

CYCLISATIONS RADICALAIRES—XXV

INHIBITION STÉRIQUE DE LA FORMATION DU CYCLE A SIX CARBONES DANS LA CYCLISATION DE RADICAUX δ,ϵ ETHYLENIQUES

M. JULIA,* C. DESCOINS, M. BAILLARGE, B. JACQUET,
D. UGUEN et (en partie) F. A. GROEGER

Laboratoire de chimie, † E.N.S., 24 rue Lhomond, 75231-Paris Cedex 05, France

(Received in France 15 October 1974; Received in the U.K. for publication 28 January 1975)

Abstract—Afin d'étudier l'influence stérique éventuelle des substituants portés par les carbones sp^2 sur la taille du cycle formé par cyclisation de radicaux δ,ϵ éthyléniques, on a préparé les bromo-1 méthyl-5 heptènes- $4E$ et $4Z$ et les a réduits par l'hydrure de tributyl-étain. L'isomère $4E$ donne un mélange de carbures cycliques à 5 et 6 chaînons, tandis que $4Z$ ne donne que le méthyl-1 éthyl-1 cyclopentane. Une interprétation de ces résultats est discutée.

Abstract—The steric effect of substituents at sp^2 carbons on the cyclisation of ethylenic free radicals has been investigated. The isomeric 1-bromo 5-methyl 5-heptenes ($4E$ and $4Z$) have been prepared and reduced with tributyltin hydride. The steric effect of the terminal methyl group in the transition state leading to the six-membered ring is discussed.

L'étude des réactions de cyclisation par addition de radicaux libres sur les doubles liaisons situées en position 5-6 a fait l'objet ces dernières années de nombreux travaux.^{1,2}

L'orientation de cette cyclisation qui peut conduire à des composés cyclopentaniques ou cyclohexaniques dépend de facteurs affectant soit le radical attaquant, soit la double liaison attaquée.

Il est apparu très tôt que des radicaux *fortement stabilisés par resonance* (tels ceux en α d'un groupe cyano-ester) conduisaient principalement à des cycles à 6 chaînons³ tandis que le simple radical hксène-5 ylique primaire ne conduisait qu'au méthyl cyclopentane et ceci malgré la grande diversité des méthodes de création du radical.⁴

La réaction de cyclisation est irréversible dans les conditions opératoires utilisées⁵ dans le cas d'un radical primaire alors que sa réversibilité a été montrée dans le cas de radicaux stabilisés par des groupes cyano-esters^{5,6} ou phényle.^{7,8a} On a donc, en gros, contrôle cinétique dans le premier cas et contrôle thermodynamique dans le second. De plus on a montré^{8a} que le radical phényl-1 hксène-5 ylique, où l'énergie de resonance est estimée à une dizaine de kcal/mole,^{8b} était toujours en équilibre avec les radicaux phényl-2 cyclopentyl méthyle et phényl cyclohexyle et qu'une transposition directe du radical C-5 en radical C-6 pouvait avoir lieu dans certaines conditions.

La substitution par des méthyles du carbone radicalaire augmente la proportion de dérivés cyclohexaniques⁹ ce que est en accord avec l'échelle de stabilité du radical: primaire < secondaire < tertiaire (ce qui a été récemment critiqué¹⁰).

Peu de travaux ont été faits pour élucider l'influence

des substituants portés par la double liaison sur l'orientation de la cyclisation. On a cependant remarqué que la présence d'un méthyle sur le carbone 5 favorise la formation du produit cyclohexanique aux dépens du cyclopentanique, que le radical attaquant soit stabilisé par un groupe cyano-ester^{6b} ou soit simplement primaire.⁹

De nombreux exemples de formation de cycles à 5 ou 6 éléments (souvent il est vrai hétéro-atomiques) ont été signalés dans la littérature au cours des réactions d'addition ou de polymérisation sur des diènes 1-5 ou 1-6.¹¹

La formation de cyclohexanes par contrôle thermodynamique ne soulève pas de problèmes particuliers. Il n'en est pas de même de la formation cinétiquement préférée des cyclopentanes.

La formation du cycle à 6 chaînons semble favorisée à cause de la similitude de cette cyclisation avec l'addition selon Kharasch des radicaux sur les oléfines terminales dans laquelle la gène stérique à l'approche de l'un ou de l'autre des carbones trigonaux, ainsi que les stabilités comparées des radicaux secondaires ou primaires formés, jouent leur rôle. D'autre part la fermeture d'un cyclohexane demande moins d'énergie que celle d'un cyclopentane.^{12a}

Cependant la formation préférée d'un cycle à 5 éléments est un phénomène très courant pour des réactions ioniques très diverses.^{13a} Elle a pu paraître anormale par comparaison avec la cyclisation cationique des dérivés hксényles qui conduit à des cycles en C-6.^{13b} Il existe même des cas où la formation des cycles à 5 éléments, plus rapide, est suivie d'une équilibration à l'avantage du cycle à 6 éléments plus stable.^{12b}

Dans les réactions intramoléculaires et avec un radical attaquant non stabilisé, l'état de transition doit intervenir très tôt et la formation de la nouvelle liaison se faire sur le carbone éthylénique le plus aisément accessible. Or comme on peut le constater sur les modèles, le nombre de conformations dans lesquelles l'attaque est possible en position 5 est plus grand qu'en position 6 et expliquerait la formation préférentielle de produits en C-5.^{14,15} Cepen-

* Associé au C.N.R.S. No. 32.

