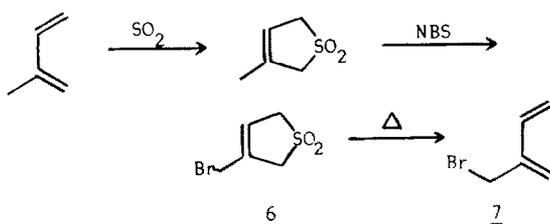


méthyl-2 pentène-1 one-4.⁹ La synthèse des acyl-2 butadiènes-1, 3 3 est d'ailleurs connue comme difficile, nécessitant par exemple l'acylation du complexe butatriène-Fe₂(CO)₆.⁸ Enfin l'acylation de l'isoprène en 4 a aussi été signalée par réaction de Friedel et Crafts avec le complexe isoprène-Fe(CO)₃, mais le produit 5 est alors toujours accompagné du produit d'acylation en 1, ce qui enlève à la réaction beaucoup de son intérêt.¹⁰

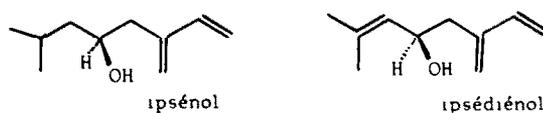
Le premier objet de ce mémoire est de montrer que la réaction des bromures allyliques ou diéniques convenables avec les nitriles en présence du couple zinc-argent permet d'accéder facilement aux cétones correspondantes formellement à l'introduction d'un groupement acyle en position 1, 1' et 3 de l'isoprène 1. Pour ce faire deux bromures ont été utilisés: le bromométhyl-3 dihydro-2, 5 thiophène-dioxyde-1, 1 6 et le bromométhyl-2 butadiène-1, 3 7, obtenus respectivement par réaction du N-bromosuccinimide sur le méthyl-3 dihydro-2, 5 thiophènedioxyde-1, 1 et par dégradation thermique du bromure ainsi obtenu.¹¹



La réaction dans le THF du bromure allylique 6 avec les nitriles en présence du couple zinc-argent a donné après hydrolyse un mélange des cétones 8 (20 à 30%) et 9 (80 à 70%) (voir Schéma 1) aisément séparées par chromatographie sur colonne de silice (et dont les structures ont été établies par leurs spectres IR, de RMN et de masse). Les cétones 8, β - γ éthyléniques, correspondent à la réaction de l'organozincique de réarrangement sur le nitrile. La réaction "normale" de l'organozincique devant aboutir à une cétone 9 possédant une double liaison C=C exocyclique, celle-ci s'isomérise (majori-

tairement) pour aboutir au mélange observé (voir la partie expérimentale). Les structures de ces différentes cétones se trouvent aussi confirmées par l'étude de leurs produits de thermolyse. En effet les cétones 8 chauffées à 180° sous 10⁻² torr donnent exclusivement les cétones de structure 10 (voir Schéma 1), obtenues par ailleurs (voir ci-après), tandis que le mélange des cétones 9 chauffé dans les mêmes conditions en présence d'acide paratoluènesulfonique donne exclusivement les cétones de structure 11. Ces cétones ont été isolées avec un rendement moyen de 70% et ont été identifiées par l'examen de leurs spectres IR, de RMN et de masse, ainsi que par comparaison avec les données de la littérature pour celles déjà connues.

