

Alkylation du linalol sur les carbones C₈ (et C₆)

Thérèse Cuvigny, Marc Julia et Christian Rolando

Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de Chimie, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 21 septembre 1987)

Abstract

Metallation of linalool α to the distal double bond with strong bases is described. The corresponding carbanions have been alkylated or oxidised to give mixtures of products resulting from attack at both carbon 8 (major product) and carbon 6 (minor product).

Résumé

La métallation du linalol en α de la double liaison distale a été réalisée à l'aide de bases puissantes. Les carbanions correspondants ont pu être alkylés ou oxydés principalement sur les positions C(8) mais aussi sur le carbone 6.

L'attachement contrôlé de synthons terpéniques nécessite un site électrophile et un site nucléophile.

Le synthon électrophile est créé, le plus souvent, par fonctionnalisation oxydante de la double liaison terminale de terpènes aisément accessibles: myrcène, géraniol, nérol, etc.

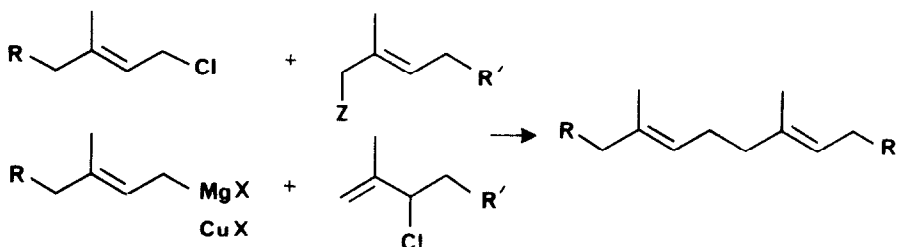
On peut aussi procéder très simplement à l'halogénéation du terpénoïde en une seule étape par action du chlore [1], à l'aide de l'acide hypochloreux [2] de l'hypochlorite de t-butyle [3], du chloro succinimide [4], de PhSCI [5] ou encore par voie électrochimique: génération d'ions halonium [6].

Les halogénures allyliques sont également obtenus à partir des alcools à l'aide des méthodes classiques PBr₃ [7], SOCl₂ [8], ou encore TosCl, LiCl [9a], MesCl, LiCl (Mes = mesityle), [9b,9c].

L'introduction d'une fonction oxygénée est réalisée par SeO₂ [10] ou par photo oxygénation [11] et conduit aux aldéhydes, alcools, etc.

Le site nucléophile du deuxième synthon est créé par inversion de polarité des halogénures: par exemple en les transformant en diverses fonctions soufrées Z = sulfures, sulfoxydes, sulfones qui donnent aisément des carbanions réactifs et peuvent être écartés après couplage [12]. On peut aussi inverser la polarité par

réduction en dérivé de Grignard par exemple [13]. Les Grignards allyliques primaires-tertiaires réagissent par l'extrémité primaire en présence de sels de cuivre [14].



Dans les deux cas on doit procéder à une oxydation et à une réduction. Le présent travail a été entrepris pour examiner la possibilité d'accéder à des synthons nucléophiles convenables par déprotonation allylique de précurseurs aisément accessibles et alkylation.

La métallation des systèmes allyliques non activés par un groupement électroattracteur exige l'emploi de bases fortes. Il faut, en général, avoir recours aux organo alcalins RK, RNa, ou, plus fréquemment, RLi. Ces derniers sont souvent associés à des amines qui accroissent leur activité. Le complexe RLi/TMEDA [15] est particulièrement efficace, que l'organométallique soit primaire, secondaire ou tertiaire. Ainsi, l'isobutylène [16] et, plus généralement, le groupement méthyle des oléfines de type $R(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$ sont métallés aisément par le complexe n-BuLi/TMEDA [17,18].

La métallation du squalène a été réalisée avec succès par s-BuLi/TMEDA [19] et le crotyllithium préparé directement à l'aide du t-BuLi en présence de TMEDA [20].

La métallation des CH allyliques par n-BuLi est également renforcée par l'adjonction de t-BuOK [21a,b] ou de mentholate de potassium [21c] par exemple pour les motifs $\text{RCH}=\text{CMe}_2$ [22].

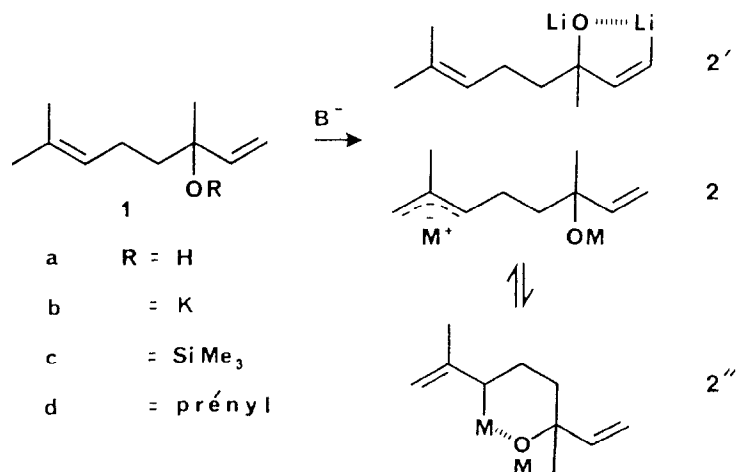


Schéma 1.

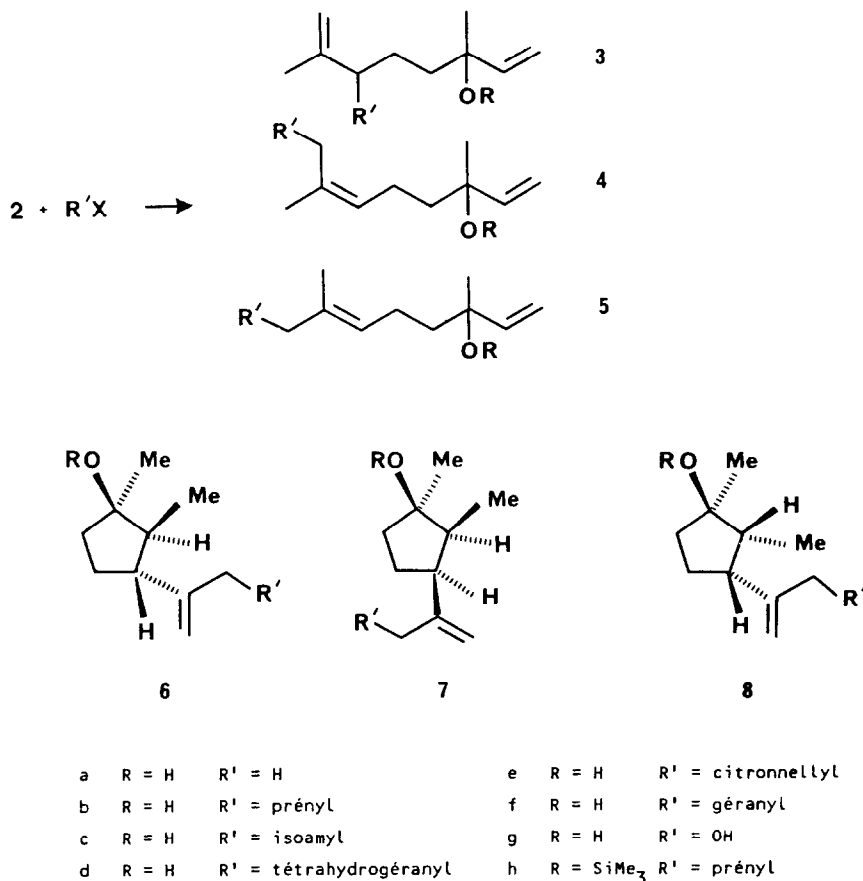
La coordination par un groupe alcoxyde facilite la métallation [23]. Plusieurs métallations [24,25] ont été effectuées sur des alcools allyliques ou homoallyliques en utilisant comme bases BuLi/TMEDA ou BuLi-*t*-BuOK. Nous avons récemment décrit l'action de *n*-BuLi/TMEDA sur le linalol qui conduit à la métallation du proton vinylique *cis* sur C(1) selon l'éq. 2' [26].

Le rôle des alcoxydes alcalins sur la métallation allylique des oléfines (évoqué ci-dessus) nous a conduits à essayer la métallation selon l'éq. 2'' mettant en jeu la double liaison distale du linalol et permettant alors d'attacher tout le synthon C(10) à un électrophile convenable. Nos premiers essais ont été effectués avec le chlorure de prényle qui permettait d'espérer une synthèse en une étape du nérolidol.

I. Métallation du linalolate de potassium 1b par *n*-, *s*- ou *t*-BuLi

(1) Métallation par *n*-BuLi suivie d'hydrolyse

La présence de la fonction alcool dans la molécule permet la préparation immédiate de l'alcoolate alcalin et évite l'addition de *t*-BuOK au milieu. La solution de linalolate de K, **1b**, formée à l'aide de K dans l'hexane a été traitée par 2.2 équiv.



