

**SYNTHESE DIASTERESELECTIVE D'UNE COMPOSANTE DE LA
PHEROMONE SEXUELLE DE "L'ECAILLE ROUGE DE CALIFORNIE" :
L'ACETATE D'ISOPROPENYL-6 METHYL-3 DECENE-9 YLE (3S, 6R)**

René BAUDOUY* et Christian MALIVERNEY

Laboratoire de Chimie Organique I, UA 467 du CNRS, Université de LYON I,
43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 VILLEURBANNE Cédex, France.

(Received in Belgium 22 October 1987)

Résumé : l'acétate d'isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 yle (3S, 6R) a été synthétisé à partir d'une cétone facilement accessible, la (-)-dihydrocarvone trans. L'étape clef est l'ozonolyse régiosélective de son éther d'énol silylé qui permet de conserver ses centres de chiralité.

Abstract : 6-Isopropenyl 3-methyl 9-decen yl acetate (3S, 6R) has been synthesized from readily available trans (-)-dihydrocarvone. Regioselective ozonolysis of this ketone silyl enol ether is the key step of the sequence and allows to preserve both chiral centers.

. La phéromone sexuelle de "l'Ecaille rouge de Californie", *Aonidiella aurantii*, insecte parasite des agrumes en Australie, Californie et en région méditerranéenne a été isolée et identifiée en 1978 par Roelofs (1) comme étant un mélange principalement constitué de deux molécules optiquement actives de structure norsequisiterpénique : l'acétate d'isopropényl-6 méthyl-3 dècadiène-3,9 yle (3Z, 6R) et l'acétate d'isopropényl-6 méthyl-3 dècène-9 yle (3S, 6R) : \downarrow .

Chacun de ces composés présente une activité biologique indépendante.

. Nous décrivons ici une simple mais très efficace préparation (Rdt : 40 %) du composé \downarrow avec une haute pureté optique (96%) dont à ce jour une seule synthèse diastéréosélective à faible rendement (7%), utilisant le (-)-citronellol (S) comme matière première, est connue (2).

L'examen de la structure de \downarrow révèle la présence d'éléments de la (-)-dihydrocarvone et nous suggère le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 1)

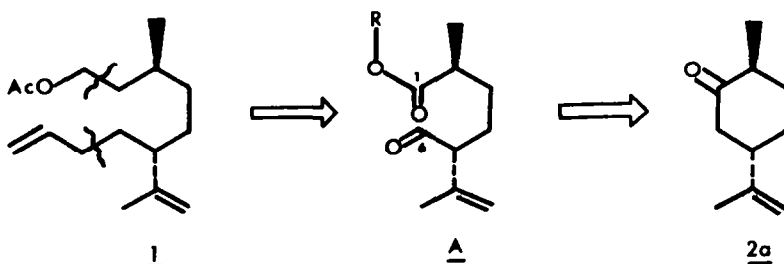


Schéma 1

Ce schéma est basé sur la conservation des carbones chiraux de ce produit optiquement actif et aisément accessible : 2a. Son squelette est intégralement utilisé après ouverture de son cycle en α du carbonyle, par une méthode régiosélective non épimérisante, fournissant l'oxo-ester A dont les deux carbones C-1 et C-6, au degré d'oxydation différent, seront le siège d'élongations chimiosélectives conduisant à l'acétate \downarrow .

RESULTATS ET DISCUSSION

La cétone de départ est la (-)-dihydrocarvone trans **2a**, $[\alpha] = -16^\circ$ (c=3,5), obtenue par réduction stéréosélective 1-4 de la (+)-carvone naturelle, $[\alpha] = +55^\circ$ (c=3,7) à l'aide du L-sélectride dans le THF avec un rendement de 78 %.

La pureté énantiomérique de cette cétone, évaluée à 92%, a été déterminée par la méthode d'Hiemstra et Wynberg (3) : l'acétalisation totale de ses deux énantiomères par le (-)-butanediol (2R,3R) conduit à deux diastéréoisomères **2b** et **2c** dont la proportion est mesurée sur le spectre de RMN ^{13}C du mélange, en considérant l'intensité des signaux des carbones dont la variation de déplacement chimique est maximum : C-6, C-9, C-10 (voir schéma 4 et partie expérimentale).

a) Ouverture du cycle de la (-)-dihydrocarvone **2a**

Parmi les méthodes classiques d'ouverture des cyclohexanones (schéma 2) : oxydation de l' α -hydroxycétone par l'acide périodique (4) ou par le tétra-acétate de plomb (5), fragmentation en milieu basique (6) d'une cétone β substituée par un groupement nucléofuge Z et ozonolyse de leur éther d'énol (7), nous en avons testé deux :

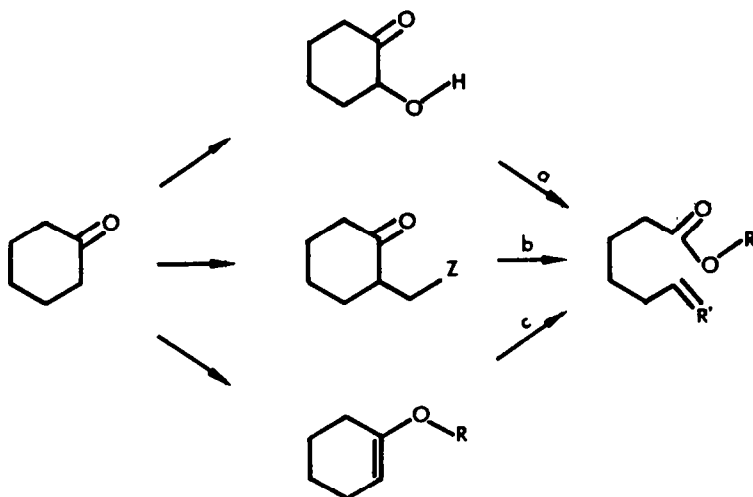
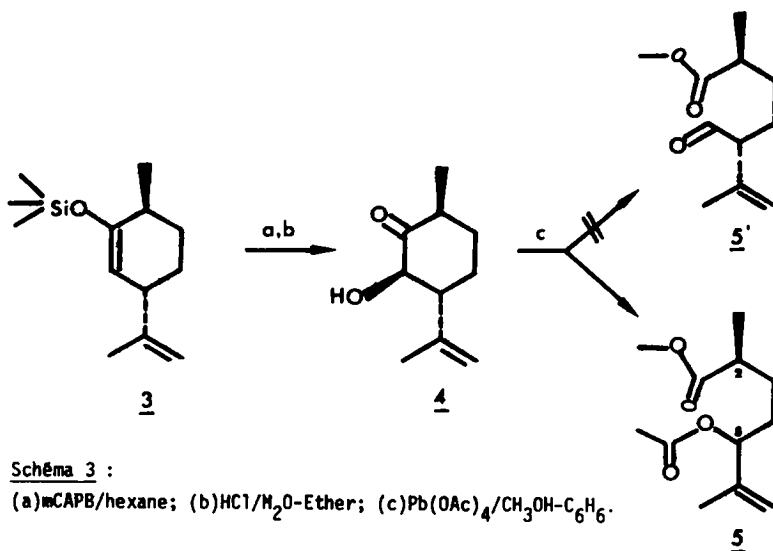


