

Synthèses Stéréosélectives des Acides 13 *E* et 13 *Z* Rétinoïques via un Nouvel Intermédiaire β -Méthylènealdéhyde en C-15

Alain Valla,^{a,*} Zo Andriamialisoa,^a Virginie Prat,^a Alain Laurent,^a Michel Giraud,^a Roger Labia^a et Pierre Potier^b

^aChimie et Biologie des Substances Naturelles FRE 2125, rattachée au CNRS 6, rue de l'Université 29000 Quimper, France

^bInstitut de Chimie des Substances Naturelles UPR 2301 CNRS, Avenue de la terrasse 91198 Gif-sur-Yvette, France

Received 31 March 2000; accepted 13 July 2000

Abstract—The methylene-de-oxo-bisubstitution reaction between dimethyl isopropylidene malonate and the C-15 β -methylenealdehyde **1** which could serve as substitute for *E* β -ionylideneacetaldehyde **2**, produces stereoselectively the *E,E* olefin. Hence, new stereoselective syntheses of 13 *E* and 13 *Z* retinoic acids were described. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

De nombreuses études ont été consacrées aux synthèses et aux propriétés biologiques des rétinoïdes et des caroténoïdes, notamment de la vitamine A, du rétinol, de l'acide rétinoïque et du β -carotène (ainsi que leurs isomères et analogues respectifs).^{1–3}

La préparation de ces molécules biologiques requiert que les réactions soient stéréosélectives, du fait de l'importance de la configuration recherchée, *E* ou *Z* des doubles liaisons éthyléniques présentes. Dans les synthèses de rétinoïdes utilisant la stratégie C-15 électrophile +C-5 nucléophile, le nouvel intermédiaire β -méthylènealdéhyde **1**⁴ peut être substitué au β -ionylidèneacétaldéhyde **2**, ce qui peut s'avérer utile, dans la mesure où l'isomère **2** (*9E*) est difficile à obtenir pur par les voies décrites.^{5,6}

Ce nouveau composé **1** est obtenu par formylation de la β -ionone **3** ($\text{CH}_3\text{ONa}/\text{HCOOCH}_3/\text{pentane}$), acétalisation du dérivé hydroxyméthylénique **4** ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{SO}_4$), réaction selon Wittig⁷ sur la cétone **5** (*t*-Bu-OK/ $\text{BrCH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/\text{pentane}$) et hydrolyse du β -méthylèneacétal **6** ($\text{HCOOH}/\text{pentane}$).⁸ Le rendement global à partir de la β -ionone est de 35%. Ce composé peut être également isomérisé, dans la diéthylamine, en β -ionylidèneacétaldéhyde **2** (97% *E*, 3% *Z*), avec un rendement de 90% (Fig. 1).

La condensation du méthylènealdéhyde **1** avec l'isopropylidène malonate de méthyle (Triton B, 2 h) conduit, après hydrolyse du mélange des acides esters obtenus **7** ($\text{NaOH } 0,75 \text{ N}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$), aux acides 14-carboxyrétinoïques **8** (7*E*, 9*E*, 11*E*: 80%, 7*E*, 9*Z*, 11*E*: 20%), dont le diacide

