

0040-4020(94)E0094-A

L'Epoxy-pyronène : Synthone d'Accès aux Cyclocitral et aux Ionones et Précurseur de Nouveaux Composés Terpénoïdes

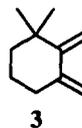
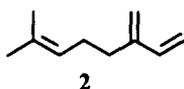
F. Marc, B. Soulet, D. Serramedan et B. Delmond*

Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (URA 35 CNRS)
 Institut du Pin
 Université Bordeaux I, 351, cours de la Libération
 33405 - Talence Cedex France

Abstract: The selective obtention of epoxy-pyrone from δ -pyrone has been realized using metachloroperbenzoic acid. The isomerization of this epoxydic compound with Lewis and protonic acids and on active alumina has been studied leading to cyclocitral. Ionones are obtained from epoxy-pyrone by homologation with various C_3 units, in the presence of paratoluenesulfonic acid in order to obtain β -cyclocitral *in situ*. New terpenic compounds with the cyclogeranyl skeleton were obtained from epoxy-pyrone by reduction followed by homologation.

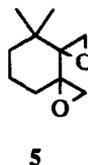
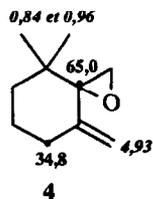
Les pyronènes sont des hydrocarbures diéniques mis en évidence en particulier lors de la pyrolyse en phase vapeur de l' α -pinène¹. L'un d'entre eux, le δ -pyronène 3 (1,1-diméthyl-2,3-diméthylène-cyclohexane) peut être obtenu plus spécifiquement par pyrolyse de dérivés de la cyclogéranoldiméthylamine^{2,3}.

Récemment, un accès aisé à cet isomère a été développé⁴, à partir du myrcène 2, matière première industriellement disponible à partir du β -pinène 1, l'un des constituants essentiels de l'essence de térébenthine.



En raison de cette disponibilité, la fonctionnalisation du δ -pyronène a été envisagée et en particulier son époxydation⁵.

Le δ -pyronène 3 en solution étherée, traité par un équivalent d'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) conduit avec un rendement de 85% au mono époxyde⁶ 4 (83%) et aux diépoxydes 5 (17%) aisément séparés par chromatographie en phase liquide sur colonne d'alumine neutre désactivée.



La structure de l'époxyde **4**, et en particulier la localisation du cycle époxydique, a pu être précisée à partir d'une analyse physicochimique au moyen de la RMN ^{13}C . Des expériences de corrélations hétéronucléaires⁷ de déplacements chimiques $\delta_{1\text{H}}-\delta_{13\text{C}}$ nous ont montré que:

- le carbone C-5 (34,8 ppm) est corrélé en ^3J avec les protons éthyléniques H-9 (4,93 ppm).
- le carbone quaternaire époxydique C-3 (65,0 ppm) est corrélé en ^3J avec les protons H-10/H-11 (0,84 et 0,96 ppm) du groupement gem-diméthyle.

Cet époxyde nous a servi de base pour accéder aux cyclocitral et aux ionones, mais également à de nouveaux composés terpénoïdes homologues à ceux-ci et dont leur squelette diffère par une localisation différente de la chaîne latérale fonctionnelle.

L'époxy-pyronène **4** a été soumis à des conditions d'isomérisation variées (acides de Lewis, acides protoniques et supports solides) (Tableau I). Nous observons une très bonne sélectivité lors de l'utilisation d'une part du bromure de magnésium (entrée 1) et d'autre part des acides sulfoniques (entrées 6 et 7) permettant d'accéder respectivement au γ -cyclocitral **6** et au β -cyclocitral **8**, composés utilisés dans l'élaboration de parfums et d'arômes^{8,9} et de rétinoïdes^{10,11}.