[†]Pour des fissions de radicaux carbonés à haute température, voir C. Walling, *Free Radical Rearrangements*, dans *Molecular Rearrangements* (Éditée par P. De Mayo). Interscience, New York, London (1963).

dant on ne connaît que peu de choses sur la nature intime de l'état de transition, lors d'une addition homolytique sur une double liaison. Ce processus doit cependant résulter de l'interaction entre l'orbitale p, simplement occupée du radical attaquant, avec l'orbitale antiliante π^* de la double liaison. Beckwith^{2, 16a,b} a fait remarquer que cette interaction est plus favorisée lors de la cyclisation vers C₅ que lors de la cyclisation vers C₆.

On a aussi invoqué les différences entre les vitesses de transfert sur les deux radicaux isomères^{17a} ou entre la différence de stabilité des produits finaux.^{17b}

L'éventualité d'un radical non classique mettant en jeu les carbones 1, 5 et 6 a été discutée.^{4, 9, 11, 18-20} Un tel intermédiaire est peu satisfaisant pour un atome de carbone qui ne contient pas d'orbitale d'accès (comme le brome ou le soufre). Le troisième électron doit en effet être placé sur une orbitale antiliante.

De plus, on ne constate aucune accélération dans la vitesse de décomposition du peroxyde d'heptène-6 oily comparée à celle d'heptanoyle, ce qui aurait pu mettre en évidence la participation de la double liaison.⁴

Récemment le spectre de RPE du radical hexène-5 yle a été enregistré à une température assez basse pour qu'il ne se cyclise pas, il suggère une conformation dans laquelle

la double liaison est placée au-dessus du carbone radicalaire²¹ (A, Fig. 1).

Enfin un facteur stéréochimique suggéré, dans une discussion a été proposé par le Professeur N. Le Bel que nous remercions ici encore pour rendre compte de la gêne à la formation du cycle à 6 carbones.²²

Si on compare les états de transition conduisant à la formation du cyclopentane (CP^{*}, Fig. 1) et du cyclohexane (CH^{*}, Fig. 1), on voit dans ce dernier cas une interaction entre l'hydrogène pseudo-axial sur le carbone 2 et le substituant R₂ porté par le carbone 6 en Z. Ce substituant est plus incliné vers le centre du futur cycle et vers l'hydrogène en question que dans le cyclohexane en voie de formation; la distance entre C₁ et C₆ étant inconnue, il est difficile d'évaluer l'effet en question.²² Il avait été observé²³ cependant que la substitution des hydrogènes sur C₂ par 1 puis 2 méthyles dans le cyano-2 heptène-6 oate d'éthyle faisait passer le rendement de cyclisation radicalaire de 51 à 26 puis 0%. Il est clair que la substitution de l'hydrogène pseudo-axial sur C₂ par un méthyle fera augmenter considérablement l'interaction ci-dessus.

Il était souhaitable d'effectuer en quelque sorte l'essai symétrique, c'est-à-dire augmenter la taille du substituant en Z sur le carbone 6.

Cependant lorsque ce substituant est un hydrogène, la cyclisation vers C-6 est déjà négligeable devant la cyclisation vers C-5; on ne peut donc pas espérer voir l'effet de l'augmentation de la taille du substituant en question. Pour pouvoir estimer l'influence présumée défavorable du remplacement de cet H sur C-6 par un méthyle, il fallait partir d'une situation initiale où il se forme une quantité notable de dérivés cyclohexaniques. L'effet favorable à ce point de vue de l'introduction d'un méthyle en 5, observé dans les cyclisations radicalaires de différents cyano-esters nous a conduits à étudier ici la cyclisation de radicaux primaires formés lors de la réduction par l'hydure de tributyl étain^{18, 24} du bromo-1 méthyl-5 hexène-5 2 comparativement au bromo-1 hexène-5 1. On examinera ensuite, dans le cas du bromo-1 heptène-5 3E, l'effet d'un méthyle E sur le carbone 6 et

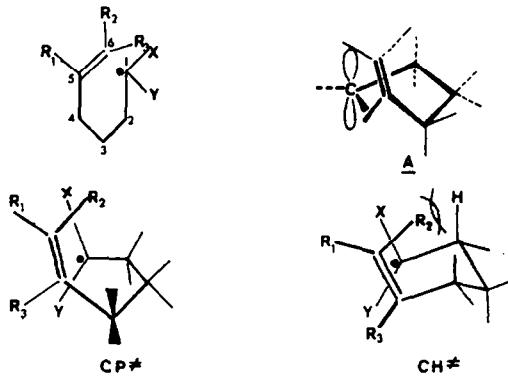
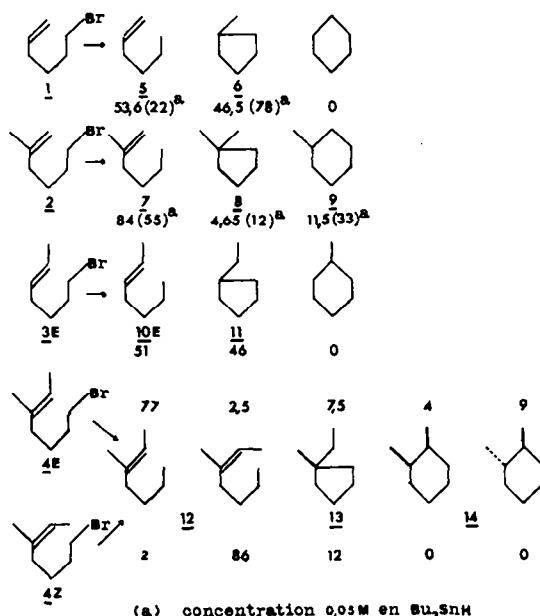


Fig. 1.