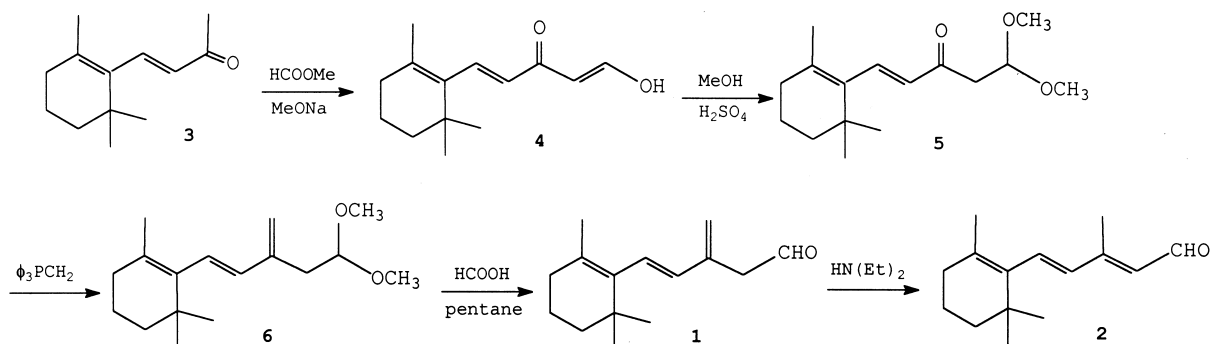


Figure 1.

Keywords: β -methylenealdehyde; 13 *Z* retinoic acid; 13 *E* retinoic acid.

* Corresponding author. Tel.: +33-2-98-90-80-42; fax: +33-2-98-90-80-48; e-mail: valla@iutquimp.univ-brest.fr

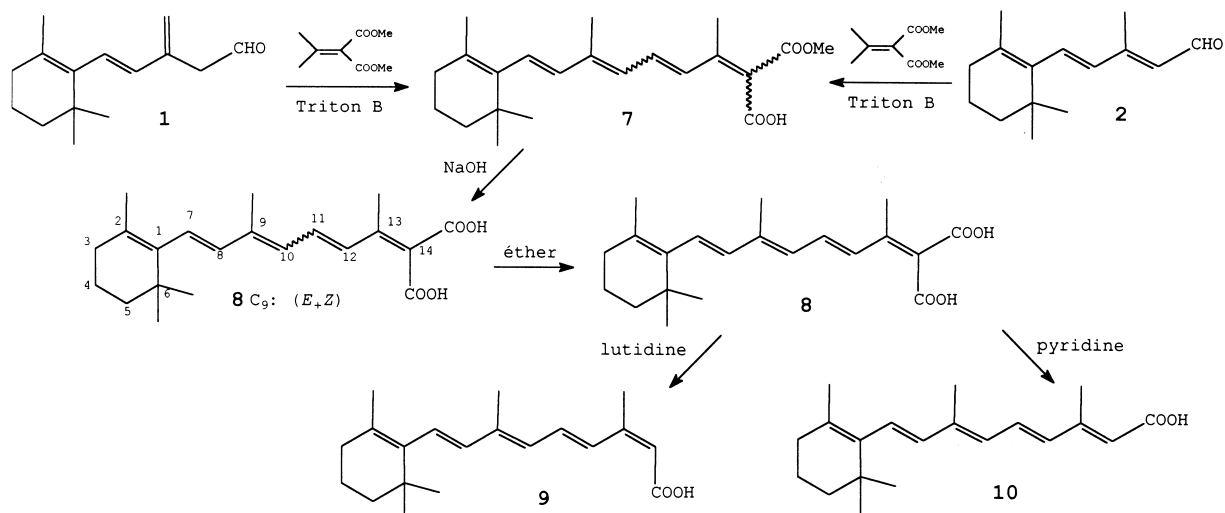


Figure 2.

majoritaire **8** (*7E*, *9E*, *11E*) est facilement séparé par précipitation dans l'éther. Le rendement global de l'isomère *7E*, *9E*, *11E* à partir du β -méthylacétaldéhyde **1** est de l'ordre de 40%.

La régiosélectivité de cette réaction, par l'emploi de ce nouvel intermédiaire **1**, est légèrement inférieure à celle obtenue en utilisant le *9E* ionylidèneacétaldéhyde **2**, (*7E*, *9E*, *11E*: 90%, *7E*, *9Z*, *11E*: 10%). L'acide *13 Z* rétinoïque **9** (isotretinoïne) et l'acide *13 E* rétinoïque **10** (tretinoïne) sont obtenus respectivement avec des pourcentages de stéréosélectivité de 100% et de 97%, à partir de l'acide 14-carboxyrétinoïque 'tout trans' **8** (Fig. 2).

