

## ORGANOLITHIENS VINyliques À FONCTION CARBONYLÉE MASQUÉE ÉQUIVALENTS SYNTHÉTIQUES D'ANIONS EN ω DU MÉTHYL-3 SORBALDÉHYDE

LUCETTE DUHAMEL\*, PIERRE DUHAMEL ET JEAN-PIERRE LECOUVÉ

Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen

U.A. 464 du C.N.R.S. et I.R.C.O.F.

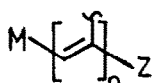
B.P. n° 67 76130 MONT SAINT AIGNAN, France

(Received in Belgium 6 August 1987)

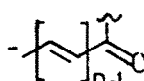
**Résumé** - Les organolithiens vinyliques fonctionnels **1** sont obtenus par échange brome lithium dans l'éther à -70°C. Par condensation avec les composés carbonylés, ils conduisent aux aldéhydes polyéniques conjugués, directement dans le cas des lithioéthers **1c** et **1d**, en deux étapes à partir des lithio-acétals **1a** et **1b**. Le déhydrocitrinal, le ψ-rétinal et le rétinal ont été obtenus respectivement à partir de l'acétone, la ψ-ionone et la β-ionone.

**Abstract** - Functionalized organovinylic compounds **1** are prepared by bromine-lithium exchange in ether at -70°C. Their condensation with aldehydes and ketones leads to polyenals, directly in the case of **1c** and **1d**, in two steps in the case of **1a** and **1b**. Dehydrocitrinal, ψ-retinal and retinal were respectively obtained from acetone, ψ-ionone and β-ionone.

Les organométalliques vinyliques à fonction carbonylée masquée ont fait l'objet de développements récents. Les termes suivants sont les équivalents synthétiques d'aldéhydes ou de cétones ω-métallés.



Organométallique  
vinylique

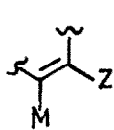


Equivalent  
synthétique

M : métal

Z : OR, NR<sub>2</sub>

Ils étaient jusqu'alors considérés comme insaisissables ("hitherto elusive compounds")<sup>1</sup> et les premiers exemples n'ont été décrits qu'en 1977<sup>2,3a,7a</sup>. Seuls des termes pour lesquels n = 1, et quelques termes conjugués avec n = 2 ont fait l'objet de publications :



n = 1

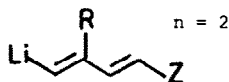
Z = OR, M = Li<sup>2-6</sup>

Z = OR, M = CuLi<sup>2</sup>

Z = NR<sub>2</sub>, M = Li<sup>3a,7</sup>

Z = OSiMe<sub>3</sub>, M = Li<sup>5b,c, 8-12</sup>

Z = OSiMe<sub>3</sub>, M = CuLi<sup>12b</sup>

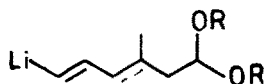


n = 2

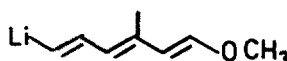
Z = OEt, R = H<sup>1,13</sup>

Z = OSiMe<sub>3</sub>, R = CH<sub>3</sub><sup>9b,14</sup>

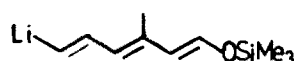
Nous avons étudié en particulier le lithio-1 triméthylsiloxy-2 éthylène<sup>5,8,9c</sup> et le lithio-1 méthyl-2 triméthylsiloxy-4 butadiène<sup>14</sup>. Nous décrivons dans ce mémoire les réactifs **1**.



**1a**: R = CH<sub>3</sub>, **1b**: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

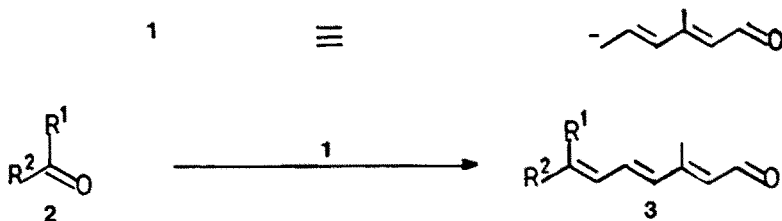


**1c**

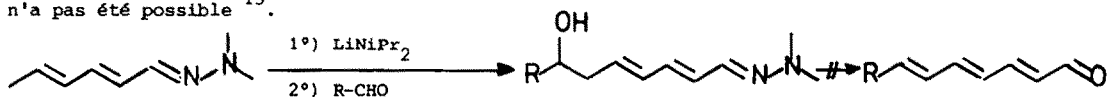


**1d**

Ces réactifs **1**, équivalents synthétiques du méthyl-3 sorbaldéhyde  $\omega$ -métallé, permettent la transformation **2**  $\longrightarrow$  **3**. Nous les avons utilisés, en particulier, dans des synthèses convergentes du rétinol.

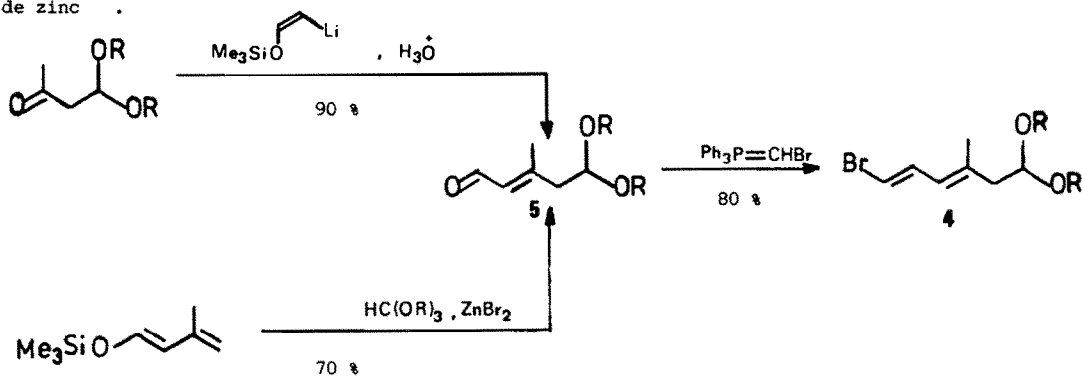


Signalons que l'anion ambident dérivé de l'hydrazone du sorbaldéhyde <sup>15</sup> a été condensé en  $\omega$  sur les aldéhydes, mais que la transformation de l'adduit intermédiaire en aldéhyde polyénique n'a pas été possible <sup>13</sup>.