Schéma 2 : (a) $\text{HIO}_4/\text{H}_2\text{O}$, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{O}$ ou $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{ROH}/\text{C}_6\text{H}_6$, $\text{R}'=\text{O}$;
(b) $\text{RO}^\ominus/\text{ROH}$, $\text{R}'=\text{CH}_2$; (c) O_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{S}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{R}=\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}'=\text{O}$;

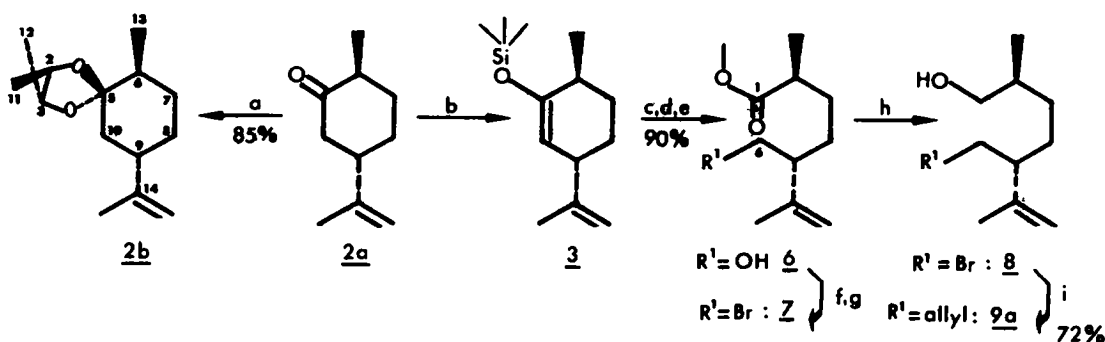
La première, (schéma 3), appliquée à l' α -hydroxycétone **4** résultant de l'époxydation régiosélective (8) de l'éther d'énol silylé **3** puis d'un réarrangement stéréosélectif en milieu acide, conduit de façon surprenante, après traitement par le tétra-acétate de plomb dans le solvant méthanol-benzène (9), principalement au diester **5**, $[\alpha] = +20^\circ$ (c=2,1), avec un rendement global de 35 %. Ce produit est diastéréoisomériquement pur, au vu de son spectre de RMN du ^{13}C , mais seule la configuration de son carbone C₂ est connue : 2S. Sa formation peut s'expliquer par un triple rôle du sel de plomb : coupure oxydante de **4** en α du carbonyle fournissant l'aldéhyde-ester souhaité **5'**, oxydation de l'aldéhyde en acide homoallylique puis décarboxylation oxydante et stéréosélective de l'acide (10).

La dernière méthode, (schéma 4), qui utilise directement l'intermédiaire le plus aisé à préparer, l'éther d'énol **3**. Elle s'inspire des travaux d'Heathcock qui a montré qu'une ozonolyse régiosélective des cétones éthyléniques, sous forme d'éther d'énol, était possible ; cette régiosélectivité s'explique par la forte nucléophilie conférée par le groupement silyloxy à la double liaison de



l'éther d'énol silylé (11). L'éther d'énol silylé **3** de la cétone **2a**, préparé dans des conditions cinétiques (voir partie expérimentale), et dont la structure est vérifiée par la RMN du proton et par la spectroscopie infrarouge (12) ($\nu_{C=C}$ trisubstituée à 1660 cm⁻¹), est donc soumis à un courant d'oxygène ozonisé à -78°C en présence d'un colorant le "Solvent red 19" (13) qui permet de déceler avec précision (virage du rouge violacé au jaune) la consommation du premier équivalent d'ozone. L'ozonide puis l'aldéhyde épimérisable formés sont réduits in situ par le même réactif : le borohydrure de sodium, en hydroxyacide ultérieurement estérifié en hydroxy-ester **6** par le diazométhane.

Le rendement global de la préparation de **6**, depuis **2a**, est de 90 % après purification par chromatographie. Ses caractéristiques spectrales, RMN du ¹H à 350 MHz et RMN du ¹³C à 50 MHz, attestent qu'il est sous forme d'un seul diastéréoisomère ($[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c=3,6) donc que ses carbones asymétriques n'ont pu être épimérisés en cours de préparation.



b) Elongations chimiosélectives de l'hydroxyester **6**

Elongation au niveau du Carbone C-6 : Notre objectif étant de réaliser cette opération par substitution nucléophile régiosélective d'une fonction dérivée de la fonction alcool, à l'aide d'un organométallique allylique, nous avons préalablement préparé son bromure **7**, $[\alpha] = +3^\circ$ (c=2,2), par traitement du mésylate (**15**) correspondant à l'aide du bromure de tétrabutylammonium dans le benzène (**14**). Ce réactif d'halogénéation doux ne libérant pas d'hydracide est compatible avec la fonction ester et le carbone C-2. La fonction ester est ensuite régiosélectivement réduite en alcool (**16**) par l'hydrure de diisobutylaluminium dans l'heptane à 0°C, réactif peu basique (**17**). Les spectres RMN du ^1H à 350 MHz et du ^{13}C à 50 MHz du bromo-alcool **8** ainsi obtenu, $[\alpha] = -20^\circ$ (c=2,9), témoignent de la présence d'un seul diastéréoisomère, donc de la non épimérisation du carbone C-2.

Nous inspirant des alkylations régiosélectives de magnésiens allyliques (catalysées par l'iodeure cuivreux) décrites par Linstumelle, Normant et Oppolzer (**18**), nous avons réalisé sur le substrat **8**, dont la fonction alcool est protégée in situ sous forme d'alcoolate de magnésium chloré soluble (**19**), le couplage avec 2,6 équivalents de chlorure d'allyle magnésien au reflux de l'éther.