Le mécanisme de cette condensation (1→7) de type

Stobbe,⁹ peut s'expliquer par l'intervention d'un intermédiaire de type β -lactonique. Ceci a été précédemment montré en série diénique, en réalisant la condensation d'un alkylidène malonate avec du benzaldéhyde marqué à l'oxygène ¹⁸O. Dans ces conditions, l'acide-ester de configuration *E,E* est intégralement et uniquement marqué sur la fonction acide carboxylique libre¹⁰ (Fig. 3).

En solution dans le dichlorométhane, le diacide **8** en présence de deux équivalents de pyridine (24 h à la température ambiante), conduit au monoacide de configuration *E* (13 *E*: 97%), avec un rendement en produit purifié de 60%. La *trans* addition de l'acide conjugué de la base sur la double liaison conduit à un intermédiaire qui adopte la conformation la plus stable, évoluant en monoacide 13 *E* par

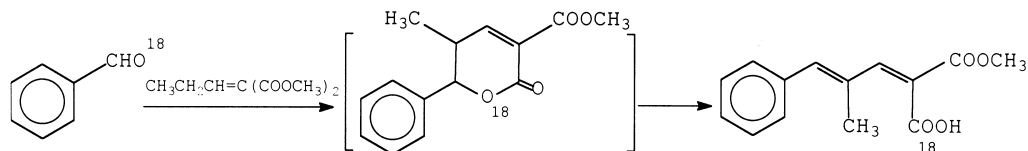


Figure 3.

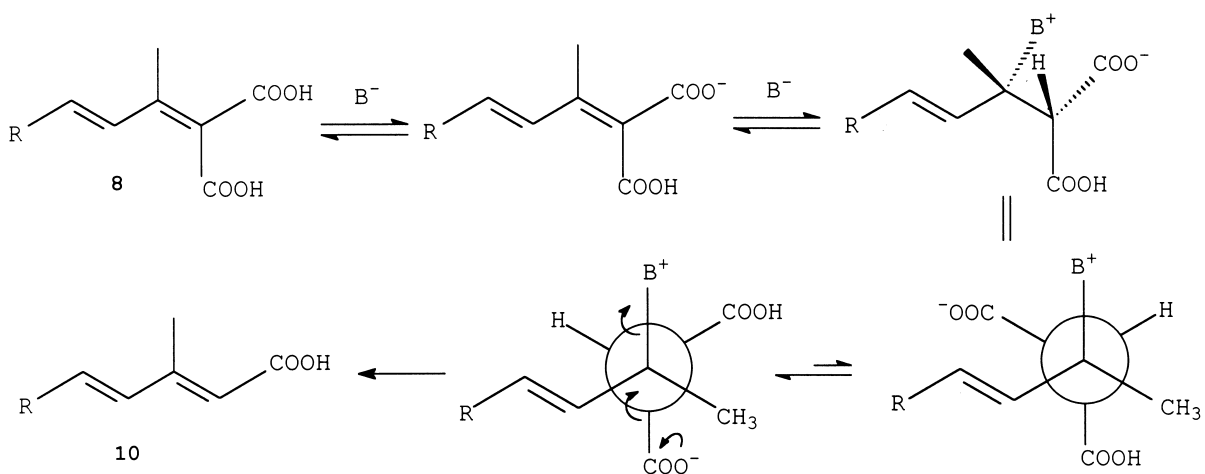


Figure 4.

