

Nouvelles Voies d'Accès aux Theaspiranes, Mégastigma-5,7,9-trién-4-one et Mégastigma-5,8-dién-4-one à Partir du γ -Pyronène

B. Boulin,^a B. Arreguy-San Miguel^b et B. Delmond^{a,*}

^aLaboratoire de Chimie des Substances Végétales, Institut du Pin-Université Bordeaux 1, 351 cours de la Libération,
33405 Talence Cedex, France

^bUnité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques, Université Victor Ségalen-Bordeaux 2, Talence, France

Received 11 February 2000; accepted 25 April 2000

Abstract— γ -Pyronene, a terpenic synthon easily available from myrcene, an industrial raw material, is used as an intermediate in the synthesis of theaspiranes and various megastigmene derivatives. These compounds are useful in the preparation of perfumes and aromas. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Les pyronènes sont des hydrocarbures monoterpéniques possédant le squelette 1,1,2,3-tétraméthylcyclohexane et sont mis en évidence, sous la forme d'un mélange d'isomères, lors de la pyrolyse de l' α -pinène.^{1–3} Ils peuvent cependant être obtenus à l'échelle semi-industrielle, en particulier le γ -pyronène **2**⁴ et le δ -pyronène **3**⁵ (Fig. 1) à partir du myrcène **1**, matière première aisément accessible par pyrolyse du β -pinène.³

Dans des travaux antérieurs^{6–8} nous avons montré que ces composés sont des synthons intéressants pour la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée dans les domaines des parfums (ionones), des arômes (safranal) ainsi que des molécules biologiquement actives (strigol, forskoline).

Dans ce mémoire, nous rapporterons de nouvelles utilisations du γ -pyronène **2**, permettant d'accéder à des molécules odorantes naturelles très recherchées telles que les theaspiranes **4** et **5**, la mégastigmatriénone **6** et la mégastigmadiénone **7** (Fig. 2).

Accès aux Theaspiranes

Les theaspiranes sont des composés qui ont été identifiés dans de nombreux arômes de fruits (framboise,⁹ fruit de la passion,¹⁰ raisin,¹¹ coing,¹² mûre,¹³ goyave¹⁴), de feuilles (thé,¹⁵ mûrier¹³) ainsi que dans diverses essences dont l'Absolue d'Osmanthus.¹⁶

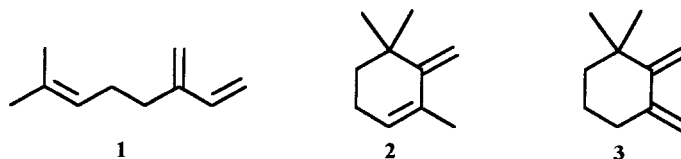


Figure 1.

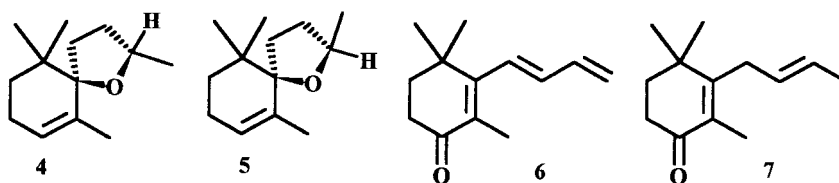


Figure 2.

Keywords: terpenes and terpenoids; pyronene; theaspirane; megastigmene; sulfoxides.

* Corresponding author. Tel.: +5-56-84-64-22; e-mail: b.delmond@ipin.u-bordeaux.fr

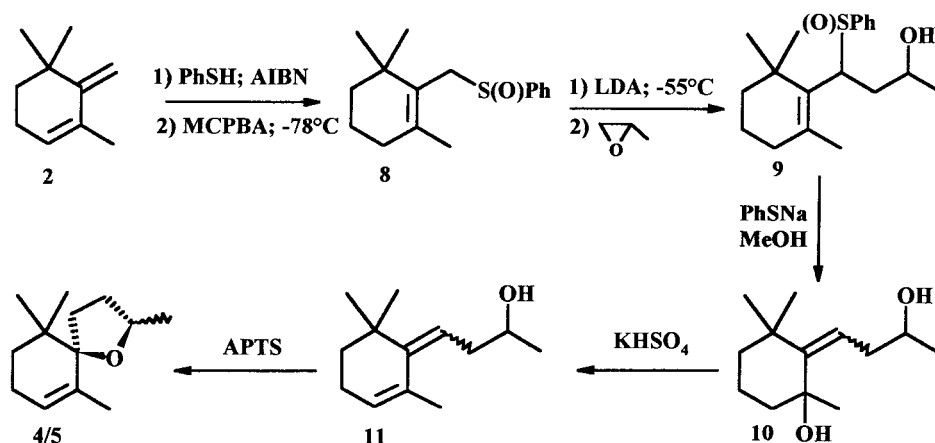


Schéma 1. Synthèse des theaspiranes **4** et **5** à partir du γ -pyronène **2**.

Ils sont généralement préparés à partir des ionones (α et β),¹⁷ essentiellement via les dérivés dihydrogénés.

En ce qui nous concerne, nous avons envisagé leur synthèse à partir du γ -pyronène **2** via le β -cyclogéranyle sulfoxyde **8** (Schéma 1).