(a) concentration 0,05 M en Bu_3SnH

cyclique aliph.	C/5 aliph.	C/6 aliph.	C/6 C/5
0,86 (3,5) ^a	0,86 (3,5) ^a	0	0
0,19 (0,82) ^b	0,05 (0,2) ^a	0,13 (0,6) ^a	2,47 (2,9) ^a
0,96	0,96	0	0
0,25	0,094	0,16	1,74
0,136	0,136	0	0

Fig. 2. Réduction des bromures d'hexène-5 par Bu_3SnH , 0,5 M, 70° benzène.

enfin les deux isomères *E* et *Z* du bromo-1 méthyl-5 heptène-5 4 dont les synthèses seront décrites en annexe.

Au cours de ce travail, nous avons eu connaissance du mémoire de Walling et Cioffari,⁹ ce qui nous a conduits à reprendre certains de nos essais dans les mêmes conditions que ces auteurs pour pouvoir comparer nos résultats.

La réduction du bromo-1 hexène-5 1 par l'hydrure de tributyl-étain dans le benzène⁹ nous a donné des résultats tout à fait en accord avec ceux de ces auteurs. On obtient essentiellement de l'hexène-1 5, du méthyl-cyclopentane 6 et seulement une trace de cyclohexane (Fig. 2).

Le bromo-1 méthyl-5 hexène-5 2 a été réduit par l'hydrure de tributyl-étain dans le benzène (Fig. 2) dans les conditions utilisées par Walling et Cioffari (des expériences préliminaires faites dans le squalane avaient donné des résultats identiques et avaient permis d'isoler les produits de la réaction).

Dans tous les cas à côté du carbure de simple réduction 7 on obtient un mélange de diméthyl cyclopentane 8 et de méthyl cyclohexane 9 où ce dernier prédomine toujours (rapport C-6 C-5 voisin de 2 en moyenne). Ce résultat est assez sensiblement différent de celui obtenu par Walling et Cioffari⁹ qui n'observent qu'une faible augmentation de la proportion du produit cyclohexanique après l'introduction du méthyle sur le carbone 5.⁴

Si on suppose que la réduction simple procède à la même vitesse pour le bromo-1 hexène-5 1 et le bromo-1 méthyl-5 hexène-5 2,* on remarque, en comparant les quantités de produits cyclisés à celle du produit aliphatic formé, que l'introduction du méthyle en 5 a favorisé la cyclisation vers C-6, mais a aussi ralenti la cyclisation vers C-5. On voit en effet sur la Fig. 2 qu'à concentration égale du bromure de départ et d'hydrure de tributyl étain, dans les mêmes conditions expérimentales, le bromure 1 donne 78% de produit de cyclisation en C-5 alors que le bromure 2 n'en donne que 12% mais donne aussi 33% de produit de cyclisation en C-6.

Notre résultat est en accord avec ce que l'on peut prévoir si, ne tenant pas compte du caractère intramoléculaire de la réaction, on se réfère aux données publiées concernant les additions radicalaires intermoléculaires sur les oléfines.

On sait que l'addition du radical méthyle sur l'isobutylène est 1.5 fois plus rapide que sur le propylène²⁵. D'autre part l'addition du même radical méthyle sur le tétraméthyléthylène est 3 fois moins rapide que sur le triméthyl-éthylène.^{25a,b,c}

La cyclisation des radicaux hexène-5 yle et méthyl-5 hexène-5 yle vers le carbone 6 est analogue à l'addition du radical méthyle sur le propylène ou l'isobutylène (si on suppose, ce qui paraît acceptable, que l'addition se fait dans ces deux cas principalement sur l'extrémité non substituée de la double liaison). On doit donc s'attendre à ce que la cyclisation en dérivés cyclohexaniques soit favorisée par l'introduction du méthyle en 5.

La cyclisation des radicaux hexène-5 yle et méthyl-5 hexène-5 yle vers le carbone 5 est analogue à l'addition du radical méthyle sur le triméthyléthylène ou le tétraméthyléthylène puisqu'il s'agit dans les deux cas de l'influence de l'introduction d'un méthyle sur le C₁ de la double liaison, le C₂ étant inchangé. On doit donc s'attendre à ce que la cyclisation en dérivés cyclopentani-

ques soit défavorisée par l'introduction du méthyle en 5.

L'introduction de ce méthyle en 5 ayant conduit à un rapport cyclohexane/cyclopentane supérieur à 2 lors de la réduction du bromure 2, il devenait possible d'étudier l'effet supposé du substituant R₂ sur CH^{*} (Fig. 1). On a d'abord étudié l'effet d'un méthyle sur C₆ en *E* dans le cas simple du bromo-1 héptène-5 3*E*.

La réduction par Bu₃SnH dans le benzène, dans les conditions de Walling et Cioffari,⁹ nous a donné (Fig. 2) de l'héptène-5 10*E* (51%) et de l'éthyl-cyclopentane (46%) 11, rapport C-5/aliphatic 0.96. Ce rapport est identique à celui obtenu lors de la réduction du bromo-1 hexène-5 1 dans les mêmes conditions, rapport C-5/aliphatic 0.86 et montre le peu d'effet du substituant R₂ en *E*.

On a choisi alors de travailler avec les deux isomères *E* et *Z* du bromo-1 méthyl-5 heptène-5 4. A partir de l'isomère *E* en effet, l'examen des modèles de CH^{*} fait prévoir un résultat très analogue à celui de 2, le méthyl *E* en 6 n'ayant pratiquement pas d'effet. Par contre à partir de l'isomère *Z* le remplacement de R₂ = H par R₂ = CH₃, dans CH^{*} fait prévoir une augmentation considérable de l'énergie de l'état de transition et donc une diminution du rapport C-6/C-5.