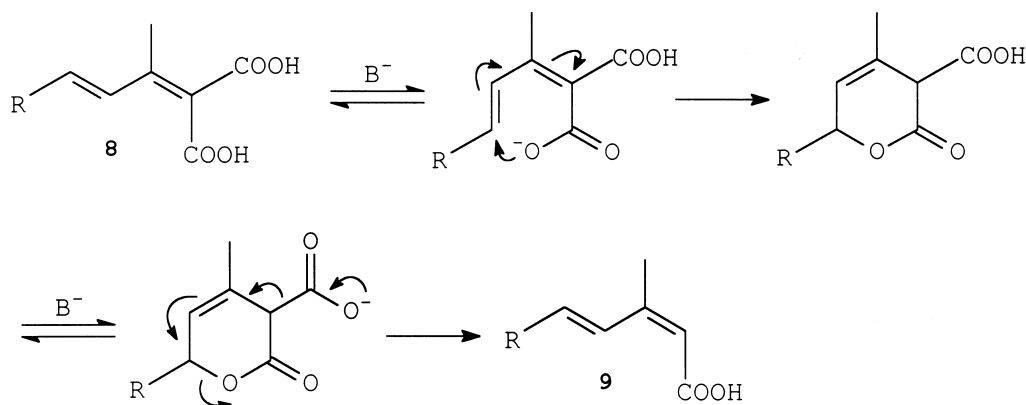


Figure 5.

une réaction concertée de *trans* élimination de la base et du dioxyde de carbone (Fig. 4).

Dans les mêmes conditions, la 2,6-diméthylpyridine conduit à un mélange composé de 70% de monoacide 13 *E*, et de 30% de monoacide 13 *Z* (85% de diacide reste inchangé).

A l'ébullition de la base (utilisée comme solvant), on observe la tendance inverse. Ainsi, la pyridine conduit respectivement au mélange d'un tiers de monoacide *E* et de deux tiers de monoacide *Z* et la 2,6-diméthylpyridine, stéréospécifiquement au monoacide de configuration *Z*, avec un rendement de 60% en produit purifié.

Le pourcentage d'isomères *E* et *Z* obtenu lors du chauffage dans la pyridine ne varie pas après une heure d'ébullition dans la 2,6-diméthylpyridine.

L'encombrement stérique rendant impossible l'addition de la base, la monodécarboxylation du diacide **8** dans la 2,6-diméthylpyridine devrait se réaliser par un mécanisme différent. Une réaction électrocyclique concertée suivie d'une décarboxylation de l'acide β -cétonique, concomitante à l'ouverture de la δ -lactone, pourrait rendre compte de la haute stéréosélectivité de cette réaction (100% en acide de configuration *Z*) (Fig. 5).

Expérimental

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés sur un microscope à platine chauffante Leitz 350. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Bruker IF 55 à l'état solide dispersé pour les solides (pastille de KBr) ou en film pour les liquides. Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Bruker Avance DPX 400, opérant à 400 MHz pour ^1H et à 100 MHz pour ^{13}C . Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS (utilisé comme référence interne) et les constantes de couplage (*J*) en Hz.

1-Hydroxy-5-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-penta-1,4-diène-3-one (sel de sodium) (4). A une suspension de 54 g (1 mol) de méthylate de sodium dans 1 L de pentane anhydre, ajouter goutte à goutte (en 80 min) entre 0 et 10°C, 130 mL (0,64 mol) de β -ionone **3** et 80 mL

(1,3 mol) de formiate de méthyle. L'addition terminée, l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 min. Le sel de sodium est filtré, lavé au pentane anhydre et conservé au réfrigérateur. Poudre beige, presque blanche (Rdt: 85%). IR (KBr) ν_{CO} 1645, 1600 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, D_2O) 8,95 (d, 1H, *J*=12 Hz, H_{11}); 6,85 (d, 1H, *J*=16 Hz, H_7); 6,10 (m, 1H, H_8); 5,20 (d, 1H, *J*=12 Hz, H_{10}); 1,87 (m, 2H, 3- CH_2); 1,77 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1,65 (m, 2H, 4- CH_2); 1,35 m, 2H, 5- CH_2); 0,88 (s, 6H, C_6 - CH_3). Le dérivé hydroxyméthylénique libre est préparé par acidification de ce sel de sodium à 0°C (HCl à 10%). Le produit est rapidement extrait par de l'éther, lavé à l'eau, séché sur MgSO_4 , conservé à -30°C. IR (film) ν_{CO} 1640 ép 1610 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3) 8,44 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, H_{11}); 7,33 (d, 1H, *J*=16 Hz, H_8); 5,86 (d, 1H, *J*=16 Hz, H_7); 5,51 (d, 1H, *J*=3,5 Hz, H_{10}); 2,00 (m, 2H, 3- CH_2); 1,71 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1,58 (m, 2H, 4- CH_2); 1,49 (m, 2H, 5- CH_2); 1,00 (s, 6H, C_6 - CH_3).