L'action du thiophénol sur le γ -pyronène **2**, dans des conditions réactionnelles identiques à celles que nous avons utilisées⁷ pour le δ -pyronène (AIBN; 90°C), permet d'obtenir exclusivement et avec un rendement de 88%, le β -cyclogéranyle sulfure. Celui-ci est ensuite oxydé avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque à basse température (-78°C) pour conduire avec un excellent rendement (95%) au β -cyclogéranyle sulfoxyde **8**.

Le β -cyclogéranyle sulfoxyde **8** est ensuite successivement traité par du diisopropylamide de lithium à basse température (-55°C) puis par l'oxyde de propylène. L'hydroxy-sulfoxyde de C₁₃ intermédiaire **9** est, sans purification préalable, mis à réagir en présence d'une solution méthanolique de thiophénate de sodium, pour conduire après réarrangement sigmatropique [2,3]¹⁸ au diol **10** avec un rendement global de 51%. Le diol **10** est ensuite déshydraté par chauffage au reflux du toluène en présence de sulfate monopotassique pour donner le rétro- α -ionol **11** (*E/Z*=25:75) que nous isolons avec un rendement de 65%.

La cyclisation est ensuite réalisée à partir de **11** par action d'acide *p*-toluènesulfonique.^{17c} On obtient ainsi avec un rendement de 75% un mélange (60:40) respectivement de *cis*-theaspirane **5** et de *trans*-theaspirane **4** que l'on peut séparer par chromatographie liquide sur colonne d'alumine désactivée.

Accès à la Mégastigma-5,7,9-Trién-4-one

La mégastigma-5,7,9-trièn-4-one **6** que l'on rencontre à l'état naturel dans l'Absolue d'Osmanthus^{16c} et dans l'essence de Passiflora Incarnata¹⁹ est utilisée industriellement pour l'aromatisation du tabac.²⁰ Ce composé est généralement obtenu à partir de la 4-oxo-ionone.^{16c,20,21}

Nous avons réalisé sa synthèse à partir du γ -pyronène **2** via le 4-hydroxy β -cyclogéranyle sulfoxyde **14** (Schéma 2).

L'addition à basse température (-70°C) d'une solution de chlorure de phénylsulfényle dans le dichlorométhane au γ -pyronène **2** conduit quantitativement au 4-chloro- β -cyclogéranyle sulfure **12**, qui, instable, ne peut être purifié. Cependant, par percolation sur une colonne d'alumine désactivée (6% H₂O) on obtient avec un rendement de 90% l'hydroxy- β -cyclogéranyle sulfure **13** qui est oxydé

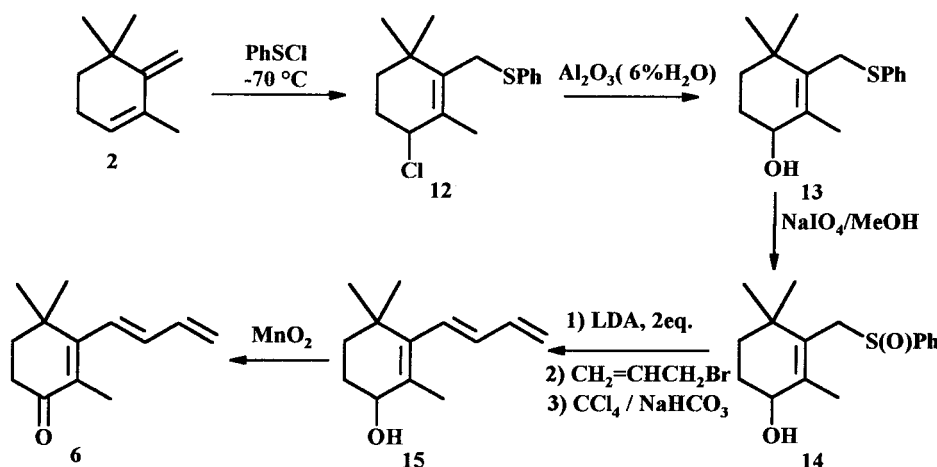


Schéma 2. Synthèse de la mégastigmatriènone **6** à partir du γ -pyronène **2**.

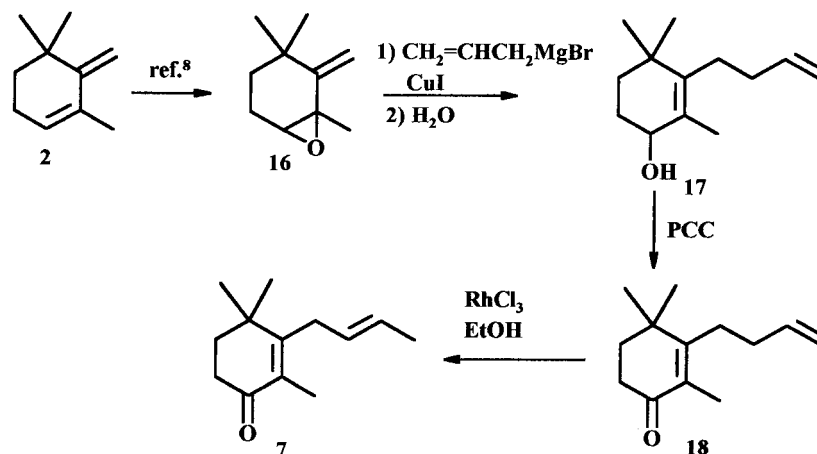


Schéma 3. Synthèse de la mégastigmadiénone 7 à partir du γ -pyronène 2.