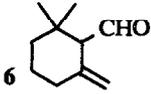
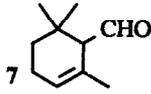
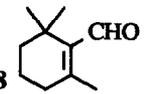
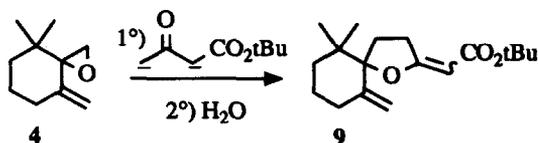
Entrée	Conditions d'isomérisation	Rdt (%)	CYCLOCITRALS (% relatifs)		
					
1	MgBr ₂ (benzène; reflux; 1h)	90	>95	-	-
2	ZnBr ₂ (benzène; reflux; 3/4h)	88	87	13	-
3	SnCl ₄ (éther; t.ord; 3h)	53	95	5	-
4	TiCl ₄ (éther; t.ord; 2h)	52	56	9	35
5	BF ₃ :Et ₂ O (éther; t.ord; 15 mn)	60	87	6	7
6	CH ₃ -C ₆ H ₄ SO ₃ H (benzène; reflux; 3h)	61	-	7	93
7	CF ₃ SO ₃ H (benzène; reflux; 3h)	95	-	9	91
8	Al ₂ O ₃ (éther; t.ord; 12h)	94	12	4	84

Tableau I

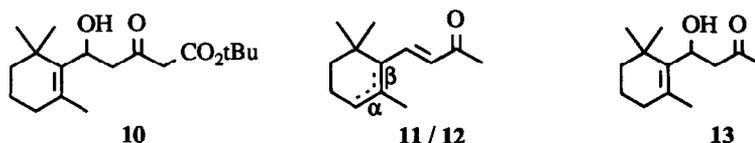
Nous avons également utilisé l'époxy-pyronène **4** comme intermédiaire lors de réactions d'homologation avec des unités en C₃ appropriées en vue d'accéder aux ionones.

L'action du dianion de l'acétoacétate de tertiobutyle sur l'époxy pyronène **4** nous a conduits avec un rendement de 80% au composé **9** possédant un motif alkylidène tétrahydrofurane. Cependant il ne nous a pas été possible de faire évoluer ce composé vers la formation d'ionones.



Cependant, ayant pu montrer que l'époxy pyronène **4** s'isomérisé en β -cyclocitral en présence d'acides sulfoniques, nous avons réalisé la transformation directe de l'époxy-pyronène en β -ionone par action de l'acide paratoluènesulfonique suivie de l'addition du dianion de l'acétoacétate de tertiobutyle.

Ainsi l'action sur l'époxy-pyronène **4**, en un seul pot, de l'acide paratoluènesulfonique puis du dianion de l'acétoacétate de tertiobutyle nous a conduits à l'obtention de l'hydroxy-céto ester **10** avec un rendement en produit isolé de 63%. Ce dernier traité ensuite par le système $\text{LiCl}/\text{DMSO}-\text{H}_2\text{O}$ ¹² subit une décarboxylation-deshydratation pour fournir les ionones **11** et **12** (β/α : 70/30) avec un rendement de 47% après purification.



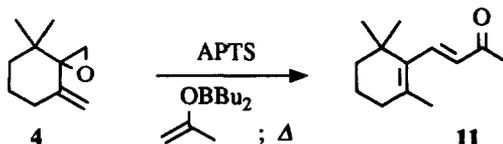
Il était donc possible de réaliser, en un seul pot, l'isomérisation de l'époxy-pyronène et la réaction d'alkylation du β -cyclocitral généré *in situ*. Cette approche a été étendue à d'autres unités en C_3 .

L'époxy-pyronène traité par l'acide paratoluènesulfonique a été mis à réagir avec de l'acétone en présence de méthylate de sodium dans le méthanol pendant 24h à température ambiante. Nous avons obtenu avec un rendement de 40% les ionones **11/12** (β/α : 68/32).

Par contre, en utilisant l'énolate de bore dérivé de l'acétone¹³, nous avons pu accéder plus efficacement aux ionones.