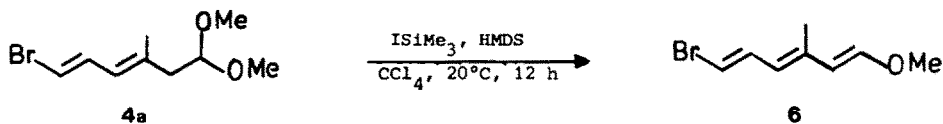
#### Précurseurs bromés **4**, **6**, **9**

Les bromoacétals **4** précurseurs des réactifs **1a** et **1b** ont été obtenus par action du bromométhylène phosphorane sur l'aldéhyde fonctionnel **5**, lui-même préparé selon deux voies : condensation du lithio-1 triméthylsiloxy-2 éthylène sur la diméthoxy-4,4 butanone-2, ou réaction d'orthoformiate avec le méthyl-3 triméthyl siloxy-1 butadiène, catalysée par le bromure de zinc <sup>16a</sup>.



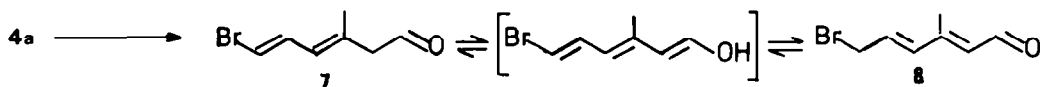
On note une différence dans la proportion des isomères de l'aldéhyde **5** : la stéréosélectivité est meilleure par la seconde voie ( $E/Z = 80/20$ ).

Pour l'obtention de l'éther bromé **6**, nous avons adapté la méthode de Miller et Mc Kean <sup>17</sup> qui ont préparé des éthers d'énols à partir des acétals simples correspondants, grâce à l'action conjuguée de l'iodotriméthylsilane et d'une base :

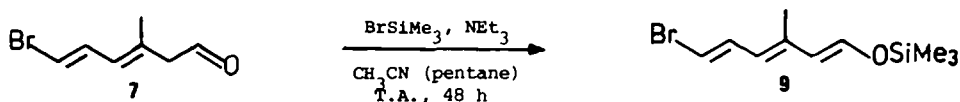


L'éther bromé **6** relativement fragile a été obtenu avec un rendement de 59 % après distillation sur carbonate de sodium.

L'hydrolyse de l'acétal bromé **4a**, dans des conditions douces <sup>16b</sup>, conduit à l'aldéhyde bromé **7**. Dans des conditions plus dures, nous avons isolé un mélange équimoléculaire d'aldéhydes non conjugué **7** et conjugué **8**.



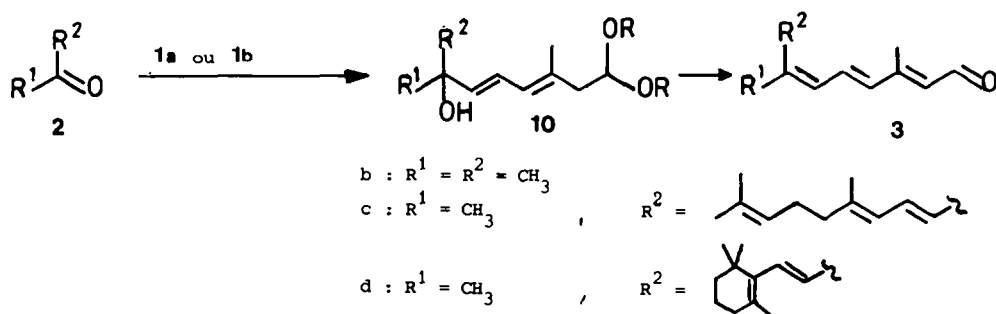
L'aldéhyde  $\omega$ -bromé **7** a été transformé en énoxyasilane  $\omega$ -bromé **9** par la méthode utilisée pour le bromo-1 méthyl-2 triméthylsiloxy-4 butadiène <sup>14</sup>. Le rendement est de 47 % après distillation.



#### Echange halogène métal et condensations

L'échange halogène-métal sur les bromures vinyliques fonctionnels **4**, **6**, **9** a été effectué par le tertiobutyllithium dans l'éther à  $-70^\circ\text{C}$ <sup>18</sup>. Les condensations ont été réalisées dans ce même solvant vers  $-30^\circ\text{C}$ . Dans le THF, l'échange est plus rapide, mais les produits de condensation sont parfois moins purs.


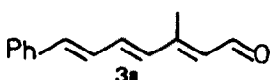

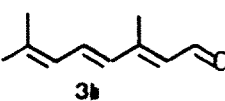
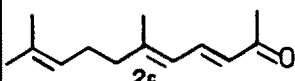
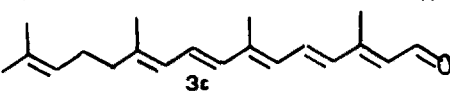
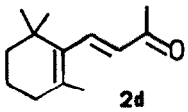
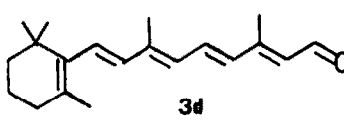
A partir des lithioacétals **1a** et **1b**, la condensation suivie d'une hydrolyse à froid conduit aux hydroxyacétals **10**, qui par action d'une solution aqueuse de bromure d'hydrogène dans l'acétone à reflux <sup>16b</sup> sont transformés directement en aldéhydes polyéniques **3** (tableau). La RMN <sup>1</sup>H indique pour ces termes, la présence prédominante de l'isomère 2E ( 2E/2Z : 80/20 à 70/30, voir partie expérimentale ).



