

SYNTHÈSE DU SQUALÈNE ET D'ANALOGUES

J. F. BIELLMANN et J. B. DUCEP

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

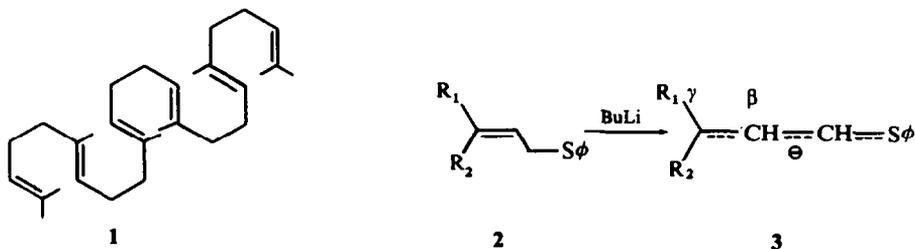
(Received in France 17 June 1971; Received in the UK for publication 8 July 1971)

Résumé—Une synthèse du squalène et d'analogues est décrite. Par la même méthode, en ajoutant une seule étape, on peut préparer du squalène tritié à forte activité spécifique.

Abstract—The synthesis of squalene and analogues using an allylic carbanion stabilized by sulfur is described. With the same procedure, by addition of one step, highly labelled ^3H -squalene is prepared.

NOUS DÉSIRONS présenter sur ce sujet une discussion plus complète que celle de la publication préliminaire¹ avec partie expérimentale, de la préparation de squalène (1) et d'analogues, ainsi que de celle de squalène fortement marqué très utile pour l'étude de biosynthèse de stéroïdes.² Au cours d'un premier travail,³ nous avons étudié la réactivité du carbanion dérivant d'allyl sulfure (2). En effet, l'action d'une base forte, le butyllithium, donne un ou des carbanions allyliques 3 dont l'alkylation se fait une seule fois surtout dans la position α . La synthèse spécifique de squalène (1) par cette voie semblait possible à deux conditions toutefois: la stabilité de la double liaison $\beta\gamma$ dans le carbanion 3 et l'élimination de l'unité activatrice: thioéther.

FIG. 1

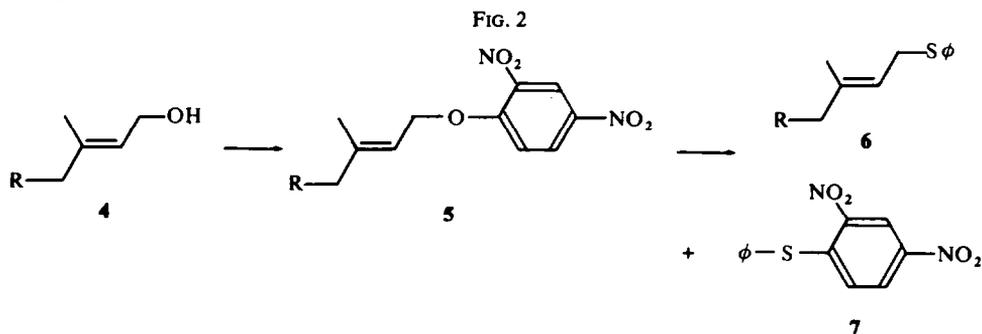


Dans ce travail, nous allons décrire la préparation des sulfures, la détermination de la stabilité de la stéréochimie de la double liaison, l'alkylation, la désulfuration pour obtenir le squalène et des analogues et la préparation de squalène tritié.

Synthèse de sulfures

Partant d'alcool allylique 4, nous voulons préparer des sulfures par une méthode évitant l'isomérisation de la double liaison. Nous avons eu recours à l'éther avec dinitro-2,4 benzène pour activer la fonction hydroxyle.⁴ La préparation de cet éther (3) est aisée à partir de l'alcool et du fluoro-1, dinitro-2,4 benzène selon la

méthode décrite.⁴ La purification de ces éthers **5** cause des pertes. En effet, ils semblent se décomposer sur gel de silice. Ils sont de façon générale employés sans purification. La réaction de substitution se fait par l'ion thiophénolate préparé dans EtOH ou t-BuOH. L'emploi de MeOH semble à proscrire car à côté du sulfure dérivé **6**, on isole le sulfure **7** qui provient de l'attaque du thiophénolate sur le cycle dinitrobenzène. Le rendement de la préparation de ces sulfures **6** à partir des alcools est de l'ordre de 80%.



La répartition des méthyles dans le spectre RMN des sulfures **8**, **9**, **10** et **11** obtenus à partir du farnésol *trans-trans* (tt) ou *cis-trans* (ct), du géraniol et du nérol est différente et dépend du caractère *cis-trans* de la double liaison (Table 1). Cette observation peut être rapprochée de celle faite pour les isomères du farnésol.⁵ Grâce à ceci, l'absence d'isomérisation au niveau de la double liaison lors de cette méthode de préparation de sulfures est démontrée.

Stereochimie de la double liaison

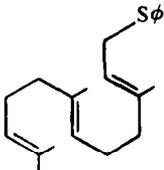
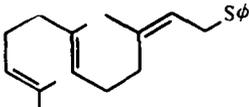
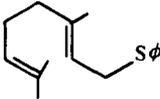
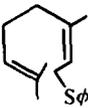
Le problème de la synthèse du squalène par le couplage de deux unités farnésyles bute sur la stabilité de la stéréochimie de la double liaison en $\beta\gamma$. En effet, la présence d'un radical libre, d'une liaison organométallique du type magnésien peut entraîner l'isomérisation de la double liaison allylique et l'obtention d'un mélange d'isomères. En vue de montrer que la synthèse du squalène par la voie envisagée est stéréospécifique, nous avons montré que dans le carbanion **3** produit à partir du sulfure **2**, la stéréochimie de la liaison $\beta\gamma$ est stable.