Malheureusement l'alcool de couplage **9a**, $[\alpha] = -13^\circ$ (c=1,8), obtenu avec un rendement de 65 % est accompagné de l'alcool **10**, $[\alpha] = -6^\circ$ (c=1,3), produit de réduction du bromure **8** par le magnésien avec un rendement d'environ 20 % (schéma 5).

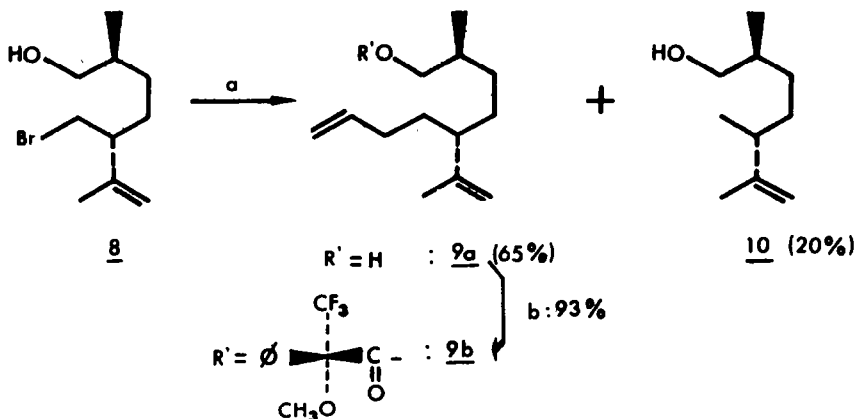


Schéma 5 : (a) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{MgCl}, \text{CuI}/\text{Ether}$; (b) $\text{Cl-MPTA}-(\text{R}), \text{C}_5\text{H}_5\text{N}/\text{CCl}_4$

Cette réaction parasite d'échange : $\text{RMgX} + \text{R}'\text{X} \rightleftharpoons \text{R}'\text{MgX} + \text{RX}$

étant connue (**20**) pour être catalysée par des métaux de transition : Fe, Ni, Co, Cu, nous avons remplacé le magnésium Merck (à 98 % de pureté) initialement utilisé par du magnésium Janssen (à 99,8 % de pureté), supprimé l'iodure cuivreux et pris comme solvant le diméthoxy-1,2 éthane.

Dans ces conditions, l'alcool de réduction disparaît et le couplage est réalisé en 1 h, au lieu de 4 h, l'alcool **9b** étant obtenu avec 72 % de rendement depuis l'hydroxyester **6**, en utilisant seulement 1,8 équivalents de magnésien allylique.

A ce stade de la synthèse nous avons jugé opportun d'évaluer la pureté énantiomérique de l'alcool **9b** en préparant ses esters de Mosher (MPTA-(S)), c'est-à-dire les diastéréoisomères résultant de son estérification par le chlorure de l'acide méthoxy-2 phényl-2 trifluorométhyl-2 acétique -(R) et en déterminant par RMN leur proportion. L'analyse du mélange a été réalisée par RMN du ^1H , du ^{13}C et du ^{19}F , seul ce dernier noyau permet de déceler l'existence de deux diastéréoisomères **9b** et **9c** et d'évaluer l'excès énantiomérique de **9b** à environ 96%.

La séquence des transformations de **2g** en **1** ne comportant aucune étape épimérisante pour les carbones asymétriques, la pureté optique de **2g** est intégralement conservée dans **1**.

Elongation au niveau du Carbone C-1 : l'alcool **2g** soumis à une iodation directe (21) par le mélange iode-triphénylphosphine-imidazole conduit à l'iode **11**, ($[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$ (c=2), Rdt : 98 %) intermédiaire clef qui nous ouvre deux voies d'accès à la phéromone **1** par homologation d'un carbone.

- l'une classique en quatre étapes, via le nitrile **12**, est parcourue avec l'excellent rendement de 80 %. Le nitrile est préparé par cyanation directe de l'iode **11** par le cyanure de sodium dans le DMF ; l'acide résultant de son hydrolyse basique (22) est réduit dans l'éther par l'aluminiumhydruure de lithium (23) en alcool **13**, $[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$ (c=1,7) ; Rdt : 90%. Ce dernier est enfin converti en acétate par l'anhydride acétique dans la pyridine (24) avec un rendement de 94%.

- l'autre en trois étapes, parcourue avec un rendement de 50 % utilise la méthode d'homologation (25) des iodures primaires via l'iode de méthyl et phénylsulfonium. L'iode **14** ainsi préparé, ($[\alpha]_D^{25} = +2^\circ$ (c=2,2), Rdt : 60%) dont le spectre RMN du ^{13}C comporte un carbone C-1 au blindage caractéristique ($\delta = 4,9$ ppm), est acétoxylé par l'acétate de tétraméthylammonium dans le DMF (26) avec un rendement de 86%.

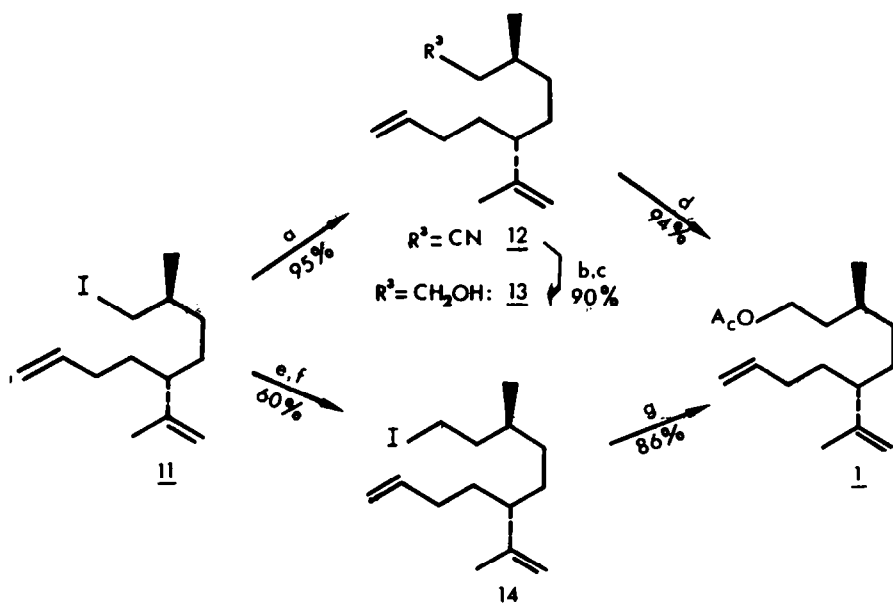


Schéma 6 : (a) NaCN/DMF ; (b) NaOH/C₂H₅OH, H₂O ; (c) LAH/Ether ; (d) Ac₂O/C₅H₅N ; (e) C₆H₅SCH₃, n-BuLi/THF ; (f) CH₃I, NaI/DMF ; (g) (CH₃)₄NOA_c/DMF.