($\text{NaIO}_4/\text{MeOH}$) en hydroxy- β -cyclogéranylsulfoxyde 14 (78%).

L'hydroxy- β -cyclogéranylsulfoxyde 14 est ensuite traité successivement, à basse température, par deux équivalents de diisopropylamide de lithium puis par un équivalent de bromure d'allyle. Le produit brut issu du couplage est ensuite directement chauffé au reflux du tétrachlorure de carbone pendant deux heures en présence de bicarbonate de sodium; on obtient ainsi le mégastigma-5,7,9-trién-4-ol 15 (70%). Son oxydation avec du dioxyde de manganèse conduit à la mégastigma-5,7,9-trién-4-one 6 avec un excellent rendement (92%).

Accès à la Mégastigma-5,8-diène-4-one

La mégastigma-5,8-diène-4-one 7 est rencontrée à l'état naturel dans l'Absolue d'Osmanthus,^{16c} le tabac de Virginie^{22,23} et des rhums de Jamaïque.²⁴ Elle est également l'un des constituants de l'arôme de divers fruits (fruit de la passion,^{22,25} carambole^{26,27} et abricot²⁸). Cette molécule qui possède une odeur caractéristique de framboise, est synthétisée essentiellement à partir des ionones^{16c,29,30} ou de leurs dérivés (époxy-ionols).²²

En ce qui nous concerne nous l'avons préparée à partir du monoépoxyde 16 obtenu précédemment⁸ à partir du γ -pyronène 2 (Schéma 3).

L'époxyde 16 est traité à 0°C par une solution étherée de bromure d'allylmagnésium en présence d'iodure cuivreux (3%). Après hydrolyse et purification sur colonne d'alumine désactivée nous isolons l'alcool diénique en C_{13} 17 avec un rendement de 75%. L'oxydation de celui-ci par du chlorochromate de pyridinium en solution dans du dichlorométhane, permet d'obtenir la mégastigma-5,9-diène-4-one 18 avec un rendement de 90%. Le traitement de cette cétone par le chlorure de rhodium au reflux de l'éthanol permet de déplacer la double liaison terminale et d'obtenir ainsi la mégastigma-5,8-diène-4-one 7 (isomère $E > 95\%$) avec un rendement de 90%.

Ainsi à partir du γ -pyronène 2, matière première obtenue

semi-industriellement, nous avons pu accéder, selon des voies inédites, aux theaspiranes 4 et 5, mégastigma-5,7,9-trién-4-one 6 et mégastigma-5,8-diène-4-one 7 qui sont des molécules naturelles possédant des propriétés organoleptiques intéressantes et précédemment préparées à partir des ionones. Le γ -pyronène constitue donc une nouvelle matière première pour la synthèse de terpénoïdes naturels à haute valeur ajoutée présentant des applications dans les domaines des parfums et arômes.

Experimentale

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote; les composés sensibles à l'air et à l'humidité sont introduits à l'aide d'une seringue dans le réacteur. Les solvants sont fraîchement distillés avant leur utilisation. Le 'traitement habituel' signifie que la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés à 250 MHz en solution dans CDCl_3 sur un appareil BRUKER AC 250. Les spectres de RMN ^{13}C sont enregistrés à 62,9 MHz en solution dans CDCl_3 sur un appareil BRUKER AC 250. La multiplicité des différents atomes de carbone a été déterminée à l'aide de séquences DEPT et les attributions pour les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C découlent de l'utilisation de techniques de RMN 2D telles que COSY $^1\text{H}^1\text{H}$ et HETCOR. Les études par spectrométrie de masse ont été réalisées en impact électronique basse résolution sur un spectromètre VG Micromass Auto Spec (70 eV) et en haute résolution (HRMS) au moyen d'un spectromètre à simple focalisation VG Micromass 16F (70 eV) avec un pouvoir de résolution de 10000.

Synthèse des theaspiranes 4 et 5

On agite pendant 4 heures à 90°C, sous atmosphère inerte, 4,03 g (29,6 mmol) de γ -pyronène 2, 0,5 g (3 mmol) d'AIBN et 5 mL (49 mmol) de thiophénol. On laisse revenir à température ambiante puis on dilue avec de l'éther. La solution est ensuite lavée successivement avec NaOH 1 N, H_2O et une solution saturée de chlorure de sodium. Après avoir séché la solution organique sur

MgSO₄, le mélange résultant est traité avec une suspension de 400 mg (10,5 mmoles) de LiAlH₄ dans 30 mL d'éther pendant 6 heures à température ambiante puis versé sur un mélange glacé de NaOH 1 N; après extraction à l'éther et traitement habituel on obtient 6,4 g (Rdt 88%) de β-cyclogéranylsulfure [2,6,6-triméthyl-1-(phenylthiométhyl)-cyclohex-1-ène].^{31,32} RMN ¹H (δ): 1,13 (6H, s), 1,79 (3H, s), 3,65 (2H, se), 7,23–7,35 (5H, Ph). RMN ¹³C (δ): 19,3 (C-4), 20,3 (CH₃C=), 28,8 ((CH₃)₂C), 32,6 (C-3), 33,0 (CH₂SPh), 34,7 (C-6), 39,5 (C-5), 125,3 (CH, Ph), 128,1 (2CH, Ph), 128,7 (2CH, Ph), 131,9 et 133,6 (C-1 et C-2), 139,0 (C, Ph). SM [*m/z* (%)]: 246 (M⁺, 60), 137 (100).