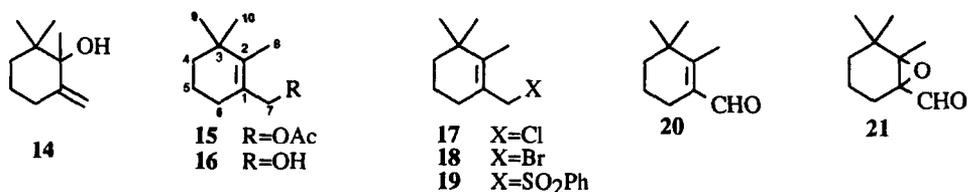
Ainsi l'époxy-pyronène **4** traité par l'acide paratoluènesulfonique puis par l'énolate de bore de l'acétone conduit à l'hydroxy-céto **13** qui a pu être isolée avec un rendement de 72%. Ce composé présente cependant, une certaine instabilité et en particulier, au cours de sa purification et de son traitement à l'alumine, en vue de sa déshydratation, selon le processus décrit par Mukaiyama¹⁴, nous avons observé une réaction de rétro-aldolisation.

Cependant, si le milieu réactionnel issu de la condensation est, avant hydrolyse, porté au reflux, nous obtenons directement la β -ionone **11** avec un rendement de 63%.



En raison de son accès aisé, nous avons également utilisé le mono-époxyde **4** en tant que précurseur de composés nouveaux, possédant un motif cyclogéranyle avec une chaîne latérale en C-1 fonctionnelle.

L'époxyde **4** traité par l'hydruure de lithium et d'aluminium conduit avec une bonne régiosélectivité (Rdt=78%), à l'alcool allylique **14** (1,2,2-triméthyl-6-méthylèncyclohexanol). Celui-ci réagit avec l'anhydride acétique en présence d'acide phosphorique¹⁵ pour conduire à l'acétate **15** avec un rendement de 80%. La saponification par la potasse alcoolique de ce composé permet d'isoler l'alcool correspondant **16** avec un rendement de 83%.

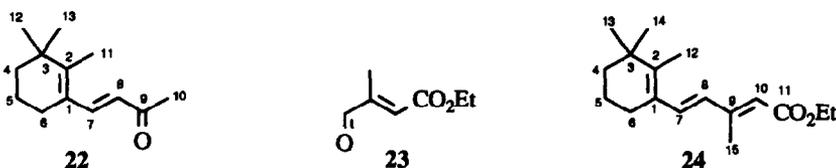


Le composé **14** traité par du chlorure de triméthylsilyle¹⁶ en présence de carbonate de potassium, pendant 2 heures à 0°C, conduit au dérivé chloré **17** (Rdt=76%).

L'homologue bromé **18** obtenu (Rdt=83%) par réaction avec le tribromure de phosphore¹⁷ nous a servi de précurseur pour accéder à la sulfone allylique **19**, par réaction du phénylsulfinate de sodium¹⁸ (Rdt : 78%).

L'alcool allylique **14** a été oxydé avec du chlorochromate de pyridinium¹⁹; nous isolons avec un rendement de 51% en produit pur, l'aldéhyde α,β -insaturé **20** et mettons également en évidence l'époxyde aldéhyde **21** (Rdt=14%).

L'aldéhyde **20** et le dérivé bromé **18**, qui à notre connaissance n'avaient pas été décrits à ce jour dans la littérature et qui se différencient des composés homologues connus, β -cyclocitral et bromure de cyclogéranyle, nous ont servi de support pour des réactions d'homologation afin d'accéder à des dérivés fonctionnels en C₁₃ et C₁₅.



L'aldéhyde **20** traité par de l'acétone en milieu basique (MeONa/MeOH) conduit avec un rendement de 88% à la cétone α,β -insaturée **22**, composé inédit et isomère de la β -ionone.