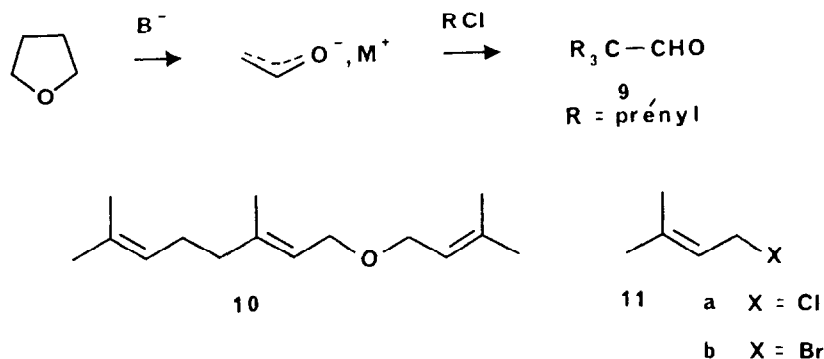
Schema 2.

Tableau 1

Essais de métallation de **1b** (3 mmol) dans l'hexane par les n-, s- ou t-butyl lithium. Alkylation par le chlorure de prényle.

No. essai	Base	base/ 1b	Métallation		11a/1b	Alkylation		Rdt. total Alkyl. % ^a	Distribution (%)				1a réc. (%)
			T (°C)	t(h)		T (°C)	t(h)		3b	4b	5b	6b + 7b + 8b	
1	n-BuLi	1.1	20	24	2.5	0 à 20	2	13.5	30	30	10	30	66
2	n-BuLi	2.5	20	24	2.5	0 à 20	2	65 ^b	24	20	10	46	10
3	n-BuLi	1.1	-30	2.5	2.5	-30 à 20	0.5	13	54	38	8	0	59
4	n-BuLi	2.5	-30	2.5	2.5	-30 à 20	0.5	23	79 ^c	0	0	0	55
5	s-BuLi	2.2	20	2	2.5	0 à 20	0.25	31	31	30	13	26	40
6	s-BuLi	2.2	0	2	2.5	-15 à 20	12	19	66	18	7	8	45
7	s-BuLi	1.1	-30	2	2.5	-30 à 20	2	22	50	41	9	0	54
8	s-BuLi	2.2	-60	2	2.5	-60 à 20	0.25	9	24	36	37	3	78
9	s-BuLi	2.2	-78	7	2.5	-78 à 20	12	9	24	59	14	3	84
10	t-BuLi	2.5	-25	0.3	2.5	-15 à 20	12	19	52	36	12	0	62
11	t-BuLi	1.1	-30	3	1.5	-38 à 20	1	21 ^d	59	33	8	0	66
12	t-BuLi	1.1	-40	3	1.5	-38 à 20	0.5	27	52	37	11	0	64
13	t-BuLi	1.1	-55	3	1.5	-38 à 20	0.5	14	59	32	9	0	75

^a Rendement par rapport au linalol, déterminé par CPV. (étalon interne géranol). ^b Essai sur 6 mmol, rendement en produits isolés. ^c 21% de **1d**. ^d Essai sur 20 mmol rendement en produits isolés.



de *n*-BuLi à température ambiante pendant 22 h et hydrolysée. L'analyse du mélange obtenu, après distillation, par couplage chromatographie capillaire/spectrométrie de masse indique la présence de 5 produits isomères: l'isolinalol **3a**, le linalol **1a**, les plinols **A**, **C**, **D**, respectivement **6a**, **7a** et **8a** dans les proportions 9, 54, 25, 9 et 3%.

Ces produits ont été identifiés par comparaison de leurs spectres de masse et de RMN ^1H , 250 MHz après séparation, avec ceux de l'isolinalol et du linalol authentiques ou avec les spectres déjà décrits des plinols **A**, **B**, **C**, **D**, eux-mêmes obtenus soit par cyclisation thermique du linalol [27,28], par pyrolyse des pinanes [29] ou encore par méthylation de cyclopentanol convenables [30].

La protonation en α ou en γ de l'anion allylique **2** formé explique la présence de l'isolinalol. Une π -cyclisation analogue à celle conduisant aux plinols **A**, **C** et **D** a déjà été observée en milieu basique par traitement du diméthyl-3,7 octadiène-1,6 par le complexe *n*-BuLi/TMEDA [31].

(2) Alkylation par les halogénures de prényle (Tableau 1)

La réaction d'allylation, effectuée avec **1b** métallé à température ambiante par *n*-BuLi dans les mêmes conditions que précédemment, a fourni en dehors du linalol inchangé, les produits correspondants à l'alkylation de l'isolinalol: **3b**, du linalol: les nérolidols **4b** et **5b** et des plinols alkylés **A**, **C** et **D**: **6b**, **7b** et **8b**.

Le rendement global, très modeste avec 1.1 équiv. de base, atteint 65% avec 2.5 équiv. (essai 2) mais les nérolidols ne représentent que 30% du mélange isolé. Si une température de -30°C évite la formation des plinols les rendements deviennent faibles, et, avec 2.5 équiv. de *n*-BuLi on obtient uniquement **3b** et l'éther de linalyle et de prényle **1d** qui provient d'un peu de *O*-alkylation ($\sim 5\%$) (essais 3 et 4).

L'emploi de *s*-BuLi apporte peu de changement (essais 5 à 9). Les plinols sont presque éliminés à basse température, le meilleur résultat est atteint à -30°C avec un rendement de 22% en un mélange 50/50 de **3b** et de nérolidols (essai 7). Une température inférieure diminue considérablement le rendement.

C'est également à -30°C que 1.1 équiv. de *t*-BuLi fournit des résultats modestes (20–25%) mais plus satisfaisants. Les plinols ont disparu et on isole un produit renfermant 59% de **3b** et 41% de nérolidols (essai 11).

Quelle que soit la base lithiée employée, le nérolidol *cis*-**4b** est très majoritaire dans le mélange des nérolidols, si l'on excepte l'essai 8.

II. Métallation du linalolate de potassium (**1b**) par *n*- ou *s*-BuLi en présence d'autres bases. Alkylation par les halogénures de prényle

(A) Complexe *n*- ou *s*-BuLi / TMEDA (Tableau 2).

A température ambiante le rendement est bon, mais la formation de plinol atteint 35 à 40% du mélange (essais 1 et 2). A basse température le meilleur résultat est obtenu avec *s*-BuLi à -12°C : 37% d'un mélange renfermant 65% de nérolidols *E/Z*: 23/77 (essai 4). Schlosser avait déjà noté cette prépondérance du dérivé *cis* lors de la métallation du méthyl-2 heptène-2 [22].

(B) *n*- ou *s*-BuLi / *t*-BuOK (Tableau 2).

Les essais ont été menés à une température inférieure ou égale à 0°C afin d'éviter les plinols. Avec 1.1 équiv. de *n*- ou *s*-BuLi on obtient surtout l'éther **1d** résultant d'une *O*-alkylation (essais 5 et 9); avec 2.5 équiv. les rendements restent modestes et la formation de l'isomère ramifié est plutôt favorisée (essais 6, 7 et 10).

(C) Complexe *n*-BuLi / TMEDA en présence de *t*-BuOK (Tableau 3).

A une suspension de 1 équiv. de *t*-BuOK dans l'hexane on a ajouté une solution de **1b** dans l'hexane, préparée antérieurement, puis 2.5 équiv. de complexe *n*-BuLi / TMEDA. Les températures ont été maintenues $\leq -15^{\circ}\text{C}$. Dans ces conditions, la formation des plinols est faible ou nulle. Le meilleur rendement, sans plinols, est obtenu avec le bromure de prényle (essai 2): 39% d'un mélange renfermant 63% de nérolidols *E/Z*: 15/85. Il est comparable au résultat de l'essai 4 du Tableau 2 (*s*-BuLi / TMEDA).

(D) *n*-BuLi ou complexe *n*-BuLi / TMEDA en présence de *t*-amylOK ou de mentholate de K (Tableau 4).

t-BuOK a été souvent remplacé comme "activant" de *n*-BuLi par le *t*-amylOK ou le mentholate de potassium qui présentent l'avantage d'être solubles dans les hydrocarbures [21c,32,33].

(1) *n*-BuLi / *t*-amylOK. Les rendements en produits de C alkylation restent faibles, on observe un peu de *O*-alkylation.

(2) Complexe *n*-BuLi / TMEDA et *t*-amylOK ou mentholate de K. A -12°C , dans ce milieu très basique, on note encore une faible quantité de plinols qui croit si l'on double la quantité d'alcoolate tertiaire (essai 8): 8% de plinols dans le mélange formé. Les meilleurs résultats sont observés avec 2.5 équiv. de complexe *n*-BuLi / TMEDA en présence de 1.1 équiv. d'alcoolate de potassium.

Les rendements de C-alkylation atteignent 50%. Si l'on compare les résultats obtenus dans des conditions analogues avec le chlorure ou le bromure de prényle (essais 4 et 6) on s'aperçoit que le bromure est plus favorable à la formation de l'isomère linéaire nérolidol (*E/Z*: 16/84): 61% du mélange de C-alkylation contre 46% dans le cas du chlorure.