A 900 mg (3,66 mmoles) de β-cyclogéranylsulfure en solution dans 40 mL de CH₂Cl₂ on ajoute à –78°C, 957 mg (1 équiv.) d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 66% en solution dans 30 mL de CH₂Cl₂. Après 3 heures d'agitation, on verse le milieu réactionnel sur un mélange 1/1 de CH₂Cl₂ et Na₂SO₃ à 10%. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis avec une solution saturée de NaCl et enfin séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite; le produit brut est purifié sur colonne de silice pour conduire à l'élution éther de pétrole/éther (5/5 puis 4/6) à 910 mg (Rdt 95%) de β-cyclogéranylsulfoxyde **8** [2,6,6-triméthyl-1-(phenylsulfinylméthyl)-cyclohex-1-ène].³² RMN ¹H (δ): 0,99 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,33 et 3,76 (2H, AB, *J*_{AB}=13,3 Hz), 7,4–7,6 (5H, Ph). RMN ¹³C (δ): 19,2 (C-4), 20,9 (CH₃C=), 29,0 ((CH₃)₂C), 33,2 (C-3), 34,4 (C-6), 39,4 (C-5), 59,5 (CH₂S(O)Ph), 124,0 (2CH, Ph), 128,8 (C-1), 129,0 (2CH, Ph), 130,9 (CH, Ph), 137,5 (C-2), 145,0 (C, Ph). SM [*m/z* (%)]: 262 (M⁺, 5), 137 (100).

On ajoute 2,3 mL d'une solution de BuLi (2,5 M) dans l'hexane à 0°C à 574 mg (5,68 mmoles) de diisopropylamine en solution dans 10 mL de THF. La solution est refroidie à –55°C et on additionne 1,35 g (5,15 mmoles) de β-cyclogéranylsulfoxyde **8** en solution dans 3 mL de THF. On ajoute ensuite 0,7 mL d'oxyde de propylène et on maintient l'agitation pendant 20 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé avec 40 mL d'une solution de NH₄Cl, puis extrait à l'éther. Après traitement habituel on obtient 1,47 g d'une huile correspondant à l'hydroxysulfoxyde **9** qui est utilisé sans purification.

A une solution de 5,8 mL de thiophénol et 2,06 g de NaOH dans 25 mL de MeOH on additionne l'hydroxysulfoxyde **9** en solution dans 5 mL de MeOH. Le mélange est porté au reflux pendant 24 heures, puis dilué avec 150 mL d'eau et extrait au chloroforme. Le traitement habituel conduit à un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice; l'élution à CHCl₃ donne 550 mg (Rdt 51%) de diol **10** [2-(3-hydroxybutylidén)-1,3,3-triméthylcyclohexan-1-ol]: RMN ¹H (δ): 1,1 (3H, s), 1,14 (3H, d), 1,20 (3H, s), 1,29 (3H, s), 3,76 (1H, m), 5,62 (1H, m). RMN ¹³C (δ): 18,5 (C-5), 23,4 (CH₃CH(OH)), 30,3 ((CH₃)₂C), 31,5 (CH₃C(OH)), 35,9 (C-3), 38,9 (CH₂), 39,5 (CH₂), 41,0 (CH₂), 68,7 (C-3'), 73,6 (C-1), 122,2 (C-1'), 151,2 (C-2).

Dans un appareil de Dean Stark on porte au reflux 480 mg (2,26 mmoles) du diol **10** et 96 mg de KHSO₄ (3 equiv.) en solution dans 10 mL de toluène anhydre. Lorsque l'on a obtenu la quantité d'eau attendue, le milieu est extrait à

l'éther. Le traitement habituel conduit à un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée (6% H₂O) pour conduire à 285 mg (Rdt 65%) de rétro-α-ionol **11** [4-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-énylidène)-butan-2-ol]:^{17d,17e,17g} RMN ¹H (δ): 1,02 (6H, s, (CH₃)₂C; isomère (*E*)), 1,17 et 1,18 (2×3H, s, (CH₃)₂C; isomère (*Z*)), 1,21 (3H, d, *J*=6,1 Hz, H-1), 1,44 (2H, t, *J*=6,0 Hz, H-5'), 1,79 (3H, se, *J*=2,0 Hz, CH₃C=; isomère (*Z*)), 1,95 (3H, se, CH₃C=; isomère (*E*)), 2,05 (2H, m, H-4'), 2,50 (2H, m, H-3), 3,83 (1H, m, H-2), 5,28 (1H, t, H-4; isomère (*E*)), 5,35 (1H, t, *J*=7,0 Hz, H-4; isomère (*Z*)), 5,50 (1H, t, H-3'; isomère (*E*)), 5,62 (1H, t, H-3'; isomère (*Z*)). RMN ¹³C (δ); isomère (*Z*): 21,9 (CH₃C=), 22,8 (C-4'), 23,0 (CH₃CH(OH)), 28,2 ((CH₃)₂C), 34,7 (C-6'), 39,8 (C-3), 40,3 (C-5'), 68,7 (C-2), 121,2 (C-4), 126,1 (C-3'), 133,4 (C-2'), 145,4 (C-1'); isomère (*E*): 23,7 (C-4'), 24,8 (CH₃C=), 27,7 ((CH₃)₂C), 37,2 (C-3), 39,4 (C-5'), 116,2 (C-4), 128,3 (C-3'). SM [*m/z* (%)]: 194 (M⁺, 77), 135 (100). HRSM calculée pour C₁₃H₂₂O: 194,1671; trouvée: 194,1676.