Le dérivé bromé **18** a également été engagé dans une réaction d'homologation, par l'intermédiaire d'une réaction de type Wittig²⁰. L'alcoylidènephosphorane obtenu par traitement successif du dérivé bromé **18** par la triphénylphosphine puis du butyllithium, est mis à réagir avec l'unité en C₅ **23**. On isole avec un rendement de 53% l'ester en C₁₅ **24**.

L'époxy-pyrone aisément accessible à partir du myrcène, via le δ -pyrone, est donc un intermédiaire potentiellement attractif pour accéder à des produits naturels importants (cyclocitral, ionones, rétinoïdes) utilisés en parfumerie et en cosmétologie.

D'autre part il peut être le précurseur de terpénoïdes inédits dont le squelette diffère par une localisation différente de la chaîne latérale fonctionnelle.

Remerciements

Nous remercions la Société Rhône-Poulenc Nutrition Animale pour son aide financière et la fourniture de matières premières, M. Petraud et B. Barbe pour la réalisation des spectres de RMN et G. Bourgeois pour les spectres de masse (Centre d'Etudes Structurales et d'Analyse des Molécules Organiques, Université Bordeaux I).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés au moyen d'un spectrographe UNICAM SP 200, soit en film, soit en solution dans le tétrachlorure de carbone. Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés à 200 MHz en solution dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne sur un appareil BRUKER (AC 200). Les spectres de RMN ^{13}C sont enregistrés à 50,32 MHz en solution dans CDCl_3 sur un appareil BRUKER AC 200. Les études par spectrométrie de masse ont été réalisées en basse résolution au moyen d'un appareil VG Micromass 16F.

Epoxydation du δ -pyronène

Dans un réacteur 10 g (73,5 mmoles) de δ -pyronène 3 sont placés en solution dans 150 ml d'éther anhydre, puis refroidis à 0°C . On additionne lentement 12,7 g (73,5 mmoles) d'acide métachloroperbenzoïque puis on laisse l'agitation se poursuivre pendant 72 h à température ordinaire. Le mélange réactionnel est lavé avec une solution de NaHSO_3 10% puis une solution saturée de NaHCO_3 . Le solvant est séché sur MgSO_4 puis évaporé sous vide. On obtient 9,83 g d'un produit brut qui est purifié par chromatographie en phase liquide sur colonne d'alumine désactivée. En éluant avec le mélange éther de pétrole/éther (9/1) on obtient 7,88 g (Rdt=70%) d'époxy-pyronène 4 (8,8-diméthyl-4-méthylène-1-oxaspiro[2.5]octane):

RMN ^1H (δ): 0,84 (3H,s), 0,96 (3H,s), 2,46-2,94 (2H,m), 4,91-4,96 (2H,m).

RMN ^{13}C (δ): 22,5 (C-6), 22,6 et 24,1 (C-10 et C-11), 34,6 (C-8), 34,8 (C-5), 39,5 (C-7), 52,3 (C-2), 65,0 (C-3), 107,3 (C-9), 146,6 (C-4).

L'éluant à l'éther de pétrole / éther (8/2) conduit à 630 mg de diépoxydes 5 (7,7-diméthyl-1,5-dioxa dispiro(2.0,2.4)décane :

RMN ^1H (δ): 0,74 (3H,s), 0,99 (3H,s), 2,51 (2H,m), 2,64 (2H,m).

RMN ^{13}C (δ): 20,0 et 20,2 (C-9), 22,4, 22,9, 24,2 et 24,5 (C-11 et C-12), 32,1 et 33,4 (C-10), 34,9 et 35,1 (C-7), 38,1 et 39,1 (C-8), 46,7 et 48,6 (C-2), 50,7 et 52,4 (C-6), 56,4 et 57,9 (C-3), 61,7 et 63,0 (C-4).

Isomérisation de l'époxy-pyronène: Obtention des cyclocitral

*Action de MgBr_2

Dans un réacteur placé sous balayage d'azote, 30 mmoles de MgBr_2 en solution dans 40 ml d'éther anhydre sont préparés par action de brome sur du magnésium.