Avec le mentholate de potassium (essai 9) le rendement atteint 52% mais l'isomère ramifié domine: 62% du mélange. Enfin, une expérience avec le complexe *s*-BuLi / TMEDA / *t*-amylOK n'a permis d'améliorer ni le rendement ni la distribution en faveur du nérolidol (essai 10).

Ces derniers résultats montrent que le mélange complexe de bases organolithien / TMEDA / alcoolate de potassium est le plus actif pour la métallation du linalol. Des

(suite sur la page 18)

Tableau 2

Essais de métallation de **1b** (3 mmol) dans l'hexane par n- ou s-BuLi/TMEDA ou par n- ou s-BuLi, t-BuOK. Alkylation par le chlorure de prényle **11a**

No. essai	Base	Base/ 1b	t-BuOK/ 1b	Métallation		11a/1b	Alkylation		Rdt. total ^a alkyl (%)	Distribution (%)				1a réf. (%)
				T (°C)	t(h)		T (°C)	t(h)		3b	4b	5b	6b+7b+8b	
1	n-BuLi/TMEDA	2.5	—	20	22	4	0 à 20	0.5	75 ^b	22	35	8	35	12
2	n-BuLi/TMEDA	5.5	—	20	22	6	0 à 20	5	72 ^c	20	33	7	40	10
3	n-BuLi/TMEDA	2.5	—	-15	0.3	4	-15 à 20	12	23	50	50	0	0	62
4	s-BuLi/TMEDA	2.5	—	-12	4	4	-12 à 20	12	37	35	50	15	0	45
5	n-BuLi	1.1	1	-15	0.3	4	-15 à 20	12	58	18	9 ^d	0	0	28
6	n-BuLi	2.5	1	-15	0.3	4	-15 à 20	12	20	65	27	8	0	63
7	n-BuLi	2.5	1	-30	5	3	-30 à 20	6	31	47	31	7 ^e	0	35
8	s-BuLi	2.5	1	0	2	4	-15 à 20	12	24	39	37	10	14	56
9	s-BuLi	1.1	1	-15	0.3	4	-15 à 20	12	32	24	13 ^f	0	0	54
10	s-BuLi	2.5	1	-15	0.3	4	-15 à 20	12	33	54	33	12	1	45

^a Rendement par rapport au linalol; déterminé par CPV, (étalon interne géraniol). ^b Essai sur 20 mmol., produit isolé. ^c Essai sur 6 mmol., produit isolé. ^d 73% d'éther **1d**. ^e 15% d'éther **1d**. ^f 63% d'éther **1d**.

Tableau 3

Essais de métallation de **1b** (2 à 3 mmol) dans l'hexane par 2.5 équivalents de complexe n-BuLi/TMEDA en présence de 1 équivalent de t-BuOK; alkylation par les halogénures de prényle **11a** et **11b**

No. essai	Métallation		11 ^a		Alkylation		Rdt. total ^b alkyl (%)	Distribution (%)				1a réc. (%)
	T (°C)	t(h)		t(h)	T (°C)	t(h)		3b	4b	5b	6b + 7b	
1	-15	0.3	11a	12	-15 à 20	12	45	47	37	4	12	40
2	-15	0.3	11b	12	-40 à 20	12	39	37	54	9	0	32
3	-30	0.1	11a	20	-30 à 12	20	31	64	36	0	0	56
4	-30	0.3	11a	12	-30 à 20	12	43	49	35	5	11	27 ^c
5	-30	0.3	11b	12	-40 à 20	12	30	41	49	10	0	41
6	-60	0.3	11a	12	-60 à 20	12	9	70	30	0	0	67
7	-60	4	11a	12	-60 à 20	12	19	74	26	0	0	69

^a **11/1b** = 3. ^b Rendement par rapport au linalol, déterminé par CPV, (étalon interne géraniol). ^c Isolinalol: 9%.

Tableau 4

Essais de métallation de **1b** (1 à 2 mmol) dans l'hexane, en présence de t-AmylOK, de n-BuLi ou du complexe n-BuLi/TMEDA; alkylation par le chlorure de prényle **11a**

No. essai	n-BuLi équiv.	TMEDA équiv.	t-AmOK équiv.	Métallation		Alkylation ^a		Rdt. total ^b alkyl (%)	Distribution %				1d Réc. (%)	
				T(°C)	t(h)	T(°C)	t(h)		3b	4b	5b	6b+7b		
1	2.5	-	1.1	-12	1	-12 à 20	12	28	48	36	11	5	6	28
2	2.5	-	1.1	0 à 20	0.5	-12 à 20	12	32	40	36	10	14	2	17
3	1	1	1.1	-12	1	-12 à 20	12	18	58	36	6	0	9	38
4	2.5	2.5	1.1	-12	1	-12 à 20	12	55 ^c	49	41	5	5	0	22
5	2.5	2.5	1.1 ^d	-12	1	-20 à 20	12	49	50	40	4.5	5.5	0	26
6 ^e	2.5	2.5	1.1	-12	1	-35 à 20	12	50	36	51	10	3	0	13
7	2.5	2.5	1.1	-25	4	-20 à 20	12	50	52	38	6	4	0	15
8	2.5	2.5	2.2	-12	1	-20 à 20	12	34	46	36	5	8	5	41
9	2.5	2.5	1.1 ^f	-12	1	-12 à 20	12	52	62	35	2	0	0	-
10	2.5 ^g	2.5	1.1	-12	1	-12 à 20	12	51	46	40	8	6	0	-

^a RX/**1b** = 3. ^b Rendement, par rapport au linalol, déterminé par CPV, (étalon interne undécénol). ^c Même essai, produit isolé 42%. ^d Solvant cyclohexane. ^e Bromure de prényle. ^f Mentholate de potassium. ^g s-BuLi/TMEDA; avec 2.5 équivalents de s-BuLi et 1.1 équivalent de t-amylOK le rendement est de 36%.

mélanges analogues viennent d'être utilisés pour la métallation des composés faiblement acides [34–37]. Cependant, si nous avons accru le rendement en produits de C-alkylation la réaction n'est pas régiosélective et il se forme dans tous les cas une proportion importante d'isomère ramifié.

Nous avons alors pensé que la présence de métaux de transition pourrait améliorer la sélectivité de la réaction. Des essais ont été réalisés avec $\text{NiCl}_2\cdot\text{DPPE}$, $\text{NiCl}_2\cdot\text{DPPB}$, $\text{Fe}(\text{DBM})_3$, $\text{Pd}-\pi\text{-allyl}, \text{Cl}/_2$ dans différentes conditions avec les mélanges complexes $n\text{-BuLi}/\text{TMEDA}/\text{ROK}$. Dans tous les cas l'influence du métal s'est avérée négligeable.

On sait que le site de réactivité des anions allyliques en α ou en γ dépend du cation alcalin ou alcalino terreux mis en jeu et de la polarité du milieu [15,38].

Le changement de cation au cours de la réaction a eu une influence spectaculaire dans le cas du magnésium: l'addition à -65°C de bromure de magnésium, préparé dans l'éther, à une solution de linalolate de K métallée par $t\text{-BuLi}$, conduit uniquement, après alkylation par le chlorure de prényle, à l'isomère ramifié **3b** avec un rendement de 39% par rapport au linalol initial. Avec $n\text{-BuLi}$, l'addition de bromure de magnésium suivie d'alkylation par le bromure de prényle fournit 24% de **3b** et on récupère 52% de linalol.

Nous avons ensuite changé la polarité du milieu en ajoutant un cosolvant: le THF. A -75°C , après métallation et avant introduction du dérivé halogéné la présence du THF n'apporte aucun changement. Par contre, à une température supérieure à -50°C on observe, après alkylation par le chlorure de prényle du milieu **1b** + $n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}$, la formation de trisprényl acétaldéhyde. Il est bien connu que le clivage du THF, sous l'action de bases fortes telles les lithiens fournit, en plus du butane et de l'éthylène, l'énolate lithié de l'acétaldéhyde [39,40,41]. Si la C alkylation de l'énolate lithié conduit à des polymères [42] il a été possible de C alkyler, une ou deux fois, les énoles potassiques des homologues de l'acétaldéhyde [43].

III. Applications de la métallation du linalolate de potassium par le complexe $n\text{-BuLi}/\text{TMEDA}$ en présence de $t\text{-amylOK}$

(1) Alkylations

En adoptant les conditions qui avaient fourni le meilleur rendement lors des essais précédents nous avons tenté quelques alkylations résumées Tableau 5.