912 mg (4,7 mmoles) de rétro-α-ionol **11** et 9 mg d'APTS en solution dans 13 mL de toluène sont portés au reflux pendant 10 heures puis hydrolysés avec de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite à l'éther et après traitement habituel on obtient 729 mg (Rdt 75%) d'un mélange de theaspiranes **4** et **5** (2,6,10,10-tétraméthyl-1-oxaspiro[4,5]-dec-6-ène)^{17d,17f,17h,33} que l'on sépare sur une colonne d'alumine désactivée (6% H₂O) à l'élution à l'éther de pétrole/éther (95/5).

trans-Theaspirane 4. RMN ¹H (δ): 0,81 et 0,93 (2×3H, s, (CH₃)₂C), 1,21 (3H, d, *J*=5,9 Hz, CH₃CH(O)), 1,66 (3H, se, CH₃C=), 3,98 (1H, m, H-2), 5,35 (1H, m, H-7). RMN ¹³C (δ): 19,3 (CH₃C=), 21,2 (CH₃CH(O)), 22,9 (C-8), 23,0 et 24,0 ((CH₃)₂C), 31,3 (CH₂), 33,6 (CH₂), 36,1 (CH₂), 37,8 (C-10), 76,6 (C-2), 87,5 (C-5), 123,8 (C-7), 136,8 (C-6). SM [*m/z* (%)]: 194 (M⁺, 1), 138 (100). HRSM calculée pour C₁₃H₂₂O: 194,1671; trouvée: 194,1674.

cis-Theaspirane 5. RMN ¹H (δ): 0,85 et 0,92 (2×3H, s, (CH₃)₂C), 1,23 (3H, d, *J*=5,9 Hz, CH₃CH(O)), 1,68 (3H, se, CH₃C=), 4,09 (1H, m, H-2), 5,23 (1H, m, H-7). RMN ¹³C (δ): 18,4 (CH₃C=), 20,8 (CH₃CH(O)), 21,6 et 24,7 ((CH₃)₂C), 22,7 (C-8), 31,6 (CH₂), 34,6 (CH₂), 35,1 (CH₂), 36,5 (C-10), 76,7 (C-2), 88,6 (C-5), 121,4 (C-7), 140,1 (C-6). SM [*m/z* (%)]: 194 (M⁺, 1), 138 (100). HRSM calculée pour C₁₃H₂₂O: 194,1671; trouvée: 194,1674.

Synthèse de la mégastigma-5,7,9-trién-4-one

On ajoute à –70°C 1,36 g (10 mmoles) de γ-pyrone **2** à une solution dans 10 mL de CH₂Cl₂ de chlorure de sulfényle (10 mmoles) préparé à partir de 1,36 g de NCS (10,2 mmoles) et de 1,10 g (10 mmoles) de thiophénol. On laisse revenir à température ambiante avant d'évaporer le dichlorométhane sous pression réduite, puis on ajoute 5 mL de CCl₄ et on poursuit l'agitation pendant une heure. Après filtration du succinimide et évaporation du solvant, on obtient 2,8 g (Rdt ~100%) du chloro-β-cyclogéranylsulfure **12** [3-chloro-2,6,6-triméthyl-1-(phenylthiométhyl)-cyclohex-1-ène]: RMN ¹H (δ): 1,12 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,94

(3H, s), 3,60 et 3,66 (2H, AB, $J=10,9$ Hz), 4,46 (1H, t), 7,3–7,4 (5H, Ph). RMN ^{13}C (δ): 18,6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 27,0 et 29,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28,9 (C-4), 32,9 (CH_2SPh), 35,2 (C-6), 35,8 (C-5), 62,5 (C-3), 125,9 (CH, Ph), 128,7 (2CH, Ph), 129,0 (2CH, Ph), 132,6 et 138,2 (C-1 et C-2), 138,6 (C, Ph). SM [m/z (%)]: 280 (M^+ , 20), 109 (100).