5,5-Diméthoxy-1-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-pent-1-én-3-one (5). Le sel **4** est mis en suspension dans 1,2 L de méthanol. A cette solution refroidie à 0°C ajouter goutte à goutte (en 45 min) 72 mL d'acide sulfurique concentré (*d*=1,84). Après 30 min, le milieu réactionnel est neutralisé lentement (15 min) par 480 mL de KOH 2 M puis filtré. Après distillation du méthanol sous pression réduite, les sels résiduels sont éliminés par filtration et lavés par 1,6 L de dichlorométhane. Le produit ne nécessite pas de purification pour l'étape suivante (Rdt: 75%). Un échantillon analytiquement pur a été obtenu par chromatographie sur colonne de silice (pentane-éther, 60v-40v). Huile visqueuse jaune pâle. Anal. calcd pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 72,14; H, 9,84; O 18,02. trouvé: C, 71,95; H, 10,01; O, 18,20. IR (film) ν_{CO} 1700, 1665 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): 7,28 (d, 1H, *J*=16 Hz, H_6); 6,18 (d, 1H, *J*=16 Hz, H_7); 4,38 (t, 1H, *J*=5,5 H_{11}); 3,41 (s, 6H, OCH_3); 2,92 (d, 2H, *J*=5,5 Hz, H_{10}); 2,08 (m, 2H, 3- CH_2); 1,79 (s, 3H, C_2 - CH_3); 1,75 (m, 2H, 4- CH_2); 1,40 (m, 2H, 5- CH_2); 1,09 (s, 6H, C_6 - CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 196,5 (C_9); 143,2 (C_8); 136,6 (C_1); 136,1 (C_2); 130,9 (C_7); 102,3 (C_{11}); 54,0 (OCH_3); 44,2 (C_{10}); 39,8 (C_5); 33,9 (C_6); 33,6 (C_3); 28,8 (C_2 - CH_3); 21,8 (C_6 - CH_3); 18,7 (C_4).

2-[3-2,2-Diméthoxy-éthyl)-buta-1,3-diényl]-1,3,3-triméthyl-cyclohexène (6). Sous argon, ajouter 35,7 g (0,1 mol) de bromure de méthyle triphénylphosphonium, en 15 min à

une suspension de 11,2 g (0,1 mol) de *tert*-BuOK dans 100 mL de pentane anhydre. Chauffer à 45°C pendant 15 min puis refroidir vers 10°C. Ajouter alors, lentement 26,6 g (0,1 mol) de β -cétacétal **5** en solution dans 50 mL de pentane anhydre. Après 15 min à température ambiante, distiller le solvant sous pression réduite. Le β -méthylèneacétal diméthylrique est alors adsorbé sur 150 g de silice et élué par 1 L de dichlorométhane. Huile visqueuse jaune pâle (Rdt: 60%). Anal. calcd pour C₁₇H₂₈O₂: C, 77,22; H, 10,67; O 12,01. trouvé: C, 77,01; H, 10,89; O, 12,19. ¹H RMN (CDCl₃): 6,13 et 5,99 (2d, 2H, *J*=16 Hz, H₇+H₈); 5,02 et 4,99 (2s, 2H, H₉); 4,56 (t, 1H, *J*=5,5 Hz, H₁₁); 3,32 (s, 6H, OCH₃); 2,55 (d, 2H, *J*=5,5 Hz, H₁₀); 1,96 (m, 2H, 3-CH₂); 1,65 (s, 3H, C₂-CH₃); 1,59 (m, 2H, 4-CH₂); 1,42 m, 2H, 5-CH₂); 0,97 (s, 6H, C₆-CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃): 141,7 (C₁); 137,6 (C₂); 135,1 (C₇); 129,2 (C₉); 127,6 (C₈); 116,5 (CH₂-C₉); 103,7 (C₁₁); 53,3 (OCH₃); 39,5 (C₁₀); 36,1 (C₅); 34,3 (C₆); 32,9 (C₃); 29,0 (C₂-CH₃); 21,7 (C₆-CH₃); 19,4 (C-4).