CONCLUSION

L'ozonolyse régiosélective de l'éther d'énol silylé de la (-)-dihydrocarvone trans permet de préparer selon deux séquences de 12 et 13 étapes et avec respectivement 25% et 40% de rendement par rapport à la (+)-carvone, l'acétate d'isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 yle (3S, 6R) d'une parfaite pureté diastéréoisomérique contrôlée en RMN du ^{13}C et d'une pureté énantiomérique de l'ordre de 96%.

L'étude de son activité biologique sera réalisée par les services de l'INRA à Brouessy.

Tableau n° I

RMN du ^1H à 350 MHz (δ en ppm/TMS, J en Hz)

H ^a	1 ^{b, c, d}	2 ^{a, b}	5 ^a	8	9 ^a	13
1	4t(7)			3,43d. t(10-6,5) 3,48d. t(10,7-6)	3,37d. d(10,5-6,5) 3,47d. d(10,5-6)	3,67t. d(7-2)
2	1,25 à 1,45 m	1,77d. qt(13-6,5)	2,42 sax(7)	1,58 m	1,58 m	1,53 m
3	1,4 m	1,58d. d. t(13-6,5-3) 0,94q. d(13-3)	1,2 à 1,6 m	1 à 1,5 m	0,9 à 1,5 m	1,55' m
4		1,14q. d(13-3) 1,48d. d. q(13-4-3)				1 à 1,6 m
	1,1 à 1,25 m					
5		1,96t. d. d(13-4-3)	2,25qt(7)	2,36 m	2qt(7)	
6	1,95qt(7)	1,87t(13) 2,39d. t(13-3)	3,47d. d(10-5) 3,52d. d(10-5)	3,36d(7,3)	1,3m-1,4q(7)	2qt(7)
7	1,35q(7)				1,95qt(7)	1,3m-1,4q(7)
8	1,95qt(7)	1,45 s	1,66 s	1,66 s	5,8d. d. t(16-10-7)	1,95qt(7)
9	5,8d. d. t(16-10-7)	4,59 et 4,66 m	4,82 et 4,95 m	4,82 s et 4,92 s	4,95 m	5,8d. d. t(16-10-7)
10	5 m	1,01d(6,5)	1,15d(7)	0,90d(7)	0,9d(7)	4,85 m
11	0,8d(6,5)					0,87d(6,5)
12					1,58 s	
13	1,5 s				4,65 et 4,75 m	1,58 s
14	4,7 et 4,8 m					4,65 et 4,75 m

NB : a) Numérotation des carbones des nomenclatures respectives. b) spectres tirés dans C_6D_6 .c) autres hydrogènes : 1,8 s ($\text{CH}_3\text{-CO}$). d) spectre tiré à 200 MHz. e) autres hydrogènes : 3,67 s ($\text{CH}_3\text{-O}$).

Tableau n° II

RMN du ^{13}C à 50 MHz (δ en ppm/TMS)

C ^a	1 ^{b, d}	2 ^{a, b}	5	6 ^c	7 ^c	8	9 ^a	11	13	14
1	62,7t	210s	176,6s	177,2s	176,7s	67,9t	68,3t	17,5t	60,8t	4,9t
2	36t	47d	39d	39,5d	39,2d	36,5d	35,6d	34,6d	40t	41,1t
3	29,9d	34,9t	29,2t	31,4t	31,2t	30,6t	30,8t	32,5t	29,3d	33,8d
4	34,8t	30,9t	30t	28,7t	28,9t	28,9t	30,5t	30,3t	32,7t	32,7t
5	30,7t	44,5d	76,7d	49,9d	49,2d	49,5t	47d	46,6d	30,4t	30,3t
6	47,2d	46,8t	142,7s	64,3t	36,1t	35,8t	32,6t	34t	46,9d	46,9d
7	33t	147,9s	112,7t	145s	144s	144,4s	31,6t	31,5t	34,6t	33,7t
8	32t	20,3q	18q	18,9q	18,6q	19q	139d	139,6d	31,6t	31,6t
9	139d	109,6t	16,9q	113,5t	113,8t	113,6t	114,2t	114,2t	136,9d	139,8d
10	112,3t	14,6q	51,4q	16,9q	16,8q	16,5q	16,3q	20,4q	111,7t	114,2t
11	19,4q		170s				147s	146,4s	19,4q	18,6q
12	147s		21q				17,5q	17,6q	147s	146,7s
13	17,6q						112t	112,1t	17,6q	17,7q
14	114,5t								114t	112t

NB : a) Numérotation dans nomenclatures respectives. Multiplicité déterminée par séquence DEPT Attribution réalisée par découplage sélectif ou par COSY hétéronucléaire.

b) Spectre tiré dans C_6D_6 ; c) autre carbone : 51,5q; d) autres carbones : 171,2s, 21q.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote sec, dans de la verrerie préalablement portée à 150°C, avec solvants et réactifs liquides purifiés par distillation sur desséchant : éthers sur hydrure d'Aluminium et de Lithium, dérivés halogénés, amines, amides et nitriles sur hydrure de calcium, alcanes sur chlorure de calcium, hydrocarbures aromatiques sur sodium, alcools sur magnésium.

Le n-Butyllithium est dosé par l'acide diphenyl-acétique (27). La teneur des péraçides, du tétra-acétate de plomb et le débit d'ozone sont déterminées par iodométrie (29).

. Les réactions sont suivies en C.C.M de silice Merck 60F₂₅₄, révélables par l'iode ou par une solution d'acide phosphomolybdique à 3% dans l'éthanol. Les bruts de réaction sont en fin de traitement amenés à pH neutre et séchés sur sulfate de magnésium anhydre.

. La chromatographie préparative sur colonne utilise la silice Merck 60 N° 7354 ou N° 9385 pour les "flash" et comme éluant en général, un mélange d'éther éthylique (EE) et d'éther de pétrole (EP).

. La chromatographie analytique en phase vapeur utilise un Girdel 330 (détection par ionisation de flamme, gaz vecteur azote P = 0,6 Bar), Colonnes capillaires FFAP ou OV101 de 25 m.

Les spectres I.R (en film sur pastille de NaCl) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 337, la fréquence des vibrations est donnée en cm⁻¹. Les spectres R.M.N du ¹H (référence interne : T.M.S, solvant : CCl₄, δ en ppm, J en Hz) sur des spectrographes Cameca 350 ou Bruker AC 200.

