

SYNTHESE DU SQUALENE PAR COUPLAGE QUEUE A QUEUE

J.F. Biellmann et J.B. Ducep

Laboratoire associé au CNRS,  
Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France.

(Received in France 5 August 1969; received in UK for publication 10 August 1969)

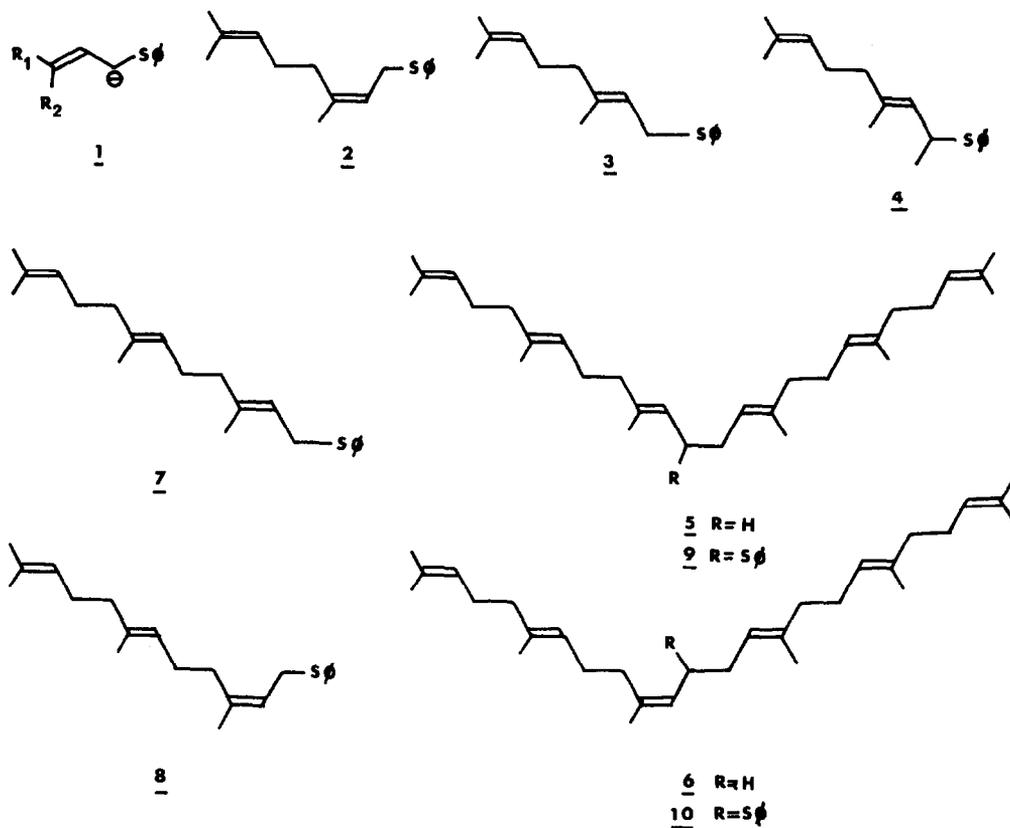
Dans une publication antérieure (1), nous avons décrit l'alcoylation du carbanion 1 stabilisé par une double liaison et un atome de soufre. Ici, nous présentons nos travaux récents où le carbanion 1 sert d'intermédiaire. La synthèse du squalène et d'analogues permet d'illustrer les avantages de l'emploi du carbanion 1.

L'absence d'isomérisation au niveau de la double liaison lors du passage par le carbanion 1 est un avantage de cette méthode. Ainsi les phénylnéryl- et phényl-géranyl-thioéthers 2 et 3 préparés par action du thiophénol en milieu basique sur les dinitro-2,4 phényl éthers correspondants (2) donnent chacun un carbanion différent par action du butyllithium-DABCO\*. En effet, on récupère après addition d'eau, le sulfure de départ sans trace de sulfure isomère. Ceci prouve la grande stabilité stéréochimique du carbanion 1.

L'absence dans nos produits de tout produit alcoylé deux fois, nous a conduits à essayer de préparer le carbanion dérivant de 4. En ajoutant du butyllithium à la solution de 4 et de DABCO dans du THF, on ne note pas l'apparition d'une couleur jaune-orangée, qui semble caractéristique du carbanion 1. Le produit 4, isolé après addition d'eau lourde à la solution précédente, ne contient pas de deutérium. De même après addition d'iodure de méthyle, on n'isole pas de produit dialcoylé. Ces faits indiquent que le carbanion dérivant de 4 ne se forme pas dans ces conditions. Ainsi la forte préférence à la monoalcoylation

---

\* diazabicyclooctane  $N(CH_2-CH_2)_3N$ .



s'explique par la très faible acidité du produit monoalcoylé par rapport à celle du produit non alcoylé.