A cette solution on ajoute 380 mg (2,5 mmoles) de l'époxyde 4 et on porte au reflux pendant 1 h. Le milieu est ensuite hydrolysé à 0°C et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NH_4Cl et séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant on obtient 340 mg (Rdt=90%) de γ -cyclocitral (pureté>95%).

*Action de l'acide paratoluènesulfonique

A 380 mg (2,5 mmoles) d'époxyde 4 en solution dans 5 ml de benzène anhydre sont ajoutés 95 mg (0,5 mmole) d'acide paratoluènesulfonique. Le mélange est porté 3h au reflux puis refroidi à température ambiante. Le milieu est hydrolysé à l'eau glacée et extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. On obtient ainsi 230 mg (Rdt=61%) d'un mélange (93/7) de β -cyclocitral et d' α -cyclocitral.

Homologation de l'époxy-pyronène avec les β -cétosters

Le dianion de l'acétoacétate de tertiobutyle est préparé selon la méthode décrite par Bryson²¹ à partir de 2,61 g (16,5 mmoles) d'acétoacétate de tertiobutyle, par traitements successifs avec 593 mg (24 mmoles) de NaH à 97% et 9,45 ml (23,6 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane).

On ajoute ensuite 500 mg (3,3 mmoles) d'époxy-pyronène; le milieu réactionnel est agité pendant

12 h à température ordinaire puis porté au reflux pendant 2 h.

L'hydrolyse est réalisée à 0°C avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après extraction à l'éther, lavage et séchage des phases organiques, puis évaporation du solvant, on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice.

L'élution avec éther de pétrole / éther (7/3) conduit à 768 mg (Rdt=80%) du composé 9:

RMN ¹H (δ): 0,81 (3H,s), 0,88 (3H,s), 1,38 (9H,s), 4,71 (2H,m), 5,18 (1H,s).

RMN ¹³C (δ): 22,2 (CH₂), 22,3 et 23,7 ((CH₃)₂C), 27,5 (CH₂), 28,3 ((CH₃)₃C), 30,1 (CH₂), 33,4 (CH₂), 37,9 (CH₂), 38,5 ((CH₃)₂C), 78,6 ((CH₃)₃C), 90,2 (CH=), 95,3 (C-O), 107,7 (CH₂=C), 147,6 (CH₂=C), 168,3 (CO₂), 147,8 (O-C=).

SM, m/z (intensité relative): 292 (M⁺,40), 167 (100).

Obtention des ionones à partir de l'époxy-pyronène

*Action de l'acétoacétate de tertiobutyle

380 mg (2,5 mmoles) d'époxy-pyronène en solution dans 10 ml de benzène et en présence de 95 mg (0,5 mmole) d'APTS sont préalablement portés au reflux pendant 3 h, puis additionnés lentement à 0°C au dianion de l'acétoacétate de t-butyle préparé comme précédemment à partir de 1,97 g (12,5 mmoles) d'acétoacétate de t-butyle, 445 mg (18,0 mmoles) de NaH et 7,1 ml (17,7 mmoles) de n-butyllithium (1M).

Le milieu réactionnel est maintenu à température ordinaire pendant 12 h, porté au reflux 4 h et traité comme précédemment. On obtient après purification sur colonne de gel de silice et élution à l'éther de pétrole / éther (5/5), 504 mg (Rdt=63%) d'hydroxy cétoester 10:

RMN ¹H (δ): 0,88 (3H,s), 1,07 (3H,s), 1,43 (9H,s), 1,80 (3H,s), 2,53-3,14 (2H,m), 3,36 (2H,s), 4,76 (1H,m).

RMN ¹³C (δ): 19,2 (CH₂), 21,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 27,9 ((CH₃)₃C), 28,5 (CH₂), 33,9 (CH₂), 34,7 ((CH₃)₂C), 39,8 (CH₂), 49,4 (CH₂), 51,2 (CH₂), 66,0 (CH-OH), 82,2 ((CH₃)₃C), 132,6 (C=), 137,7 (C=), 166,2 (CO₂), 204,2 (C=O).