Les spectres R.M.N du ¹³C sur le spectrographe Bruker AC 200. Les spectres de masse sur un spectrographe NERMAG R 1010S par impact électronique (Energie d'ionisation : 70 ev).

. L'Ozone est obtenu par un appareil Welsbach (70W, Poxygène : 1 bar, D=50l/mn, Ozone:3%)

. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 20°C sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 (solvant : chloroforme, c en g/100ml, [α]_D obtenus avec précision de 3%)

. Les analyses élémentaires sont réalisées par le Service central d'analyse de Vernaison.

N.B : Le pouvoir rotatoire et la composition centésimale des intermédiaires non purifiés ainsi que des produits secondaires, n'ont pas été déterminés.

(-)-Acétate d'isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 yle (3S, 6R) : 1

Préparé selon deux méthodes : acétylation de l'alcool 13 selon réf (24), Rdt : 94 % après chromatographie (Eluant EE/EP : 5 %) ou acétoxylation de l'iodeur 14, en 3 h 30 à 25°C, par l'acétate de tétraméthylammonium selon réf (26), Rdt : 86 %.

CPV sur OV101, θ_c = 170°C, t_R = 7 mn, [α] = -9° (c=1,6) ; IR : 3060, 1740, 1640, 1240, 910, 890

SM : 209(5), 192(5), 135(17), 123(22), 109(48), 95(56), 81(100), 69(90), 55(80), 43(95), 41(64)

RMN¹H : tableau I, RMN¹³C : tableau II

Anal : C₁₆H₂₈O₂, calc : C 76,2%, H 11,1%, trouv : C 75,6, H 11,3%.

(-)-Isopropényl-5 méthyl-2 cyclohexanone (2S, 5S) : 2a

On ajoute sous azote, en 70mn, 1,05 éq de L-séléctride (dans le THF) à une solution 1M de 60.10⁻³ mole de (+)-Carvone Aldrich dans le THF à -78°C. Après 1h d'agitation le mélange réactionnel porté à 0°C est traité par 75ml de soude à 10% et 50ml d'eau oxygénée à 30%, puis au bout d'une heure extrait à l'hexane et lavé à l'eau et au sulfite acide de sodium.

Rdt : 78 % après élimination par chromatographie-éclair du diastéréoisomère cis (Eluant EE/EP : 5 %).

CPV sur OV101, θ_c = 110°C, t_R = 6 mn, [α] = -16° (c=3,5) ; litt (28) [α] = -13° (c=8,1)

IR : 3060, 1710, 1640, 890 ; RMN¹H : tableau I, RMN¹³C : tableau II.

Isopropényl-9 triméthyl-2,3,6 dioxo-1,4, spiro (4,5) décane (2R, 3R,6S,9S):2b

Une solution de 10⁻³ mole de 2a, de 2 éq de (-)-butanediol et de 0,1 éq d'acide camphorsulfonique dans 3 ml de cyclohexane est portée au reflux pendant 5h.. Après dilution à l'éther et lavage au bicarbonate de sodium, on purifie par filtration sur silice (Eluant EE/EP : 5%) Rdt : 85%

CPV sur OV101, θ_c = 110°C, t_R=15mn .IR=3080, 1640, 1100, 890.

RMN¹H (350 MHz) : 0,99(3H)d.J=6,3 ; 1,04(3H)d.J=6,4 ; 1,05(3H)d.J=6,4 ; 1,15(1H)m ; 1,45 à 1,65(3H)m ; 1,65(3H)s ; 1,65 à 1,75(2H)m ; 2(1H)d.t.J. 12,5 et 3 ; 2,47(1H)t.t.J=13 et 3,5 ; 3,45 (1H)m ; 3,54 (1H) m ; 4,77(1H)s ; 4,80(1H)s.

RMN¹³C (ds C6D6) : 14,5q(C-13) ; 16,2q(C-12) ; 18q(C-11) ; 20,9q(C-16) ; 31,5t(C-8) ; 32,1t(C'-7) ; 32,4t(C-7) ; 39,9d(C-9) ; 40,8d(C'-9) ; 42,4t(C'-10) ; 42,8d(C-6) ; 43,3t(C-10) ; 43,6d(C'-6) ; 77,6 d (C-2) ; 80,3d(C-3) ; 108,8t(C-15) ; 110s(C-5) ; 149,7s(C-14) ;

Isopropényl-6 méthyl-3 triméthylsilyloxy-2 cyclohexène (3S, 6S) : 3

A une solution de 54.10⁻³ mole de diisopropylamide de lithium dans 90 ml de DME (préparé par addition à -78°C de 0,9 équivalent de n-BuLi sur 60.10⁻³ mole de diisopropylamine) on ajoute à cette température une solution de 40.10⁻³ mole de (-)-dihydrocarvone 2a dans 30 ml de DME en 45 mn, puis 30 mn plus tard 0,1 mole de triméthylchlorosilane pur. On laisse revenir à 25°C en 90 mn, évapore à sec et précipite par l'éther de pétrole le chlorure de lithium qui est éliminé par filtration sur célite. Rdt quantitatif.

CPV sur OV101, θ_c = 110°C, t_R = 11 mn ; IR : 3060, 3040, 1660, 1640, 1250, 1180, 890, 850

RMN¹H : 0,2(9H)s ; 1,03(3H)d.J = 6,5 ; 1,1 à 1,65(4H)m ; 1,75(3H)s ; 2,1(1H)m ; 2,8(1H)m ; 4,75(3H)m.

(+)-Hydroxy-6 isopropényl-5 méthyl-2 cyclohexanone (2S, 5S, 6R) : 4

Préparé à partir de 3 par oxydation (8) et réarrangement acide en solution 0,1M dans un mélange d'éther et d'HCl 2N : 1/1 pendant 2 h à 25°C. Un échantillon analytique est purifié par chromatographie sur alumine (Eluant EE/EP : 5 %).

CPV sur FFAP, $\theta_c = 130^\circ\text{C}$, $t_R = 6$ mn, $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$ (c=1,8) ; IR : 3400, 3070, 1720, 1640, 1130, 1100, 890.

^1H RMN : 1,06(3H)d.J = 6,5 ; 1,2 à 1,4(2H)m ; 1,74(3H)s ; 1,78(3H)m ; 2,04(1H) d.d.t.J = 13-6,3-3,5 ; 2,37(1H)m ; 2,42(1H)t.d.d.J = 11,5-6-1,5 ; 4,10(1H)d.d.J = 11,5-1,5 ; 4,82(1H)m ; 4,86(1H)qt.J = 1,5.