Pour faire cette étude, nous avons mis à profit la différence des spectres de RMN des sulfures de phényle et de géranyle (**10**) et de phényle et de néryle (**11**). En traitant séparément les sulfures **10** et **11** par du n-BuLi en présence de DABCO* à -18° , puis après 1 hr par l'eau, on isole le produit de la réaction. L'examen, surtout l'intégration, de la région des signaux correspondant aux groupes méthyles dans le spectre RMN, montre qu'il n'y a pas eu d'interconversion détectable entre les carbanions dérivant de **10** et de **11**. Donc la synthèse stéréospécifique du squalène est possible.

En admettant au maximum un taux de 5% pour l'isomérisation, qui serait déjà détectable, on calcule pour la température -18° , une énergie libre d'activation qui est certainement supérieure à $19.5 \text{ kcal/mole}^{-1}$. On peut comparer cette valeur à celle calculée à la même température d'après les données de la littérature⁶ pour le car-

* diazabicyclo[2.2.2]octane.

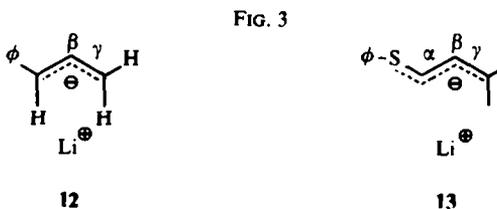
TABLEAU I

Alcools	Sulfure	RMN (Méthyles)*
Farnésol <i>t,t</i>		$\delta = 1.55$ ppm (3 Me) $\delta = 1.66$ ppm (1 Me)
Farnésol <i>c,t</i>		$\delta = 1.60$ ppm (2 Me) $\delta = 1.71$ ppm (2 Me)
Géraniol		$\delta = 1.57$ ppm (2 Me) $\delta = 1.66$ ppm (1 Me)
Nérol		$\delta = 1.58$ ppm (1 Me) $\delta = 1.70$ ppm (2 Me)

* Solvant CDCl_3 référence tétraméthylsilane. Ces pics sont généralement élargis par couplage allylique

banion 12, la valeur $\Delta G \pm 17.5 \pm 0.5$ kcal/mole⁻¹* concernant la rotation de la liaison $\beta\gamma$.

Or ces deux carbanions sont comparables, la présence des groupes en γ dans le carbanion 13 abaisse la barrière. La stabilisation de la liaison $\beta\gamma$ par l'introduction d'un groupe thioéther est certainement bien supérieure à 1.5 kcal/mole⁻¹.



* La barrière de rotation pour le carbanion 12 a été déterminée en l'absence de base tertiaire, alors que celle du carbanion 13 est estimée en présence de DABCO. L'effet de la base tertiaire sur la structure de ces carbanions n'est pas connu.

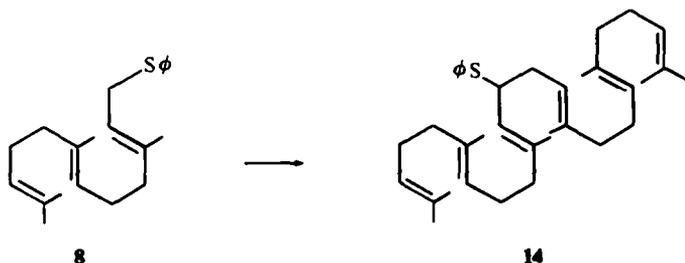
Alkylation

Ayant démontré la stabilité de la double liaison et sachant que l'alkylation des carbanions du type **13** se fait essentiellement sur le carbone α , nous pouvons entreprendre la synthèse du squalène et d'analogues. Pour préparer le bromure de farnésyle pur à partir de farnésol, nous avons utilisé l'action du PBr_3 dans l'éther.⁷ Nous avons effectué quelques essais avec le groupe diphénylphosphate comme groupe partant. L'alkylation avec le bisphénylallylphosphate donne le produit attendu. Malheureusement la préparation selon la méthode décrite⁸ ne donne qu'avec un rendement de 70% le produit désiré à côté d'alcool de départ, difficile à séparer. Nous n'avons pas utilisé la méthode employant le CBr_4 et la triphénylphénylphosphine qui semble préférable.⁹

Afin de vérifier si les bromures préparés par l'action du PBr_3 n'ont pas subi d'isomérisation allylique, nous avons transformé les bromures de géranyle et de néryle en sulfures par action du thiophénolate de sodium dans le MeOH .¹⁰ Nous n'avons pas détecté d'isomérisation.

Par alkylation du carbanion dérivant du sulfure de phényle et de farnésyle *tt* **8** par le bromure de farnésyle *tt*, nous avons obtenu le sulfure **14** avec un rendement de 82%.