3-Méthylène-5-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-pent-4-énal (1). 10 g d'acétal **6** dans 50 mL de pentane et 15 mL d'acide formique sont agités environ 4 h à température ambiante. Ajouter 40 g de glace, décanter et laver la phase aqueuse au pentane (3.30 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavages. Huile jaune, très pâle (Rdt: 95%). Anal. calcd pour C₁₅H₂₂O: C, 82,52; H, 10,16; O, 7,33. trouvé: C, 82,29; H, 10,39; O, 7,37. IR (film) ν_{CO} 1725 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃) 9,60 (t, 1H, *J*=2,7 Hz, CHO); 6,12 et 6,02 (2d, 2H, *J*=16,4 Hz, H₇+H₈); 5,20 et 5,07 (2s, 2H, H₉); 3,37 (d, 2H, *J*=2,7 Hz, H₁₀); 1,97 (m, 2H, 3-CH₂); 1,64 (s, 3H, C₂-CH₃); 1,56 (m, 2H, 4-CH₂); 1,44 m, 2H, 5-CH₂); 0,96 (s, 6H, C₆-CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃) 199,5 (C₁₁); 137,6 (C-1); 136,8 (C₂); 133,9 et 129,1 (C₇+C₈); 129,3 (C₉); 118,4 (CH₂-C₉); 44,3 (C₁₀); 39,1 (C₅); 33,8 (C₆); 32,5 (C₃); 28,5 (C₂-CH₃); 21,2 (C₆-CH₃); 18,9 (C₄).

3-Méthyl-5-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-penta-2,4-diénaal (β -ionylidèneacétaldéhyde) (2). 2,2 g du composé **1** (10⁻³ mol) et 1 g de triéthylamine (10⁻³ mol) en solution dans 40 mL d'éther diéthylique anhydre sont agités à température ambiante pendant 12 h. Le mélange est ensuite hydrolysé puis extrait 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après distillation des solvants sous pression réduite, on obtient 2 g de β -ionylidèneacétaldéhydes *9E* et *9Z* (97:3). Rendement:90%. IR (film): 1665 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃): 10,14 (d, 1H, *J*=8,2 Hz, C₁₁-H); 6,75 et 6,22 (2d, 2H, *J*=16,1 Hz, C₇-H et C₈-H); 5,95 (d, 1H, *J*=8,2 Hz, C₁₀-H); 2,32 (s, 3H, C₉-CH₃); 2,06 (t, 2H, *J*=6,0 Hz, C₃-H); 1,74 (s, 3H, C₂-CH₃); 1,63 (m, 2H, C₄-H); 1,49 (m, 2H, C₅-H); 1,06 (s, 6H, C₆-CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃): 190,9 (C₁₁); 154,6, 137,2 et 132,5 (C₁, C₂ et C₉); 135,7 et 135,4 (C₇ et C₈); 128,7 (C₁₀); 39,7 (C₅); 34,1 (C₆); 33,4 (C₃); 28,9 (C₆-CH₃); 21,6 (C₂-CH₃); 19,4 (C₄); 12,9 (C₉-CH₃).