Le déhydrocitrinal **3b**, le  $\psi$ -rétinal **3c** et le rétinol **3d** ont été ainsi obtenus à partir de l'acétone, la  $\psi$ -ionone **2c** et la  $\beta$ -ionone **2d**.

Les éthers  $\omega$ -lithiés **1c** et **1d** présentent l'avantage de mener à l'aldéhyde attendu en une seule étape, l'adduit intermédiaire étant transformé dans le milieu réactionnel, sans être isolé.

Tableau : Condensation des réactifs 1 avec les composés carbonylés 2

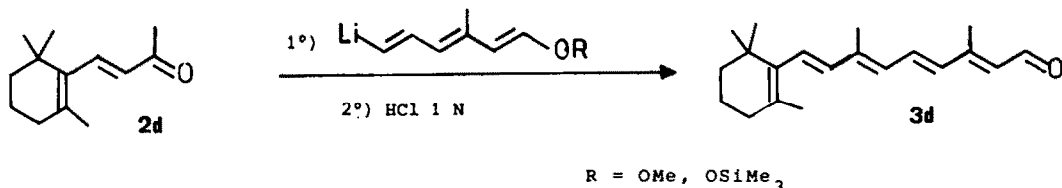
Produits de départ		Produit final	Rdts % a		
			2→10	10→3	2→3
	1c				60 <sup>b,c,d</sup>
	1a 1b		87	70	60 50 <sup>c</sup>
	1a		88	70	61
	1a 1b 1c 1d		76 72	73 72	55 53 60 <sup>b</sup> 62 <sup>b</sup>

a : Rdt après chromatographie sur silice.

b : Rdt par rapport au composé 2 ayant réagi.

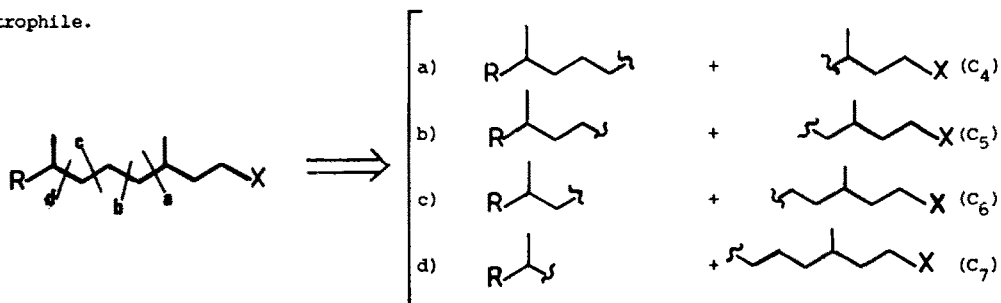
c : L'adduit intermédiaire 10 n'a pas été purifié avant transformation en 3.

d : Rdt déterminé par RMN <sup>1</sup>H, sur le produit brut.



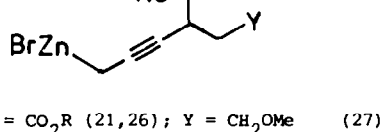
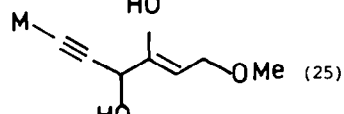
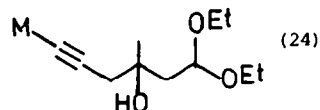
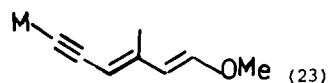
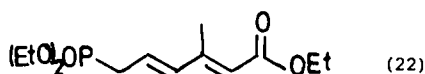
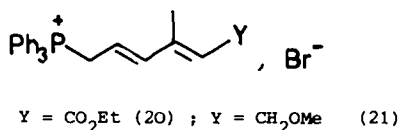
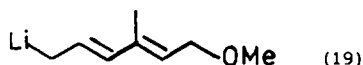
### Discussion

Pour construire le squelette d'un terpène fonctionnalisé par X, on peut envisager formellement les soudures de liaisons carbone-carbone selon a, b, c ou d, les sites réactifs des fragments contenant R ou X, intervenant au moment de la synthèse étant soit nucléophile, soit électrophile.



Ainsi, la condensation des réactifs 1 (C<sub>7</sub> nucléophile) avec la β-ionone (C<sub>13</sub> électrophile) représente une synthèse du rétinol selon d; la condensation du lithio-1 méthyl-2 triméthyl-siloxy-4 butadiène (C<sub>5</sub> nucléophile) avec le β-ionylidène acétaldéhyde (C<sub>15</sub> électrophile) constitue une synthèse selon b <sup>14</sup>.

Différents réactifs à 7 atomes de carbone ont déjà été utilisés pour accéder au squelette de la vitamine A (synthèse selon d). Nous nous limiterons à ceux qui possèdent un caractère nucléophile :



Tous ont été condensés sur la β-ionone. A notre connaissance, seuls les réactifs **1c** et **1d** permettent d'obtenir en une seule étape le rétinol.

Nous pensons que les réactifs que nous avons décrits seront utiles pour la synthèse de nombreux terpénoïdes. Par ailleurs, de légères modifications de structure permettraient d'accéder à des rétinoïdes modifiés qui font l'objet de développements récents <sup>28</sup>.

### Partie expérimentale

#### Indications générales -

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer Infracord 277. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été effectués sur un appareil Perkin-Elmer R 12. Les spectres de RMN <sup>13</sup>C ont été réalisés avec un appareil Varian CFT 20. Les chromatographies liquides haute pression ont été réalisées sur un appareil Shimadzu, équipé d'une colonne Hibar Licrosorb S160 (5μm); débit 1.5 ml (hexane/éther : 90/10).

Les produits de condensation sont étudiés en chromatographie couche mince. Ils sont révélés par UV (254 ou 365 nm) ou par le réactif de Carr Price (solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme).