FIG. 4



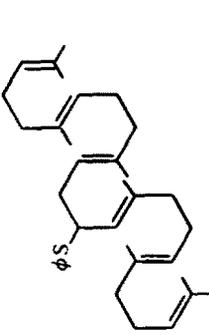
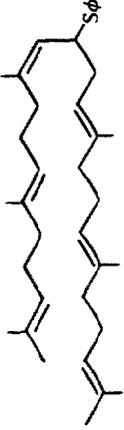
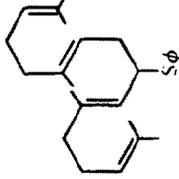
Nous consignons dans le Tableau nos résultats de la préparation de sulfures analogues ainsi que les données RMN relatives aux déplacements chimiques de groupes méthyles. Les sulfures **14** et **16** dont toutes les doubles liaisons sont *trans*, présentent dans le spectre RMN un signal (1 Me), à un déplacement chimique différent de celui des autres. Ce signal est attribué à un des groupes méthyles voisins du groupe phényl-sulfure. On peut utiliser ce signal pour contrôler l'absence d'isomérisation de la double liaison $\beta\gamma$ au sulfure.

Désulfuration

Le squelette du squalène étant construit, il faut enlever le groupe activateur. Après quelques essais avec le calcium hexamine¹¹ qui n'ont donné les produits désirés qu'avec un rendement médiocre, nous avons employé le Li dans l'éthylamine à 10°.¹² Le rendement de la désulfuration varie de 60 à 78%. Nous employons une quantité de Li supérieure à deux équivalents pour hydrogénéolyser non seulement la liaison polyène-sulfure, mais aussi réduire le thiophénol pour faciliter l'isolement des hydrocarbures.

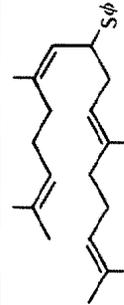
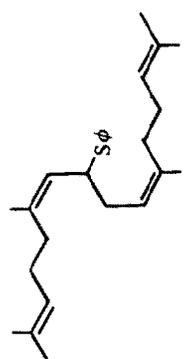
Les produits secondaires isolés lors de la désulfuration du sulfure **14** ont d'après le MS des *m/e* de 412 et 410. Nous n'avons pas cherché à établir leurs structures. Il s'agit vraisemblablement d'un dihydro-squalène et d'un isomère du squalène. La

TABLEAU 2

Sulfure	Bromure	Rendements		RMN (groupes Méthyles) (CDCl ₃)
		Produit de départ	Produit alkylé	
8	<i>tt</i> Farnésyle	3%	 14	$\delta = 1.41$ ppm doublet $J_{\text{HAllyl}} = 1$ cps (1 Me) $\delta = 1.56$ ppm (5 Me) $\delta = 1.67$ (2 Me)
9	<i>tt</i> Farnésyle	30%	 15	$\delta = 1.55$ ppm (5 Me) $\delta = 1.65$ ppm $J_{\text{HAllyl}} = 1$ cps (3 Me)
10	Géranyle	14%	 16	$\delta = 1.41$ ppm doublet $J_{\text{HAllyl}} = 1.5$ cps (1 Me) $\delta = 1.58$ ppm (3 Me) $\delta = 1.66$ ppm (2 Me)

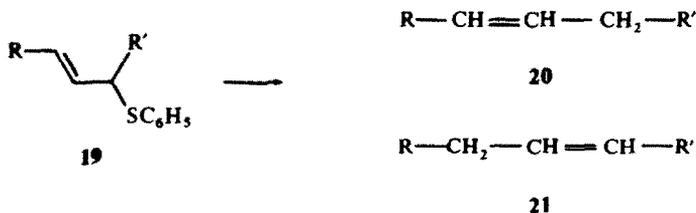
* Le faible rendement est expliqué par la présence de traces d'eau le bromure utilisé. En effet nous récupérons 30% du sulfure de départ

TABLEAU 2 (Suite)

Sulfure	Bromure	Rendements		RMN (groupes Méthyles) (CDCl ₃)
		Produits de départ	Produit alkylé	
11	Géranyle	12%	 17	$\delta = 1.55$ ppm (3 Me) $\delta = 1.65$ ppm (3 Me)
			60%	
11	Néryle	11%	 18	$\delta = 1.54$ ppm (2 Me) $\delta = 1.64$ ppm (4 Me) $JJ_{\text{H,H}'} = 1.5$ cps

suite de réactions employées pour cette synthèse se prêtent bien à la synthèse du squalène. En effet, on peut prévoir que lors de la désulfuration, on passe par un carbanion allylique dont la protonation est contrôlée par la dissymétrie de sa substitution. Dans le cas d'un sulfure **10** où R et R' sont des groupes alkyles, on peut prévoir qu'on obtiendra un mélange de produits **20** et **21**.*

FIG. 5



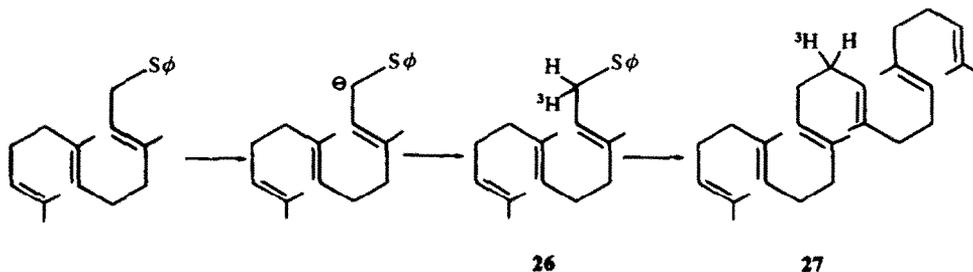
L'ensemble de nos résultats sont consignés dans le Tableau 3. Les déplacements chimiques de signaux correspondant aux groupes méthyles dépendent de la configuration de la double liaison.

Le squalène *trans-cis-trans-trans* ne forme pas de clathrate avec la thiourée.