Nous avons choisi pour dérivés halogénés, de préférence aux composés chlorés, les bromés qui donnent moins de produit ramifié. La métallation, réalisée à -12°C , a permis d'éviter la présence des plinols et nous avons isolé, avec des rendements dépassant 50%, des mélanges d'isomères dans lesquels le dérivé linéaire est majoritaire. La confirmation de la stéréochimie $Z \geq 87\%$ de ce dernier est fournie par les spectres de RMN ^{13}C des composés **4c**, **4d**, **4e** et **4f**:

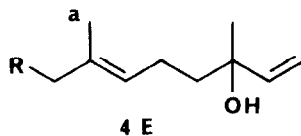
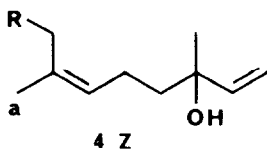


Tableau 5

Essais d'alkylation et d'oxydation de **1b** en solution dans l'hexane, métallé par 2.5 équivalents de complexe n-BuLi/TMEDA en présence de t-amylOK (0.6 à 0.8 équiv.) à -12°C , 1 h

No. essai	R' Br ^a	Alkylation T(°C)	t(h)	Rdt. total (%) ^b	Distribution (%)		
					3	4	5
1	isoamyl	-20 à 20	12	58	41	53	6
2	tétrahydrogéranyl	-12 à 20	12	52	42	52	6
3	citronellyl	-12 à 20	12	52	48	47	5
4	geranyl	-12 à 20	12	51	40	52	8
5	oxydation ^c	-70 à 20	12	70	11 ^d	72	4

^a R' Br/**1b** = 3. ^b Produits isolés. ^c (1) ClB(OMe)₂, (2) H₂O₂. ^d Et 3 produits d'oxydation non identifiés 13%.

On observe $\delta(\text{Ca})$ 23.30 à 23.39 caractéristique de la configuration *Z* pour les oléfines trisubstituées [44]:



(2) Oxydation

Le linalolate de potassium **1b** métallé comme ci-dessus, a été transformé en ester boronique sous l'action du chloro diméthoxyborane [45]. L'ester traité par l'eau oxygénée [46] libère 70% d'un mélange de diols renfermant 76% d'isomères **4g**/**5g** > 95/5, 11% de **3g** et 13% de 3 diols isomères non identifiés.

Conclusion

L'emploi de complexes basiques particulièrement puissants nous a permis de réaliser la métallation du motif terminal isoprénique du linalol. La conduite des réactions à basse température a évité la cyclisation en plinols et a permis d'isoler, après alkylation, des composés acycliques avec des rendements acceptables. Par exemple, le géranyl linalol (*E/Z* 13/87) a été obtenu en une étape à partir du linalol et du bromure de géranyle avec un rendement, en produit isolé, de 30%.

Néanmoins, nous n'avons pas pu contrôler la régiosélectivité de la réaction de façon satisfaisante bien que nous isolions une majorité d'isomère linéaire. Par contre, l'oxydation du linalol en diols est effectuée avec un bon rendement et le diméthyl-3,7 octène-1,6 diol-3,8 (*Z* ≥ 95%) représente 76% du mélange formé.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ¹H sont déterminés dans le chloroforme deutérié sur un appareil Cameca 250 ou Bruker AM 400 et les spectres RMN ¹³C sur Bruker WH90 ou Bruker AM400 en mode transformée de Fourier.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ (TMS) 0 ppm) et les constantes de couplage en Hertz. Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description des spectres: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet, l: large, dd: doublet de doublet.

Les spectres de masse sont effectués sur un appareil Nermag R.10.10.B avec un potentiel d'ionisation de 70 eV. Il est couplé avec une CPV capillaire (Crompack CPSIL 5.50 m $\times$ 0.3 mm). La "flash chromatographie" a été faite sur silice Merck. Les chromatographies sur couche épaisse de silice (CCE), Merck PF 254, sont éluées avec le mélange cyclohexane/dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/45/5 sauf indication contraire. Les conditions des analyses CPV sont les suivantes: colonnes SE30, 10%, 3 m; FFAP 5%, 3 m; CPV capillaire colonne CPSIL, 5, Chrompack, 50 m, 0.3 mm diamètre interne, environ 100 000 plateaux théoriques. CPV préparative, colonne OV 101, 15%, 3 m. Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un appareil AEI KRATOS, MS, 50, au centre de spectrochimie organique de l'Université Pierre et Marie Curie que nous remercions très vivement.

Les composés décrits, analysés, ont fourni des résultats en accord avec la théorie à $\pm 0.3\%$. Dans ces cas la formule moléculaire $C_xH_yO_zSi$ est donnée.

Les solvants sont distillés sur les réactifs appropriés: benzophénone-sodium (THF, éther), P_2O_5 (pentane, hexane, DMF), hydrure de calcium (CH_2Cl_2 , DMSO).

Le n-butyllithium et le t-butyllithium sont les produits commerciaux en solution dans l'hexane. Le sec. butyllithium a été préparé selon la réf. 47 en solution dans le pentane.

Les organolithiens et les organomagnésiens sont dosés juste avant emploi à l'aide d'une solution 1 N d'alcool benzylique dans le toluène en présence de 2,2' bis-quinoléine [48].

L'hydrure de sodium est utilisé sous forme de dispersion à 55% dans l'huile minérale (Fluka). Celle-ci est éliminée par deux lavages au pentane. Les produits commerciaux sont distillés juste avant emploi.

La méthyl-6 hepten-6 one-2 (isométhyl hepténone) a été fournie gracieusement par la BASF que nous remercions vivement. Le diméthyl-3,7 octadien-1,6 ol-3 (linalol) est le produit commercial Aldrich. Le bromo-1 diméthyl-3,7 octadiène-2,6 (E) (bromure de géranyle) a été obtenu selon la réf. 49, le bromo-8 diméthyl-2,6 octène-2 (bromure de citronnellyle) et le bromo-1 diméthyl-3,7 octane (bromure de tétrahydrogéranyle) selon la réf. 50 à partir des alcools correspondants (Fluka).

Le diméthyl-3,7 octanol-1 a été préparé par hydrogénation du géraniol (Pd/C 10%).

Préparation des dérivés authentiques

Diméthyl-3,7 octadien-1,7 ol-3 (isolinalol) (3a). 504 mg (4 mmol) d'isométhyl-hepténone dilués de 5 ml d'éther sont ajoutés à 0°C (eau glacée) à 6.6 ml d'une solution 0.75 N de bromure de vinyl-magnésium dans le THF. Le milieu est ramené à température ambiante à la fin de l'addition et on agite encore 2 h. Après hydrolyse avec une solution saturée, glacée, de chlorure d'ammonium, on extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium et distille. On isole Eb. 90°C/15 mmHg, 500 mg d'isolinalol (Rdt. 81%) [51].

[(Méthyl-3 buten -2 yl)oxy]-3 diméthyl-3,7 octadiène-1,6 (1d) (Ether de linalyle et de prényle). A 3.08 g (20 mmol) de linalol dans 10 ml d'éther on ajoute à 0°C, 0.78 g (0.02 atom-g) de potassium et agite jusqu'à disparition du métal. On refroidit à

Tableau 6. Données spectrales RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm)