On dépose 1 g (3,56 mmoles) du chlorosulfure **12** sur une colonne d'alumine désactivée (6% H_2O) puis on élue à l'éther de pétrole/éther (5/5) 840 mg (Rdt 90%) d'hydroxy-sulfure **13** [2,4,4-triméthyl-3-(phénylthiométhyl)-cyclohex-2-én-1-ol]: RMN ^1H (δ): 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,88 (3H, s), 3,59 (2H, m), 3,95 (1H, t, $J=4,6$ Hz), 7,1–7,4 (5H, Ph). RMN ^{13}C (δ): 17,2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 27,4 et 28,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28,5 (C-6), 32,8 (CH_2SPh), 34,6 (C-5), 35,2 (C-4), 70,0 (CHOH), 125,7 (CH, Ph), 128,5 (2CH, Ph), 128,9 (2CH, Ph), 135,5 et 139,3 (C-2 et C-3), 136,7 (C, Ph). SM [m/z (%)]: 262 (M^+ , 31), 110 (100).

A une solution de 786 mg (3 mmoles) d'hydroxy- β -cyclogéranylsulfure **13** dans 15 mL de MeOH, on ajoute 642 mg (1 équiv.) de NaO_4 en solution dans 6 mL d'eau. Après 48 heures d'agitation, on filtre puis on évapore le méthanol et on extrait au chloroforme. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation des solvants, on obtient 652 mg (Rdt 78%) d'hydroxy- β -cyclogéranylsulfoxyde **14** [2,4,4-triméthyl-3-(phénylsulfinylméthyl)-cyclohex-2-én-1-ol] sous la forme d'un mélange d'isomères: RMN ^1H (δ): 0,95 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,68 (3H, s), 3,33–3,78 (2H, m), 3,83–3,91 (1H, m), 7,4–7,6 (5H, Ph). RMN ^{13}C (δ): 17,8 et 18,4 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 27,6, 28,0, 28,6 et 28,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28,4 et 28,5 (C-6), 34,4 et 35,0 (C-5), 34,9 (C-4), 59,0 et 59,3 ($\text{CH}_2\text{S(O)Ph}$), 69,5 et 69,9 (CHOH), 123,9 et 124,0 (2CH, Ph), 129,3 (2CH, Ph), 131,0 et 131,1 (CH, Ph), 131,2, 138,9 et 139,3 (C-2 et C-3), 144,6 et 144,7 (C, Ph). SM [m/z (%)]: 262 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3), 43 (100).

Une solution de 2,4 mL de BuLi (2,5 M) dans l'hexane est ajoutée à 0°C à 607 mg (6 mmoles) de diisopropylamine en solution dans 10 mL de THF. La solution est refroidie à -55°C puis on additionne 840 mg (3 mmoles) d'hydroxy-sulfoxyde **14** en solution dans 3 mL de THF. On ajoute ensuite 1,1 g (3 équiv.) de bromure d'allyle et l'agitation est maintenue pendant 6 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé avec 50 mL d'une solution saturée de NH_4Cl puis extrait à l'éther. Après traitement habituel, le produit brut est directement repris avec 10 mL de CCl_4 puis chauffé pendant deux heures à 70°C en présence de 504 mg de NaHCO_3 . Le milieu réactionnel est filtré, le solvant évaporé et le produit brut purifié sur une colonne d'alumine désactivée (6% H_2O). L'élution à l'éther de pétrole/éther (6/4 puis 5/5) conduit à 403 mg (Rdt 70%) de mégastigma-5,7,9-trién-4-ol **15** [3-(buta-1,3-diényl)-2,4,4-triméthyl-cyclohex-2-én-1-ol]: RMN ^1H (δ): 0,96 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,79 (3H, s), 3,94 (1H, t), 4,95–5,11 (2H, m), 5,99 (2H, m), 6,23–6,38 (1H, m). RMN ^{13}C (δ): 18,5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 27,4 et 28,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28,4 (C-6), 34,5 (C-4), 34,6 (C-5), 69,9 (CHOH), 116,1 (C-4'), 130,3 (C-2), 131,0 et 134,9 (C-1' et C-2'), 137,5 (C-3'), 140,8 (C-3). SM [m/z (%)]: 192 (M^+ , 90), 136 (100). HRSM calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$: 192,1514; trouvée: 192,1509.

A 120 mg (0,63 mmoles) d'alcool triénique **15** en solution

dans 10 mL de pentane, on additionne 384 mg (6 équiv.) de dioxyde de manganèse activé puis on agite 48 heures à température ambiante. Après filtration et élimination du solvant sous pression réduite, le produit brut est purifié sur une colonne d'alumine désactivée (6% H_2O) pour conduire à l'élution à l'éther de pétrole/éther (8/2) à 110 mg (Rdt 92%) de mégastigma-5,7,9-trién-4-one **6** [3-(buta-1,3-diényl)-2,4,4-triméthylcyclohex-2-én-1-one]:^{16c} RMN ^1H (δ): 1,13 (6H, s), 1,80 (3H, s), 5,12–5,26 (2H, m), 6,15–6,43 (5H, m). RMN ^{13}C (δ): 13,6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 27,4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 34,2 (C-6), 35,5 (C-4), 37,3 (C-5), 119,0 (C-4'), 129,4 et 136,8 (C-1' et C-2'), 130,1 et 160,1 (C-2 et C-3), 137,0 (C-3'), 199,2 (C-1). SM [m/z (%)]: 190 (M^+ , 100). HRSM calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$: 190,1357; trouvée: 190,1354.