Synthèse du squalène tritié **27**

Par la même méthode de synthèse, on peut faire la synthèse de squalène tritié en C-11 et C-12, **27**. Pour le marquage, on prépare le carbanion dérivant du sulfure de phényle et de farnésyle et on le neutralise par de l'eau tritié. Comme nous l'avions montré sur des modèles avec l'eau lourde, le tritium s'introduit sur le carbone α et on isole le sulfure de phényle et de farnésyle marqué sur le carbone α **26**. En utilisant ce sulfure **26** pour la synthèse de squalène suivant la méthode décrite plus haut, on obtient un squalène marqué au ^3H (**27**).† On obtient par cette méthode de synthèse du squalène dont la radioactivité est de l'ordre de 25 mC/mmol.

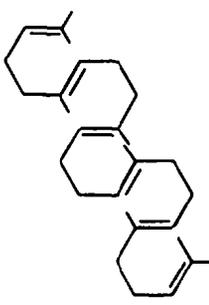
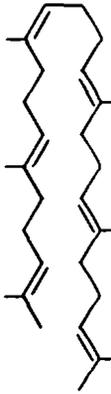
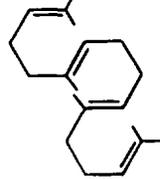
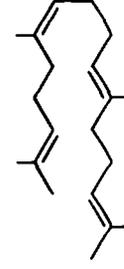
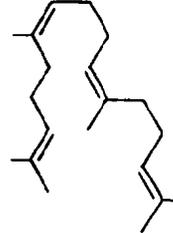
FIG. 6



* C'est bien le cas (communication privée du Prof. W. S. Johnson).

† Nous discuterons l'effet isotopique observé dans la métallation du sulfure de phényle et de farnésyle tritié dans une autre publication.

TABLEAU 3

Sulfures	Rendement de la desulfuration	RMN des groupes méthyles pour les hydrocarbures (CDCl ₃)
14	 <p>Squalène <i>tttt</i> 1 70%</p>	$\delta = 1.58$ ppm (6 Me) $\delta = 1.67$ ppm (2 Me)
15	 <p>Squalène <i>tctt</i> 22 73%</p>	$\delta = 1.58$ ppm (5 Me) $\delta = 1.67$ ppm (3 Me)
16	 <p>Digéranyle 23 60%</p>	$\delta = 1.60$ ppm (4 Me) $\delta = 1.68$ ppm (2 Me)
17	 <p>Nérygéranylc 24 78%</p>	$\delta = 1.56$ ppm 6 Me $\delta = 1.65$ ppm
18	 <p>Dinérylc 25 76%</p>	$\delta = 1.59$ ppm (2 Me) $\delta = 1.66$ ppm (4 Me)

Cette méthode de synthèse de squalène tritié est d'un emploi commode et donne un squalène de forte radioactivité. Le marquage au tritium dans cette position ne présente pas d'inconvénient puisque dans les triterpènes obtenus par cyclisation du squalène, les positions C-11 et C-12 ne sont pas oxygénées ou échangeables. Pour l'étude du métabolisme de ces triterpènes, l'hydroxylation en C-11 et C-12 ne doit pas présenter trop de difficulté, puisque tous les hydrogènes en C-11 et C-12 sont marqués. Par contre l'oxydation de ces alcools en cétone peut être la cause de la perte de marquage. Dans ce cas il faudra utiliser d'autres marquages.

CONCLUSION

Cette méthode de synthèse du squalène et de ses analogues présente en comparaison aux autres décrites¹³ l'avantage d'une grande stéréospécificité au niveau des doubles liaisons, la possibilité de faire la synthèse d'analogues non symétriques de squalène tel que le *ttct* squalène par exemple et celle de permettre la synthèse du squalène et des analogues radioactifs par l'adjonction d'une seule étape pour l'introduction du marquage. Une méthode similaire pour la synthèse du squalène, utilisant des ylures dérivant de sels de phosphonium au lieu des carbanions décrits ici, a été publiée récemment.⁹

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Synthèse du squalène

Séparation du cis-trans et trans-trans farnésol. Le farnésol commercial est un mélange (voisin de 3:1) des isomères *cis-trans* et *trans-trans* qui peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice ou par distillation^{14*}

*Préparation de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de *t,t*-farnésyle 5.* Nous avons préparé l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de *t,t*-farnésyle suivant une méthode décrite.⁴ Pour 4.85 g (21.8 mmoles) de *t,t*-farnésol, nous isolons 7.92 g d'une huile brune que nous utilisons telle que puisqu'elle est constituée essentiellement de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de *t,t*-farnésyle. Rendement 94%. Par chromatographie de cette huile sur gel de silice, nous isolons l'éther pur (huile jaune avec un rendement de 70% — éluant hexane:éther 95:5%). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.38$ ppm, s (2 Me); $\delta = 1.66$ ppm, s (1 Me); $\delta = 1.78$ ppm, s (1 Me); $\delta = 1.96$ à 2.14 ppm, m (8H—CH₂); $\delta = 4.83$ ppm, d, $J_{\text{HH}} = 6$ Hz (CH₂—O); $\delta = 4.96$ à 5.60 ppm, m (H viny); $\delta = 7.17$ ppm, d, $J = 9$ Hz; $\delta = 8.40$ ppm, q, $J = 9$ Hz, 3 Hz; $\delta = 8.70$ ppm, d, $J = 3$ Hz (3H Arom.).

