 *n*-hexadécane en utilisant les conditions de Schwarz et Waters⁶ (BuLi, THF, HMPT, -30°).

L'alkylation de l'alcool lui-même en suivant le mode opératoire décrit par Brandsma⁷ (LiNH₂, NH₃ liq.) donne de mauvais résultats par suite de l'insolubilité de l'halogénure dans le milieu réactionnel.

L'alcool 1b, obtenu après traitement acide de l'éther, se transpose lorsqu'il est chauffé 2 h 30 au reflux du diglyme pour conduire au mélange 55-45 des isomères *Z* et *E* de l'aldéhyde 2b. Ces deux isomères sont séparables par chromatographie sur couche mince; leurs spectres de RMN sont intégralement décrits en partie expérimentale et ne diffèrent sensiblement que par le déplacement chimique du proton éthylénique. La structure *Z* a été attribuée à l'isomère majoritaire pour lequel ce proton résonne à 5.5 ppm (contre 5.62 ppm à l'isomère *E*). Cette attribution a pu être faite en corrélant les déplacements chimiques de ce même proton dans les isomères *Z* et *E* de composés voisins non substitués sur le carbone acétylénique terminal et dont la structure avait été déterminée selon Julia *et al.*⁸ par comparaison des déplacements chimiques de l'hydrogène acétylénique.¹

Le passage de l'aldéhyde 2b (*Z* + *E*) à l'alcool 5a possédant le squelette hydrocarboné du diméthyl-3,11 nonacosane est effectué par condensation à -30° du lithien du chloro-1 (éthylènedioxy)-4,4 méthyl-3 pentane 4a. Ce dernier composé est obtenu selon⁹ par ouverture de l' α -méthyl α -acétyl γ -butyrolactone par l'acide chlorhydrique suivie de l'acétalisation de la chlorocétone obtenue. L'alcool 5a est transformé en son mésylate 5b qui, traité par l'iodure de sodium dans le DME en présence de poudre de zinc,¹⁰ est intégralement transformé en l'acétal insaturé 5c. Lorsque le même mésylate est soumis à l'action de l'hydrure de lithium-aluminium ou du triéthyl borohydrure de lithium,¹¹ 5c est aussi

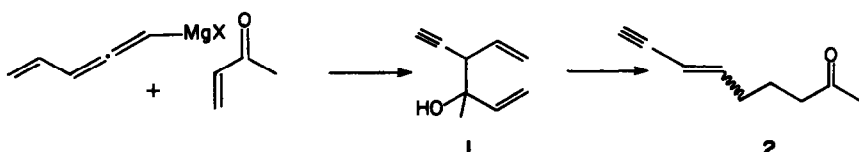


Schéma 1.

*Cet alcool nous a été obligeamment fourni par le Dr Pesnelle de la Société Roure-Bertrand.