La réduction de l'isomère 4*E* donne à côté de 79.5% de carbure de simple réduction 12*E* (dont 2.5% sont isomérisés en *Z*, probablement à cause de l'addition réversible de radicaux Bu₃Sn⁺, quoique celle-ci n'ait été montrée que dans des conditions plus rudes²⁴), 20.5% de carbures cycliques ayant la composition suivante: méthyl, éthyl-cyclopentane 13 (7.5%), diméthyl-1,2 cyclohexane 14 (13%), c'est-à-dire un rapport C₆/C₅ = 1.74, voisin de celui observé avec le bromure 2.

La stéréochimie des diméthyl-1,2 cyclohexanes 14 obtenus à partir de 4*E* est intéressante; il se forme deux fois plus d'isomère trans que d'isomère cis. Le radical cyclohexanique initialement formé où les deux méthyles sont cis a eu le temps de s'isomériser pour une bonne part avant le transfert d'hydrogène, transfert pourtant très rapide avec l'hydrure de tributyl-étain.

L'isomère 4*Z* a fourni une proportion plus grande de composés acycliques 12 (88%) et seulement 12% de carbure cyclique. Ce carbure en C-5 est uniquement du méthyl-1 éthyl-1 cyclopentane (identifié par comparaisons chromatographiques et spectrales avec un échantillon authentique) à l'exclusion de tout carbure cyclohexanique.

Si l'on admet (voir ci-dessus) que les vitesses de transfert d'hydrogène vers les radicaux aliphatiques dérivés de 1, 2, 3*E*, 4*E* et 4*Z* sont sensiblement voisines, on peut conclure que l'introduction d'un méthyle en *E* sur C₆ 3*E* n'a pratiquement pas d'influence.

L'introduction d'un méthyle sur C₅ 2 réduit considérablement la cyclisation vers C-5 mais a un effet favorable sur la cyclisation vers C-6, qui devient la principale voie de cyclisation.

L'introduction simultanée du méthyle en 5 et d'un méthyle en *E* sur C₆ 4*E* modifie assez peu les résultats obtenus ci-dessus pour 2. Par contre l'introduction simultanée d'un méthyle en 5 et d'un méthyle en *Z* sur C₆ 4*Z* inhibe complètement la formation de dérivés cyclohexaniques.

Ces résultats sont facilement compris si l'effet envisagé dans la Fig. 1 pour CH^{*} est réel, c'est-à-dire si la distance C₁-C₆ dans l'état de transition est assez faible pour que l'interaction entre atomes non liés envisagée entre R₂ et l'hydrogène pseudo-axial sur C₂ élève l'énergie de l'état de transition de CH^{*} au-dessus de celle de CP^{*}. Ceci

*Il a été montré⁹ que la réduction du bromo-1 hexane et celle du bromo-1 hexène-5 par Bu₃SnH se faisait à la même vitesse, nous avons vérifié ce résultat. Nous avons de même trouvé des vitesses de réduction analogues pour le bromure 4*E* et le bromo-1 hexane.

expliquerait naturellement que le contrôle cinétique conduit aux cyclopentanes alors que le contrôle thermodynamique conduit aux cyclohexanes.

Il avait été également observé précédemment que dans l'oxycyclisation du phényl-1 diméthyl-4,8 nonadiène-3,7²⁶ l'isomère *E* en 3 se cyclisait bien avec formation de cycles hexagonaux alors que l'isomère *Z* se cyclisait très mal. Un effet identique à celui invoqué ici devait déjà probablement jouer un rôle.

Le bromo-1 méthyl-5 hexène-5 2 et le bromo-5 heptène-5 3*E* ont été préparés par des méthodes classiques décrites dans la Partie Expérimentale.

Nous ne détaillerons ici que les synthèses des deux isomères *E* et *Z* du bromo-1 méthyl-5 heptène-5 4.

Au début de ce travail nous avons préparé l'isomère *E* de ce bromure par homologation du méthyl-4 hexène-4 ol-1 16*E* préparé²⁷ par ouverture au sodium du diméthyl-2,3 chloro-3 tétrahydropyrane (méthode A). Cependant l'attribution certaine de la stéréochimie *E* à l'alcool ainsi obtenu était difficile.

Ceci nous a alors conduits à effectuer deux synthèses volontairement non stéréosélectives de l'alcool 16 pour évaluer les possibilités de séparation des isomères *E* et *Z* et à développer d'autres synthèses sélectives et univoques de ces isomères *E* et *Z*. Le mélange des isomères *E* et *Z* de l'alcool 16 a été préparé par réaction de Wittig entre le bromure d'éthyl-triphényl-phosphonium et l'acétoxy-5 pentanone-2 (méthode B), par réduction de l'acide obtenu après synthèse malonique entre le malonate d'éthyle et les bromures allyliques primaires 17, résultant de la bromuration par PBr₃ du méthyl-2 butène-1 ol-3 (méthode C). Notons que pendant que nous faisions ce travail, il a été montré²⁸ qu'il était possible d'obtenir un alcool allylique primaire *E* à partir d'un alcool tout à fait comparable au méthyl-2 butène-1 ol-3. Pour préparer de façon sélective et univoque l'isomère 16*E*, on a prélevé dans le géraniol un motif ayant la stéréochimie *E* désirée, en ozonant le chlorure de géranyle et réduisant par LiAlH₄ le chloro-

aldehyde obtenu en méthyl-4 hexène-4 ol-1 16*E* (méthode D).²⁹

La méthode utilisée pour le chlorure de géranyle appliquée au chlorure de néryle donne l'isomère *Z* du méthyl-4 hexène-4 ol-1 (méthode D'). La séparation des isomères *E* et *Z* de l'alcool 16 par CPV n'est nette que sur colonne capillaire et ne permet pas, de ce fait, une séparation préparative à partir des mélanges obtenus dans les synthèses non stéréosélectives. On a également vérifié que l'ouverture du diméthyl-2,3 chloro-3 tétrahydropyrane donnait bien l'alcool de stéréochimie *E*.

