

SYNTHESE A L'AIDE DE SULFONES—XXVI†

SYNTHESE D'ALCOOLS ALLYLIQUES ET DE POLYPRENOLS PAR ATTACHEMENT D'UN SYNTHON PRENOL EN POSITION 4 E

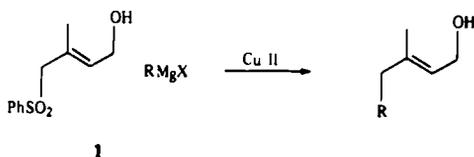
MARC JULIA* et JEAN-NOËL VERPEAUX

Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05,
 France

(Received in France 29 July 1982)

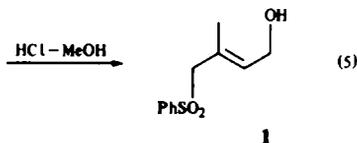
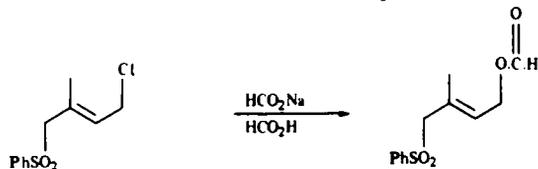
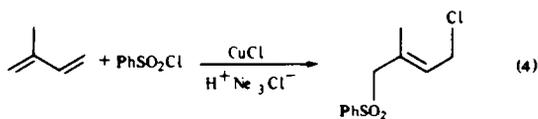
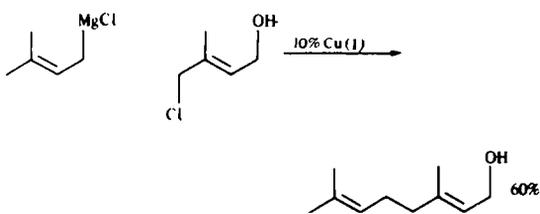
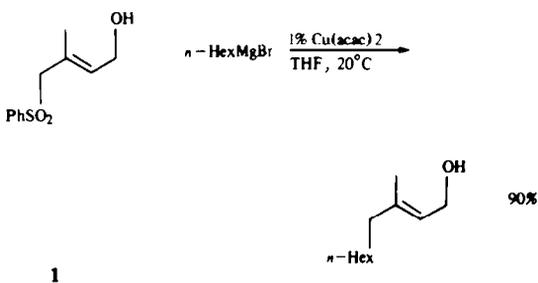
Abstract—The E-hydroxyalkylsulphone $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{OH}$ is regioselectively and stereoselectively substituted by Grignard reagents in the presence of copper(II) acetylacetonate, giving E allylic alcohols in high yield. A recurrent synthesis of polyprenols and an efficient preparation of the African Monarch pheromone are described.

Nous avons pu montrer que le groupement phénylsulfonyl situé en position allylique était facilement déplacé par un réactif de Grignard en présence de cuivre catalytique.¹ Nous avons voulu étendre cette réaction à une sulfone allylique fonctionnalisée, la sulfone alcool



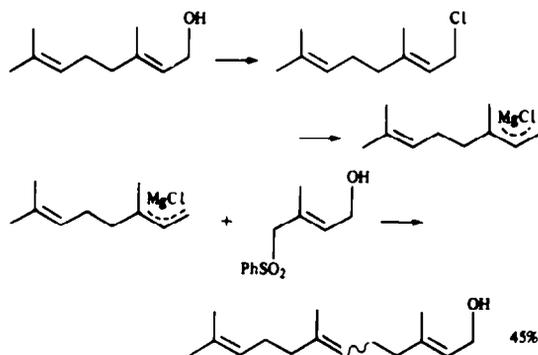
(1). Cette sulfone alcool se comporterait alors comme un synthon $\alpha 4$ pré-nol E dans la nomenclature de Seebach.²

Traitée par deux à trois équivalents de réactif de Grignard en présence de 1% d'acétylacétonate de cuivre(II), la sulfone alcool (1) conduit à l'alcool allylique de stéréochimie E: Cette réaction est très voisine de celle décrite par Linstumelle sur le chloroalcool analogue à notre sulfone.⁽³⁾ Cependant, la sulfone (1) est beaucoup



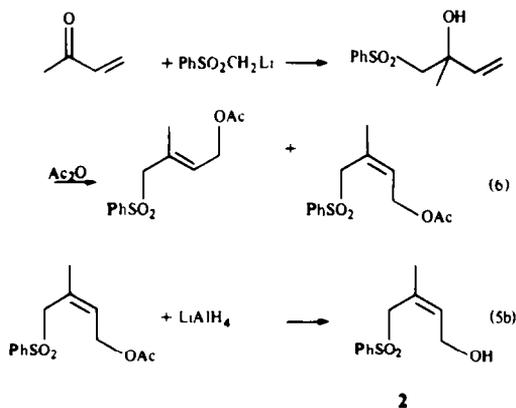
plus facilement accessible que le chloroalcool, avec une stéréochimie pure E (eqs 4, 5) puisqu'elle est cristallisée.