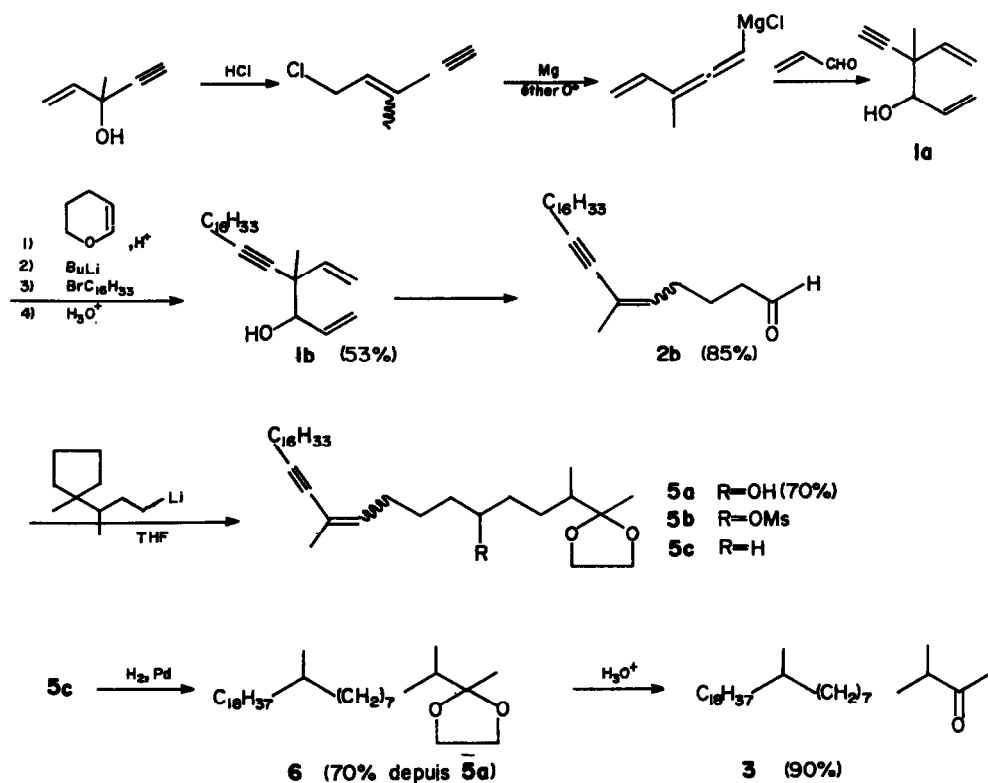
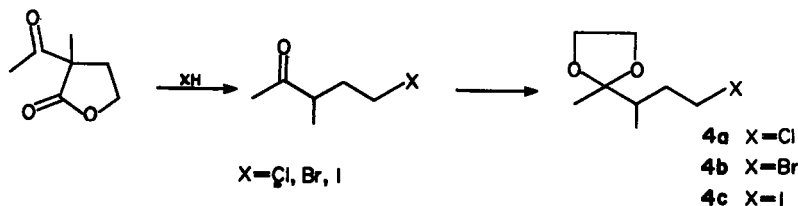


Schéma 2.



obtenu mais souillé de quantités importantes de l'alcool 5a.

La phéromone 3 (mélange de diastéréoisomères) est alors atteinte en deux étapes: l'hydrogénation de 5c (Pd/C, acétate d'éthyle) conduit à 6 aisément transformé en la cétone 3 par traitement par l'acide chlorhydrique dilué dans l'acétone. Le rendement global de toute la séquence 1a → 3 est de 19.7%.

Deux autres séquences, dont le nombre d'étapes aurait dû être inférieur d'une unité, ont été testées pour la transformation de l'aldéhyde 2b en acétal 6.

La première visait à utiliser une réaction de Wittig entre 2b et les alkylidène-phosphoranes dérivés des bromocétal 4b ou iodocétal 4c. Malgré de nombreuses tentatives, il s'est avéré impossible d'isoler le sel de phosphonium correspondant au bromocétal 4b. Le traitement de l'iodo-cétal 4c par la triphényl phosphine suivie de la réaction de l'ylure correspondant avec 2b a conduit à un composé non identifié dont aucun des spectres ne correspond au cétal insaturé attendu.

La seconde méthode consistait à tenter d'alkyler le thiocétal de 2b par le bromocétal 4b en escomptant que, lors de la dernière étape, l'hydrogénation du groupe ényne et l'hydrogénéolyse du thiocétal seraient simultanées.

Cette alkylation a elle aussi échoué à cause de la difficulté d'obtenir une forte concentration en bis-thio-

carbanion (la réaction du butyl ou du *t*-butyllithium sur le thiocétal suivie d'une hydrolyse à l'eau lourde a révélé (RMN) une incorporation maximale de 30% de deutérium).