Enfin l'ouverture de méthyl-1 (hydroxy-l'éthyl)-1 cyclopropane³⁰ par PBr₃-ZnBr₂ selon la technique de Johnson³¹ a fourni le bromure homoallylique 18*E* qui a été homologué par une suite de réactions classiques en bromo-1 méthyl-5 heptène-5 4*E* en tout point comparable avec celui obtenu par les méthodes A et D (méthode E).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les solvants organiques utilisés sont tous distillés et anhydres. Toutes les opérations de réduction des halogénures éthyliques mettent en jeu des hydrures organostanniques fraîchement préparés et ont été effectuées sous azote. Les spectres ont été enregistrés de la façon suivante: IR: A l'état pur entre lames de NaCl sur un appareil Perkin-Elmer 257. RMN: Sur Varian A-60, à 60 MHz dans le tétrachlorure de carbone, sauf indication contraire. Les chromatographies en phase gazeuse (CPV) analytiques ont été effectuées sur Perkin-Elmer F-20. Tous les composés indiqués avec leur formule brute: C_xH_yO_z sont nouveaux et ont donné des analyses centésimales exactes à moins de 0,3% sur le carbone. Les hydrocarbures commerciaux utilisés pour identifier les produits de réduction des bromures éthyliques ont les origines suivantes: méthyl cyclopentane (Baker); diméthyl-1,1 cyclopentane (Bader chemicals et Shell-Hollande, que nous remercions ici); méthyl-cyclohexane (Prolabo); diméthyl-1,2 cyclohexane cis et trans (Baker); ethyl-cyclopentane (Aldrich); hexène-1 (Baker); heptène-2 trans (Baker).

Bromo-1 hexène-5 1. Ce bromure a été préparé selon³² par action de PBr₃/Pyridine sur l'hexène-5 ol-1.³³ **Bromo-1 heptène-5.**

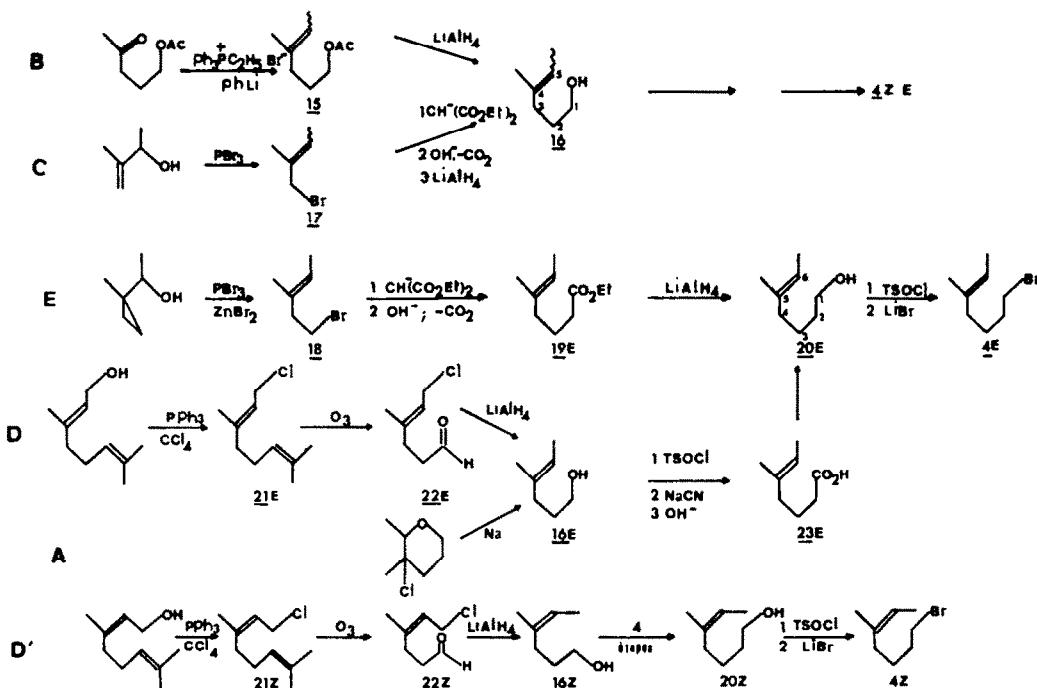


Fig. 3.