#### BROMOACETALS **4a** ET **4b**

##### Diméthoxy-5,5 méthyl-3 pentène-2 al **5a**

a) Au lithio-2 triméthylsiloxy-1 éthylène <sup>9c</sup>, préparé à partir de 5 g de bromo-1 triméthylsiloxy-2 éthylène (25,62 mmol), on ajoute 3 g de diméthoxy-1,1 oxo-3 butane (23 mmol soit 0,9 équ.), en solution dans 5 ml d'éther, en 8 mn, à -70°C. Le montage est porté à -30°C pendant 90 mn; la solution est alors orangée. On porte à -60°C, pour ajouter 92 ml d'HCl 1N, rapidement; la température atteint -10°C lors de l'addition. Le montage est laissé sous forte agitation à +10°C pendant 30 mn. Puis on extrait la phase aqueuse par 15 fois 20 ml d'éther, et la phase étherée est lavée à l'eau (4 fois 5 ml), jusqu'à pH 6-7. On sèche sur tamis moléculaires 3Å à +8°C pendant 12 h. Après évaporation des solvants, on obtient 3,33 g de diméthoxy 5,5 méthyl-3 pentène-2 al, soit un rendement de 91 %. Ce produit se dégrade beaucoup lorsqu'on essaie de le distiller; il se colore rapidement en rouge à température ambiante. On peut l'utiliser brut ou le purifier avant utilisation, par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 90/10, Rdt : 62 %, Z/E : 50/50).

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2900, 1680, 1640, 1190, 1220, 1080.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : E/Z : 50/50

isomère Z : 2,0 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 2,85 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 3,3 (s, 6H);  
4,55 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 5,8 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 9,9 (d, 1H, J = 7,3 Hz).  
isomère E : 2,2 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 2,45 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 3,32 (s, 6H);  
4,47 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 5,8 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 10,0 (d, 1H, J = 7,3 Hz).

b) Préparation selon <sup>16a</sup> : A 5,55 g d'orthoformiate de méthyle (52 mmol) et 0,1 g de chlorure de zinc en solution dans 12,5 ml d'acétonitrile, on ajoute sous agitation 5,85 g de méthyl-3 triméthylsiloxy-1 butadiène (37,4 mmol) en solution dans 5 ml d'acétonitrile en 5 mn. on porte ensuite à reflux (76°C) pendant 45 mn, puis on évapore les produits volatiles sous 50 mmHg. On reprend au pentane par trois fois 20 ml puis on lave avec une solution saturée de carbonate de sodium. On sèche sur MgSO<sub>4</sub>. Le produit brut (4,1 g) soit un rendement de 70 %, présente les isomères Z/E : 20/80.

Diéthoxy-5,5 méthyl 3 pentène-2 al 5b <sup>16a</sup>

Un mode opératoire identique au précédent est utilisé. A partir de 11,7 g de méthyl-3 triméthylsiloxy-1 butadiène, on obtient 9 g de diéthoxy-5,5 méthyl-3 pentène-2 al, soit en rendement de 65 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 2 isomères : E/Z : 80/20.

1,15 (t, 6 H); 1,95 (s, 0,6 H); 2,2 (s, 2,4H); 2,45 (d, 1,6 H, J = 6 Hz); 2,75 (d, 0,4 H, J = 6 Hz); 3,2-3,7 (m, 4 H); 4,55 (t, 0,2 H, J = 6 Hz); 4,57 (t, 0,8 H, J = 6 Hz); 5,8 (d, 1 H, J = 8,2 Hz); 9,95 (d, 0,8 H, J = 8,2 Hz); 9,97 (d, 0,2 H, J = 8,2 Hz).

Bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 4a

La manipulation est réalisée sous argon. Dans un ballon tricol de 500 ml, muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, on introduit 12,24 g de bromure de bromométhyltriphenylphosphonium <sup>29</sup> (32,6 mmol) en suspension dans 160 ml de THF anhydre puis on porte à -70°C et on additionne en 10 mn, par petites fractions, 3,15 g de tBuOK (32,8 mmol). On laisse 1 h 30 sous agitation à -70°C. La suspension qui était blanche devient orangée; on ajoute 3,3 g de diméthoxy-5,5 méthyl-3 pentène-2 al **5** (20,9 mmol soit 0,75 éq.) en solution dans 17 ml de THF à -70°C en 10 mn. Puis le montage est porté à 0°C pendant 1 h et à température ambiante pendant 90 mn. On ajoute rapidement 85 ml d'eau et on agite très fortement pendant 10 mn. La solution est reprise à l'éther (100 ml) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (6 fois 40 ml); on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, on obtient une huile épaisse, à laquelle on ajoute du sable (environ 10 g), puis on filtre sur silice, en éluant avec du pentane. On obtient 4,13 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 soit un rendement de 84 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2940, 1650, 1580, 1450, 1360, 1300, 1120, 1070.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 3 E, 5 E/3 Z, 5 E : 85/15

1,8 (s, 3 H); 2,25 (d, 0,4 H, J = 5,3 Hz); 2,35 (d, 1,6 H, J = 5,3 Hz); 3,25 (s, 6 H); 4,38 (t, 0,2 H, J = 5,3 Hz); 4,45 (t, 0,8 H, J = 5,3 Hz); 5,6-7,1 (m, 3 H).

Par distillation (Eb<sub>0,17</sub> : 90°C), nous observons une décomposition partielle (Rdt après distillation : 58 %).

Bromo-6 méthyl-3 diéthoxy-1,1 hexadiène-3,5 4b

Dans les mêmes conditions, à partir de diéthoxy-5,5 méthyl-3 pentène-2 al **5b** (4,67 g; 25,1 mmol), nous avons obtenu 5,1 g d'acétal éthylique ω-bromé **4b**, soit un rendement de 77,5 % après filtration sur silice. Par distillation (Eb<sub>0,13</sub> : 103°C), on observe également une décomposition.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2980, 2900, 1640, 1580, 1450, 1370, 1345, 1300, 1120, 1060.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 3 E, 5 E/3 Z, 5 Z : 60/40

1,1 (t, 6 H); 1,75 (s, 3 H); 2,2 (d, 0,8 H, J = 5,3 Hz); 2,32 (d, 1,2 H, J = 5,3 Hz); 3,2-3,75 (m, 4 H); 4,45 (t, 0,4 H, J = 5,3 Hz); 4,5 (t, 0,6 H, J = 5,3 Hz); 5,5-7,1 (m, 3 H).