PARTIE EXPERIMENTALE

Spectres IR (exprimés en cm^{-1}): spectrophotomètre Perkin-Elmer 257; film liquide sur pastilles de NaCl ou solutions dans CCl_4 en cuve de NaCl. Spectres RMN (exprimés en δ , ppm): spectrographe Varian A-60, EM 360 ou XL 100, solvant CCl_4 sauf indication contraire, référence interne TMS. Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; M, massif (la valeur du δ OH des alcools ne sera pas mentionnée). Spectres de masse: spectrographe Varian Mat CH5, énergie d'ionisation 70 eV, introduction directe. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Ethynyl-4 méthyl-4 hexadiène-1,5 ol-3 1a. La condensation sur l'acroléine du réactif de Grignard vinylallénique issu du chloro-5 méthyl-3 pentène-3 yne-1 selon les conditions précédemment décrites conduit à l'alcool 1a avec un rendement de 70%. $E_{0.2} = 43^\circ$. IR: 3550, 3450, 3290, 3070, 3010, 2100, 1635. RMN: 1.25 (3H) 2s (érythro 50%, thréo 50%); 2.25 (1H) s; 3.82 (1H) d élargi; 4.90 à 6.20 (6H) M. Masse: *m/e* (%) 136 M^{++} (1); 79 (100). Analyse $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ (C, H, O).

Ether tétrahydropyranylique de l'alcool 1a. L'alcool 1a (20, 4g - 0.15 mole), le dihydropyrane (33.6g, 0.4 mole) et 2 gouttes d'HCl concentré sont agités à température ambiante durant 16 h. Le mélange est dilué à l'éther (200 ml), lavé avec une solution de

Na_2CO_3 , puis à l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé et le résidu chromatographié sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther, 9:1) pour donner 23 g (70%) de l'éther attendu. IR: 3300, 3080, 3010, 2120, 1640, 1120, 1030. RMN: 1.25 et 1.33 (3H) 2s (érythro 50%, thréo 50%); 1.62 (6H) M; 2.20 (1H) s; 3.43 (1H) M; 3.90 (2H) M; 4.72 (1H) M; 4.95 à 6.10 (6H) M. Masse: m/e (%) 220 M^{++} (0); 141 (4); 85 (100).

Préparation de l'alcool 1b par alkylation et déblocage de l'éther. A une solution de l'éther tétrahydropyranylique de l'alcool 1a (15.4 g, 0.07 mole) dans le THF (150 ml), on ajoute le butyllithium (0.075 mole) en maintenant la température à -30°C . Le ballon réactionnel est sorti du bain réfrigérant ($t = -20^\circ\text{C}$) et le bromure d'hexadécyle (26 g, 0.085 mole) en solution dans le HMPT (130 ml) est ajouté goutte à goutte en 1 h ($t = 0^\circ$ à la fin de l'addition). Le mélange est laissé sous agitation pendant 0.5 h et versé sur de l'eau glacée (500 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis le solvant évaporé sous vide. Le rendement en produit brut est quantitatif. IR 3080, 3010, 1640, 1120, 1030. Le produit brut est dissous dans un mélange de méthanol (150 ml) et d'éther (90 ml) et agité pendant 1.5 h en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (600 mg). On neutralise par K_2CO_3 en poudre, filtre, évapore le solvant, reprend par H_2O et extrait à l'éther. La phase organique est séchée et le solvant évaporé. Le produit brut est chromatographié sur silice (éluant éther de pétrole-éther 9:1) pour donner 18.9 g d'alcool 1b (rendement global 75%). IR: 3450, 3080, 3010, 1640. RMN: 0.93 (3H) M; 1.25 (3H) s; 1.27 à 1.60 (31 H) M; 2.22 (2H) M; 3.90 (1H) M; 5.0 à 6.2 (6H) M. Masse: m/e (%) 360 M^{++} (0) 304 (1); 248 (1); 85 (100). Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}$ (C, H) purification par distillation moléculaire ($80^\circ 10^{-4}$ mm Hg).