Analyse calculée pour C₁₈H₃₀O₄: C, 69,68; H, 9,68. Trouvé: C, 69,46; H, 10,75.

310 mg (1,0 mmole) d'hydroxy cétoester 10 mis en mélange avec 1,3 ml de DMSO, 25 mg d'eau et 42 mg de LiCl sont chauffés à 180°C pendant une heure, puis hydrolysés sur de la glace. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. On obtient 90 mg (Rdt=47%) d'un mélange (70/30) de β-ionone et d'α-ionone.

*Action de l'énolate de bore de l'acétone

A une solution de 2,75 ml (2,75 mmoles) de triflate de dibutylborane (1 M dans CH₂Cl₂), dans 5 ml d'éther anhydre et de 555 mg (5,5 mmoles) de triéthylamine, refroidie à -78°C on ajoute goutte à goutte une solution de 290 mg (5,0 mmoles) d'acétone dans 5 ml d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes.

Un mélange de 380 mg (2,5 mmoles) d'époxy-pyronène et de 95 mg d'APTS dans 5 ml de benzène préalablement porté au reflux pendant 3h puis refroidi à température ordinaire est ajouté goutte à goutte à l'énolate de bore précédent, maintenu à -78°C.

On agite pendant 5 h à cette température, on laisse revenir à température ambiante et on porte au reflux pendant 10h.

Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution tampon phosphate (ph=7) et extrait à l'éther. Les phases étherées sont concentrées, traitées avec 3 ml H₂O₂ 30% et 8 ml de méthanol pendant 2h. Après avoir ajouté 12 ml d'eau, le mélange est concentré puis de nouveau extrait à l'éther. Après lavage avec des solutions saturées de NaHCO₃ puis de NaCl, séchage sur MgSO₄ les phases organiques sont évaporées sous vide. On obtient ainsi 302 mg (Rdt=63%) de β-ionone 11.

Réduction de l'époxy-pyronène

A une suspension de 1,22 g (32 mmoles) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 160 ml d'éther anhydre est additionné à 0°C 4g (26 mmoles) d'époxy-pyronène en solution dans 40 ml d'éther anhydre. Après complète addition, le mélange est porté au reflux pendant 2h puis hydrolysé à 0°C. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. On isole 3,14 g (Rdt=78%) de l'alcool allylique tertiaire 14.

14 (1,2,2-triméthyl-6-méthylène-cyclohexanol) RMN ¹H (δ): 0,84 (3H,s), 0,86 (3H,s), 1,23 (3H,s), 4,70 et 4,82 (2H,m).

RMN ^{13}C (δ): 22,4 ($(\text{CH}_2)_2\text{C}$), 22,7 (C-4), 23,8 ($\text{CH}_2\text{-C(OH)}$), 33,2 (C-5), 37,6 (C-3), 38,8 (C-2), 77,2 (C-OH), 106,4 ($\text{CH}_2=$), 153,4 (C-6).

Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 77,92; H, 11,69. Trouvée: C, 77,93; H, 11,56.

Réactivité de l'alcool allylique 14

Les composés 15-21 ont été obtenus à partir de 14 selon les modes opératoires cités en référence dans le texte. Ils ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Leurs caractéristiques sont les suivantes :

15 RMN ^1H (δ): 0,94 (6H,s), 1,59 (3H,s), 1,99 (3H,s), 4,47 (2H,s).

RMN ^{13}C (δ): 13,2 (C-8), 19,2 (C-5), 21,0 (CO-CH_2), 27,7 (C-9 et C-10), 28,7 (C-6), 34,7 (C-3), 39,0 (C-4), 65,4 (C-7), 124,9 (C-2), 140,1 (C-1), 171,4 (C=O).