(+)-Acétoxy-5 diméthyl-2,6 heptène-6 oate de méthyle (2S) : 5

Préparé par oxydation de 4, à l'aide du tétra-acétate de plomb Janssen (95 % de pureté) en 4 h 30, selon (9) ; Rdt = 35 % par rapport à 5, après chromatographie (Eluant EE/EP : 20 %).

CPV sur FFAP, $\theta_c = 130^\circ\text{C}$, $t_R = 7$ mn, $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (c=2,1) ; IR : 3080, 1740, 1650, 1240, 910.

SM : 228(2M⁺), 186(10), 168(62), 155(29), 154(24), 109(100), 88(55), 81(30), 67(16), 43(78).

^1H RMN (350 MHz) : 1,09(3H)d.J = 7 ; 1,3 à 1,6(4H)m ; 1,64(3H)s ; 2(3H)s ; 2,4(1H)sex.J = 7 ; 3,61(3H)s ; 4,82(1H)s ; 4,88(1H)s ; 5,09(1H)t.J = 6 ; ^{13}C RMN : Tableau II.

Anal : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$, calc : C 63,1%, H 8,8%, trouv : C 62,8%, H 8,6%.

(+)-Hydroxy-6 isopropényl-5 méthyl-2 hexanoate de méthyle (2S, 5S) : 6

Une solution 0,1M dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol (4/1) de $20 \cdot 10^{-3}$ mole de 3 brut est traitée à -78°C par un courant d'oxygène et d'ozone (29) jusqu'à virage de l'indicateur "Solvent red 19" (soit pendant 30 mn environ). L'excès d'ozone est chassé par un balayage d'azote et deux équivalents molaires de borohydrure de sodium sont ensuite ajoutés lentement en deux fois et à une heure d'intervalle avant de laisser revenir à la température ambiante en 90 mn. La solution aqueuse basique obtenue après évaporation à sec et addition d'eau distillée, est extraite à l'éther, amenée à pH 2 à 0°C et extraite plusieurs fois au chloroforme. Cette dernière phase organique concentrée fournit l'acide hydroxy-6 isopropényl-5 méthyl-2 hexanoïque (2S, 5R) brut. IR : 3400, 3060, 2600, 1710, 1640, 890.

Mis en solution dans 60 ml d'éther, il est directement estérifié en 60 mn, à l'aide d'une solution étherée de diazométhane (30) préparée à partir de 8 g de diazald.

Rdt : 90 % par rapport à la (-)-dihydrocarvone 2 après chromatographie (Eluant EE/EP : 60 %).

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 6$ mn, $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c=3) ; IR : 3440, 3060, 1730, 1640, 1200, 1050, 890

SM : 200(2M⁺), 168(25), 154(35), 123(16), 109(15), 95(23), 88(100), 83(46), 67(19), 55(25), 41(48).

^1H RMN : tableau I, ^{13}C RMN : tableau II. Anal : $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$, cal : C 65,9%, H 10,0%, trouv : C 65,5%, H 10,1%.

(+)-Bromo-6 isopropényl-5 méthyl-2 hexanoate de méthyle (2S, 5S) : 7

Le mésylate de l'alcool 6 préparé selon réf (15) et en solution 0,1M dans le benzène est traité par 6 éq. de bromure de tétrabutylammonium pendant 3 h à 90°C selon réf (14). Un échantillon analytique est purifié par chromatographie (Eluant EE/EP : 20 %).

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 7$ mn 30 s, $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (c=2,2) ; IR : 3060, 1730, 1640, 1200, 1170, 890, 650

SM : 264(5M⁺), 262(5M⁺), 183(53), 151(30), 123(78), 109(27), 95(45), 88(38), 81(25), 41(100).

^1H RMN : 1,15(3H)d.J=7 ; 1,3 à 1,6(4H)m ; 1,65(3H)s ; 2,4(2H)m ; 3,37(2H)d.J=7 ; 3,67(3H)s ; 4,8(1H)m ; 4,92(1H)qt.J = 2 ; ^{13}C RMN : tableau II

Anal : $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$, calc : C 50,2%, H 7,2%, Br 30,3%, trouv : C 50,6%, H 6,9%, Br 29,9%.

(-)-Bromo-6 isopropényl-5 méthyl-2 hexanol (2S, 5S) : 8

La réduction du bromoester 7 brut est réalisée selon réf (16) à 0°C , et en 30 mn par le DIBAL dans l'heptane. Un échantillon analytique est purifié par chromatographie (Eluant EE/EP : 30 %).

CPV sur OV101 ; $\theta_c = 130^\circ\text{C}$, $t_R = 11$ mn, $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (c=2,9) ; IR : 3340, 3060, 1640, 1030, 890, 650

SM : 236(3M⁺), 234(3M⁺), 150(25), 148(28), 137(82), 123(32), 95(59), 88(41), 69(100), 55(98).

^1H RMN : tableau I ; ^{13}C RMN : tableau II

Anal : $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrO}$, calc : C 51,1%, H 8,1%, Br 34%, trouv : C 51,2%, H 8,3%, Br 33,7%.

(-)-Isopropényl-5 méthyl-2 nonène-8 ol (2S, 5R) : 9a

Une solution de $15 \cdot 10^{-3}$ mole de bromo-alcool 8 dans 140 ml de DME est traitée à -20°C par 1,2 éq de chlorure d'allyle magnésium (0,8M dans THF) préparé à partir du magnésium Janssen à 99,8 % de pureté (31). Le milieu réactionnel homogène est agité 15 mn à -20°C , porté à l'ambiante pour recevoir 1,6 éq du même magnésien, concentré par distillation de 90 ml du solvant et chauffé au reflux du DME 1 h. Après hydrolyse à 0°C par une solution de chlorure d'ammonium, le brut est chromatographié (Eluant EE/EP : 15 %) ; Rdt = 72 % par rapport à 6.

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 5$ mn 30 s, $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (c=1,8) ; IR : 3340, 3060, 1640, 1030, 910, 890

SM : 196(2M⁺), 135(32), 123(16), 109(100), 95(73), 81(100), 69(100), 67(100), 55(100), 41(100).

^1H RMN : tableau I, ^{13}C RMN : tableau II Anal : $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$, calc : C 79,6%, H 12,2%, trouv : C 79%, H 12,5%.