Méthyl-6 tétracosène-5 yne-7 al 2b. L'alcool 1b (7.2 g-0.02 mole) est dissous dans 150 ml de diglyme. Le mélange est porté au reflux pendant 2.5 h. Après refroidissement, on ajoute 500 ml d'éther et on lave 15 fois le mélange avec des portions de 30 ml d'eau. La solution est séchée sur CaCl_2 et le solvant évaporé. Une purification du produit brut sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther 85:15) conduit à l'aldéhyde pur (6.1 g, rendement 85%). IR: 3010, 2700, 2200, 1720, 1670, 1625. Mas: m/e (%) 360 M^{++} (1) 44 (100). Cet aldéhyde se trouve sous la forme de deux isomères Z (55%) et E (45%) séparés par CCM (éluant éther de pétrole-éther 9:1). Isomère Z: 0.90 (3H) t déformé; 1.15 à 1.55 (32H) M; 1.80 (3H) M; 2.1 à 2.55 (4H) M; 5.5 (1H) t élargi J = 7 Hz; 9.82 (1H) t J = 1 Hz. Isomère E: 0.88 (3H) t déformé; 1.1 à 1.5 (32 H) M; 1.70 (3H) M; 2.0 à 2.55 (4H) M; 5.62 (3H) t J = 7 Hz; 9.80 (1H) t J = 1 Hz.

Diméthyl-3,11 (éthylène dioxy)-2,2 nonacosène-10 yne-12 ol-6 5a. Dans un ballon à 3 tubulures muni d'une agitation mécanique et balayé par un courant d'azote, on introduit en refroidissant à -30° (0.25 g, 0.035 at -g) de lithium dans 10 ml de THF; on ajoute 300 mg de chloro-5 méthyl-3 (éthylène dioxy)-2,2-pentane 4a. Après 20 min, on ajoute en 45 min le mélange de chlorocétal restant (en tout 1.78 g-10 mmole) et de l'aldéhyde 2b (1.8 g-5 mmole) dilué dans 3 ml de THF. 1 h après la fin de l'addition, le lithium en excès est décanté et le mélange réactionnel hydrolysé (8 ml d'eau). Après l'addition de 100 ml d'éther, la phase aqueuse est décantée et la phase étherée lavée à l'eau jusqu'à neutralité; elle est ensuite séchée sur CaCl_2 . Après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther, 4:1) on obtient 1.76 g de l'alcool 5a (rendement 70%). IR: 3400, 2200, 1630, 1150, 1050. RMN: 0.90 (3H) M; 0.95 (3H) d J = 7 Hz; 1.18 (3H) s; 1.2 à 1.65 (32H) M; 1.78 (3H) d déformé; 2.27 (2H) M; 3.47 (1H) M; 3.88 (4H) M; 5.63 (1H) M. Masse: m/e (%) 504 M^{++} (0.5); 87 (64); 44 (100).

Mésylate de l'alcool précédent 5b. Il a été préparé selon les conditions standard dans l'éther en utilisant la triéthylamine comme base. Toutefois, la réaction étant très lente, il est nécessaire de laisser le mélange réactionnel pendant 48 h à -20°C avant l'hydrolyse. Rendement 89%. IR: 2200, 1630, 1340, 1170,

1050. RMN: 0.83 (3H) M; 0.93 (3H) M; 1.18 (3H) s; 1.15 à 1.60 (37H) M; 1.72 (3H) d déformé; 2.20 (4H) M; 2.90 (3H) s; 3.85 (1H) s; 4.65 (1H) M; 5.58 (1H) M.

Diméthyl-2,11 (éthylène dioxy)-2,2 nonacosène-10 yne-12 5c. Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, on porte à reflux pendant 6 h un mélange de mésylate 5b (2.21 g, 3.8 mmole), de NaI (2.85 g, 1.9 mmole), de zinc en poudre (2.5 g, 38 mmole) et de 40 ml de diméthoxyéthane. Le solide est ensuite filtré. A la solution, on ajoute 30 ml d'eau et le mélange est extrait 5 fois au pentane. La solution organique est lavée une fois à l'eau et séchée sur CaCl_2 . Après évaporation du solvant, le produit brut est chromatographié sur silice (éluant éther de pétrole-éther 9:1) pour donner 1.58 g de l'acétal 5c. Rendement 85%. IR: 2200, 1630, 1050. RMN: 0.82 (6H) M; 1.07 (3H) M; 1.1 à 1.4 (39H) M; 1.67 (3H) d déformé; 2.14 (4H) M; 3.78 (4H) s; 5.55 (1H) M.