1d	1.28 (s,3H), 1.50 (m,2H), 1.60 (s,3H), 1.64 (s,3H), 1.68 (s,3H), 1.72 (s,3H), 2.00 (m,2H), 3.82 (d, J 7 Hz, 2H), 5.12 (m complexe, 1H), 5.14 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J 11; 1.5 Hz, 1H), 5.34 (t, J 7 Hz, 1H), 5.82 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
3a	1.26 (s,3H), 1.46 (m,4H), 1.68 (s, 3H), 2.0 (m,2H), 2.2 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.0 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
3c	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 0.86 (d, J 6.5 Hz) et 0.88 (d, J 6.5 Hz) 6H, 1.07 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.57 (s) et 1.59 (s) 3H, 1.25 à 1.65 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 4.64 (d, J 2 Hz, 1H), 4.72 (d, J 2 Hz) et 4.74 (d, J 2 Hz) 1 H, 5.02 (dd, J 11, 1.5 Hz) et 5.05 (dd, J 11, 1.5 Hz) 1H, 5.20 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.87 (dd, J 17, 11 Hz) et 5.92 (dd, J 17, 11 Hz) 1H
3d	mélange de diastéréoisomères 0.85 (d, J 6.5 Hz), 0.86 (d, J 6.5 Hz) et 0.87 (d, J 6.5 Hz) 9H; 0.95 à 1.7 (m, 16H), 1.27 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 4.66 (s,1H), 4.75 (s, 1H), 5.05 (dd, J 11, 1.5 Hz) et 5.07 (dd, J 11, 1.5 Hz) 1H; 5.21 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (dd, J 17 et 11 Hz) et 5.92 (dd, J 17 et 11 Hz) 1H
3e	mélange de diastéréoisomères 0.84 (d, J 6.5 Hz) et 0.86 (d, J 6.5 Hz) 3H, 1 à 1.75 (m, 11H), 1.25 (s) et 1.26 (s) 3H, 1.56 (s) et 1.57 (s) 3H, 1.61(s) 3H, 1.68 (s) 3H, 1.97 (m, 3H), 4.65 (d, J 1.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J 1.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J 11, 1.5 Hz) et 5.06 (dd, J 11, 1.5 Hz) 1H; 5.10 (m, 1H), 5.20 (dd, J 17.5, 1.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, J 17.5, 11 Hz) et 5.92 (dd, J 17.5, 11 Hz) 1H
3f	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 1.27 (s, 3H), 1.30 à 1.50 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 2 à 2.10 (m, 7H), 4.67 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.05 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.20 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, J 17, 11 Hz) et 5.91 (dd, J 17, 11 Hz) 1H
3h	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 0.1 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.30 à 1.50 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 2.00 (m complexe 3H) 4.67 (s,1H), 4.76 (s,1H), 4.98 (dd, J 11, 2 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.10 (dd, J 17, 2 Hz, 1H), 5.83, 5.84 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
4c	0.88 (d, J 6.5 Hz, 6H), 1.16 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 5.06 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (t, J 7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
4d	0.86 (d, J 6.5 Hz) et 0.88 (d, J 6, 5 Hz) 9H, 1 à 1.70 (m, 14H), 1.27 (s, 3H), 1.65 (s) et 1.67 (s) 3H, 2.0 (m, 4H), 5.07 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J 7 Hz 1H), 5.21 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (dd, J 17; 11 Hz, 1H)
4e	0.90 (d, J 6.5 Hz, 3H), 1 à 1.70 (m, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.01 (m, 6H), 5.10 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J 7.5 Hz, 1H), 5.13 (t, J 7.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
4f	1.30 (s, 3H), 1.50 à 1.80 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 2.0 à 2.15 (m, 10H), 5.07 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (m, 3H), 5.22 (dd, J 17.5; 1.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, J 17.5; 11 Hz, 1H).
4g	1.27 (s, 3H), 1.53 (dd, J 7, 3 Hz, 1H), 1.55 (dd, J 7, 3 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 4.04 (d, J 11 Hz, 1H) 4.08 (d, J 11 Hz, 1H), 5.03 (dd, J 11; 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J 17.5, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (t, J 7.5 Hz, 1H), 5.87 (dd, J 17.5; 11 Hz, 1H)
4h	0.11 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.50 (m,2H), 1.62 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.88 à 2.16 (m, 6H), 5.0 (dd, J 11, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J 17; 1.5 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.86(dd, J 17, 11 Hz, 1H)
5h	0.11 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.88 à 2.16 (m, 6H), 5.0 (dd, J 11; 1.5 Hz, 1H), 5.10 (t complexe, 2H), 5.14 (dd, J 17, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (dd, J 17, 11 Hz, 1H)
6h	0.12 (s, 9H), 0.84 (d, J 6.5 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.60 à 2.30 (m, 10H), 4.74 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.16 (t complexe 1H)
7h	0.11 (s, 9H), 0.68 (d, J 6.5 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.70 à 2.30 (m, 9H), 2.64 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.16 (t complexe 1H)
9	1.59 (s, 9H), 1.69 (s, 9H), 2.21 (d, J 7.5 Hz, 6H), 5.01 (t, J 7.5 Hz, 3H), 9.48 (s, 1H)
10	1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 1.80 à 2.20 (m, 4H), 3.96 (d, J 7 Hz) et 4.02 (d, J 7 Hz) 4H, 5.10 (t, J 7 Hz, 1H), 5.36 (t, J 7 Hz, 2H)

Tableau 7. Données spectrales RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ (ppm)

1d	17.7 et 18.03 (2CH ₃), 22.49 (CH ₂ , CH ₃), 25.73 et 25.86 (2CH ₃), 39.45 et 59.00 (2CH ₂), 76.93 (Cq), 113.96 (CH ₂ =), 121.98 et 124.25 (2CH=), 130.85 et 134.86 (2Cq=), 143.08 (CH=)
3c	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 17.8 (CH ₃), 22.4 et 22.8 (2CH ₃), 27.5 et 27.52 (CH ₂), 27.9 (CH), 28.0 (CH ₃), 31.27 et 31.31 (CH ₂), 36.7 (CH ₂), 40.2 (CH ₂), 47.92 et 47.94 (CH), 73.1 et 73.2 (Cq), 111.47; 111.53; 111.55 et 111.58 (2CH ₂ =), 145.1 et 145.3 (CH=), 147.4 (Cq=).
3d	mélange de diastéréoisomères 17.7 et 17.8 (CH ₃), 19.6 et 19.8 (CH ₃), 22.6 et 22.7 (2CH ₃), 24.7 et 24.8 (CH ₂), 27.4 et 27.5 (CH ₂), 27.5 (CH ₃), 27.9 (CH), 30.80 (CH ₂), 34.7 et 34.8 (CH ₂), 37.0 et 37.4 (CH ₂), 39.3 (CH ₂), 40.2 (CH ₂), 47.90 et 47.93 (CH), 48.02 et 48.05 (CH), 73.1 et 73.2 (Cq), 111.50 et 111.56 (CH ₂ =), 111.60 et 111.68 (CH ₂ =), 145.1 et 145.3 (CH=), 147.3 et 147.5 (Cq=)
3e	mélange de diastéréoisomères 17.6; 17.7 et 17.8 (CH ₃), 19.5 et 19.7 (CH ₃), 25.5 (CH ₂), 25.6 et 25.7 (CH ₃), 27.4 (CH ₂), 27.6 et 27.9 (2CH ₃), 29.7 (CH ₂), 32.3 et 32.5 (CH), 34.6 et 34.7 (CH ₂), 37.2 (CH ₂), 40.18 et 40.20 (CH ₂), 47.90; 47.94; 48.03 et 48.06 (CH), 73.2 et 73.3 (Cq), 111.52 et 111.57 (CH ₂ =), 111.62 et 111.69 (CH ₂ =), 125.0 (CH=), 131.0 (Cq=), 145.1 et 145.2 (CH=), 147.3 et 147.5 (Cq=)
3f	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 16.1 et 17.7 (2CH ₃), 18.48 et 18.50 (CH ₃), 25.6 (CH ₃), 26.7 et 26.8 (CH ₂), 27.6 et 27.9 (CH ₃), 29.7 (CH ₂), 32.2 et 32.3 (CH ₂), 39.8 (CH ₂), 40.1 (CH ₂), 47.87 et 47.90 (CH), 73.1 et 73.2 (Cq), 111.39 et 111.42 (CH ₂ =), 111.52 et 111.56 (CH ₂ =), 123.0 et 124.4 (2CH=), 131.2 et 135.4 (2Cq=), 145.1 et 145.2 (CH=), 147.4 (Cq=).
3h	mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 2.5 (3CH ₃), 18.7 et 17.8 (CH ₃), 25.9 (CH ₃), 27.0 (CH ₂ , CH ₃), 27.4 et 27.8 (CH ₃), 32.6 (CH ₂), 41.4 (CH ₂), 48.5 (CH), 76.3 (Cq), 111.0 et 111.4 (2CH ₂ =), 123.8 (CH=), 131.6 (Cq=), 145.5 (CH=), 147.5 (Cq=)
4c	22.47 (CH ₂), 22.55 (2CH ₃), 23.30 (CH ₃), 25.6 (CH ₂), 27.75 (CH ₃), 27.8 (CH), 31.9; 38.8 et 42.4 (3CH ₂), 73.3 (Cq), 111.6 (CH ₂ =), 124.7 (CH=), 136.0 (Cq=), 145.1 (CH=)
4d	19.6 (CH ₃), 22.5 (CH ₂), 22.6; 22.7 et 23.4 (3CH ₃), 24.8 et 25.4 (2CH ₂), 27.8 (CH ₃), 27.9 (CH), 32.0 (CH ₂), 32.7 (CH), 37.0, 37.3, 39.4 et 42.4 (4CH ₂), 73.4 (Cq), 111.7 (CH ₂ =), 124.6 (CH=), 136.2 (Cq=), 145.0 (CH=)
4e	17.6 et 19.55 (2CH ₃), 22.5 (CH ₂), 23.4 (CH ₃), 25.4 et 25.6 (2CH ₂), 25.7 et 27.8 (2CH ₃), 29.9 et 32.0 (CH ₂), 32.3 (CH), 36.9, 37.1 et 42.4 (3CH ₂), 73.4 (Cq), 111.7 (CH ₂ =), 124.6 et 125.0 (2 CH=), 131.0 et 136.2 (2 Cq=), 145.0 (CH=)
4f	16.0 et 17.7 (2CH ₃), 22.5 (CH ₂), 23.4 et 25.7 (2CH ₃), 26.5 et 26.7 (2CH ₂), 27.8 (CH ₃), 31.9; 39.7 et 42.4 (3CH ₂), 73.4 (Cq), 111.7 (CH ₂ =), 124.1, 124.4 et 124.9 (3CH=), 131.3, 135.2 et 135.7 (3Cq=), 145.0 (CH=)
4g	21.44 (CH ₃), 22.2 (CH ₂), 27.9 (CH ₃), 42.0 et 61.1 (2CH ₂), 73.3 (Cq), 111.7 (CH ₂ =), 128.2 (CH=), 134.4 (Cq=), 144.9 (CH=)
4h	2.8 et 17.8 (4 CH ₃), 22.8 (CH ₂), 23.6 et 25.9 (2 CH ₃), 26.8 (CH ₂), 27.5 (CH ₃), 32.1 et 44.0 (2CH ₂), 75.9 (Cq), 111.6 (CH ₂ =), 124.3 et 125.3 (2CH=), 131.2 et 134.7 (2 Cq=), 145.3 (CH=)
5h	2.8, 16.2 et 17.9 (5CH ₃), 22.9 (CH ₂), 25.9 (CH ₃), 27.0 (CH ₂), 27.5 (CH ₃), 39.9 et 43.7 (2CH ₂), 75.9 (Cq), 111.6 (CH ₂ =), 124.2 et 124.5 (2 CH=), 131.0 et 134.5 (2Cq=), 145.3 (CH=)
6h	2.40, 2.46 et 2.52 (3CH ₃), 12.7, 17.7, 23.5 et 25.7 (4CH ₃), 26.8, 27.9, 33.3 et 40.5 (4CH ₂), 48.8 et 51.2 (2CH), 82.6 (Cq), 108.5 (CH ₂ =), 124.4 (CH=), 131.5 et 151.8 (2Cq=)
7h	2.3, 10.0 et 17.6 (5CH ₃), 25.2 (CH ₂), 25.6 (CH ₃), 26.4 (CH ₂), 29.6 (CH ₃), 36.4 et 38.9 (2CH ₂), 45.6 et 46.8 (2CH), 82.8 (Cq), 109.1 (CH ₂ =), 124.5 (CH=), 131.3 et 155.0 (2Cq=)
9	18.0 et 26.2 (6 CH ₃), 31.0 (3 CH ₂), 53.9 (Cq), 118.5 (3CH=), 134.0 (3Cq=), 206.5 (CHO)
10	16.2, 17.3 et 17.6 (3CH ₃), 25.3 (2CH ₃), 26.2 et 39.3 (2CH ₂), 65.9 et 66.0 (2CH ₂ O), 120.7, 121.0 et 123.5 (3CH=), 130.7; 135.7 et 138.9 (3Cq=)