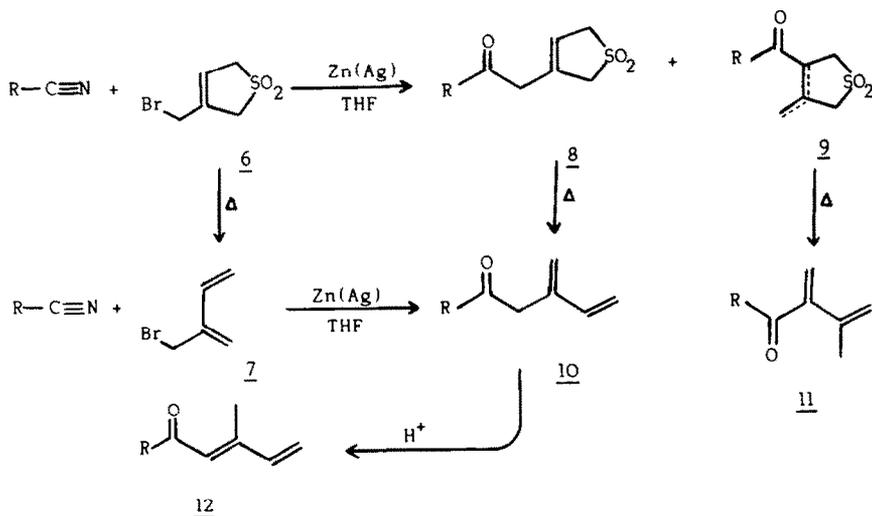
Les diénones 10 ont été obtenues aussi par condensation du bromométhyl-2 butadiène-1, 3 7 avec les nitriles en présence du couple zinc-argent avec un excellent rendement (70-85%). La présence de la forme conjuguée 12 (moins de 10%) est ici constatée. La réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol¹⁸ des cétones 10c et 10d permet d'accéder respectivement au (d, 1)-ipsénol (appelé aussi tagétol)¹³ et au (d, 1)-ipsédiénol,¹⁴ deux phéromones grégaires de scolytes.¹²



L'isomérisation acido-catalysée (acide paratoluènesulfonique dans le benzène) des diénones 10 permet aussi d'accéder aisément aux diénones conjuguées 12 (80%). Ainsi la cétone 10c donne la tagénone 12c (mélange Z, E) alors que la cétone 10d donne l'ociménone 12d (mélange Z, E), cétones terpéniques bien connues.¹⁵

Dérivés acylés du limonène

On sait que l'action du chlorure de l'acide sénéciolique sur le limonène donne un mélange d' α -atlantone 15 et d'un produit correspondant à une acylation au niveau du



a : R = CH₃ ; b : R = CH₃CH₂ ; c : R = (CH₃)₂CHCH₂ ; d : R = (CH₃)₂C=CH

Schéma 1. Diénones 10, 11, 12 issues des bromures 6 et 7 et des nitriles.

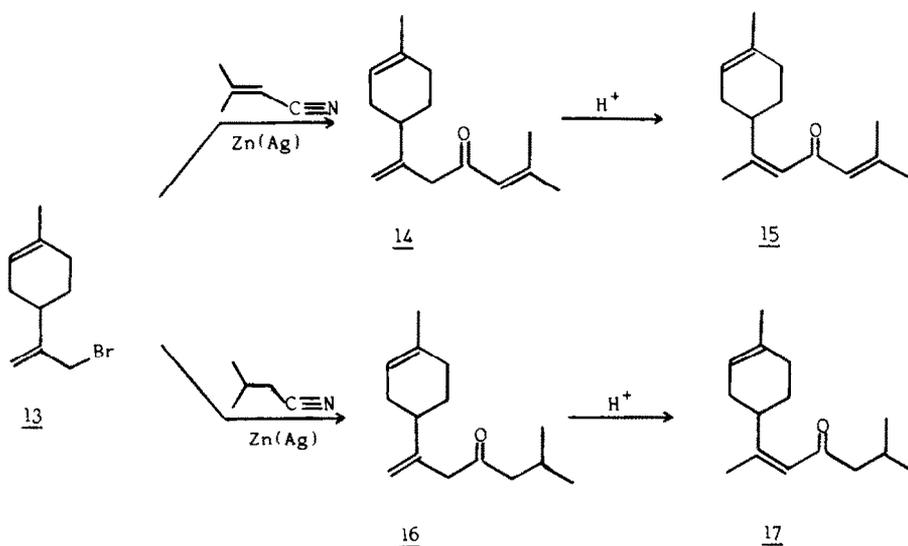


Schéma 2. Synthèses dans la série des atlantones.

cycle.^{15a} Il s'en suit que la synthèse des α - et β -atlantones est effectuée selon des voies chimiques plus efficaces mais longues.¹⁶