*Préparation du sulfure de phényle et de *t,t*-farnésyle 8.* (A) Dissoudre sous azote dans EtOH anhydre (10 ml) du Na (230 mg). Refroidir à 0° la solution d'NaOEt ainsi obtenue et rajouter lentement tout en agitant du thiophénol (1.5 ml ~ 12.7 mmoles). Au bout de 30 mn, ajouter lentement 3 g de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de *t,t*-farnésyle (éther non purifié dissous dans de EtOH anhydre (3 ml)). On observe une coloration brune qui vire au jaune. Laisser revenir à température ordinaire et agiter une nuit. Ajouter de l'eau, extraire avec de l'éther, laver avec de la soude N, avec de l'eau, sécher sur Na₂SO₄ la phase étherée. Après évaporation du solvant, on récupère une huile légèrement jaune contenant deux produits que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'hexane, on élue d'abord du disulfure de diphenyle puis le sulfure 8 (1.950 g) qui est une huile incolore. Rendement 80% par rapport au *t,t*-farnésol.

(B) Dissoudre sous azote dans du *t*-BuOH (80 ml) du K (900 mg, 2.3 atome g). Ajouter à 25° du thiophénol (3.0 ml ~ 28 mmoles), on observe l'apparition d'un précipité blanc qui se redissout par addition de MeOH anhydre (20 ml). Ajouter g à g l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de *t,t*-farnésyle (7.92 g d'éther brut) dissous dans 25 ml de MeOH. La réaction se déroule d'une façon similaire à ce qui est décrit pour la méthode A. Avant l'extraction étendre avec 300 ml d'eau. On isole après chromatographie sur gel de silice par élution à l'hexane, le sulfure 8 (5.65 g). Rendement 82.5% par rapport au *t,t*-farnésol. RMN (CDCl₃) $\delta = 1.55$ ppm, s (3 Me); $\delta = 1.66$ ppm, s (1 Me); $\delta = 1.80$ à 2.02 ppm, m (8H—CH₂); $\delta = 3.5$ ppm, d, $J = 7.5$ Hz (2H;

* Nous remercions Mr. Y. Pouet du laboratoire du Prof. A. Casadevall pour avoir effectué cette séparation.

CH₂—S); δ = 4.19 à 5.46 ppm, m (H viny); δ = 7.17 à 7.58 ppm, m (H Arom). Ms: M⁺ = 314; (Tr C₂₁H₃₀S: C, 80.7; H, 9.5. Calc: 80.19; H, 9.62%).

Préparation du bromure de t,t-farnésyle. La méthode utilisée est celle décrite par J. M. Osbond.⁷ Nous effectuons la réaction sous azote et à l'abri de la lumière. Avant l'emploi, le PBr₃ est distillé très soigneusement.

Pour 4.2 g (18.9 mmoles) de t,t-farnésol on obtient 4.78 g d'une huile légèrement jaune dont les caractéristiques spectrales sont compatibles avec une structure de bromure allylique trans. Ce bromure assez instable est utilisé le jour même après 2 hr de séchage à 10⁻² mm Hg. IR (liquide pur): ν (C=C) 1658 cm⁻¹: double liaison trans.⁷ RMN (CDCl₃): δ = 1.54; 1.67; 1.70; 1.73 ppm, s (4 Me); δ = 1.98 à 2.11 ppm, m (8H—CH₂); δ = 3.98 ppm, d, J = 8 Hz (2H, CH₂—Br); δ = 4.88 à 5.71 ppm, m (H viny).

Alkylation du sulfure 8 par le bromure de farnésyle. Nous opérons sous azote débarrassé des traces d'oxygène par passage sur catalyseur BTS (Fluka) chauffé à 150° et séché sur chaux sodée. Le THF est distillé sous azote sur LAH directement dans le ballon où est effectuée l'alkylation. Les réactifs liquides sont rajoutés au moyen d'une seringue à travers une "sérum cap". Le n-BuLi est dosé suivant.¹⁵

Dissoudre dans 20 à 30 ml THF anhydre 570 mg de DABCO et 1.8 g de sulfure 8 (5.74 mmoles). Refroidir à -18°, ajouter lentement en agitant l'équivalent de n-BuLi en solution dans l'hexane (3 ml*, titre 2.22 mmoles/ml). Le milieu réactionnel est alors coloré en jaune orangé. Après 30 mn, ajouter un excès de bromure de farnésyle faiblement préparé (8 mmoles, 2.28 g), on observe en même temps que la précipitation de LiBr une décoloration instantanée du milieu réactionnel. Laisser réchauffer jusqu'à température ordinaire sous agitation (30 mn). Ajouter de l'eau, extraire à l'éther, laver à l'eau, sécher sur Na₂SO₄ la phase étherée. Après évaporation du solvant, on obtient une huile légèrement colorée en jaune que l'on filtre sur gel de silice en éluant à l'hexane (cette filtration permet d'éliminer l'excès de bromure). Après évaporation de l'hexane, on isole une huile incolore (2.94 g) que l'on chromatographie sur 150 g de gel de silice en éluant à l'hexane. Nous éluons après des produits d'alkylation en γ (50 mg), le sulfure puis 14 (2.45 g) dont les premières fractions sont souillées de quelques traces de 8. Rendement en sulfure 14 82% et nous récupérons 3% de sulfure 8. RMN de 14 (CDCl₃): δ = 1.41 ppm, d, J = 1 Hz (1 Me); δ = 1.56 ppm (5 Me); δ = 1.67 ppm (2 Me); δ = 1.98 ppm, m (16H—CH₂); δ = 2.05 à 2.50 ppm, m (2H, CH₂—C—S); δ = 3.60 à 4.10 ppm, m, (1H; CH—S); δ = 4.88 à 5.28 ppm, m (H viny) δ = 7.13 à 7.55 ppm (H arom.). MS M⁺ = 518 (Introduction avec source froide). (Tr: C, 83.1; H, 10.3. Calc: C, 83.33; H, 10.49%).