Il est préparé également selon³² par action de $\text{PBr}_3/\text{Pyridine}$ sur l'héptène-5 ol-1 (*E*) provenant de l'homologation selon³³ de l'héxène-4 ol-1 (*E*).³⁴ Méthyl-5 héptène-5 ol-1, 142 g de paratoluène sulfonate de méthyl-4 pentène-4 ol-1 6b dissous dans 300 cm³ de diméthyl-sulfoxyde sont ajoutés goutte à goutte à 50 g de cyanure de sodium dans 600 cm³ de diméthyl sulfoxyde. La température du milieu réactionnel augmente et peut atteindre 70–75° en fin d'addition. On chauffe alors 2 h à 90–95°, refroidit et hydrolyse à l'eau. On extrait plusieurs fois à l'éther, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient 57·6 g (94%) de nitrile, $E_{\text{b}_{45-50}} = 92\text{--}95^\circ$; $n_D^{25} = 1\text{--}4340$. IR. Bandes à 3040, 1785, 1650 et 890 cm⁻¹ (double liaison vinylique); 2220 cm⁻¹ ($\text{C}\equiv\text{N}$). RMN. δ 4·75 ppm (massif complexe, 2, =CH₂); 2·5–1·83 (ensemble complexe, 6, 3 CH₂); 1·73 (doublet, $J = 1\cdot5, 3, =\text{C}-\text{CH}_3$). Ce nitrile (54·5 g) est ensuite hydrolysé à reflux pendant 20 h par une solution de potasse méthanolique 5N (1·75 mole). Après isolement de la fraction acide à la manière habituelle, on obtient: 60 g (94%) d'acide $E_{\text{b}_{2-5}} = 71^\circ$. IR. Bandes à 1710 cm⁻¹ (C=O acide); 1240, 1280 cm⁻¹ (acide); 935 cm⁻¹ (OH acide); 1650 et 885 cm⁻¹ (double liaison vinylique). La réduction de cet acide (57·6 g) par LiAlH_4 à la manière habituelle donne 47·4 g (92·4%) d'alcool; $E_{\text{b}_{20}} = 80\text{--}82^\circ$, littérature³⁵: $E_{\text{b}_{11}} = 69\text{--}72^\circ$; $n_D^{20} = 1\text{--}4415$. IR. Bandes à 3340 cm⁻¹ (OH associé); 1040 (inf) et 1065 cm⁻¹ (OH primaire); 3040, 1780, 1650 et 885 cm⁻¹ (double liaison vinylique). RMN. δ 4·65 ppm (multiplet, 2, =CH₂), 3·53 (triplet, $J = 7, 2, -\text{CH}_2-\text{O}$); 2·02 (triplet, $J = 7, 2, =\text{C}-\text{CH}_2$); 1·69 (multiplet, 3, –CH₃); 1·67–1·33 (multiplet, 4, 2CH₂).

Bromo-1 méthyl-5 héptène-5 2. A 0·55 mole (48 g) de bromure de lithium sec en solution 1·5 N dans le diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 0·5 mole (126 g) de paratoluène sulfonate du méthyl-5 héptène-5 ol-1 (obtenu à la manière habituelle par action du chlorure de paratoluène sulfonyle sur l'alcool) à 0° dans la pyridine), en solution dans un égal volume de diméthylformamide. La température s'élève au cours de l'addition et il est quelquefois nécessaire de refroidir pour éviter que la température du milieu réactionnel ne dépasse 25 à 30°. Après une nuit à température ambiante, on verse dans l'eau glacée, extrait plusieurs fois au pentane, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. Le résidu est distillé et rectifié ensuite sur une colonne à bande tournante. On obtient: 70 g (80%) de bromure $E_{\text{b}_{50}} = 100\text{--}102^\circ$, pur à 100% sur DEGS à 100°. IR. Bandes à 3040, 1650, 1785 et 885 cm⁻¹ (double liaison vinylique); 640 cm⁻¹ (C–Br). RMN. (C_6D_6) δ : 4·70 ppm (multiplet, 2, =CH₂); 3·02 (triplet, $J = 7\cdot2, -\text{CH}_2-\text{Br}$); 1·58 (multiplet, 3, CH₃–CH₂).

PREPARATIONS DU METHYL-5 HEPTENE-5 OL-1 20

(1) Synthèses non stéréosélectives (méthodes B et C)

Acetoxy-1 méthyl-4 heptène-4 (Z et E) 15. On s'inspire de la méthode décrite dans.³⁶ Une solution de 0·0105 mole de phényllithium dans 100 cm³ de THF est ajoutée goutte à goutte à une

suspension de 40 g (0·108 mole) de bromure d'éthyl triphényl phosphonium dans 200 cm³ de THF. La solution obtenue est agitée 1 h à température ambiante et est ajoutée à 13 g (0·09 mole) d'acétoxy-5 pentanone-2 dissous dans 100 cm³ de THF. On porte à reflux pendant 24 h, distille la plus grande partie du solvant et ajoute de l'éther de pétrole pour précipiter la triphényl phosphine et les sels minéraux.

Après filtration, le solvant est éliminé sous vide et le résidu brut d'acétoxy-1 méthyl-4 heptène-4 est saponifié à température ambiante.

Méthyl-4 héptène-4 ol-1 (Z et E) 16. La saponification de l'acétate brut précédent par la potasse méthanolique 3 N à température ambiante donne 5 g d'alcools, $E_{\text{b}_{25}} = 91\text{--}93^\circ$; $n_D^{25} = 1\text{--}4505$. CPV. 2 isomères *Z* et *E* (Reoplex 400, 95%). IR. Bandes à 1670 cm⁻¹ (–C=C–); 3350 (OH associé) RMN. Voir Tableau 1. Dans le multiplet dû aux CH₃ vinyliques, on reconnaît deux groupes de signaux; un signal complexe centré à 1·53 ppm (méthyl en 5) et un doublet centré à 1·60 ppm (méthyl en 4) pour l'isomère *E*. Un signal complexe centré aussi à 1·53 ppm (méthyl en 5) et un signal complexe centré à 1·65 ppm (méthyl en 4) pour l'isomère *Z*. La différence de 0·05 ppm entre le déplacement chimique du méthyle en 4 de l'isomère *E* et le déplacement du même méthyle de l'isomère *Z* est caractéristique (voir³⁷) et confirme les stéréochimies attribuées.

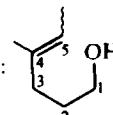
Mélange des bromo-3 méthyl-2 butènes-1 et des bromo-1 méthyl-2 butènes-2 (Z et E) 17. Ce mélange de bromures allyliques est obtenu avec un rendement de 53% par action de $\text{PBr}_3/\text{Pyridine}$ à –30° sur le méthyl-2 butène-1 ol-3 provenant de la réduction par l'isopropylate d'aluminium dans l'alcool isopropylique de la méthyl-2 butène-1 one 3.³⁸ $E_{\text{b}_{70}} = 92\text{--}95^\circ$.