Par réaction du bromure 13 (voir Schéma 2) dérivé du limonène-10 optiquement actif commercial avec le diméthyl-3, 3 acrylonitrile en présence du couple zinc-argent dans le THF, on a obtenu la β -atlantone 14.¹⁶ De même la réaction avec le méthyl-3 butyronitrile a donné la β -dihydro-10, 11 atlantone 16.²⁰ Dans les deux cas, les rendements en produits isolés sont de 70% et il y a moins de 10% de cétone conjuguée. Ces cétones ont été identifiées par comparaison de leurs spectres avec ceux de la littérature. Par isomérisation en milieu acide (acide toluène-p-sulfonique dans le benzène), on isole les cétones conjuguées correspondantes 15 (α -atlantone¹⁶ (85%)) et 17 (α -dihydroatlantone²⁰ (80%)).

En conclusion la condensation des nitriles avec les bromures allyliques est une bonne méthode d'accès aux cétones non saturées (conjuguées ou non). Nous pensons rapporter prochainement un autre type d'application de cette réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure de tous les composés synthétisés ou examinés a été déterminée par spectrographie IR, RMN et de masse. Les pourcentages en les divers produits ont été précisés par pesée des fractions de chromatographie sur silice ou par étude des spectres de RMN des mélanges. Tous les produits nouveaux ont donné une analyse élémentaire satisfaisante.

Préparation du bromométhyl-3 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 6 et du bromométhyl-2 butadiène-1, 3 7

Ces deux bromures ont été obtenus selon Corey et coll^{11b} avec des rendements voisins de 70%.

Réaction du bromure 6 avec les nitriles

Dans un bicol de 50 ml on place 14 ml de tétrahydrofurane sec, 0.0247 mole de nitrile et 0.040 mole (2.8 g) de zinc activé à l'argent.² On ajoute 0.037 mole (7.8 g) de 6 en 4 h. Après la fin de l'addition on agite 14 h à 20°, puis on verse la solution sur le mélange: eau glacée (20 g), solution saturée de chlorure d'ammonium (50 ml) et chloroforme (50 ml). Après 10 min d'agitation, le chloroforme est décanté et la phase aqueuse extraite par 3 fois 50 ml de chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu huileux obtenu est séparé

sur une colonne de silice (100 g de silice Kieselgel 60 Merck (70-230 mesh); éluant: acétate d'éthyle-benzène:15-85).

Réaction avec l'acétonitrile. On isole avec un rendement global de 65% par ordre d'élution en chromatographie liquide: 24% de cétone 9a', 56% de cétone 9a'' et 20% de cétone 8a: (oxo-1' éthyl)-3 méthylène-4 tétrahydrothiophénédioxyde-1, 1 9a' IR (film) (cm⁻¹): 2960, 1720 (ν C=O), 1645 (ν C=C), 1305-1120 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.90 (s élargi, 3H); 2.12 (m, 1H); 3.22 (m, 4H); 5.24 (m, 1H); 5.72 (m, 1H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Oxo-1' éthyl)-3 méthyl-4 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 9a'' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2980, 1690 (ν C=O), 1660 (ν C=C), 1325-1140 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2.15 (m, 3H); 2.35 (s, 3H); 3.95 (m, 4H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Oxo-2' propyl)-3 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 8a IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2970, 1720 (ν C=O), 1650 (ν C=C), 1320-1130 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2.15 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.88 (m, 4H); 5.82 (m, 1H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39.

Réaction avec le propionitrile. On isole avec un rendement global de 75% deux fractions de chromatographie: la première (80%) est constituée du mélange des cétones 9b (forme conjuguée majoritaire) et la seconde (20%) correspond à la cétone 8b. (Oxo-1' propyl)-3 méthylène-4 tétrahydrothiophénédioxyde-1, 1 9b' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2960, 1720 (ν C=O), 1385-1120 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (t, J = 6.5 Hz, 3H); 2.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H); 3.10 (m, 1H); 3.70 (m, 4H); 5.50 (m, 2H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Oxo-1' propyl)-3 méthyl-4 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 9b'' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2960, 1690 (ν C=O), 1325-1140 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.10 (t, J = 6.5 Hz, 3H); 2.55 (q, J = 6.5 Hz, 2H); 2.23 (m, 3H); 4.08 (m, 4H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Oxo-2' butyl)-3 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 8b' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2960, 1705 (ν C=O), 1315-1120 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (t, J = 7 Hz, 3H); 2.52 (q, J = 7 Hz, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.81 (m, 4H); 5.88 (m, 1H). Masse: *m/e*: 132, 68, 67, 53, 40, 39.