L'action du magnésium du chlorhydrate d'isoprène sur la sulfone alcool (1) conduit au géranol comme seul isomère avec un rendement de 65%. On peut ainsi élaborer une synthèse récurrente de polyprénols fondée sur la transformation de l'alcool obtenu en halogénure, puis en grignard, avec lequel on peut recommencer la condensation. Malheureusement, si la stéréochimie de la réaction de couplage est très propre, on ne peut éviter l'isomérisation de la double liaison du réactif de Grignard. A partir du géranol, on forme le mélange des deux farnésols EE et EZ:

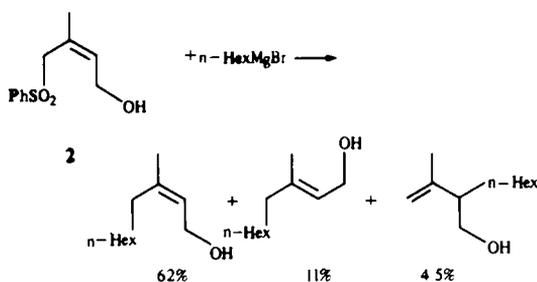


†Partie XXV: mémoire précédent (Ref 1).

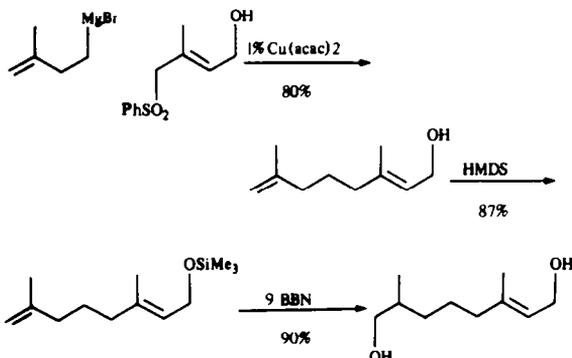
La sulfone alcool (2), isomère Z de (1) a été également utilisée dans ces réactions de couplage. Sa préparation, plus délicate que celle de la sulfone (1), est résumée ci-dessous: Schéma de préparation de la sulfone (2):



La réaction de condensation des réactifs de Grignard avec la sulfone (2) n'est plus entièrement régio ni stéréosélective, et l'on obtient une distribution de produits tout à fait comparable à celle observée à partir de la p-tolylcrotylsulfone Z.¹



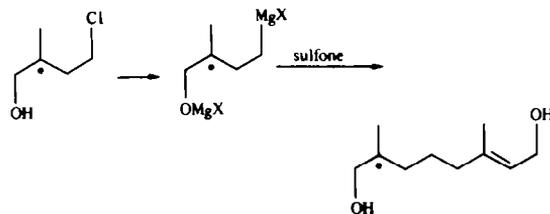
L'utilisation du synthon (1) nous a permis d'effectuer une synthèse, rapide du diméthyl-3,7 octène-2 diol-1,8 E, constituant important des sécrétions du papillon 'African Monarch', isolé, décrit et synthétisé par Meinwald⁷ puis par Kossanyi⁸ et tout récemment par Fujisawa.¹⁹



Cette voie d'accès à la phéromone peut également conduire au diol optiquement actif. L'hydroboration asymétrique par le diisopinocamphe ylborane asymétrique⁹ préparé à partir du (-)- α -pinène nous a donné le diol attendu avec une légère activité optique $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$. Cependant, il est raisonnable de penser que l'induction asymétrique est assez faible puisque Brown a montré que sur des oléfines terminales substituées sur le carbone 2, l'hydroboration asymétrique conduisait à des alcools présentant une

pureté optique de 20–30% seulement¹⁰ alors que sur des oléfines 1,2-disubstituées la pureté optique peut aller jusqu'à 90%.¹¹

Une meilleure méthode, reposant sur les travaux de Zell qui obtient le chloro-4 méthyl-2 butanol-1 dans la configuration (-)(S) par une réaction de fermentation,¹² pourrait être envisagée s'il s'avère que cette configuration est celle du produit naturel:



PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants, éther et THF sont distillés sur radical anion sodium benzophénonyl. Les réactifs de Grignard sont préparés selon le procédé classique, en solution approximativement molaire. Ils sont dosés à l'aide d'une solution molaire d'alcool benzylique dans le toluène en présence de 2,2'-biquinoyl ou de phénanthroline.¹⁰ Toutes les réactions décrites sont effectuées sous azote. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil Varian CH7 ou Ribet R-10-10. Les spectres de RMN sont enregistrés dans le chloroforme deutérié sur Brücker WH 80 MHz, ou Cameca 250 MHz pour la RMN du proton et Brücker WH 90 pour la RMN du carbone 13.