Diméthyl-3,4 pentène-4 ol-1 et méthyl-4 héptène-4 ol-1 (Z et E). 13 g du mélange de bromures précédents sont condensés avec 13·6 g de malonate d'éthyle sodé dans l'éthanol. On obtient 10 g de produits de condensation, $E_{\text{b}_{11}} = 126\text{--}135^\circ$; $n_D^{22} = 1\text{--}4405$ en accord avec la littérature.³⁹ Ce mélange de diesters est saponifié et décarboxylé selon la méthode classique et le mélange des acides obtenus est réduit par LiAlH_4 , en un mélange d'alcools correspondants (50% par rapport aux diesters maloniques). Par fractionnement au moyen d'une colonne à bande tournante, on sépare le diméthyl-3,4 pentène-4 ol-1 ($E_{\text{b}_{11}} = 78\text{--}80^\circ$) des deux isomères du méthyl-4 héptène-4 ol-1. A partir de ce mélange, ou de celui obtenu précédemment, on peut préparer le mélange cis, trans du méthyl-5 heptène-5 ol-1 en suivant une méthode classique d'homologation.

(2) Méthodes stéréosélectives (Méthodes A, D, D' et E)

Méthyl-5 heptène-5 ol-1 (E) par la méthode E. Bromo-1 méthyl-3 pentène-3 18E. L'(hydroxy-l'éthyl)-1 méthyl-1 cyclopropane⁴⁰ est ouvert selon la technique décrite dans.³¹ A un mélange de 50 g (0·5 mole) d'alcool cyclopropanique, 50 g (0·24 mole) de collidine, 150 g (0·6 mole) de bromure de lithium et 1000 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte à –40 à –50°, 35 cm³ (0·37 mole) de PBr_3 , fraîchement distillé. Le mélange réactionnel

Tableau 1. Spectres RMN des isomères *Z* et *E* de l'alcool 16:



Isomère	Méthode	CH ₂ en 1	CH ₂ en 3	CH ₃ en 4	CH ₃ en 5	H vinylique	Pureté CPV	Solvant
<i>E, Z</i>	B	t, 3·6 $J = 7$	massif complexe 1·8–2·2	multiplet 1·65 cis 1·60 trans	multiplet 1·53	massif complexe 5·5–5	trans 70% cis 30%	CDCl ₃
<i>E, Z</i>	C	t, 3·61 $J = 7$	massif complexe 1·8–2·2	multiplet 1·65 cis 1·60 trans	multiplet 1·53	quadruplet complexé 5·25	trans 70% cis 30%	CDCl ₃
<i>E</i>	D	t, 3·5 $J = 7$	massif complexe 2	d, 1·60 $J = 1$	massif complexe 1·53	massif complexe 5·4–4·9	100%	CCl ₄
<i>E</i>	A	t, 3·6 $J = 7$	massif complexe 2	d, 1·60 $J = 1$	multiplet 1·53	massif complexe 5·5–5	100%	CDCl ₃
<i>Z</i>	D'	t, 3·5 $J = 7$	massif complexe 2·08	multiplet 1·65	multiplet 1·53	multiplet 5·15	100% QF-1, SE-30	CCl ₄

est ensuite maintenu 2 h à 0°, on ajoute encore 50 g de collidine puis hydrolyse à l'eau. Après extraction au pentane, lavages au bicarbonate et au chlorure de sodium et enfin à l'eau, le solvant est évaporé sous vide sans chauffer et le résidu brut est repris par 75 cm³ d'éther anhydre. Cette solution est alors ajoutée à une suspension de 93 g de bromure de zinc dans 175 cm³ d'éther anhydre, maintenue à -40°. Après 3 h à 0°, le mélange est hydrolysé et extrait au pentane comme précédemment. On obtient: 65 g (80%) de bromure. $E_{b,10} = 91\text{--}96^\circ$; $n_D^{25} = 1.4740$. CPV. (DEGS, 80%). Produit unique (isomère E) à 96%. IR. Bandes à 1670 cm⁻¹ (double liaison) 1310 cm⁻¹ (double liaison trisubstituée); 648 cm⁻¹ (C-Br). RMN. δ 5.28 ppm (quadruplet complexe, 1, -C-H); 3.25 (triplet, $J = 7, 2$; -CH₂-Br); 2.48 (triplet, $J = 7.2$, -C-CH₂); 1.61-1.53 (massif complexe, 6, CH₃-C=C-CH₃).

Méthyl-5 heptène-5 oate d'éthyle 19E. A 0.5 mole de malonate d'éthyle sodé dans l'alcool (500 cm³), on ajoute 65 g (0.4 mole) d'halogénure précédent en solution dans 100 cm³ d'alcool. Après addition, reflux pendant 2 h et repos d'une nuit, l'hydrolyse et le traitement habituel du mélange donnent 70 g (72%) de diester condensé, $E_{b,10} = 92\text{--}94^\circ$. IR. Bandes à 1750 cm⁻¹ (C=O) ester); 1735 cm⁻¹ (C=O ester 1240 cm⁻¹ (ester)). RMN. δ 5.2 ppm (quadruplet complexe, 1, -C-C-H); 4.14 (quadruplet, $J = 7.2$, -COO-CH₂-CH₃); 2.18-1.78 (massif complexe, 2, -C-CH₂); 1.58-1.48 (massif complexe, 6, CH₃-C=C-CH₃); 1.26 (triplet, $J = 7.3$, -CH₂-CH₃). Ce diester (68 g, 0.28 mole) est monosaponifié par une solution de 18.6 g de potasse dans 150 cm³ d'alcool à 95%, à froid, pendant une nuit. On obtient ainsi 57 g d'hemi-ester brut, qui distillent en présence de poudre de cuivre, fournissent 35 g de mono-ester, $E_b = 117\text{--}122^\circ$.