Réaction avec le méthyl-3 butyronitrile. On isole avec un rendement global de 70% deux fractions de chromatographie: la première (70%) est constituée du mélange des cétones 9c (forme conjuguée majoritaire) et la seconde (30%) de la cétone 8c. (Méthyl-3' oxo-1' butyl)-3 méthylène-4 tétrahydrothiophénédioxyde-1, 1 9c' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2975, 1715 (ν C=O), 1320-1125 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (d, J = 7.5 Hz, 6H); 2.20 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 5.22 (m, 1H); 5.70 (m, 1H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Méthyl-3' oxo-1' butyl)-3 méthyl-4 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 9c'' IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2975, 1685 (ν C=O), 1320-1140 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (d, J = 7.5 Hz, 6H); 2.20 (m, 3H); 3.05 (m, 4H). Masse: *m/e* 132, 68, 67, 53, 40, 39. (Méthyl-4' oxo-2' pentyl)-3 dihydro-2, 5 thiophénédioxyde-1, 1 8c IR (CDCl₃) (cm⁻¹): 2950,

1705 (ν C=O), 1315–1120 (ν SO₂). RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (d, J = 7.5 Hz, 6H); 2.32 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 3.80 (m, 4H); 5.85 (m, 1H). Masse: *m/e*: 132, 68, 67, 53, 40, 39.

Réaction du bromométhyl-3-butadiène-1, 3 avec les nitriles

Dans un bicol de 50 ml on place 10 ml de tétrahydrofurane sec, 0.05 mole (3.27 g) de zinc activé par l'argent¹ et 0.0375 mole de nitrile. On ajoute 0.05 mole (7.35 g) de bromométhyl-3-butadiène-1, 3 7 en 4 h. Après 14 h à 20°, on verse la solution sur un mélange eau glacée (20 ml), solution saturée de chlorure d'ammonium (50 ml) et éther éthylique (50 ml). Après 10 minutes d'agitation l'éther est décanté et la phase aqueuse extraite par 3 fois 50 ml d'éther. Les phases organiques réunies, sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu obtenu est ensuite purifié par distillation.

Réaction avec l'acétonitrile. On obtient 75% de méthylène-4 hexène-5 one-2 **10a**: pe 82°/75 torr. IR (film) (cm⁻¹): 3070, 1705 (ν C=O), 1580 (ν C=C), 900. RMN (CCl₄) δ (ppm): 2.06 (s, 3H); 3.2 (s élargi, 2H); 5.22 (m, 4H); 6.45 (m, 1H). Masse: *M*⁺: 110; *m/e* 95, 43, 41, 39.

Réaction avec le propionitrile. On obtient 83% de méthylène-5 heptène-6 one-3 **10b**: pe 92°/85 torr. IR (film)(cm⁻¹): 3070, 2965, 1705 (ν C=O), 1588 (ν C=C), 900. RMN (CCl₄) δ (ppm): 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H); 4.42 (q, J = 7 Hz, 2H); 3.22 (s, 2H); 5.21 (m, 4H); 6.45 (m, 1H). Masse: *M*⁺: 124; *m/e* 95, 67, 57, 41, 39.

Réaction avec le méthyl-3 butyronitrile. On obtient 77% de méthyl-2 méthylène-6 octène-7 one-4 (ipsénone) **10c**: pe 80°/20 torr, déjà décrite.¹⁸

Réaction avec le diméthyl-3, 3 acrylonitrile. On obtient 70% de méthyl-2 méthylène-6 octadiène-2, 7 one-4 **10d** (myrcénone); pe 102°/20 torr, déjà décrite.¹⁸ L'analyse par chromatographie en phase vapeur (colonne Carbowax 20 M à 20% de 4 m sur support chromosorb WAW 80–100 Mesh) de ces différentes cétones montre la présence de 1% d'isomérisation (cétones **12**) dans le cas de **10a**, **10b** et 5% d'isomérisation dans le cas de **10c**, **10d**. La réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol des cétones **10c**, **10d** a déjà été décrite¹⁸ (voir aussi ref (7)), ainsi que les alcools formés (ipsénol et ipsédiénol).^{13, 14}