**BROMO ETHERS 6 ET 9**

Bromo-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5 6

La manipulation est réalisée sous argon. Dans un ballon de 25 ml on place 1,7 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 (4,97 mmol) en solution dans 10 ml de CCl<sub>4</sub>, puis on porte à -10°C pour ajouter 1,31 ml d'hexaméthylidisilazane, puis 0,81 ml d'iodotriméthylsilane; on laisse sous agitation pendant 2 h à 0°C, puis on porte à température ambiante pendant 12 h. L'évolution de la réaction est suivie en CCM. Il reste toujours des traces d'acétal de départ; la solution est reprise par 50 ml de pentane, filtrée, lavée au pentane. On lave ensuite par 4 fois 3 ml de solution saturée de carbonate de sodium. La solution qui était brune devient jaune dorée. On sèche sur carbonate de sodium pendant 2 h à + 8°C, puis on filtre rapidement; on évapore le solvant sous 15 mmHg et agitation magnétique en présence de carbonate de sodium; lorsqu'il ne reste que 1 ou 2 ml de solution, on place celle-ci, à la seringue et sous argon, dans un claisen précédemment purgé à l'argon, et dans lequel on a placé du carbonate de sodium ainsi que dans les ballons récepteurs. On obtient (Eb<sub>0,17</sub> : 80°C) 0,597 g de bromo-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5, soit un rendement de 59,1 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2960, 1635, 1550, 1250.

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) : deux isomères : 50/50

1,65 (s, 1,5 H); 1,75 (s, 1,5 H); 3,3 (s, 1,5 H); 3,33 (s, 1,5 H); 5,4-7,3 (m, 5 H).

Bromo-6 méthyl-3-hexadiène-3,5 al 7

On introduit, sous atmosphère d'argon, 1,25 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 **4a** (5,31 mmol) en solution dans 48 ml d'acétone. On ajoute 0,7 ml d'eau, puis 0,1 g de ionol. On chauffe au reflux pendant 1 mn, puis on ajoute 0,6 ml d'une solution de 5 ml d'acétone et de 0,1 ml d'acide bromhydrique aqueux à 48 % et on laisse 40 mn au reflux; la solution

devient brune. On suit l'hydrolyse en CCM. On refroidit rapidement en versant dans 150 ml d'eau froide, ajoute immédiatement 50 ml de pentane, puis 1 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et agite vigoureusement pendant 15 mn. On extrait par 5 fois 20 ml de pentane, puis lave la phase organique par 2 fois 3 ml d'eau, jusqu'à neutralité. Les phases organiques réunies sont séchées sur carbonate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 0,85 g d'un produit brut contenant 0,75 g de bromo-6 méthyl-3 hexadiène-3,5 al, et 0,1 g de ionol, soit un rendement de 75 %. On sépare par chromatographie éclair sur silice (éther de pétrole/éther : 98/2).

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2920, 1720, 1300.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : 2 isomères : 35/65

1,75 (d, 1,95 H,  $J < 1$  Hz); 1,85 (d, 1,05 H,  $J < 1$  Hz); 3,1 (d, 1,3 H,  $J = 6,66$  Hz);

3,2 (d, 0,7 H,  $J = 6,66$  Hz); 5,65-7,6 (m, 3 H); 9,65 (m, 1 H).

Avec un reflux d'une heure, en milieu plus acide (30 ml d'acétone et 1,2 ml de solution aqueuse d'acide bromhydrique), nous avons obtenu un mélange équimoléculaire de bromo-6 méthyl-3 hexadiène-3,5 al **7** et de bromo-6 méthyl-3 hexadiène-2,4 al **8**

Bromo-6 méthyl-3 hexadiène-2,4 al : 2 isomères : 42/58

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : 2,05 (s, 1,26 H); 2,25 (d, 1,74 H,  $J < 1$  Hz); 4,1 (m, 2 H); 5,7-7,0 (m, 3 H);

10,0 (d, 0,58 H,  $J = 7,3$  Hz); 10,05 (d, 0,42 H,  $J = 7,3$  Hz).

A partir du bromo-6 méthyl-3 diéthoxy-1,1 hexadiène-3,5 **4b**, nous avons obtenu le bromo-6 méthyl-3 hexadiène-3,5 al **7** avec un rendement de 58 %.

Bromo-6 méthyl-3 triméthylsiloxy-1 hexatriène-1,3,5 9

On introduit, sous atmosphère d'argon, 0,95 g de bromo-6 méthyl-3 hexadiène-3,5 al **7** (5 mmol) en solution dans 25 ml d'acétonitrile et 25 ml de pentane. On ajoute 1 g de triéthylamine (10 mmol). On refroidit à 0°C puis on ajoute, goutte à goutte, 1,53 g de bromotriméthylsilane (10 mmol). On laisse revenir à une température voisine de 20°C. La réaction est complète après 48 h. La phase acétonitrile est extraite par 4 fois 15 ml de pentane en opérant sous atmosphère d'argon. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient 0,53 g de bromo-6 méthyl-3 triméthylsiloxy-1 hexatriène-1,3,5 ( $\text{Eh}_{0,45}$  : 92-95°C). Le rendement est de 47 %.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960, 1630, 1250, 1165, 850.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : 3 isomères : 21/26/33

0,22 (s, 9 H); 1,75 (s, 1,6 H); 1,85 (s, 0,8 H); 2,0 (s, 0,6 H); 5,4-7,25 (m, 5 H).