Méthyl-5 heptène-5 ol-1, 20E. 30 g (0.176 mole) d'ester précédent sont réduits à reflux par 7 g (0.176 mole) de LiAlH₄ dans 250 cm³ d'éther anhydre. Après hydrolyse et traitement habituel on obtient 19 g (84%) d'alcool $E_{b,30} = 112\text{--}115^\circ$, C₈H₁₆O. CPV.

(DEGS, 140°) pureté 100% (isomère E), IR. Bandes à 3320 cm⁻¹ (OH associé); 1670 cm⁻¹ (-C=C-), 1440 et 820 cm⁻¹ (double liaison trisubstituée); 1030 et 1060 cm⁻¹ (alcool primaire). RMN. Voir Tableau 2.

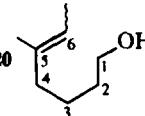
Bromo-1 méthyl-5 heptène-5, 4E. Préparé par la méthode décrite pour le bromure 2. Rdt par rapport à l'alcool 65%; $E_{b,30} = 97^\circ$; pureté 96% (Carbowax 20 M, 90°). IR. Bandes à 1670 cm⁻¹ (-C=C-); 1430 et 820 cm⁻¹ (double liaison trisubstituée). RMN. Voir Tableau 3.

Méthyl-5 heptène-5 ol-1 E, par la méthode D

Chlorure de geranyl 21E. On s'inspire de la méthode décrite dans.⁴⁰ A 34 g (0.22 mole) de géranol dissous dans 80 cm³ de tétrachlorure de carbone sec, on ajoute 74 g de triphényle phosphine. Le mélange est agité 48 h à température ambiante puis on dilue par du pentane (100 cm³) et refroidit à -60° pour précipiter l'oxyde de triphénylphosphine formé. Après essorage, le filtrat est évaporé sous vide et le résidu (34 g-90%) est utilisé brut pour la suite des opérations. IR. Bandes à 1670, 1432, 830 cm⁻¹ (doubles liaisons trisubstituées). RMN. δ 5.4 ppm (triplet de triplets, 1, -C-C-H); 5.02 (quadruplet complexe, 1, -CH₂-C=C-H); 4 (doublet, $J = 7.2$, -CH₂-Cl) 2.2-1.8 (massif complexe, 4, CH₂ vinylique); 1.8-1.5 (massif complexe, 9, 3CH₃).

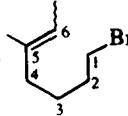
Chloro-6 méthyl-4 hexène-4 al 22E. On s'inspire de la méthode décrite dans.⁴¹ 25 g Chlorure de géranyle fraîchement préparés sont dissous dans 200 cm³ de chlorure de méthylène sec. La solution est refroidie à -78°, puis on fait passer un courant d'ozone pendant 4 h 30. La solution est traitée par 20 cm³ de diméthyl sulfure pendant 1 h à -20°. 1 h à 0° et 1 h à température ambiante. Après lavage à l'eau et évaporation du solvant sous vide, le résidu d'aldéhyde obtenu (19 g) est utilisé brut pour la suite des opérations. IR. Bandes à 1720 cm⁻¹ (C=O aldéhyde); 1660, 1430 cm⁻¹ (CR₁R₂=CR₃). RMN. δ 5.43 (triplet complexe, 1,

Tableau 2. Spectres RMN des isomères Z et E de l'alcool 20



Isomère	Méthode	CH ₂ en 1	CH ₂ en 4	CH ₃ en 5	CH ₃ en 6	H vinylique	Pureté CPV	Solvant
E	E	t, complexe 3.5 J = 6	t, déformé 1.95	d, 1.55 J = 1	massif complexe 1.50	quadruplet complexé 5.16	100% DEGS	CCl ₄
E	D	t, complexe 3.49 J = 6	t, déformé 1.95	d, 1.55 J = 1	massif complexe 1.46	quadruplet complexé 5.15	100% SE-30	CCl ₄
E	A	t, complexe 3.5 J = 6	t, déformé 1.98	d, 1.58 J = 1	massif complexe 1.5	quadruplet complexé 5.15	100% Cwax-20 M	CDCl ₃
Z	D'	t, complexe 3.6 J = 6	t, déformé 1.98	massif complexe 1.60	massif complexe 1.5	quadruplet complexé 5.15	100% Cwax-20 M	CCl ₄

Tableau 3. Spectres RMN des isomères Z et E du bromure 4



Isomère	CH ₂ en 1	CH ₂ en 4	CH ₃ en 5	CH ₃ en 6	H vinylique	Solvant	Pureté CPV
E ^a	t, 3.33 J = 6	multiplet 2.2-1.75	d, 1.58 J = 1	multiplet 1.50	quadruplet complexe 5.16	CCl ₄	96%
E ^b	t, 3.33 J = 6	multiplet 2.2-1.75	d, 1.58 J = 1	multiplet 1.50	quadruplet complexe 5.16	CCl ₄	95%
Z ^c	t, 3.33 J = 6	multiplet 2.3-1.75	multiplet 1.53	multiplet 1.49	quadruplet complexe 5.16	CCl ₄	95%

^aEchantillon préparé à partir de l'alcool 20E synthétisé par la méthode E.

^bEchantillon préparé à partir de l'alcool 20E provenant de l'ozonolyse du géranol.

^cEchantillon préparé à partir de l'alcool 20Z provenant de l'ozonolyse du nérol.