Sulfones

Phénylsulfonyl-1, méthyl-2 butène-2 ol-4, sulfone (1) E et Z a été préparée selon la méthode de la littérature,^{3a} E: F = 55° (CH₂Cl₂/pentane); lit.^{3a} F = 55°.

Phénylsulfonyl-1 méthyl-2 butène-3 ol-2. Eb_{0.02} 142–148°; lit.¹³ Eb_{0.01} 130°.

Phénylsulfonyl-1 méthyl-2 acétoxy-4 butène-2 E et Z. Isomère E: F = 91° (éther); lit.^{3a} F = 84°; F = 93°. La partie du brut n'ayant pas cristallisé contient très majoritairement (87%) l'isomère Z huile légèrement jaune, en accord avec la lit.^{5b}

Phénylsulfonyl-1 méthyl-2 butène-2 ol-4Z, sulfone 2. Est obtenue par réduction de la sulfone acétate Z précédemment décrite par LiAlH₄ selon la méthode décrite par Saucy.^{5b} Une chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ éther 50/50) permet d'obtenir la sulfone alcool Z avec un rendement de 50% huile incolore. ¹H RMN en accord avec la littérature.¹³

Action du bromure de n-hexylmagnésium sur la sulfone alcool E (1)

Méthyl-3 décène-2 ol-1 E. On dissout 1.13 g (5 mmol) de sulfone (1) dans 10 ml de THF en présence de 13 mg (0.05 mmol) d'acétylacétonate de cuivre(II). On ajoute alors 12.5 mmol de magnésien en solution approximativement molaire dans le THF et on agite pendant 18 hr à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium, extrait au chlorure de méthylène. Après lavage de la phase organique et évaporation des solvants, le brut est chromatographié sur silice (éluant CH₂Cl₂ avec gradient d'éther). On obtient ainsi 763 mg (rendement 90%) de Méthyl-3 décène-2 ol-1 E, m/e 170, 152, 71; ¹H RMN en accord avec la lit.¹⁴

Action du bromure de n-hexylmagnésium sur la sulfone alcool Z (2)

Le mode opératoire est celui décrit ci-dessus. La chromatographie permet de séparer les trois alcools obtenus d'un mélange de nombreux produits soufrés (sulfures et disulfures). Les trois alcools sont dosés par CPV (colonne WCOT Carbowax 50 m, 0.4 min à 180°). Méthyl-3 décène-2 ol-1 Z, m/e = 170, 152, 71; ¹H RMN en accord avec la lit.¹⁴

Action du chlorure de prénylmagnésium sur la sulfone alcool E (1)

Le mode opératoire est celui décrit ci-dessus. On utilise 4 équiv de magnésien par rapport à la sulfone. Le géraniol est obtenu avec un rendement de 65%.

Action du chlorure de géranylmagnésium sur la sulfone alcool E (1)

Le mode opératoire est celui décrit ci-dessus. On utilise 4 équiv de magnésien par rapport à la sulfone. On obtient ainsi un mélange des deux farnésols EE et EZ (66/34) avec un rendement de 45%.

Action du bromure d'isopenténylmagnésium sur la sulfone alcool (1)

Le bromure d'isopentényle est préparé à partir de l'isopenténol selon le procédé classique¹⁵ et transformé en magnésien. Le mode opératoire décrit ci-dessus, avec 3 équiv de réactif de Grignard, est suivi pour le couplage avec la sulfone (1). On obtient après chromatographie sur silice l'isogéraniol avec un rendement de 80%. Diméthyl-3,7 octadiène-2,7 ol-1 E, *m/e* 154, ¹H RMN en accord avec la lit.¹⁶