Synthèse de la Mégastigma-5,8-dién-4-one

Une solution étherée de 10 mL de bromure d'allylmagnésium préparée à partir de 1,59 g (13,1 mmoles) de bromure d'allyle est ajoutée à 0°C à une solution de 63 mg (0,05 équiv.) d'iodure cuivreux dans 3 mL d'éther. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes puis on additionne 1 g (6,6 mmoles) d'époxyde **16**⁸ en solution dans 10 mL d'éther. Après 6 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec 50 mL d'acide chlorhydrique, puis extrait à l'éther. Le produit brut obtenu après traitement habituel, est purifié sur une colonne d'alumine désactivée pour conduire à l'élution éther de pétrole/éther (6/4 puis 5/5) à 960 mg (Rdt 75%) de mégastigma-5,9-dién-1-ol **17** [3-(but-3-ényl)-2,4,4-triméthylcyclohex-2-én-1-ol]:³⁰ RMN ^1H (δ): 0,91 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,68 (3H, s), 3,82 (1H, t), 4,77–4,90 (2H, AB), 5,62–5,77 (1H, X). RMN ^{13}C (δ): 16,6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 26,9 et 28,3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28,1 et 33,8 (C-1' et C-2'), 28,4 (C-6), 34,5 (C-5), 35,8 (C-4), 69,8 (CHOH), 113,8 (C-4'), 129,0 et 141,3 (C-2 et C-3), 138,6 (C-3'). SM [m/z (%)]: 194 (M^+ , 3), 43 (100).

A une solution de 914 mg de chlorochromate de pyridinium dans 3 mL de CH_2Cl_2 , on ajoute 587 mg (3 mmoles) d'alcool diénique **17** en solution dans 4 mL de CH_2Cl_2 et on maintient l'agitation pendant 3 heures à température ambiante. On ajoute alors 20 mL d'éther et le mélange est déposé sur une colonne d'alumine désactivée; l'élution à l'éther donne après évaporation des solvants 521 mg (Rdt 90%) de mégastigma-5,9-dién-4-one **18** [3-(but-3-ényl)-2,4,4-triméthylcyclohex-2-én-1-one].^{16c,22a} RMN ^1H (δ): 1,10 (6H, s), 1,70 (3H, s), 1,74 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 2,39 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 4,9–5,0 (2H, AB), 5,8–5,85 (1H, X). RMN ^{13}C (δ): 11,6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 26,3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 30,1 et 32,7 (C-1' et C-2'), 34,2 (C-6), 36,3 (C-4), 37,3 (C-5), 114,9 (C-4'), 130,9 et 164,1 (C-2 et C-3), 137,6 (C-3'), 198,8 (C-1). SM [m/z (%)]: 192 (M^+ , 70), 137 (100). HRSM calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$: 192,1515; trouvée: 192,1510.

A une solution de 290 mg (1,5 mmoles) de la cétone diénique **18** dans 12 mL d'éthanol absolu on ajoute 19 mg (0,06 équiv.) de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Le mélange est agité à 70°C pendant 45 minutes puis hydrolysé avec 100 mL d'eau glacée et extrait à l'éther. Après traitement habituel, le produit brut obtenu est purifié sur une colonne d'alumine désactivée; l'élution à l'éther de pétrole/éther (8/2) conduit

à 260 mg (Rdt 90%) de mégastigma-5,8-diène-4-one **7** [*3-(but-2-ényl)-2,4,4-triméthylcyclohex-2-én-1-one*].^{16c,22a,34} RMN ¹H (δ): 1,03 (6H, s), 1,55 (3H, d), 1,63 (3H, s), 1,70 (2H, t, *J*=6,9 Hz), 2,35 (2H, t, *J*=6,9 Hz), 2,83 (2H, d, *J*=5,8 Hz), 5,25–5,40 (2H, m). RMN ¹³C (δ): 11,3 (CH₃C=), 17,8 (CH₃CH=), 26,8 ((CH₃)₂C), 33,4 (C-1'), 34,2 (C-6), 36,3 (C-4), 37,3 (C-5), 126,6 (C-2'), 126,9 (C-3'), 131,5 et 162,3 (C-2 et C-3), 198,7 (C-1). SM [*m/z* (%): 192 (M⁺, 70), 137 (100). HRMS calculée pour C₁₃H₂₀O: 192,1515; trouvée: 192,1510.

Acknowledgements

Nous remercions la société D.R.T. (Dérivés Résiniques et Terpéniques; Dax) pour l'aide financière à l'un d'entre nous (B. Boulin) et la fourniture de matières premières (γ-pyrone), M. Pétraud 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).