16 RMN ^1H (δ): 0,93 (6H,s), 1,59 (3H,s), 3,99 (2H,s).

RMN ^{13}C (δ): 12,9 (C-8), 19,3 (C-5), 27,8 (C-9 et C-10), 28,7 (C-6), 34,6 (C-3), 39,3 (C-4), 63,7 (C-7), 129,6 (C-2), 137,8 (C-1).

Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 77,92; H, 11,69. Trouvée: C, 77,04; H, 12,00.

17 RMN ^1H (δ): 0,94 (6H,s), 1,64 (3H,s), 3,96 (2H,s).

RMN ^{13}C (δ): 13,1 (C-8), 19,1 (C-5), 27,6 (C-9 et C-10), 28,8 (C-6), 34,9 (C-3), 39,1 (C-4), 49,6 (C-7), 126,8 (C-2), 141,0 (C-1).

18 RMN ^1H (δ): 0,93 (6H,s), 1,61 (3H,s), 3,89 (2H,s).

RMN ^{13}C (δ): 13,1 (C-8), 19,2 (C-5), 27,6 (C-9 et C-10), 28,9 (C-6), 35,2 (C-3), 36,2 (C-4), 39,1 (C-7), 127,1 (C-2), 141,8 (C-1).

19 RMN ^1H (δ): 0,78 (6H,s), 1,17 (3H,s), 3,73 (2H,s), 7,40 à 7,80 (5H,m).

RMN ^{13}C (δ): 13,5 (C-8), 19,3 (C-5), 27,7 (C-9 et C-10), 31,3 (C-6), 35,3 (C-3), 38,9 (C-4), 61,6 (C-7), 118,9 (C-2), 128,6 (CH-Ph méta), 128,9 (CH-Ph ortho), 133,6 (CH-Ph para), 138,8 (C-Ph), 144,1 (C-1).

Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$: C, 69,06; H, 7,91. Trouvée: C, 69,32; H, 7,90.

20 RMN ^1H (δ): 1,05 (6H,s), 2,06 (3H,s), 10,09 (1H,s).

RMN ^{13}C (δ): 12,3 (C-8), 18,0 (C-5), 23,2 (C-6), 27,2 (C-9 et C-10), 36,4 (C-3), 38,5 (C-4), 132,8 (C-2), 161,7 (C-1), 192,2 (CHO).

Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 78,94; H, 10,53. Trouvée: C, 79,11; H, 10,45.

21 RMN ^1H (δ): 0,99 (3H,s), 1,07 (3H,s), 1,34 (3H,s), 9,47 (1H,s).

RMN ^{13}C (δ): 14,7 (C-8), 15,9 (C-5), 21,2 (C-6), 24,3 et 25,3 (C-9, C-10), 34,1 (C-3), 34,9 (C-4), 68,5 (C-2), 69,6 (C-1), 202,3 (CHO).

Homologation

*Obtention de la cétone α,β -insaturée 22

0,4 g de sodium sont introduits dans 5 ml de méthanol absolu à 0°C. Lorsque le sodium est consommé on ajoute 200 mg (1,3 mmole) d'aldéhyde 20 puis 0,15 ml (2 mmoles) d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante, hydrolysé avec de l'eau glacée puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 puis évaporées. On obtient ainsi 220 mg (Rdt=88%) de la cétone α,β -insaturée 22.

RMN ^1H (δ): 1,00 (6H,s), 1,84 (3H,s), 2,22 (3H,s), 6,03 (1H,m), 7,63 (1H,m).

RMN ^{13}C (δ): 14,3 (C-11), 18,8 (C-5), 26,2 (C-6), 27,5 (C-10), 27,8 (C-12 et C-13), 36,3 (C-3), 38,7 (C-4), 125,1 (C-8), 127,2 (C-1), 142,5 (C-7), 151,3 (C-2), 199,2 (C-9).

Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 81,25; H, 10,42. Trouvée: C, 81,32; H, 10,70.