Désulfuration du sulfure 14. La réaction est effectuée sous azote purifié de même façon que lors de la synthèse de 14. L'éthylamine est distillée sur du Li directement dans le tricol où est effectuée la désulfuration.

Dans un tricol muni d'un réfrigérant à -15° et d'une agitation magnétique, introduire le sulfure 14 (1.6 g 1.1 mmoles) et de l'éthylamine (25 ml). Tout en refroidissant, ajouter du Li (200 mg) par morceau de 20 mg. Dès le début de l'addition du Li il y a apparition d'une coloration brune qui disparaît au bout d'environ 30 mn; on note aussitôt après l'apparition d'une coloration bleue qui disparaît au bout de 2 hr; on constate que tout le Li a été consommé. Ajouter du NH₄Cl (710 mg). Evaporer l'éthylamine en chauffant à 35° sous azote. Ajouter de l'eau, extraire à l'éther, laver avec une solution saturée en NaCl jusqu'à neutralité, sécher la phase étherée sur Na₂SO₄. Après évaporation de l'éther, on obtient 1.250 g d'une huile que l'on chromatographie sur gel de silice; par élution au pentane, nous obtenons des produits différents du squalène de masses 410 et 412 (210 mg; 16.5%), puis du squalène (900 mg; 70%) dont les données spectrales et analytiques sont identiques à celles du squalène tout trans.

Synthèse du tctt squalène

Préparation de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de c,t-farnésyle. L'éther est préparé suivant.⁴ Pour 1.725 g de c,t-farnésol, on isole 2.804 g que nous n'avons pas purifié (rendement 96%). RMN (CDCl₃): δ = 1.58 ppm, s (2 Me); δ = 1.66 ppm, s (1 Me); δ = 1.81 ppm, s (1 Me); δ = 1.98 à 2.19 ppm, m (8H—CH₂); δ = 4.81 ppm, d, J = 7 Hz (2H, CH₂O); δ = 4.93 à 5.63 ppm, m (H viny) et signaux H arom. cf. 5.

Préparation du sulfure de phényle et de c,t-farnésyle 9. La méthode utilisée est la méthode A décrite pour 8. Pour 2.704 g de l'éther précédent, on isole 1.9 g de sulfure 9. Rendement 80% par rapport au c,t-farnésol. RMN (CDCl₃): δ = 1.60 ppm, d, J = 1 Hz (2 Me); δ = 1.71 ppm, m (2 Me); δ = 2.01 à 2.08 ppm, m (8H, CH₂); δ = 3.56 ppm, d, J = 7.5 Hz (2H, CH₂—S); δ = 4.93 à 5.53 ppm, m (H viny); δ = 7.13 à 7.41 ppm (H arom.). MS: M⁺ = 314. (Tr: C, 80.4; H, 9.55. Calc. C₂₁H₃₀S: C, 80.19; H, 9.62%).

Alkylation du sulfure 9 par le bromure de farnésyle. Nous employons la méthode décrite pour le sulfure 8. Pour 1.6 g de sulfure 9, nous isolons 1.150 g du sulfure 15 (rendement 44%) et nous récupérons 550 mg du

* Si le milieu est totalement anhydre dès l'addition de la première goutte de n-BuLi il y a apparition d'une coloration jaune orangée.

(16H, CH₂); $\delta = 2.20$ ppm, m (2H, CH₂-C-S); $\delta = 3.56$ à 4.21 ppm, m (1H, CH-S); $\delta = 4.85$ à 5.21 ppm, m, (H vinyl); $\delta = 7$ à 7.4 ppm, m (H arom). MS: M⁺ = 518 (introduction avec source froide). (Tr: C, 82.8; H, 10.4. Calc. C₃₆H₅₄S: C, 83.33; H, 10.49%). Le mauvais rendement peut être expliqué par des traces d'eau ou d'acides dans le bromure de farnésyle.

Désulfuration du sulfure 15, obtention de tctt squalène 22. Nous utilisons la méthode décrite pour 14. Pour 0.75 g sulfure 15, nous isolons 430 mg de tctt squalène 22 (rendement ~ 73%) et 100 mg de produits secondaires (16.5%) de masse 410 et 412. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.58$ ppm (5 Me). $\delta = 1.67$ ppm (3 Me); $\delta = 1.99$ ppm, m (20H, H, CH₂); $\delta = 5.08$ ppm, m (H vinyl), MS: M⁺ = 410; fragmentations analogues à celles du squalène. (Tr: C, 87.5; H, 12.3. Calc. C₃₀H₅₀: C, 87.73; H, 12.27%).

Synthèse du digéranyle 23

Préparation de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de géranyle suivant la méthode décrite.⁴ Pour 8.2 g de géranol on isole après recristallisation dans le MeOH aqueux 15 g d'éther sous forme de cristaux jaune pâle (rendement 88%). F = 41-42°. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.56$, 1.63 et 1.77 ppm (3 Me); $\delta = 2.06$; 2.12 ppm (4H, CH₂); $\delta = 4.84$ ppm, d, J = 6 Hz (2H, CH₂-O); $\delta = 4.88$ à 5.63 ppm, m (H vinyl), H arom. cf. 5.