Après avoir effectué ces essais, nous avons fait la synthèse de squalène 5 et d'un analogue ttct\* 6. Les thioéthers de farnésyle tt 7 et tc 8 respectivement ont été traités de la façon habituelle par du butyllithium, puis par du bromure de farnésyle tt (3). Les thioéthers obtenus 9 et 10 (4) sont traités sous azote par le lithium dans l'éthylamine (5) et donnent le squalène 5 et l'analogue ttct 6. Cette méthode de désulfuration donne de bons rendements en squalène et analogue, alors que le nickel de Raney (6), le calcium-hexamine (7) et le lithium dans l'ammoniac (8) produisent un mélange complexe d'hydrocarbures.

\* pour trans trans cis trans.

L'analogue ttct 6 ne forme pas de clathrate avec la thiourée, à l'opposé du squalène.

De la même façon, nous avons préparé les terpènes en C<sub>20</sub> de même type que le squalène: le digéranyle, le nérylgéranyle et le dinéryle.

Les thioéthers avec des doubles liaisons trans en βγ et γδ' par rapport au soufre, présentent dans le spectre RMN un signal à δ = 1,41 ppm (3 CH<sub>3</sub>) attribué au groupe méthyle en γ ou en δ'. L'absence de tout signal dans le produit brut de la réaction donnant le sulfure 10, est bien en accord avec la conservation de l'isomérisation de la double liaison dans le carbanion intermédiaire.

La mise au point d'une préparation de squalène à très forte radioactivité par la voie décrite est projetée.

Tableau :

| Sulfure      | Bromure   | Produits alcoylés | Rendement de la désulfurisation | RMN (CDCl <sub>3</sub> ) <sup>*</sup> des hydrocarbures              |
|--------------|-----------|-------------------|---------------------------------|--|
| farnésyle    | farnésyle | 82 % <u>9</u>     | 70 % <u>5</u>                   | δ = 1,58ppm (6 CH <sub>3</sub> )<br>δ = 1,67ppm (2 CH <sub>3</sub> ) |
| ct farnésyle | farnésyle | 44 % voir (3)     | 73 % <u>6</u>                   | δ = 1,56ppm (5 CH <sub>3</sub> )<br>δ = 1,65ppm (3 CH <sub>3</sub> ) |
| géranyyle    | géranyyle | digéranyle 71 %   | 60 %                            | δ = 1,59ppm (4 CH <sub>3</sub> )<br>δ = 1,67ppm (2 CH <sub>3</sub> ) |
| néryyle      | géranyyle | nérylgéranyl 60 % | 78 %                            | δ = 1,59ppm (3 CH <sub>3</sub> )<br>δ = 1,66ppm (3 CH <sub>3</sub> ) |
| néryyle      | néryyle   | dinéryyle 60 %    | 76 %                            | δ = 1,59ppm (2 CH <sub>3</sub> )<br>δ = 1,66ppm (4 CH <sub>3</sub> ) |

\* Le déplacement chimique des groupes méthyles est seul indiqué.

Références :

- 1) J.F. BIELLMANN et J.B. DUCEP, Tet. Let., 1968, 5629.
- 2) Pour l'emploi de ce groupe partant dans une réaction  $\text{Sn}_2$  sans isomérisation de la double liaison, voir : H.L. GOERING et W.I. KIMOTO, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1748.  
Nous avons vérifié par RMN qu'il en était de même dans notre cas.
- 3) J.M. OSBOND, J. Chem. Soc., 1961, 5270.  
La présence de traces d'eau dans le bromure explique le faible rendement lors de l'alcoylation de phényl farnésyle et thioéther. Le séchage sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhydre est insuffisant. Le séchage du bromure sous 0,01 mm Hg pendant 2 h à 20° donne un produit suffisamment sec pour la réaction.
- 4) G.M. BLACKBURN, W.D. OLLIS, C. SMITH et I.O. SUTHERLAND, Chem. Com., 1969, 99.  
Il est vraisemblable qu'un mélange d'isomères a été obtenu par ces auteurs.
- 5) R.A. BENKESER, R.E. ROBINSON, D.M. SAUVE et O.H. THOMAS, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3230.
- 6) W.E. TRUCE et F.M. PERRY, J. Org. Chem., 1965, 30, 1316.
- 7) J. van SCHOOTEN, J. KNOTNERUS, H. BOER et Ph.M. DUINKER, Rec. Trav. Chim., 1958, 77, 935.
- 8) R.C. KRUG et S. TOCKER, J. Org. Chem., 1955, 20, 1.