(-)-[Méthoxy-2 phényl-2 trifluorométhyl-2S] acétate d'isopropényl-5 méthyl-2 nonène-8 yle (3S, 6R) : 2b

2.10⁻³ mole d'alcool 2a est acylée selon (32) par le chlorure de MPTA-(R) préparé à partir de l'acide MPTA-(S) selon (33). Rdt : 93 % après filtration sur silice.

CPV sur OV101, $\theta_c = 200^\circ\text{C}$, $t_R = 17$ mn, $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c=1,4) ; CPV sur FFAP, $\theta_c = 170^\circ\text{C}$, $t_R = 28$ mn

IR : 3060, 3030, 1750, 1640, 1270, 1240, 1190 1170, 1120, 1020, 910, 890, 720

SM : 189(86), 178(25), 135(40), 109(40), 95(50), 93(33), 82(100), 81(50), 69(60), 56(48), 43(45).

RMN ¹H (350 MHz) : 0,89(3H)d.J = 7 ; 1 à 1,45(7H)m ; 1,54(3H)s ; 1,81(1H)qt.J = 7 ; 1,95(2H)m ; 4,06(1H)d.d.J = 10,7 et 6,5 ; 4,21(1H)d.d.J = 10,7 et 5,6 ; 4,65(1H)s ; 4,74(1H)s ; 4,95(2H)m ; 5,8(1H)d.d.t.J = 16-10-7 ; 7,4(3H)s ; 7,5(2H)s

RMN ¹³C (50 MHz) : 16,8q ; 17,6q ; 31t, 31,7t ; 32,2t ; 32,5q ; 32,8t, 47d ; 55,3d ; 71,3t ; 112,3t ; 114,4t ; 127,5d ; 128,4d ; 129,6d ; 132,6s ; 138,8d ; 146,8s ; 166,6s.

RMN ¹⁹F : (254 MHz, Réf externe : CF₃-CO₂H) : 6,33s(2X) ; 6,39s(98X). Donc ee : 96%.

(-)-Isopropényl-5 méthyl-2 hexanol (2S, 5R) : 10

5 ml d'une solution (1M dans le THF) du bromo-alcool 8 sont traités à -20°C par 1,2 éq de chlorure d'allyle magnésium (0,8M dans l'éther) préparé à partir de magnésium Merck à 98 % de pureté. Le milieu réactionnel homogène, agité 15 mn à -20°C, porté à l'ambiante pour recevoir 2,4 éq du même magnésien et 0,4 éq d'iodure cuivreux, est chauffé à reflux du solvant pendant 4h. Après hydrolyse à 0°C par une solution de chlorure d'ammonium et d'ammoniaque, filtration sur célite, le brut est chromatographié (Eluent EE/EP : 10 %). Rdt : 20 % en alcool 10 et 65 % en alcool 2a.

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 3$ mn, $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ (c=1,3) ; IR : 3340, 3060, 1640, 1040, 890

SM : 156(3M*), 123(10), 95(21), 83(20), 70(100), 69(64), 55(61), 41(80)

RMN ¹H (350 MHz) : 0,89(3H)d.J=7 ; 0,99(3H)d.J=7 ; 1,57(1H)m ; 1,64(3H)s ; 2,12(1H)sex.J=7 ; 3,38(1H)d.d.J=10,5 et 7 ; 3,47(1H)d.d.J=10,5 et 7 ; 4,7(2H)s

Anal : C₁₀H₂₀O, calc : C76,9%, H12,8%, trouv : C76,5%, H13,1%.

(+)-Iodo-1 isopropényl-5 méthyl-2 nonène-8 (2S, 5R) : 11

Directement préparé à partir de 9.10⁻³ mole d'alcool 2a selon réf (21) en 2 h. Rdt : 98 % après filtration sur silice (30g/g, Eluant : EP pur).

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 10$ mn, $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ (c=2) ; IR : 3060, 1640, 1190, 990, 910, 890

SM : 179(3), 169(5), 141(10), 123(10), 109(13), 95(20), 81(30), 69(40), 55(30), 41(100)

RMN ¹H : 0,95(3H)d.J=6,5 ; 1,1 à 1,5(6H)m ; 1,4(1H)q.J=7 ; 1,58(3H)s ; 1,98 (3H) qt.J=7 ; 3,1(1H)d.d.J=10 et 5 ; 3,2(1H)d.d.J=10 et 6 ; 4,7(2H)m ; 4,95(2H)m ; 5,8(1H)d.d.t.J=16,10 et 7

RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₃H₂₃I, calc : C51%, H7,5%, I41,5%, trouv : C51,4%, H8%, I40,5%.

Isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 nitrile (3S,6R) : 12

Une solution de 8.10⁻³ mole d'iodure 11 et de 1,5 éq de cyanure de sodium sec dans 4 ml de DMF est porté à 90°C pendant 16 h. Après hydrolyse à froid par une solution saturée de bicarbonate de sodium et extraction à l'éther on filtre sur silice (Eluent EE/EP : 10%), Rdt : quantitatif

CPV sur FFAP, $\theta_c = 140^\circ\text{C}$, $t_R = 8$ mn ; IR : 3060, 2240, 1640, 910, 890

RMN ¹H : 1,05(3H)d.J=6,5 ; 1,2 à 1,6(5H)m ; 1,4(1H)q.J=7 ; 1,6(3H)s ; 2(3H) qt.J=6,5 ; 2,3(1H)d.d.J=10 et 5 ; 2,4(1H)d.d.J=10 et 5 ; 4,75(2H)m ; 5(2H)m ; 5,8(1H)d.d.t.J=16,10 et 7.

(-)-Isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 ol (3S,6R) : 13

L'acide résultant de l'hydrolyse basique du nitrile 12, en 14 h à 100°C (22), est réduit par LiAlH₄ en 2 h à 25°C (23). Rdt : 90 % après chromatographie (Eluent EE/EP : 25 %).

CPV sur OV101, $\theta_c = 140^\circ\text{C}$, $t_R = 10$ mn, $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (c=1,7) ; IR : 3340, 3060, 1640, 1060, 910, 890

SM : 195(3), 149(6), 123(15), 109(43), 95(43), 82(37), 81(79), 69(100), 55(84), 51(60)

RMN ¹H : tableau I RMN ¹³C : tableau II Anal : C₁₄H₂₆O, calc : C80%, H12,4%, trouv : C79,6%, H12%.