Isomérisation des cétones 10

Dans 50 ml de benzène on dissout 10⁻² mole de cétones **10**, 100 mg d'acide toluène-p-sulfonique et on chauffe à reflux (2 à 3 h). Après refroidissement on lave par 15 ml d'une solution à 10% de bicarbonate de sodium, puis par 15 ml d'eau. Après séchage (Na₂SO₄) on distille sous vide. Rendement 80%–90% (conversion \geq 95%).

Isomérisation de **10a**. On obtient 85% de méthyl-4 hexadiène-3, 5 one-2 **12a** déjà décrite.¹⁹

Isomérisation de **10c**. On obtient 92% de diméthyl-2, 6 octadiène-5, 7 one-4 **12c**: (tagénone) déjà décrite.¹⁵

Isomérisation de **7d**. On obtient 89% de diméthyl-2, 6 octatriène-2, 5, 7 one-4 **12d** (ociménone) déjà décrite.¹⁵

Thermolyse des dihydrothiophénoxydes 8 et 9

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant on place 10⁻² mole du composé à thermolyser. Le ballon est chauffé progressivement sous vide (10⁻⁴ torr) jusqu'à 180° et les produits volatils sont piégés dans l'azote liquide. Lorsque l'évolution gazeuse cesse la thermolyse est arrêtée (1 h environ) et le condensat est réchauffé à la température ambiante. Les cétones sont ensuite redistillées sous pression réduite.

La thermolyse des dihydrothiophénoxydes **8** donne exclusivement les cétones de structure **10** (voir Schéma 1) sans trace de cétones d'isomérisation (d'après la chromatographie en phase vapeur).

Dans les cas des dihydrothiophénoxydes **9**, 100 mg d'acide para-toluènesulfonique sont ajoutés dans le ballon avant thermolyse. Seules les cétones de structure **11** sont isolées.

Thermolyse de **9a**. On obtient 80% de méthyl-4 méthylène-3 pentène-4 one-2 **11a**: pe 84°–85°/115 torr déjà décrite.⁹

Thermolyse de **9b**. On obtient 78% de méthyl-5 méthylène-4 hexène-5 one-3 **11b**. IR (film) (cm⁻¹): 3070, 2970, 1685 (ν C=O), 1582 (ν C=C), 900. RMN (CCl₄) δ (ppm): 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H); 1.82 (m, 3H); 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H); 5.01 (m, 1H); 5.52 (m, 1H). Masse: *M*⁺: 124; *m/e* 109, 95, 67.65, 57, 41.

Thermolyse de **9c**. On obtient 82% de diméthyl-2, 6 méthylène-3 heptène-1 one-4 **11c**: pe 70°/12 torr. IR (film) (cm⁻¹): 3070, 2950, 1680 (ν C=O), 1560 (ν C=C), 900. RMN (CCl₄) δ (ppm): 0.93 (d,

J = 6 Hz, 6H); 1.89 (m, 3H); 2.17 (m, 1H); 2.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.54 (m, 1H). Masse: *M*⁺: 138; *m/e* 137, 110, 95, 67, 57, 43, 41.

Préparation des α et β -atlantones

La β -atlantone **14** a été obtenue avec un rendement de 72% (présence de 10% de cétone isomérisée) selon le mode opératoire décrit pour les cétones **10** à partir d'une quantité stoechiométrique de (méthyl-1' cyclohexényl-4')-2 bromo-3 propène **13**¹⁷ et de diméthyl-3, 3 acrylonitrile.