LITHIO ACETALS **1a** ET **1b** ET CONDENSATIONSLithio-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 1a

On introduit sous atmosphère d'argon 0,56 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 **4a** (2,38 mmol) en solution dans 10 ml d'éther anhydre. On refroidit à -70°C, puis on ajoute en 5 mn, 2,4 ml de tertiobutylolithium 1,8 N dans le pentane, dosé selon <sup>30</sup>, soit 1,8 éq., en maintenant la température inférieure à -65°C. On maintient pendant 70 mn à -70°C puis on ajoute l'électrophile.

On prépare de même le lithio-6 méthyl-3 hexadiène-3,5 **1b**.

Hydroxyacétal **10d** (R =  $\text{CH}_3$ ) par condensation de **1a** avec la  $\beta$ -ionone **2d**

Sur le lithio-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 **1a** préparé à partir de 0,5 g d'acétal  $\omega$ -bromé correspondant, on ajoute 0,33 g de  $\beta$ -ionone **2d** (0,72 éq.) en solution dans 4 ml d'éther. On laisse la température remonter à 0°C en 15 mn, puis on maintient à cette température pendant 75 mn. On ajoute alors 3 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Après 20 mn d'agitation à 0°C, la phase aqueuse est extraite à l'éther et la phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur carbonate de sodium. Après filtration et évaporation des solvants, on obtient 0,8 g de produit brut qui est purifié par chromatographie éclair sur silice (éther de pétrole/éther : 85/15). On obtient ainsi 0,45 g de (triméthyl-2,6,6 cyclohexène-1 yl)-9 diméthoxy-1,1 diméthyl 3,7 hydroxy-7 nonatriène-3,5,8, soit un rendement de 75,6 %.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3460, 2940, 1650, 1450, 1360, 1120, 1070, 970.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ) : 1,0 (s, 6 H); 1,45 (s, 3 H); 1,45-2,10 (m, 6 H); 1,65 (s, 3 H); 1,75 (s, 3 H);

2,3 (d, 2 H,  $J = 6$  Hz); 2,35 (s, 1 H mobile); 3,2 (s, 6 H); 4,4 (t, 1 H,  $J = 6$  Hz);

5,3-6,8 (m, 5 H).

Rétinal 3d par hydrolyse de 10d (R = CH<sub>3</sub>)

On introduit 0,9 g d'hydroxyacétal diméthylrique précédent (2,6 mmol), 65 ml d'acétone, 0,5 ml d'eau et 0,02 g de ionol. On chauffe au reflux (54°C) pendant 5 mn, puis on ajoute 0,4 ml d'une solution de 5 ml d'acétone et de 0,1 ml d'acide bromhydrique aqueux à 48 %. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éther de pétrole/éther : 98/2). On obtient ainsi 0,534 g de rétinol. Rdt : 73 %.

L'analyse CLHP indique les mêmes isomères que pour la synthèse à partir du β-ionylidène acétaldéhyde 14.  
IR et RMN <sup>1</sup>H (cf. 9c).

Hydroxyacétal 10d (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) par condensation de 1b avec la β-ionone 2d

On opère comme dans l'exemple précédent à partir de 0,56 g de bromo-6 méthyl-3 diéthoxy-1,1 hexadiène-3,5 4b (2,12 mmol) et 0,33 g de β-ionone 2d (1,716 mmol soit 0,8 équ.). On obtient après chromatographie éclair 0,47 g de (triméthyl-2,6,6 cyclohexène-1 yl)-9 diéthoxy-1,1 diméthyl-3,7 hydroxy-7 nonatriène-3,5,8. Le rendement est de 73 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 3460, 2940, 1650, 1450, 1370, 1120, 1060.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 1,0 (s, 6 H); 1,15 (t, 6 H); 1,45 (s, 3 H); 1,65-2,1 (m, 6 H); 1,65 (s, 3 H); 1,75 (s, 3 H); 2,3 (d, 2 H, J = 4,66 Hz); 3,2-3,8 (m, 4 H); 4,5 (t, 1 H, J = 4,66 Hz); 5,3-6,8 (m, 5 H).

Rétinal 3d par hydrolyse de 10d (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Dans des conditions identiques aux précédentes, à partir de 0,46 g d'hydroxyacétal diéthylrique 10d (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), on obtient après chromatographie éclair 0,25 g de rétinol soit un rendement de 72 %.

IR et RMN <sup>1</sup>H (cf. 9c); mêmes isomères en CLHP.

Hydroxyacétal 10b (R = CH<sub>3</sub>) par condensation de 1a avec l'acétone

A partir de 0,56 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 (2,38 mmol) 4a et d'un excès d'acétone (0,4 g soit 4 équ.), nous avons obtenu après chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 70/30) 0,44 g d'hydroxyacétal diméthylrique (ou diméthoxy-1,1 diméthyl-3,7 hydroxy-7 octadiène-3,5), soit un rendement de 87 % par rapport au bromoacétal 4a.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 3440, 2940, 1645, 1450, 1360, 1120.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 1,3-1,9 (m, 9 H); 2,3 (d, 2 H, J = 5,3 Hz); 2,25 (s, 6 H); 4,4 (t, 1 H, J = 5,3 Hz); 5,2-7,1 (m, 3 H).

Déhydrocitrinal 3b par hydrolyse de 10b (R = CH<sub>3</sub>)

Après hydrolyse de l'hydroxyacétal précédent et purification par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 96/4), on obtient 0,215 g de déhydrocitrinal 3b.

Rdt pour l'hydrolyse : 60 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2920, 1660, 1640, 1600, 1110.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 2 Z/2 E : 30/70

1,85 (s, 6 H); 2,1 (s, 0,9 H); 2,25 (s, 2,1 H); 5,6-7,2 (m, 4 H); 10,1 (d, 0,7 H, J = 8 Hz); 10,17 (d, 0,3 H, J = 8 Hz).