Tableau 8

Spectres de masse (m/z intensité relative) (IC = ionisation chimique)

1d ^a	IC (NH ₃): 240 [$M + NH_4$] ⁺ , 223 [$M + H$] ⁺
3a	139 ($M - 15$) (0.7), 136 (0.7), 121 (59), 93 (10), 81 (10), 71 (100) 69 (19), 68 (24)
3c ^b	206 ($M - 18$) (0.4), 191 (1.3), 135 (9), 126 (7), 123 (9), 121 (7), 107 (13), 93 (21), 82 (25), 71 (100), 69 (47), 55 (66)
3d ^c	276 ($M - 18$) (2), 163 (3), 135 (18), 121 (13), 107 (23), 93 (33), 81 (61), 79 (58), 71 (100), 69 (48), 67 (52)
3e ^d	274 ($M - 18$) (1), 232 (1), 231 (1), 207 (2), 135 (13), 109 (30), 107 (23), 93 (28), 81 (50), 71 (58), 69 (100)
3f ^e	290 (0.3), 272 (1.5), 257 (1.5), 229 (2.5), 204 (10), 161 (9), 121 (23), 107 (48), 93 (80), 81 (100), 69 (95)
3h ^g	279 ($M - 15$) (0.6), 204 (1.5), 189 (2.5), 161 (4), 143 (56), 81 (16) 80 (19), 75 (69), 73 (100), 69 (69)
4c ^b	[53] 206 ($M - 18$) (3), 121 (28), 93 (82), 92 (24), 81 (26), 80 (47), 71 (70), 69 (47), 67 (27), 55 (100)
4d ^c	276 ($M - 18$) (1), 121 (26), 107 (11), 105 (11), 93 (93), 81 (40), 80 (32), 79 (41), 71 (65), 55 (100)
4e ^d	274 ($M - 18$) (6), 207 (3), 121 (35), 109 (27), 93 (80), 81 (40), 80 (40), 71 (47), 69 (100), 55 (60)
4f ^e	290 (0.2), 272 (0.4), 257 (0.3), 229 (0.6), 204 (3), 203 (3), 161 (6), 121 (15), 107 (30), 93 (47), 81 (72), 69 (100)
4g ^f	IC (NH ₃): 188 [$M + NH_4$] ⁺ , 171 [$M + H$] ⁺ , 170
4h	279 ($M - 15$) (0.8), 204 (6), 189 (2), 162 (2), 161 (2.5), 143 (60), 75 (64), 73 (100), 69 (34)
5h	279 ($M - 15$) (0.8), 204 (4.5), 189 (2), 162 (2), 161 (4), 143 (53), 75 (64), 73 (100), 69 (35)
6h ^g	294 (0.7), 279 (3), 265 (0.7), 204 (21), 161 (41), 143 (100), 135 (25) 75 (80), 73 (100), 69 (52)
7h ^g	294 (0.8), 279 (3), 225 (0.8), 223 (0.8), 205 (2), 204 (4), 203 (3) 161 (35), 143 (88), 75 (61), 73 (100), 69 (40)
9 ^h	248 (0.6), 219 (3), 205 (7), 179 (37), 125 (11), 123 (12), 121 (11), 109 (20), 95 (25), 69 (100).
10 ^a	IC (NH ₃): 240 [$M + NH_4$] ⁺ , 223 [$M + H$] ⁺

^a Analyse: C₁₅H₂₆O. ^b Calc. pour C₁₅H₂₆ ($M - H_2O$) 206.2034; obs. 206.2027. ^c Calc. pour C₂₀H₃₈O: 294.2922; obs. 294.2915. ^d calc. pour C₂₀H₃₆O: 292.2766; obs. 292.2760. ^e Calc. pour C₂₀H₃₄O: 290.2609; obs. 290.2609. ^f Calc. pour C₁₀H₁₈O₂: 170.1306; obs. 170.1300. ^g Analyse: C₁₈H₃₄OSi. ^h Analyse: C₁₇H₂₈O.

– 30 °C, ajoute goutte à goutte 2.09 g (20 mmol) de chlorure de prényle et laisse revenir à température ambiante. On agite 24 h et décompose par l'eau glacée. Après traitement habituel on recueille 2.8 g d'éther **1d**, Eb. 130 °C/15 mmHg (Rdt. 63%). Données spectrales Tableaux 6, 7 et 8.

[(Méthyl-3 buten-2 yl)oxy]-1 diméthyl-3,7 octadiène -2,6 (**10**) (Ether de géranyle et de prényle). Il a été préparé dans les mêmes conditions que **1d**. Eb. 130 °C/14 mmHg (Rdt. 60%). Données spectrales Tableaux 6, 7 et 8.

[(Diméthyl-1,5 éthyliden-1 hexen-4 yl-1)oxy] triméthyl silane (**1c**) et [(éthyliden-1 triméthyl-1,5,9 décadien-4,8 yl-1)oxy] triméthyl silane Z et E (**4h** et **5h**). Ils sont obtenus en agitant 3 h à température ambiante 0.01 mol de linalol ou de nérolidol, 5 g de pyridine sèche, 2 g (0.012 mol) d'hexaméthyl disilazane et **1g** (0.01 mol) de chlorotriméthylsilane. On décompose par une solution diluée de bicarbonate de sodium, sèche et isole avec un rendement quantitatif les alcools silylés. Linalol silylé

1c: Eb. 105 °C/22 mmHg. *Z* ou *E* nérolidol silylé **4h** et **5h**: Eb. 95 °C/0.5 mmHg. Données spectrales Tableaux 6, 7 et 8.

Bis(méthyl-3 buten-2 yl)-2,2 méthyl-5 hexen-4 al. (9) (trisprényle acétaldéhyde). A 0.055 mol de diéthyl amidure de lithium préparé selon la réf. 52 en milieu benzène/HMPT on ajoute 10 ml de THF et refroidit à -55 °C. On additionne 6.25 g (0.05 mol) de *N*-éthylidène cyclohexylamine dilués d'un égal volume de THF. Le milieu brun foncé est maintenu 45 min à cette température et on ajoute à -60 °C, 6.3 g (0.06 mol) de chlorure de prényle dilué d'un égal volume de THF. On agite 2 h à -50 °C, laisse revenir à température ambiante et décompose à -50 °C par l'eau. On reprend à l'éther, sèche sur carbonate de potassium. On obtient ainsi un mélange d'imine mono- et bis-alkylée. Ce mélange brut, après élimination des solvants sous vide est traité comme ci-dessus avec 0.15 mol de diéthyl amidure de lithium et 0.16 mol de chlorure de prényle. On isole un produit brut renfermant 8-10% d'imine bis-alkylée et 90% d'imine tris-alkylée. Ce mélange, dilué de 2 volumes d'éther est agité 4 h à température ambiante avec 2 équiv. d'une solution d'acide chlorhydrique 3 *N*. On décante, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau et sèche sur sulfate de magnésium. L'aldéhyde **9** distille à Eb. 101 °C/0.05 mmHg (Rdt. 67%). Données spectrales Tableaux 6, 7 et 8.