Silylation de l'isogéraniol

L'isogéraniol est silylé par l'hexaméthylidisilazane (HMDS) en présence de triméthylchlorosilane, d'après la méthode de Sweeley.¹⁷ Dans un ballon contenant 10 g (65 mmol) d'isogéraniol, on ajoute à 0° 0.15 ml de triméthyl chlorosilane, puis 10.5 ml (50 mmol) de HMDS. On laisse agir pendant 24 hr à température ambiante. Il se forme un précipité de chlorure d'ammonium. Le liquide est prélevé et distillé pour séparer les produits volatiles de l'alcool silylé (12.8 g rendement 87%). *Eb*₂₀ 123–125°. *m/e* 226, 211, 169, 143, 121, 75, 73; ¹H RMN (80 MHz); δ 0.14 (s, 9H); 1.25–1.60 (m, 2H); 1.65 (s, 3H); 1.73 (s, 3H); 1.85–2.20 (m, 4H); 4.19 (d, J = 6, 5 Hz, 2H); 4.73 (s large, 2H); 5.36 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

Hydroboration de l'isogéraniol silylé. Préparation du diméthyl-3,7 octène-2 diol-1,8 E

On dissout 904 mg (4 mmol) d'alcool silylé dans 2 ml de THF. On ajoute lentement à 0° 8 ml d'une solution 0.6 M de 9 BBN dans le THF fraîchement préparée.¹⁸ Après une demie heure à 0° on laisse monter la température et on agite pendant 4 h à 20°. On remet à 0° pour hydrolyser le milieu réactionnel avec 0.7 ml d'éthanol puis 1.5 ml de soude 3N puis 1.5 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. On chauffe alors pendant 2 h à 45–50°. Le milieu réactionnel est refroidi; on ajoute alors de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à obtention d'un pH acide pour la phase aqueuse. On agite vigoureusement pendant 15 min. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées. Une colonne de silice éluee à l'éther permet de séparer le diméthyl-3,7 octène-2 diol 1.8E: 606 mg rendement 89%, puis le cyclooctane diol-1,5 cis.

Diméthyl-3,7 octène-2 diol-1,8E, ¹H RMN (80 MHz): δ 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H); 1.0–1.83 (m, 8H dont s, 3H à 1.63 ppm); 1.88–2.12 (m, 2H); 2.63 (2H, alcool); 3.42 (d, J = 6 Hz, 2H); 4.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H) identique au spectre décrit par Meinwald⁷ que nous remercions vivement. IR 3620, 3300, 2920, 1610 (faible), 1455, 1375 cm⁻¹, identique au spectre fourni par Kossanyi⁸ que nous remercions vivement.

Hydroboration de l'isogéraniol par le diisopinocampheylborane asymétrique

L'isogéraniol silylé, obtenu par asymétrique est préparé selon Bro... sur le (-)-pinène dans le diglyme.

REFERENCES

- ¹M. Julia, A. Righini-Tapie et J. N. Verpeaux, *Tetrahedron* **39**, (1983).
- ²D. Seebach, *Angew. Chem.* **91**, 259 (1979).
- ³F. Derguini-Boumechal, R. Lorne et G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters* 1181 (1977).
- ⁴W. E. Truce, C. T. Goralski, L. W. Christensen et R. H. Bavy, *J. Org. Chem.* **35**, 4217 (1970).
- ⁵M. Julia, D. Uguen et A. Callipolitis, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 519 (1976); ⁶G. L. Olson, H. C. Cheung, K. D. Morgan, C. Neukom et G. Saucy, *J. Org. Chem.* **41**, 3287 (1976).
- ⁷J. Chekroun, Thèse Docteur-Ingénieur, Université Pierre et Marie Curie (1978).
- ⁸J. P. Morizur, G. Bidan et J. Kossanyi, *Tetrahedron Letters* 4167 (1975); G. Bidan, J. Kossanyi, V. Meyer et J. P. Morizur, *Tetrahedron* **33**, 2193 (1977).
- ⁹G. Zweifel et H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 393 (1964).
- ¹⁰G. Zweifel, N. R. Ayyangar, T. Munekata et H. C. Brown, *Ibid.* **86**, 1076 (1964).
- ¹¹H. C. Brown, N. R. Ayyangar et G. Zweifel, *Ibid.* **86**, 397 (1964).
- ¹²R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **62**, 474 (1979).
- ¹³D. Deprez, Thèse Docteur-Ingénieur, Université Pierre et Marie Curie 1976.
- ¹⁴K. Ogura, T. Nishino, T. Koyama et S. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6036 (1970).
- ¹⁵A. Maercker et K. Weber, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **756**, 43 (1972).
- ¹⁶B. M. Mitzner, V. J. Mancini et S. Lemberg, *Can. J. Chem.* **44**, 2103 (1966).
- ¹⁷C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita et W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2497 (1963).
- ¹⁸H. C. Brown *Organic Synthesis via boranes*, p. 32. Wiley, New York (1975).
- ¹⁹T. Fujisawa, T. Sato, T. Kawara et A. Noda, *Tetrahedron Letters* **23**, 3193 (1982).