Préparation du sulfure de phényle et de géranyle 10. Nous avons utilisé la méthode B décrite pour 8. Pour 9 g de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de géranyle, nous isolons 7.5 g du sulfure 10, soit un rendement 83% par rapport au géranol. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.57$ ppm (2 Me); $\delta = 1.66$ ppm (1 Me); $\delta = 1.98$ et 2.02 ppm (4H, CH₂); $\delta = 3.52$ ppm, d, J = 7.5 Hz (2H, CH₂-S); $\delta = 4.86$ à 5.48 ppm, m (H vinyl); $\delta = 7.08$ à 7.48 ppm (H arom). MS: M⁺ = 246; (Tr: C, 77.9; H, 8.8. Calc. C₁₆H₂₂S: C, 77.9; H, 8.99%).

Préparation du bromure de géranyle. Nous avons préparé le bromure de géranyle suivant.⁷ A partir de 16.4 g de géranol, nous obtenons 23 g de bromure de géranyle (rendement ~ 98%). IR liquide pur: ν (C=C) 1658 cm⁻¹; doubles liaisons *trans*. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.59$ ppm (1 Me); $\delta = 1.70$ ppm (2 Me); $\delta = 2.02$; 2.11 ppm (4H, CH₂); $\delta = 3.98$ ppm d, J = 8.5 Hz (CH₂-Br); $\delta = 4.81$ à 5.71 ppm, m (H vinyl).

Alkylation du sulfure 10 par le bromure de géranyle. La méthode d'alkylation est la méthode décrite pour 8. Pour 1.23 g de sulfure 10 nous obtenons 1.37 g de sulfure de phényle et de digéranyle 16 (rendement 71%) et nous récupérons 0.165 g de sulfure 10 (14%). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.41$ ppm, d, J = 1.5 Hz (1 Me); $\delta = 1.58$ ppm (3 Me); $\delta = 1.66$ ppm (2 Me); $\delta = 1.93$; 1.98 ppm (8H, CH₂); $\delta = 2.31$ ppm, m (2H, CH₂-C-S); $\delta = 3.88$ ppm, octet, J = 8 et 5.5 Hz (1H, CH-S); $\delta = 4.90$ à 5.33 ppm, m (H vinyl); $\delta = 7.22$ à 7.55 ppm, m (H arom). MS: M⁺ = 382 (introduction avec source froide). (Tr: C, 81.4; H, 10.1. Calc. C₂₆H₃₈S: C, 81.60; H, 10.01%).

Désulfuration du sulfure 16. La méthode utilisée est celle décrite pour 14, mais nous n'avons pas travaillé sous azote. Pour 0.7 g du sulfure 16, nous isolons 0.3 g de digéranyle 23 (rendement 60%). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.60$ ppm, d, J = 1 Hz (4 Me); $\delta = 1.68$ ppm (2 Me); $\delta = 2.10$ ppm, pic large (12H, CH₂); $\delta = 5.16$ ppm (H vinyl). MS: M⁺ = 274; pics principaux à m/e: 259, 231, 205 et 137. (Tr: C, 87.8; H, 12.24. Calc. C₂₀H₃₀: C, 87.51; H, 12.49%).

Synthèse du nérylgéranyle 24

Préparation de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de néryle. Nous avons préparé cet éther suivant la méthode décrite.⁴ Pour 9 g de nérol, nous isolons 19 g de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de néryle (rendement 99%). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.60$ ppm, d, J = 1 Hz (1 Me); $\delta = 1.66$ ppm (1 Me); $\delta = 1.81$ ppm, d, J = 1 Hz (1 Me); $\delta = 2.14$; 2.19 ppm (4H, CH₂); $\delta = 4.83$ ppm, d, J = 6.5 Hz (2H, -CH₂-O); $\delta = 4.86$ à 5.70 ppm, m (H vinyl.) et H arom. cf. 5

Préparation du sulfure de phényle et de néryle 11. La méthode utilisée est la méthode B de 8. Pour 19 g de l'oxyde de dinitro-2,4 phényle et de néryle, nous isolons 7.7 g du sulfure 11. Rendement 80% par rapport au nérol. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.58$ ppm (1 Me); $\delta = 1.70$ ppm (2 Me); $\delta = 2.05$ ppm, m (4H, CH₂); $\delta = 3.53$ ppm, q J = 7.5 Hz; J = 1 Hz (2, CH₂-S); $\delta = 4.90$ à 5.5 ppm, m, (H vinyl); $\delta = 7.10$ à 7.45 ppm, m, (H arom.). MS: M⁺ = 246. (Tr: C, 78.0; H, 9.1. Calc. C₁₆H₂₂S: C, 77.99; H, 8.99%).

Alkylation du sulfure 11 par le bromure de géranyle. La méthode de l'alkylation est celle décrite pour 8. Pour 2 g de sulfure 11, nous isolons 1.86 g du sulfure 17 (rendement 60%) et nous récupérons 220 mg du sulfure 11 (11%). RMN (CDCl₃): $\delta = 1.55$ ppm (3 Me); $\delta = 1.65$ ppm (3 Me); $\delta = 1.72$ à 2.05 ppm (CH₂); $\delta = 2.05$ à 2.41 ppm, m (CH₂-C-S); $\delta = 3.51$ à 4.03 ppm, m, (CH-S); $\delta = 4.86$ à 5.28 ppm (H vinyl); $\delta = 7.03$ à 7.46 ppm (H arom.). MS: M⁺ = 381 (introduction avec source froide). (Tr: C, 81.9; H, 9.8. Calc. C₂₆H₃₈S: C, 81.60; H, 10.01%).