Diméthyl-3,11 (éthylène dioxy)-2,2 nonacosane 6. L'hydrogénation de 5c (1.46 g, 3 mmole) est effectuée dans l'acétate d'éthyle (20 ml) en utilisant comme catalyseur 250 mg de Pd/C à 5% (P100 psi, $t = 50^\circ\text{C}$) pendant 6 h. L'hydrogénation effectuée à pression et température ambiantes avec le même catalyseur et dans le même solvant est extrêmement lente. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient 1.36 g de produit hydrogéné. Rendement 92%. IR: 1050. RMN: 0.75 à 1.03 (9H) M; 1.14 (3H) s; 1.16 à 1.70 (50H) M; 3.88 (4H) s.

Diméthyl-3,11 nonacosanone-2 3. A une solution du dioxolane 5c (0.69 g, 1.4 mmole) dans 70 ml d'acétone, on ajoute 3 ml d'HCl 1.2N. Le mélange est laissé 8 h à température ambiante avec agitation, puis il est neutralisé par une solution saturée de NaHCO_3 . L'acétone est évaporé sous vide et le résidu repris à l'éther de pétrole. La phase aqueuse décantée est extraite 3 fois à l'éther de pétrole. La phase organique est ensuite séchée sur CaCl_2 . Après évaporation du solvant et purification sur silice (éluant éther de pétrole-éther 9:1) on obtient 0.57 g de la phéromone 3. Rendement 90%. Elle se présente sous la forme d'une huile visqueuse cristallisant au réfrigérateur. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, on obtient un solide blanc déliquescents. $F = 28-29^\circ\text{C}$ —mesuré au microscope à point de fusion (lit.⁴ = $29-31^\circ$). IR: 1710. RMN: 0.86 (6H) M; 1.1 (3H) D J = 7 Hz; 1.15 à 1.6 (49 H) M; 2.15 (3H) s; 2.40 (1H) M. Masse: m/e (%) 450 M^{++} (14); 378 (1); 197 (1); 72 (100); 43 (18). Analyse $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{O}$ (C, H). Les spectres IR, RMN et de masse sont en accord avec ceux décrits par Ishii.⁴

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. L. Roumestant, P. Place et J. Goré, *Tetrahedron Letters* 677 (1976); *Tetrahedron* 33, 1283 (1977).
- ²J. A. Berson et M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5019 (1964).
- ³Voir entre autres: E. Brown, P. Lervierend et J. M. Conia *Tetrahedron Letters* 6115 (1966).
- ⁴R. Nishida, H. Fukami et S. Ishii, *Experientia*, 978 (1974); *Appl. Entomo. Zoo.* 10, 10 (1975).
- ⁵M. Schwarz, J. E. Olivier et P. E. Sonnet *J. Org. Chem.* 40, 2410 (1975); ⁶A. W. Burgstahler, L. O. Weigel, W. J. Bell et M. K. Rust, *J. Org. Chem.* 40, 3456 (1975); ⁷T. Sato, R. Nishida, Y. Kawuhara, H. Fukami et S. Ishii, *Agr. Biol. Chem.* 40, 391 (1976); ⁸L. D. Rosenblum, R. J. Anderson et C. A. Henrik, *Tetrahedron Letters* 419 (1976); ⁹A. W. Burgstahler, M. E. Sanders, C. G. Shaefer et L. O. Weigel, *Synthesis* 405 (1977).
- ¹⁰M. Schwarz et R. M. Waters, *Synthesis* 567 (1972).
- ¹¹L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, p. 48, Elsevier, New York (1971).
- ¹²M. Julia, S. Julia, B. Stalla-Bourdillon et C. Descoins, *Bull. Soc. Chim.* 2533 (1964).
- ¹³M. Julia, S. Julia et Y. Noel, *Bull. Soc. Chim.* 1708 (1960).
- ¹⁴Y. Fujimoto et T. Tatsuno, *Tetrahedron Letters* 3325 (1976).
- ¹⁵S. Krishnamurthy et H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 41, 3064 (1976).