*Obtention de l'ester en C₁₅

1,08 g (5 mmoles) du dérivé bromé 18 sont introduits dans 1,57 g (6 mmoles) de triphénylphosphine dissout dans 5 ml de CCl_4 anhydre. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante, puis filtré. Après filtration, le solide est séché sous vide, on obtient 1,42 g (Rdt=59%) de sel de phosphonium.

479 mg (1 mmole) du sel de phosphonium en solution dans 5 ml de THF anhydre sont placés à 0°C puis on additionne 0,4 ml (1,1 mmole) de butyllithium (2,5M). Le milieu réactionnel est agité 15

minutes à température ambiante et 156 mg (1,1 mole) d'aldéhyde 23 sont ajoutés. On laisse pendant 12 h à température ambiante puis on hydrolyse à l'eau glacée avant d'extraire à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ et évaporées. On obtient un produit brut qui est purifié sur colonne de gel de silice. L'éluion à l'éther donne 140 mg (Rdt=53%) d'ester en C₁₅ 24.

RMN ¹H (δ): 0,96 (6H,s), 1,20 (3H,t), 1,75 (3H,s), 2,26 (3H,s), 4,07 (2H,q), 5,69 (1H,s), 6,12 (1H,m), 6,99 (1H,m).

RMN ¹³C (δ): 13,7, 13,9 et 14,0 (C-12, C-15 et CH₃-CH₂), 18,9 (C-5), 26,4 (C-6), 27,8 (C-13 et C-14), 35,8 (C-3), 39,0 (C-4), 59,5 (CH₂-CH₃), 118,1 (C-10), 127,5 (C-2), 129,5 (C-8), 133,5 (C-7), 144,8 (C-1), 153,5 (C-9), 167,2 (CO₂Et).

SM, m/z (intensité relative): 262 (M⁺,77), 173 (100).

Analyse calculée pour C₁₇H₂₆O₂: C,77,87; H, 9,92. Trouvée C, 77,14; H, 9,55.

REFERENCES

1. Banthorpe, D.V.; Whittaker, D. *Quart. Rev.*, **1966**, *20*, 373-387 et références citées.
2. Takabe, K.; Yamada, T.; Katagiri, T. *Chem. Ind. (London)*, **1980**, 540.
3. Kane, B.J.; Von Genk, R.A. *Brevets US-4179468 (1979) et 4244890 (1981)*.
4. Duchesne, J.P. (Rhône-Poulenc Nutrition Animale) *Brevets Fr-902724 (1990) et EP-446116 (1991)*.
5. Chabardes, P.; Serramedan, D.; Delmond, B.; Filliatre, C.; Pereyre, M. *Brevets Fr-9013249 (1990) et US-5175373 (1992)*.
6. Ehrenfreud, J.; Zink, M.P.; Wolf, H.R. *Helv. Chim. Acta.*, **1974**, *57*, 1098-1116.
7. Krishnamurthy, V.V.; Casida, J.E. *Magn. Res. Chem.*, **1988**, *26*, 367-372.
8. Mukaiyama, T.; Saigo, K.; Takazawa, O. *Chem. Lett.*, **1976**, 1033-6.
9. Naef, F.; Decorzant, R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3245-50.
10. Duhamel, L.; Duhamel, P.; Lecouve, J.P. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4339-48.
11. Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.*, **1975**, 1201-2.
12. Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 893-914.
13. Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3099-3111.
14. Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 174-8.
15. Mesnard, P.; Bertucat, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1959**, 307-10.
16. Lissel, M.; Drechsler, K. *Synthesis*, **1983**, 314-5.
17. Nederlof, P.J.R.; Moolenaar, M.J.; de Waard, E.R.; Huisman, H.O. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 579-80.
18. Julia, M.; Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 743-6.
19. Sundararaman, P.; Herz, W. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 813-9.
20. Rosenberger, M.; Mc., Dougal, P.; Bahr, J. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2130-4.
21. Bryson, T.A. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3428-9.

(Received in Belgium 27 July 1993; accepted 7 January 1994)