Acide-2-carboxy-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-nona-2E,4E,6E,8E-tétraénoïque (acide carboxy-14-rétinoïque) (8). Sous argon, entre 0 et 5°C, ajouter lentement 1,3 g d'aldéhyde **1** dans 3 mL de méthanol à une solution de 1,5 g d'isopropylidène malonate diméthylrique dans 8 mL de Triton B (hydroxyde de

triméthylbenzylammonium à 40% dans le méthanol). Après 2 h à température ambiante, acidifier par une solution glacée d'HCl à 10% et extraire à l'éther. L'acide ester est repris par une solution aqueuse de soude à 10%, puis libéré de son sel de sodium par une solution d'HCl à 10%. Le produit brut (Rdt: 85%) est saponifié par une solution 0,75 N de soude (60% H₂O, 40% MeOH), 1 h 30 à ébullition (Rdt: 90%). Le diacide *9E*, *11E* est isolé aisément de l'isomère *Z*, *11E* par précipitation dans l'éther (mélange *9E/9Z* 80:20). Cristaux jaunes F 195–98°C (éther) (Rdt: 85%). Anal. calcd pour C₂₁H₂₈O₄: C, 73,23; H, 8,19; O, 18,58 trouvé: C, 73,01; H, 8,34; O, 18,71. UV (méthanol) λ_{max} 358 nm (42 000) et 245 nm (7400). IR (KBr) ν_{CO} 1684 cm⁻¹. ¹H RMN (acétone d-6) 7,29 (dd, 1H, *J*=15,1 Hz, *J*=11,2 Hz, H₁₁); 7,16 (d, 1H, *J*=15,1 Hz, H₁₂); 6,39 et 6,25 (2d, 2H, *J*=16,1 Hz, H₇+H₈); 6,30 (d, 1H, *J*=11,2 Hz, H₁₀); 2,28 (s, 3H, C₁₃-CH₃); 2,06 (m, 5H, C₃-CH₂ et C₉-CH₃); 1,73 (s, 3H, C₂-CH₃); 1,64 (m, 2H, 4-CH₂); 1,49 (m, 2H, 5-CH₂); 1,01 (s, 6H, C₆-CH₃). ¹³C RMN (acétone d-6): 166,2 et 165,8 (C₁₅ et C₁₄-COOH); 147,9; 140,5; 137,5 129,6; 124,9 (C₁, C₂, C₉, C₁₃ et C₁₄); 137,3; 128,7 (C₇ et C₈); 133,4 (C₁₁); 130,0 (C₁₀ et C₁₂); 39,3 (C₅); 33,9 (C₆); 32,6 (C₃); 28,2 (C₆-CH₃); 20,9 (C₂-CH₃); 18,4 (C₄); 15,0 (C₁₃-CH₃); 11,9 (C₉-CH₃).

Acide-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-nona-2Z,4E,6E,8E-tétraénoïque (acide 13 Z rétinolique) (9). Chauffer 0,344 g (10⁻³ mol) de diacide **7**, 2 h à ébullition dans 20 mL de 2,6-diméthylpyridine. Après distillation de la base sous pression réduite, refroidir vers 0°C et acidifier par une solution d'HCl à 10%. Le monoacide **9** est extrait par de l'éther (isomère *13 Z* pur, analysé par RMN). L'acide *13 Z* cristallise de l'éther (Rdt: 90%). Cristaux orangés F 175°C (éthanol) (Rdt≥85%). Anal. calcd pour C₂₀H₂₈O₂: C, 79,96; H, 9,39; O, 10,65 trouvé: C, 79,78; H, 9,62; O, 10,67. UV (éthanol) λ_{max} 354 nm (39 800). IR (KBr) ν_{CO} 1715 ép 1674 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃) 7,75 (d, 1H, *J*=15,3 Hz, H₁₂); 7,03 (dd, 1H, *J*=15,3; *J'*=11,5 Hz, H₁₁); 6,29 et 6,17 (2d, 2H, *J*=16,1 Hz, H₇+H₈); 6,27 (d, 1H, *J*=11,5 Hz, H₁₀); 5,66 (s, 1H, H₁₄); 2,10, (s, 3H, C₁₃-CH₃); 2,03 (m, 2H, 3-CH₂); 2,00 (s, 3H, C₉-CH₃); 1,72 (s, 3H, 2-CH₃); 1,62 (m, 2H, 4-CH₂); 1,47 (m, 2H, 3-CH₂); 1,03 (s, 6H, C₆-CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃) 171,7 (C₁₄-COOH); 153,5; 140,3; 137,5; 130,1 (C₁, C₂, C₉ et C₁₃); 137,2 (C₈); 137,2; 128,7 (C₇ et C₈); 132,9 (C₁₁); 130,1 (C₁₀); 128,9 (C₁₂); 115,6 (C₁₄); 39,5 (C₅); 34,1 (C₆); 33,0 (C₃); 28,8 (6-CH₃); 21,6 (2-CH₃); 21,1 (13-CH₃); 19,1 (C₄); 12,8 (9-CH₃).