References

- Dupont, G.; Dulou, R. *C. R. Séances Acad. Sci.* **1935**, *201*, 219–221.
- Goldblatt, L. A.; Palkin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3517–3522.
- Banthorpe, D. V.; Whittaker, D. *Quart. Rev.* **1966**, *20*, 373–387 (et références citées).
- Kane, B. J.; Von Geak, R. A. (SCM Corporation). Brevets US-4,179,468, 1979 et 4,244,890, 1980.
- Duchesne, J. P. (Rhône-Poulenc Nutrition Animale). Brevets FR-902,724, 1990 et EP-446,116, 1991.
- Marc, F.; Soulet, B.; Serramedan, D.; Delmond, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3381–3388.
- Quirin, M. J.; Taran, M.; Delmond, B. *Can J. Chem.* **1996**, *74*, 1852–1856.
- Boulin, B.; Arreguy-San Miguel, B.; Delmond, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2753–2762.
- Winter, M.; Enggist, P. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1891–1898.
- Winter, M.; Kloti, R. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1916–1921; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 452–455.
- Schreier, P.; Drawert, F.; Junker, A. *J. Agric. Food Chem.* **1976**, *24*, 331–336.
- Tsuneya, T.; Ishihara, M.; *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2495–2502; Winterhalter, P.; Lander, V.; Schreier, P.; *J. Agric. Food Chem.* **1987**, *35*, 335–337; Mihara, S.; Tateba, H.; Nishimura, O.; Machii, Y.; Kishino, K. *Dev. Food Sci.* **1988**, *18*, 537–550.
- Humpf, H. U.; Schreier, P. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1830–1832.
- Idstein, H.; Schreier, P. *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 138–143.
- Renold, W.; Naf-Muller, R.; Keller, U.; Willham, B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1301–1308; Ina, K.; Sakato, Y.; Fukami, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2777–2780.
- (a) Kaiser, R.; Lamparsky, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 373–382. (b) Kaiser, R.; Kappeler, A.; Lamparsky, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 387–400. (c) Kaiser, R.; Lamparsky, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2328–2335; Kaiser, R.; Lamparsky, D. (Givaudan Corporation). Ger. Offen. 2,812,583, 1978.
- Synthèses des theaspiranes (i) à partir de la β-ionone:** (a) Nakatani, Y.; Yamanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1995–1998; Nakatani, Y. *Japan Kokai* 7,608,261, 1976. (b) Ina, K.; Takano, T.; Imai, Y.; Sakato, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 1033–1036. (c) Zink, M. P.; Ehrenfreund, J.; Wolf, H. R. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1116–1131. (d) Schulte-Elte, K. H.; Gautschii, F.; Renold, W.; Hauser, A.; Fankauer, P.; Limacher, J.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *61*, 1125–1133; Skorianetz, W.; Renold, W.; Ohloff, G.; Schulte-Elte, K. H. Brevet US-4,014,905, 1977. (e) Naegeli, P. (Givaudan Corporation). Ger. Offen. 2,610,238, 1976; Brevet US-4,072,719, 1978. (f) Masuda, H.; Mihara, S. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 861–862. (g) Winterhalter, P.; Schreier, P. *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 560–562. (h) Schmidt, G.; Full, G.; Winterhalter, P.; Schreier, P. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1188–1191; (ii) à partir de l'α-ionone: (i) Bellas, T. E.; Brownlee, R. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2267–2271. (j) Okawara, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M., *Heterocycles* **1979**, *13*, 191–196. (k) Torii, S.; Uneyama, K.; Nakai, T.; Yasuda, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2291–2294. (l) Uneyama, K.; Fujibayashi, S.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4637–4638.
- Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147–155.
- Buchbauer, G.; Jirovetz, L. *J. Essent. Oil Res.* **1992**, *4*, 329–334.
- Chan, G. W. (Morris Philip Inc.). Brevet US-5,172,705, 1992.
- Janitschke, L.; Hoffmann, W. (BASF, A.-G.). Ger. Offen. 3,231,189, 1984.
- (a) Demole, E.; Enggist, P.; Winter, M.; Furrer, A.; Schulte-Elte, K. H.; Egger, B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 67–75. (b) Ohloff, G.; *Perfumer Flavorist* **1978**, *3*, 11–22.
- Enzell, C. R.; Wahlberg, I. *Recent Adv. Tobacco Sci.* **1980**, *6*, 64–122.
- Ter Heide, R.; Schaap, H.; Wobben, H. J.; De Valois, P. J.; Timmer, R. *Proc. 2nd Int. Flavor Conf., Athènes (Grèce)* **1981**, *1*, 183–200.
- Whitfield, F. B.; Last, J. H. *Progress in Essential Oil Research*; Walter de Gruyter: Berlin, 1986, pp 3–47.
- MacLeod, G.; Ames, J. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 165–172.
- Herderich, M.; Neubert, C.; Winterhalter, P.; Schreier, P.; Skouroumounis, G. K. *Flavor Fragrance J.* **1992**, *7*, 179–186.
- Bolzoni, L.; Careri, M.; Mangia, A. *J. Chromatogr.* **1990**, *518*, 221–229.
- Naarden International N. V. Ger. Offen. 2,752,787, 1978.
- Van der Weerd, A. J. A.; Apeldoorn, W.; Boelens, M.; Konst, W. M. B.; der Heide, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, *100*, 447–449.
- Torii, S.; Uneyama, K.; Ishihara, M.; *Chem. Lett.* **1975**, 479–485; Torii, S.; Uneyama, K.; Ishihara, M.; Ito, K. (Kuraray Co. Ltd). *Japan Kokai* 76,133,252, 1976.
- Takabe, K.; Yamada, T.; Katagiri, T. *Chem. Ind.* **1980**, 540.
- Weyersahl, P.; Buchmann, B.; Marschall-Weyersahl, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 507–523.
- Heilmann, W.; Rahman, A.; Bauml, E.; Mayr, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6047–6054.