I. Métallation du linalolate de potassium 1b par le n-butyl lithium suivie d'hydrolyse

3.08 g (20 mmol) de linalol dilués de 30 ml d'hexane sont traités à +10 °C par 0.78 g (0.02 atom-g) de potassium. Après disparition du métal on ajoute à la solution jaune pâle obtenue, à 0 °C, 28 ml d'une solution 1.6 *N* de *n*-butyl lithium dans l'hexane (45 mmol). Le mélange ocre formé est agité 22 h à température ambiante et hydrolysé. Après départ des solvants on isole Eb. 95 °C/15 mmHg, 2.4 g (77%) d'un mélange dans lequel l'analyse par CPV/masse indique la présence de 5 produits isomères: **3a**, **1a**, **6a**, **7a** et **8a** dans les proportions respectives: 9, 54, 25, 9 et 3%. Ces divers produits ont été séparés par CCE et les spectres RMN comparés à ceux des produits authentiques ou déjà décrits.

II. Métallation de 1b par le n-, s- ou t-butyl lithium suivie d'alkylation par le chlorure de prényle (Tableau 1).

(a) *n*-Butyl lithium. Essai 2. 0.92 g (6 mmol) de linalol dilués de 8 ml d'hexane sont traités à +10 °C par 0.24 g (0.006 atom-g) de potassium. Après disparition du métal on refroidit la solution jaune pâle à 0 °C et ajoute 9.3 ml (15 mmol) de *n*-butyl lithium 1.6 *N*. A la fin de l'addition on laisse revenir à température ambiante le milieu rouge brique et agite 24 h. On ajoute alors 1.56 g (15 mmol) de chlorure de prényle à 0 °C, agite 2 h à 20 °C et décompose par l'eau. Après extraction à l'éther on sèche sur sulfate de magnésium et distille. On isole à Eb.: 60 °C/0.1 mmHg 0.1 g de linalol puis de 85 à 105 °C 0.87 g d'un liquide dont l'analyse par CPV (FFAP 5%, 170 °C isotherme) et masse montre qu'il s'agit d'un mélange de 6 produits isomères dans les proportions %: **3b**: 24, **4b**: 20, **5b**: 10, **6b** + **7b** + **8b**: 46 (étalon interne géraniol).

4b et **5b** ont la même rétention que les nérolidols *Z* et *E*, la composition du mélange **6b**, **7b** et **8b** est 65/30/5. Ce mélange est silylé par addition à température ambiante de 2 g de pyridine, 0.8 g (5 mmol) d'hexaméthyl disilazane et 0.44 g (4 mmol) de chlorotriméthylsilane. Il se forme un précipité blanc et on laisse reposer 3 h, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau, sèche sur sulfate

de sodium et distille. On isole à Eb. 85-95 °C/0.1 mmHg, 0.9 g d'un mélange que l'on sépare en 4 fractions par chromatographie préparative.

On obtient ainsi:

- (1) **3h** isolé pur en CPV capillaire. On remarque 2 pics fins 50/50 qui correspondent aux deux diastéréoisomères. La structure est confirmée par les spectres de masse, de RMN ^1H et ^{13}C , et l'analyse (Tableaux 6, 7 et 8).
- (2) **4h** isolé pur en CPV capillaire. Même rétention que le nérolidol Z silylé, mêmes spectres de masse, de RMN ^1H et ^{13}C (Tableaux 6, 7 et 8).
- (3) Cette fraction renferme 20% de nérolidol silylé **E 5h** (même rétention en CPV capillaire et même spectre de masse) et 80% de plinol **6h** dont la structure est établie par les spectres de masse, RMN ^1H , ^{13}C et l'analyse (Tableaux 6, 7 et 8).
- (4) **7h** plinol pur en CPV capillaire. Structure également confirmée par les données spectrales et l'analyse (Tableaux 6, 7 et 8).

D'autre part, la RMN ^1H du mélange silylé avant séparation par chromatographie préparative permet de reconnaître la présence d'un peu de **8h**: doublet à 0.59 ppm (J 7 Hz) du méthyl (C(2)).

Les essais 1 et 3 sont conduits de façon analogue à celui-ci selon les indications du Tableau.

(b) *s-Butyl lithium. Essai 9.* A 3 mmol de **1b** préparé comme ci-dessus on ajoute à -78 °C, 6.6 ml (6.6 mmol) de *s*-butyl lithium 1 *N* en solution dans le pentane. On agite 7 h et le mélange ocre est additionné à -78 °C de 784 mg (7.5 mmol) de chlorure de prényle. On laisse revenir à température ambiante, attend 12 h et hydrolyse par l'eau. Après traitement habituel le mélange est analysé par CPV (FFAP 5%) et CPV capillaire. Les essais 5 à 8 sont menés de façon analogue selon les indications du Tableau.

(c) *t-Butyl lithium. Essai 11.* A 3.09 g (0.02 mol) de linalol dans 25 ml d'hexane on ajoute 780 mg (0.02 atom-g) de potassium (eau glacée au début). Après disparition du métal la solution est refroidie à -30 °C, on ajoute 30 ml d'hexane et 12.2 ml (22 mmol) de *t*-butyl lithium 1.8 *N* en solution dans l'hexane. Le mélange orangé est agité 3 h à -30 °C et on introduit 3.15 g (0.03 mol) de chlorure de prényle puis ramène à température ambiante en 1 h. On décompose par l'eau et, après traitement habituel, distille le résidu. On recueille Eb. 55-60 °C/0.1 mmHg, 2.05 g de linalol puis à 85-90 °C 0.94 g d'un liquide renfermant 3 isomères: **3b**, **4b** et **5b** dans les proportions respectives 59, 33, et 8%.

Le mélange est silylé, les produits séparés et analysés comme précédemment.

III. Métallation du linalolate de potassium **1b** par diverses bases et alkylation (Tableau 2)

(a) *Complexe *n*-BuLi/TMEDA. Essai 1.* A 20 mmol de **1b** préparé comme ci-dessus on ajoute à température ambiante 2.5 équiv. de complexe *n*-BuLi/TMEDA. Le mélange rouge brique est agité 22 h à 20 °C et on introduit 8.4 g (80 mmol) de chlorure de prényle, agite 30 min et hydrolyse par l'eau. Après traitement habituel le résidu est distillé. On isole à Eb. 60 °C/0.1 mmHg 0.4 g de linalol puis de 85 à 105 °C 3.3 g de liquide incolore qui est identifié comme ci-dessus après silylation et séparation des isomères.

Les essais 2 à 5 sont conduits de façon analogue selon les indications du Tableau.

(b) *Métallation par *n*-BuLi/*t*-BuOK (Tableau 2). Essai 7.* A 3 mmol de **1b** on ajoute à -30 °C, 0.34 g (3 mmol) de *t*-BuOK fraîchement sublimé, agite 10 min et

introduit 4.69 ml (7.5 mmol) de *n*-butyl lithium 1.6 *N*. On agite 5 h à -30°C et au mélange ocre obtenu on ajoute 0.94 g (9 mmol) de chlorure de prényle, laisse revenir à température ambiante et décompose par l'eau. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium, évapore les solvants. Le résidu est analysé par CPV (étalon interne: undécénol).

(c) *complexe n-BuLi / TMEDA en présence de t-BuOK ou de t-AmOK. (Tableau 3).*
Essai 2. 3 mmol de **1b** sont ajoutées à -15°C à 0.34 g (3 mmol) de t-BuOK. On agite 10 min la solution trouble jaune très pâle et canule 2.5 équiv. de complexe *n*-BuLi/TMEDA. Le mélange orangé est agité 20 min, refroidi à -40°C et on ajoute 1.34 g (9 mmol) de bromure de prényle. On laisse revenir à température ambiante et agite 12 h. On traite ensuite comme précédemment.

Les essais avec t-amOK [32] et le mentholate de potassium [21c] résumés Tableaux 4 et 5 sont conduits de façon analogue aux essais précédents avec t-BuOK. La séparation des isomères **3** (c à f) de **4** (c à f) est effectuée par HPLC, colonne RSIL 5.5 μ , éluant: acétate d'éthyle/isooctane: 4/96.

Données spectrales de ces produits et analyses masse haute résolution, Tableaux 6, 7 et 8.

(d) *Métallation par le t-butyl lithium en présence de bromure de magnésium.* A 3 mmol de **1b** dans 5 ml d'hexane on ajoute à -35°C , 2.8 ml (4.5 mmol) d'une solution de t-butyl lithium 1.6 *N* dans l'hexane et maintient 3 h 30 min à cette température. Le mélange formé est refroidi à -65°C et on introduit lentement une solution de bromure de magnésium dans l'éther (fraîchement préparée à partir de 0.26 g de magnésium et 1.6 g de dibromoéthane dans 5 ml d'éther). L'addition terminée, on laisse revenir à -35°C , ajoute 1.67 g (16 mmol) de chlorure de prényle et agite 6 h. On décompose par une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Après traitement habituel le résidu est analysé par CPV capillaire et couplage CPV/masse. (étalon interne géraniol)

On observe 39% de **3b** et 44% de linalol.