Désulfuration du sulfure 17. La méthode utilisée est celle décrite pour 14. Pour 1.2 g du sulfure 17, on isole 0.66 g de nérylgéranyle 24 (rendement 78%) et 0.14 g de produits secondaires (16%). RMN (CDCl₃):

$\delta = 1.56; 1.60; 1.65$ ppm (6 Me) pics complexes; $\delta = 1.96$ et 2.02 ppm (12H, CH₂); $\delta = 5.10$ ppm (H vinyl). (Tr: C, 87.1; H, 12.2. Calc. C₂₀H₃₄: C, 87.51; H, 12.49%).

Synthèse du dinéryle 25

Alkylation du sulfure 11 par le bromure de néryle. Nous avons employé la méthode décrite pour 8 avec du bromure de néryle⁷ Pour 2.1 g de sulfure 11, nous isolons 1.9 g de sulfure de phényle et de dinéryle 18 (rendement 58%) et 0.25 g de sulfure de départ 11. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.54$ ppm (2 Me); $\delta = 1.64$ ppm (4 Me); $\delta = 1.67$ à 2.00 ppm (8H, CH₂); $\delta = 2.00$ à 2.40 ppm (2H, CH₂-C-S); $\delta = 3.46$ à 3.96 ppm (CH-S); $\delta = 4.81$ à 5.03 ppm (H vinyl); $\delta = 7.01$ à 7.51 ppm (H arom.). MS: M⁺ = 382 (introduction source froide).

Obtention du dinéryle 25. La méthode utilisée est celle décrite pour 14. Pour 1.16 g de sulfure 18, nous obtenons 0.61 g de dinéryle 25 et 0.10 g de produits secondaires. RMN (CDCl₃): $\delta = 1.59$ ppm (2 Me); $\delta = 1.65$ ppm (4 Me); $\delta = 1.90$ à 2.10 ppm (CH₂); $\delta = 5.08$ (H vinyl). MS: M⁺ = 274. (Tr: C, 87.4; H, 12.7. Calc. C₂₀H₃₄: C, 87.51; H, 12.49%).

Synthèse de sulfure de phényle et de [1-³H] farnésyle 27. En opérant de la façon décrite pour l'alkylation de ce même sulfure, dissoudre 3.10 g de ce sulfure dans 50 ml THF anhydre, ajouter 1.2 g de DABCO, puis à -18°, 5 ml de solution de n-BuLi en solution dans l'hexane (2.07 mmol/ml). Après 30 mn, ajouter une solution d'eau tritiée 0.2 ml (1 curie) diluée dans du THF anhydre. Après extraction et chromatographie sur silice, on isole le sulfure de phényle et de farnésyle 27 (2.89 g) qu'on utilise de suite pour la synthèse du squalène. En effet, ce sulfure marqué se décompose sous l'effet de sa radioactivité. Le squalène obtenu est purifié par chromatographie et par inclusion dans le clathrate avec la thiourée.

RÉFÉRENCES

- ¹ J. F. Biellmann et J. B. Ducep, *Tetrahedron Letters* 3707 (1969)
- ² R. Heintz, P. C. Schaefer et P. Benveniste, *Chem. Comm.* 946 (1970)
- ³ J. F. Biellmann et J. B. Ducep, *Tetrahedron Letters* 5629 (1968); D. Seebach, *Synthesis* 1, 17 (1969; *Angew. Chem.* 17, 690 (1969))
- ⁴ H. L. Goering et W. I. Kimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1748 (1965)
- ⁵ R. B. Bates, D. M. Gale et B. J. Gruner, *J. Org. Chem.* 28, 1086 (1963)
- ⁶ V. R. Sandel, S. V. McKinley et H. H. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 495 (1968)
- ⁷ J. M. Osbond, *J. Chem. Soc.* 5270 (1961)
- ⁸ G. W. Kenner et J. Mather, *J. Chem. Soc.* 3524 (1956); J. A. Miller et H. C. S. Wood, *Ibid.* (C) 1837 (1968)
- ⁹ E. H. Axelrod, G. M. Milne et E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2139 (1970)
- ¹⁰ C. D. Hurd et H. Greengard, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 3356 (1930)
- ¹¹ J. Van Schooten, J. Knotnerus, H. Boer et P. H. Duinker, *Rec. Trav. Chim.* 77, 935 (1958)
- ¹² R. A. Benseker, R. E. Robinson, D. M. Sauve et O. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3230 (1955)
- ¹³ K. B. Sharpless, R. P. Hanzlik et E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 209 (1968); E. J. Corey et M. F. Semmelhack, *Ibid.* 89, 2755 (1967); E. J. Corey, M. F. Semmelhack et L. S. Hegedus, *Ibid.* 90, 2416 (1968); J. E. Baldwin, R. E. Hackler et D. P. Kelly, *Ibid.* 90, 4758 (1968); W. Kirmse et M. Kapps, *Chem. Ber.* 101, 1004 (1968); R. B. Bates et D. Feld, *Tetrahedron Letters* 417 (1968); G. M. Blackburn, W. D. Ollis, J. D. Packett, C. Smith et I. O. Sutherland, *Chem. Comm.* 186 (1968)
- ¹⁴ E. J. Corey et K. Achiwa, *Tetrahedron Letters* 3257 (1969)
- ¹⁵ H. Gilman et A. H. Haubein, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1515 (1944)