(+)-Iodo-1 isopropényl-6 méthyl-3 décène-9 (3S,6R) : 14

Le phénylsulfure résultant de l'alkylation de 3.10⁻³ mole d'iodure 11 par le phényllithiométhyllithium (34) en 2 h 30 à 25°C, [CPV sur OV101, $\theta_c = 200^\circ\text{C}$, $t_R = 16$ mn] est traité par une solution de 1,2 éq d'iodure de sodium, 1 éq de mercure et 0,3 éq de carbonate de calcium dans 2 ml d'iodure de méthyle et 4 ml de DMF selon la réf (25), pendant 16 h à 75°C. Après hydrolyse à froid, filtration et extraction à l'éther de pétrole, on purifie par chromatographie (Eluent : EP pur) Rdt : 60 %.

CPV sur OV101, $\theta_c = 150^\circ\text{C}$, $t_R = 14$ mn, $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (c=2,2) ; IR : 3060, 1640, 1170, 990, 910, 890

SM : 277(12), 266(3), 155(10), 109(16), 95(14), 83(28), 81(41), 69(60), 56(95), 43(100), 41(21)

RMN ¹H : 0,82(3H)d.J = 6,5 ; 1,1(1H)m ; 1,25 à 1,35(5H)m ; 1,4(1H)q.J = 7 ; 1,57(3H)s ; 1,7(2H)m ; 1,95(2H)qt.J = 7 ; 2(1H)qt.J = 7 ; 3,15(1H)d.t.J = 10 et 8 ; 3,25(1H)d.t.J = 10 et 6 ; 4,65(1H)m ; 4,75(1H)m ; 4,95(2H)m ; RMN ¹³C : tableau II

Anal : C₁₄H₂₅I, calc : C52,5%, H7,8%, I39,7%, trouv : C52,8%, H8%, I39%.

Remerciements : Les auteurs remercient le Professeur J.GORE pour de fructueuses discussions ainsi que le service RMN du Centre de Solaize pour l'enregistrement des spectres.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) W. Roelofs, M. Gieselmann, A. Carde, H. Tashiro, D.S. Moreno, C.A. Henrick et R.J. Anderson, *J.Chem.Ecol.*, **4**, 211 (1978).
- 2) R.J. Anderson, K.G. Adams, H.R. Chinn et C.A. Henrick, *J.Org.Chem.*, **45**, 2229 (1980).
- 3a) H. Hiemstra et H. Wynberg, *Tetrahedron Letters*, 2183 (1977).
- b) A.I. Meyers, D.R. Williams, G.W. Erickson et S. White, *J.Am.Chem.Soc.*, **103**, 3081 (1981).
- 4) E.L. Jackson, *Org. React.* Vol II, **341**, WILEY New-York (1944).
- 5) E. Baer, *J.Am.Chem.Soc.*, **64**, 1416 (1942).
- 6) C.A. Grob et P.W. Schiess, *Angew.Chem.Int. Ed.*, **6**, (1967).
- 7) J.P. Marino et N. Hatanaka, *J.Org.Chem.*, **44**, 4467 (1979).
- 8) G.M. Rubottom et J.M. Gruber, *J.Org.Chem.*, **43**, 1599 (1978).
- 9) R.J. Anderson et C.A. Henrick, *J.Am.Chem.Soc.*, **97**, 4327 (1975).
- 10) L.J. Chinn, *Selection of oxidants in synthesis*, p.112, Dekker New-York (1971).
- 11) R.D. Clark et C.H. Heathcock, *J.Org.Chem.*, **41**, 1396 (1976).
- 12) H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall et H.D. Olmstead, *J.Org.Chem.*, **34**, 2324 (1969).
- 13) T. Veysoglu, L.A. Mitscher et J.K. Swayze, *Synthesis*, 807 (1980).
- 14) T. Rosen, M.J. Taschner, J.A. Thomas et C.H. Heathcock, *J.Org.Chem.*, **50**, 1190 (1985).
- 15) R. Baudouy et J. Goré, *Synthesis*, 573 (1974).
- 16a) M. Schmid et R. Barner, *Helv.Chim.Acta.*, **62**, 464 (1979).
- b) N.M. Yoon et Y.S. Gyoung, *J.Org.Chem.*, **50**, 2443 (1985).
- 17a) E.J. Corey et H. Wollenberg, *Tetrahedron Letters*, 4705 (1976).
- b) G.J. Garvey, J.M. Williams, R.H. Hiner, Y. Matsubara et T.O.H., *J.Am.Chem.Soc.*, **108**, 4943 (1986).
- 18a) F.D. Bounechal, R. Lorne et G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters*, 1181 (1977).
- b) J.F. Normant, G. Cahiez et A. Alexakis, *Tetrahedron Letters*, 3711 (1978).
- c) W. Oppolzer, T. Begley et A. Ashcroft, *Tetrahedron Letters*, **25**, 825 (1984).
- 19) G. Cahiez, A. Alexakis et J.F. Normant, *Tetrahedron Letters*, 3013 (1978).
- 20) J.K. Kochl, *Organometallic mechanisms and catalysis* p. 379, Academic Press., New-York (1978).
- 21) J.A. Marshall et D.G. Cleary, *J.Org.Chem.*, **51**, 858 (1986).
- 22) K. Mori et S. Tamada, *Tetrahedron*, **35**, 1279 (1979).
- 23) K. Mori, M. Uchida et M. Matsui, *Tetrahedron*, **33**, 385 (1977).
- 24) S.M. Kerwin, A.G. Paul et C.H. Heathcock, *J.Org.Chem.*, **52**, 1686 (1987).
- 25) E.J. Corey et M. Jautelat, *Tetrahedron Letters*, 5787 (1968).
- 26) J.L. Wolk et Z. Goldschmidt, *Synthesis*, 347 (1986).
- 27) W.G. Kofron et L.M. Baclawski, *J.Org.Chem.*, **41**, 1879 (1976).
- 28) T.G. Halsall, D.W. Theobald et K.B. Walshaw, *J.Chem.Soc.*, 1029 (1964).
- 29) L.I. Smith, F.L. Greenwood et O. Hudrlík, *Org. Synth.*, Coll Vol III, 673, Wiley, London (1955).
- 30) J.A. Moore et D.E. Reed, *Org. Synth.*, Coll Vol V, 351, Wiley, New-York (1973).
- 31) J.C.H. Hwa et H. Sims, *Org. Synth.*, Coll Vol V, 608, Wiley, New-York (1973).
- 32) J.A. Dale et H.S. Mosher, *J.Am.Chem.Soc.*, **95**, 512 (1973).
- 33) J.A. Dale, D.L. Dull et H.S. Mosher, *J.Org.Chem.*, **34**, 2543 (1969).
- 34) E.J. Corey et D. Seebach, *J.Org.Chem.*, **31**, 4097 (1966).