(e) *n-Butyl lithium en présence de t-BuOK et de THF.* A 3 mmol de **1b** dans 5 ml d'hexane on ajoute 5 ml de THF et ensuite, à -35°C , 0.4 g (3.6 mmol) de t-BuOK sublimé. A la solution orangé on additionne après 10 min et à -45°C , 4.4 ml (7 mmol) d'une solution 1.6 *N* de *n*-butyl lithium dans l'hexane. Le mélange rouge orangé est agité 5 h à -45°C et on introduit à cette même température 1.05 g (10 mmol) de chlorure de prényle dilué de 3 ml de THF, laisse revenir à $+20^{\circ}\text{C}$ et décompose par l'eau. Après traitement habituel et analyse par CPV capillaire on détermine la présence de 90% de linalol non transformé, 2% de *cis*-nérolidol et 1% d'éther de linalyle et prényle. On observe en outre la présence d'un autre produit séparé par CPV préparative. C'est le trisprénylacétaldéhyde **9**, même rétention en chromatographie capillaire et mêmes données spectrales que le dérivé authentique. Le rendement par rapport au chlorure de prényle est de 28%. Données spectrales Tableaux 6, 7 et 8.

IV. Oxydation du linalol

A 2 mmol de **1b** dans 8 ml d'hexane, on ajoute à -12°C , 1.2 mmol d'une solution de t-amylOK préparée dans l'hexane et agite 10 à 15 min. On introduit ensuite 2.5 équiv. de complexe *n*-BuLi/TMEDA et agite 1 h à -12°C . On refroidit à -70°C , ajoute 10 ml de THF (préalablement refroidi à cette température) et 5 mmol d'une solution de $\text{BCl}(\text{OMe})_2$ [45]. On agite 1 h, introduit 6 mmol d'une

solution de soude 3 N et 5.5 mmol d'eau oxygénée à 30%. On revient à température ambiante, sature la couche aqueuse à l'aide de NaCl, agite 4 h, extrait à l'éther et sèche. Le résidu obtenu après évaporation des solvants représente 70% d'un mélange de diols isomères (couplage capillaire/masse). Il est chromatographié sur colonne de silice (Merck 9385), éluant pentane/éther, gradient de ce dernier). On isole 53% de diols **4g/5g** $\geq$ 95/5.

Remerciement

Le CNRS est vivement remercié pour son aide financière (U.A. 1110) et Patrick Mulot pour sa collaboration technique très appréciée.

Bibliographie

- 1 C.G. Cardenas, US4,001,307 (Chem. Abstr., 86 (1977) 120806q); R.L. Webb, US2,995,600 (Chem. Abstr. 56 (1962) 3355a).
- 2 S.G. Hegde, M.K. Vogel, J. Saddler, T. Hrinyo, N. Rockwell, R. Haynes, M. Oliver et J. Wolinsky, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 441.
- 3 C.G. Cardenas, US4,048,220 (Chem. Abstr. 87 (1977) 167560r).
- 4 T. Hori et K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 4204.
- 5 Y. Masaki, K. Hashimoto et K. Kaji, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 4539 et 5123; Y. Masaki, K. Hashimoto, K. Sakuma et K. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 855.
- 6 S. Torii, K. Uneyama, T. Nakai et T. Yasuda, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 2291.
- 7 O. Isler, R. Rüegg, L. Chopard (dit-Jean), H. Wagner et K. Bernhard, *Helv. Chim. Acta*, 39 (1956) 897.
- 8 S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi et H. Morimoto, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1978) 1101; W.S. Johnson, T. Li, C.A. Harbert, W.R. Bartlett, T.R. Herrin, B. Staskun et D.H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 4461.
- 9 (a) G. Stork, P.A. Grieco et M. Gregson, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 1393; (b) E.W. Collington et A.I. Meyers, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 3044; (c) Y. Naruta, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 4097.
- 10 N. Rabjohn, *Organic React.*, 24 (1976) 261; M.A. Umbreit et K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 5526; J.M. Coxon, E. Dansted et M.P. Hartshorn, *Organic Synth.*, 56 (1977) 25; H. Fretz et W.D. Woggon, *Helv. Chim. Acta*, 69 (1986) 1959.
- 11 M. Matsumoto et K. Kondo, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 2259. K. Kondo et M. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 391.
- 12 J.F. Biellmann et J.B. Ducep, *Organic React.*, 27 (1982) 1.
- 13 C.G. Cardenas, US4,292,459 (Chem. Abstr., 96 (1982) 143112f).
- 14 F. Derguini-Boumechal, R. Lorne et G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 1181; G. Linstrumelle, R. Lorne et H.P. Dang, *ibid.*, (1978) 4069.
- 15 C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 1619 et réf. citées.
- 16 J. Klein et A. Medlik, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1973) 275.
- 17 R.J. Crawford, W.F. Erman et C.D. Broaddus, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 4298.
- 18 R.J. Crawford, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 3543.
- 19 G. Clouet et J. Brossas, *Makromol. Chem.*, 177 (1976) 2963.
- 20 R.B. Bates et W.A. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 5001.
- 21 (a) L. Lochmann, J. Pospisil et D. Lim, *Tetrahedron Lett.* (1966) 257; (b) M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.*, 8 (1967) 9; M. Schlosser et S. Strunk, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 741 et réf. citées; (c) L. Lochmann et D. Lim, *J. Organomet. Chem.* 28 (1971) 153.
- 22 M. Schlosser, J. Hartmann et V. David, *Helv. Chim. Acta*, 57 (1974) 1567.
- 23 G.W. Klumpp, M. Kool, M. Schakel, R.F. Schmitz et C. Boutkan, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 7065.
- 24 (a) G. Cardillo, M. Contento et S. Sandri, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 2215; G. Cainelli et G. Cardillo, *Acc. Chem. Res.*, 14 (1981) 89; (b) J. Hartmann, R. Muthukrishnan et M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, 57 (1974) 2261.

- 25 (a) R.M. Carlson, *Tetrahedron Lett.* (1978) 111; R.M. Carlson et L.L. White, *Synth. Comm.*, 13 (1983) 237; (b) B.M. Trost et H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 886; B.M. Trost et D.M.T. Chan, *ibid.*, 105 (1983) 2315.
- 26 T. Cuvigny, M. Julia et C. Rolando, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1984) 8.
- 27 T. Ikeda et K. Wakatsuki, *J. Chem. Soc. Jpn*, 57 (1936) 425 dans *Chem. Abstr.*, 30 (1936) 5937; H. Strickler, G. Ohloff et E. Koväts, *Helv. Chim. Acta*, 50 (1967) 759.
- 28 W. Pickenhagen, G. Ohloff, R.K. Russel et W.D. Roth, *Helv. Chim. Acta*, 61 (1978) 2249.
- 29 J.M. Coxon, R.P. Garland et M.P. Hartshorn, *Aust. J. Chem.*, 25 (1972) 353.
- 30 T. Imagawa, K. Matsuura, N. Murai, T. Akiyama et M. Kawanisi, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 56 (1983) 3020.
- 31 J.H. Edwards et F.J. Mc Quillin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1977) 838.
- 32 D. Wilhelm, T. Clark, T. Friedl et P. von Ragué Schleyer, *Chem. Ber.*, 116 (1983) 751.
- 33 W.J. Trepka, J.A. Favre et R.J. Sonnenfeld, *J. Organomet. Chem.*, 55 (1973) 221.
- 34 P.A.A. Klusener, H.H. Hommes, H.D. Verkruijsse et L. Brandsma, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1985) 1677.
- 35 L. Brandsma, H.D. Verkruijsse, C. Shade et P. von Ragué Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1986) 260.
- 36 C. Shade, W. Bauer et P. von Ragué Schleyer, *J. Organomet. Chem.*, 295 (1985) C25.
- 37 R. Pi, W. Bauer, B. Brix, C. Shade et P. von Ragué Schleyer, *J. Organomet. Chem.*, 306 (1986) C1.
- 38 M. Schlosser, *Angew. Chem.*, 86 (1974) 751 et *Internat. Ed.* 13 (1974) 701.
- 39 H. Gilman et G.L. Schwebke, *J. Organomet. Chem.*, 4 (1965) 483.
- 40 S.C. Honeycutt, *J. Organomet. Chem.*, 29 (1971) 1.
- 41 R.B. Bates, L.M. Kroposki et D.E. Potter, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 560.
- 42 M.E. Jung et R.B. Blum, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 3791.
- 43 P. Groenewegen, H. Kallenberg et A. Van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 491.
- 44 F. Bohlmann, R. Zeisberg et E. Klein, *Org. Magn. Resonance*, 7 (1975) 426.
- 45 J.B. Baudin, M. Julia et C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2333.
- 46 G. Rauchsvalbe et M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, 58 (1975) 1094.
- 47 H. Gilman, F.W. Moore et O. Baine, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 2479.
- 48 S.C. Watson et J.F. Eastham, *J. Organomet. Chem.*, 9 (1967) 165.
- 49 R.V.M. Campbell, L. Crombie, D.A.R. Findley, R.W. King, G. Pattenden et D.A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975) 897.
- 50 N. Cohen, W.F. Eichel, R.J. Lopresti, C. Neukom et G. Saucy, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 3505.
- 51 S. Watanabe et K. Suga, *Aust. J. Chem.*, 24 (1971) 1301.
- 52 T. Cuvigny et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 3976.
- 53 A. Ofner, W. Kimel, A. Holmgren et F. Forrester, *Helv. Chim. Acta*, 42 (1959) 2577.