Acide-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-cyclohex-1-ényl)-nona-2E,4E,6E,8E-tétraénoïque (acide rétinolique tout *trans*) (10). 0,9 g du composé **8** (2,6×10⁻³ mol), 50 mL de dichlorométhane anhydre et 0,42 g de pyridine (5,2×10⁻³ mol) sont agités à température ambiante pendant 20 h. Le dichlorométhane est distillé sous pression réduite et le résidu est repris à l'éther. La phase étherée est lavée 2 fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% puis à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après distillation de l'éther sous pression réduite, on isole les acides rétinoliques *13 E* et *13 Z* (97:3). Après purification par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on isole 0,45 g d'acide rétinolique *13 E*. Rendement purifié: 60%. F: 180°C. Anal. calcd pour C₂₀H₂₈O₂:

C, 79,96; H, 9,39; O, 10,65 trouvé: C, 79,75; H, 9,52; O, 10,69. UV (éthanol) λ_{\max} 351 nm (45 000). IR (KBr) ν_{CO} 1686 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): 7,07 (dd, 1H, $J=15,0$ Hz, $J=11,4$ Hz, $\text{C}_{11}\text{-H}$); 6,34 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 6,32 et 6,17 (2d, 2H, $J=16,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ et $\text{C}_8\text{-H}$); 6,18 (d, 1H, $J=11,4$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 5,82 (s, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 2,39 (s, 3H, $\text{C}_{13}\text{-CH}_3$); 2,05 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$); 2,03 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-CH}_3$); 1,74 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1,64 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$); 1,50 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$); 1,05 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-CH}_3$). ^{13}C RMN (CDCl_3): 170,6 (C_{15}); 155,0, 140,0, 137,5 et 130,1 (C_1 , C_2 , C_9 et C_{13}); 137,1 et 128,9 (C_7 et C_8); 134,8 (C_{12}); 131,8 (C_{11}); 129,3 (C_{10}); 117,6 (C_{14}); 39,5 (C_5); 34,2 (C_6); 33,0 (C_3); 28,9 ($\text{C}_6\text{-CH}_3$); 21,7 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$); 19,1 (C_4); 14,00 ($\text{C}_{13}\text{-CH}_3$); 12,9 ($\text{C}_9\text{-CH}_3$).

References

1. *Carotenoids*, Isler, O., Ed.; Birkhäuser: Basel, 1971.
2. Sporn, M. B., Roberts, A. B., DeWitt Goodman, S., Eds.; Academic: Orlando, FL, 1984; Vols. 1/2.
3. *The Retinoids—Biology, Chemistry, and Medicine*, Sporn, M. B., Roberts, A. B., DeWitt Goodman, S., Eds.; Raven: New York, 1994.
4. Giraud, M.; Valla, A.; Andriamialisoa, Z.; Potier, P. French Pat. 9,415,189, 1994; B.O.P.I. 25, 2,728,260, 1996. Giraud, M.; Valla, A.; Andriamialisoa, Z.; Potier, P. Eur. Pat. 964,008,429, 1996.
5. Duhamel, L.; Tombret, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3741–3744.
6. Duhamel, L.; Duhamel, P.; Ancel, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1209–1210.
7. Maercker, A. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1965; Vol. 14, pp 270–490.
8. Barbot, F.; Miginiac, P. *Synthesis* **1983**, 651–654.
9. Johnson, W. S.; Daub, G. H. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1951; Vol. 6, pp 1–73.
10. Rebuffat, S.; Giraud, M.; Molho, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, *9* (10), 457–460.