L'isomérisation par l'acide para-toluènesulfonique dans le benzène au reflux pendant 4 h donne 85% d' α -atlantone **15**. Ces deux cétones ont déjà été décrites.¹⁶

Préparation des α et β dihydro-10, 11 atlantones

La β -dihydro atlantone **16** a été préparée selon le mode opératoire décrit pour la β -atlantone **14** à partir du bromure **13** et du méthyl-3 butyronitrile. Rendement 76%. La cétone **16** obtenue contient 10% d' α -dihydroatlantone **17**. L'isomérisation par l'acide para-toluènesulfonique dans le benzène donne 80% d' α -dihydroatlantone **17**. Ces deux cétones ont déjà été décrites.^{20a}

REFERENCES

- 1 Pour une revue voir: J. Mathieu et J. Weill-Raynal, *Formation of C-C Bonds*, Vol. III, p. 522. Thieme Edn (1979).
- 2a R. R. Coates et J. W. Cook, *J. Chem. Soc.* 561 (1942); ^bM. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 974 (1962).
- 3 E. E. Blaise, *Ibid.* 47 (1905).
- 4 Voir les références citées dans (5) par exemple.
- 5 G. Rousseau et J. M. Conia, *Tetrahedron Letters* **22**, 649 (1981).
- 6 D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, R. C. Cookson et R. M. Tuddenham, *Ibid.* 3197 (1974).
- 7 A. Hosomi, M. Saito et H. Sakurai, *Tetrahedron Letters*, 429 (1979).
- 8 M. Franck-Neumann, D. Martina et F. Brion, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 864 (1981).
- 9 R. Lantzsch et D. Arlt, *Liebigs Ann. Chem.* 1757 (1976).
- 10 R. E. Graf et C. P. Lilly, *J. Organomet. Chem.* **166**, 53 (1979).
- 11a R. C. Krug et T. F. Yen, *J. Org. Chem.* **21**, 1083 (1956); ^bE. J. Corey, N. H. Anderson, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas et R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3247 (1968).
- 12 R. G. Riley et R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **39**, 1957 (1974).
- 13 Pour les synthèses antérieures de l'ipsénol voir: S. R. Wilson, L. R. Phillips et K. J. Natalie Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3340 (1979) et les références citées. Voir aussi ^bJ. C. Clinet et G. Linstrumelle, *Nouv. J. Chim.* **1**, 373 (1977); ^cK. Kondo, S. Dobashi et M. Matsumoto, *Chem. Letters*, 1077 (1976); ^dS. Halazy et A. Krief, *Tetrahedron Letters* **21**, 1997 (1980); ^eréférence 14a.
- 14a Pour les synthèses antérieures de l'ipsédiénol voir: K. Mori, T. Takigawa et T. Matsuo, *Tetrahedron* **35**, 933 (1979) et les références citées; ^bvoir aussi la référence 13b; ^cY. Masaki, K. Hashimoto, K. Sakuma et K. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 855 (1979).
- 15a Précédentes synthèses: D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, R. C. Cookson et R. M. Tuddenham, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1741 (1975) et références citées, voir aussi ^bO. S. Park, Y. Grillasca, G. A. Garcia et L. A. Maldonado, *Synth. Commun.* **7**, 345 (1977); ^cC. F. Garbers et F. Scott, *Tetrahedron Letters* 1625 (1976); ^dE. Guittet et S. Julia, *Synth. Commun.* **11**, 709 (1981).
- 16 α -atlantones: F. I. Malanco et L. A. Maldonado, *Synth. Commun.* **6**, 515 (1976) et références citées. Voir aussi: R. C. Cookson et P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 823 (1978). β -atlantone: R. J. Crawford, W. F. Erman et C. D. Brooduss, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4298 (1972); G. Mehta et A. V. Reddy, *Tetrahedron Letters* 2625 (1979).
- 17 J. A. Katzenellenbogen et A. L. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4925 (1976).
- 18 C. A. Reece, J. O. Rodin, R. G. Brownlee, W. G. Duncan et R. M. Silverstein, *Tetrahedron* **24**, 4249 (1968).
- 19 D. R. Adams, S. P. Bhatnagar et R. C. Cookson, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1502 (1975); C. Crisan et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1451 (1957).
- 20a M. Plattier et P. Teisseire, *Recherches* **19**, 153 (1974); *CA* **83**, 10460c (1975); ^bH. Irie, K. Ohno et Y. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 1892 (1975).