Hydroxyacétal 10b (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) par condensation de 1b avec l'acétone

A partir de 0,43 g de bromo-6 diéthoxy-1,1 méthyl-3 hexadiène-3,5 4b (1,63 mmol) et d'un excès d'acétone (0,4 g soit 4 équ.), nous avons obtenu 0,4 g (produit brut) de diéthoxy-1,1 diméthyl-3,7 hydroxy-7 octadiène-3,5.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 3440, 2960, 1710, 1650, 1370, 1120, 1060.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 1,1-1,9 (m, 15 H); 2,3 (d, 2 H, J = 5,3 Hz); 3,5 (m, 4 H); 4,5 (t, 1 H, J = 5,3 Hz); 5,2-6,8 (m, 3 H).

Déhydrocitrinal 3b par hydrolyse de 10b (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Après hydrolyse de l'acétal brut comme précédemment et purification par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 96/4), on obtient 0,121 g de déhydrocitrinal soit un rendement de 49,6 % par rapport au bromo-6 diéthoxy-1,1 méthyl-3 hexadiène-3,5 4b.

Hydroxyacétal 10c (R = CH<sub>3</sub>) par condensation de 1a avec la pseudo-ionone 2c

A partir de 0,56 g de bromo-6 méthyl-3 diméthoxy-1,1 hexadiène-3,5 4a (2,38 mmol) et de 0,37 g de pseudo-ionone 2c (1,90 mmol, soit 0,8 équ.), nous obtenons après chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 80/20), 0,6 g de diméthoxy-1,1 tétraméthyl-3,7,11,15 hydroxy-7 hexadecapentaène-3,5,8,10,14, soit un rendement de 88 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 3430, 2930, 1650, 1450, 1380, 1120, 1070.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 1,5-2,5 (m, 22 H); 3,2 (s, 6 H); 4,35 (t, 1 H, J = 5,3 Hz); 4,8-7,1 (m, 7 H).



Pseudo-rétinal 3c par hydrolyse de 10C (R = CH<sub>3</sub>)

L'hydroxyacétal est hydrolysé comme précédemment, et nous obtenons après chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 96/4) 0,33 g de pseudo-rétinal **3c** soit un rendement pour l'hydrolyse de 70 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2920, 1660, 1565, 1110, 960.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) : 1,5-2,3 (m, 19 H); 5,1 (s, 1 H); 5,6-7,3 (m, 8 H); 10,1 (d, 0,6 H, J = 8 Hz); 10,2 (d, 0,4 H, J = 8 Hz).

CLHP : 5 isomères.

LITHIOETHERS 1c ET 1d ET CONDENSATIONSLithio-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5 1c

On introduit sous atmosphère d'argon 0,257 g de bromo-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène -1,3,5 **6** (1,26 mmol) en solution dans 10 ml d'éther. On refroidit à -70°C; on ajoute alors en 7 mn 1,2 ml de tertiobutyllithium 1,8 N dans le pentane, dosé selon <sup>30</sup> (2,1 mmol soit 1,7 équ.) en maintenant la température inférieure à -68°C. La solution se colore légèrement de jaune pâle à marron clair. On agite pendant 90 mn à -70°C et on ajoute ensuite l'électrophile.

Rétinal 3d par condensation de 1c avec la β-ionone 2d

Au lithio-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5 **1c** préparé à partir de 0,257 g de bromo-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5 **6** (1,26 mmol), on ajoute 0,23 g de β-ionone (1,196 mmol soit 0,95 équ.) en solution dans 3 ml d'éther. On agite pendant 90 mn à -30°C; on ajoute 4,5 ml d'HCl 1 N à -60°C puis on agite vigoureusement pendant 1 h à 10°C. Après décantation, extraction à l'éther et évaporation du solvant, on obtient 0,44 g d'un produit brut qui est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole/éther : 98/2). On isole 0,018 g de β-ionone et 0,187 g de rétinol **2d** (55,2 %). Le rendement en rétinol par rapport à la β-ionone ayant réagi est donc de 60 %.

IR (film, cm<sup>-1</sup>) : 2930, 1665, 1580.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,02 (s, 6 H); 1,5 (m, 6 H); 1,7 (s, 3 H); 2,0 (s, 3 H); 2,3 (s, 3 H); 5,8-7,5 (m, 6 H); 10,12 (d, 0,8 H, J = 8 Hz); 10,18 (d, 0,2 H, J = 8 Hz).

CLHP : 3 isomères prédominants : 13 cis, 9 cis, tout trans.

Méthyl-3 phényl-7 heptatriène-2,4,6 al 3a par condensation de 1c avec le benzaldéhyde

A partir de 0,26 g de bromo-6 méthyl-3 méthoxy-1 hexatriène-1,3,5 **6** (1,28 mmol) dans 6,5 ml d'éther, de 1,69 équ. de tertiobutyllithium et de 0,138 g de benzaldéhyde (1,28 mmol) (condensation : 60 mn à -30°C), on obtient 0,3 g de produit. L'analyse RMN <sup>1</sup>H permet d'identifier l'aldéhyde attendu : 65 %, 2 isomères : 2 E/2 Z : 80/20, accompagné de 35 % de benzaldéhyde. IR et RMN <sup>1</sup>H (cf 14).

Lithio-6 méthyl-3 triméthylsiloxy-1 hexatriène-1,3,5 1d

On introduit sous atmosphère d'argon 0,44 g de bromo-6 méthyl-3 triméthylsiloxy-1 hexatriène-1,3,5 **9** (1,9 mmol) en solution dans 12 ml d'éther anhydre. On refroidit à -70°C puis on ajoute en 7 mn 1,7 ml de tertiobutyllithium 1,7 N dans le pentane, dosé selon <sup>30</sup> (2,85 mmol soit 1,5 équ.). On laisse pendant 70 mn à -70°C et on ajoute l'électrophile.

Rétinal 3d par condensation de 1d avec la β-ionone 2d

A l'organolithien précédent, on ajoute à -70°C 0,33 g de β-ionone **2d** (1,71 mmol soit 0,9 équ.) en solution dans 4 ml d'éther. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 40 mn entre -20 et -30°C. On refroidit à -60°C, puis on ajoute rapidement 5,7 ml d'HCl 1 N. Le mélange réactionnel est maintenu dans un bain à 0°C pendant 5 mn puis à 20°C pendant 30 mn en agitant vigoureusement. Le mélange réactionnel (jaune doré) est repris à l'éther. Après décantation la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité puis séchées sur carbonate de sodium. Après filtration et évaporation, on obtient 0,58 g de produit brut qui est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole/pétrole : 98,5/1,5). On isole 0,21 g de β-ionone et 0,112 g de rétinol. Le taux de transformation de la β-ionone est de 37 %. Le rendement est de 23 % par rapport au bromo-6 méthyl-3 triméthylsiloxy-1 hexatriène-1,3,5, et il est de 62 % par rapport à la β-ionone ayant réagi. Par CLHP, on observe la même répartition des isomères qu'à partir de **1c**. Cette condensation n'a pas été optimisée.

Remerciements - Nous remercions la Direction des Recherches et de Développement de RHONE POULENC S.A. pour l'attribution d'une bourse de thèse à l'un d'entre nous (Jean Pierre Lecouvé), la fourniture de matières premières et d'intermédiaires de synthèse, ainsi que A.E.C., Société de Chimie Organique et Biologique pour l'analyse du rétinol par CLHP.

Références

- (1) R.H. Wollenberg, Tetrahedron Letters 1978, 717.
- (2) R.H. Wollenberg, K.F. Alhizati et R. Peries, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7365.
- (3) (a) J. Ficini, S. Falou, A.M. Touzin et J. D'Angelo, Tetrahedron Letters 1977, 3589.  
(b) J. Ficini, P. Kahn, S. Falou et A.M. Touzin, Tetrahedron Letters 1979, 67.
- (4) K.S. Lau et M. Schlosser, J. Org. Chem. 1978, 43, 1595.
- (5) (a) F. Tombret, D.E.A. Rouen 1978; (b) F. Tombret, thèse 3ème cycle Rouen 1981;  
(c) L. Duhamel, F. Tombret et Y. Mollier, J. Of Organomet. Chem. 1985, 280, 1.
- (6) P.G. Dougal et J.C. Rico, Tetrahedron Letters 1984, 25, 5977.
- (7) (a) L. Duhamel et J.M. Poirier, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 8356; (b) L. Duhamel et J.M. Poirier, J. Org. Chem. 1979, 44, 3585; (c) L. Duhamel, J.M. Poirier et N. Tedga, J. Chem. Research 1983, (S) 222, (M) 2101; (d) L. Duhamel, A. Messier et J. Chauvin, J. Chem. Research 1982, (S) 48, (M) 619; (e) G. Stork, C.S. Shines, C.N. Cheng et R.L. Polt, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 304.
- (8) L. Duhamel et F. Tombret, J. Org. Chem. 1981, 46, 3741.
- (9) (a) J.P. Lecouvé, D.E.A. Rouen 1982; (b) J.P. Lecouvé, thèse es Sciences Rouen 1986;  
(c) L. Duhamel, P. Duhamel et J.P. Lecouvé, J. Chem. Research 1986, (S) 34.
- (10) M.C. Pirrung et J.R. Hwu, Tetrahedron Letters 1983, 24, 565.
- (11) (a) I. Kuwajima et R. Takeda, Tetrahedron Letters 1981, 22, 2381.  
D.F. Wiemer, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 1746.
- (12) (a) L. Duhamel, G. Plé et B. Contreras, Org. Prep. Proc. Int. 1986, 18, 219;  
(b) G. Plé et B. Contreras, résultats inédits.
- (13) J.M. Williams et G.J. Mc. Garvey, Tetrahedron Letters 1985, 26, 4891.
- (14) L. Duhamel, P. Duhamel et J.P. Lecouvé, Tetrahedron, mémoire précédent.
- (15) E.J. Corey et D. Enders, Tetrahedron Letters 1976, 3.
- (16) (a) Brevet Rhône Poulenc (P. Chabardés), Fr. 2,391,181.  
(b) Brevet A.E.C., 78.24350, 22 août 1978, J.C. Brunie et P. Raymond.
- (17) R.D. Miller et D.R. Mc. Kean, Tetrahedron Letters 1982, 23, 323.
- (18) (a) R.G. Jones et H. Gilman, Organic Reactions, vol. 6, J. Wiley and Sons, 1960, p. 339-366; (b) B.J. Wakefield, The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press, 1974, p. 51-62. (c) H. Neumann et D. Seebach, Chem. Ber. 1978, 111, 2785.
- (19) F.B. Kipping et F. Wild, Chem. and Ind. 1939, 58, 802.
- (20) H. Pommer, W. Sarnecki, Ger.Pat., 1,050,763, 1959; C.A., 1961, 55, 5572.
- (21) H. Pommer, Angew. Chem. 1960, 72, 811.
- (22) W. Stiliz et H. Pommer, Ger.Pat., 1,09,671, 1961; C.A., 1962, 56, 8571.
- (23) (a) H.A.M. Jacobs, M.H. Berg, L. Brandsma et J.F. Arens, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1965, 84, 1113; (b) N.V. Organon, Brevet Pays Bas, 6,404,175, 1965; C.A., 1966, 64, 19693.
- (24) D.M. Burness et C.D. Robeson, U.S. patent., 2,676,994, 1954; C.A., 1956, 50, 408.
- (25) S.M. Makin, Russ. Chem. Rev. (Engl.) 1969, 38, 237.
- (26) H. Pommer, Ger.Pat., 950,551, 1956; C.A. 1959, 53, 436.
- (27) (a) Oroschnik, G. Karmas et A.D. Mebane, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3807;  
(b) O. Isler, U.S. Pat., 2,540,118, 1951; C.A., 1951, 45, 5724.
- (28) M.B. Sporn, A.B. Roberts et D.S. Goodman, The Retinoids, vol. 1, 1984, Academic Press, Inc.
- (29) J. Wolinsky et K. Erikson, J. Org. Chem. 1965, 30, 2208.
- (30) L. Duhamel et J.C. Plaquevent, J. Org. Chem. 1979, 44, 3404.