

# Synthèse de nouveaux intermédiaires d'analogues rétinoides à partir du $\delta$ -pyronène

F. Lambertin,<sup>a</sup> M. Taran<sup>b</sup> et B. Delmond<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie des Substances Végétales (UPRES EA 494), Institut du Pin, Université Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

<sup>b</sup>Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques, Université Victor Ségalen-Bordeaux 2, 33000 Bordeaux, France

Reçu le 27 mars 2002; révisée le 10 juin 2002; accepté le 25 juin 2002

**Résumé**—Le delta-pyronène, un synthon terpénique industriellement disponible, est une matière première utilisée dans la synthèse de nouveaux intermédiaires d'analogues de rétinoides tels que l'aldéhyde iso-béta-C14, l'iso-béta-ionylidène acétaldéhyde, la cétone iso-béta-C18 et l'iso-béta-ionylidène acétate d'éthyle. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les pyronènes, composés monoterpéniques aisément accessibles à l'échelle semi-industrielle,<sup>1,2</sup> sont des intermédiaires synthétiques particulièrement intéressants pour la synthèse de composés odorants ainsi que de molécules biologiquement actives.<sup>3–8</sup> Nous avons montré,<sup>3,5</sup> lors des études concernant la réactivité des pyronènes, que les réactions d'addition réalisées sur le  $\delta$ -pyronène **1** conduisent généralement à un mélange de composés possédant le squelette cyclogéranyle (1,1,2,3-tétraméthyl cyclohexane), mais dont la chaîne latérale fonctionnelle (-Z) est liée au cycle soit par le carbone-2 (série **A** 'naturelle'), soit par le carbone-3 (série **B** que nous avons dénommée 'iso') (Fig. 1); les composés possédant ce dernier type de squelette sont 'non-naturels' et totalement inédits. Des transformations appropriées permettent d'accéder ainsi soit à la  $\beta$ -ionone **2** soit à l'*iso*- $\beta$ -ionone **3**.

Cependant, nous avons pu développer,<sup>4,9–11</sup> à partir des pyronènes, des voies d'accès spécifiques à ces nouveaux terpénoïdes tels que l'*iso*- $\beta$ -ionone, régioisomères de molécules naturelles utilisées en parfumerie (ex.:  $\beta$ -ionone). Les composés ainsi obtenus présentent des propriétés organoleptiques intéressantes et seront susceptibles d'être utilisés par les parfumeurs pour la création de notes inédites.

Nous avons également réalisé<sup>7</sup> à partir du  $\delta$ -pyronène **1**, la synthèse, via l'*iso*-vinyl- $\beta$ -ionol **4**, d'*iso*-rétinoïdes (*iso*-rétinal **5**, *iso*-rétinol **6**) (Fig. 2), analogues des rétinoides

**Mots-clé:** terpènes et terpénoïdes; rétinoides; pyronène; aldéhyde iso-béta-C14; iso-béta-ionylidène acétaldéhyde; cétone iso-béta-C18; iso-béta-ionylidène acétate d'éthyle.

\* Auteur pour correspondance. Tel.: +33-5-56-84-69-95; fax: +33-5-56-84-64-22; e-mail: b.delmond@ipin.u-bordeaux.fr

naturels, dans le but d'atteindre avec ces nouveaux composés des propriétés thérapeutiques spécifiques.

L'intermédiaire clé de toutes ces synthèses est l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**[**B**; Z=CH<sub>2</sub>I], composé sélectivement accessible à partir du  $\delta$ -pyronène **1** et d'une plus grande stabilité que son isomère 'naturel', l'iodure de  $\beta$ -cyclogéranyle [**A**; Z=CH<sub>2</sub>I].

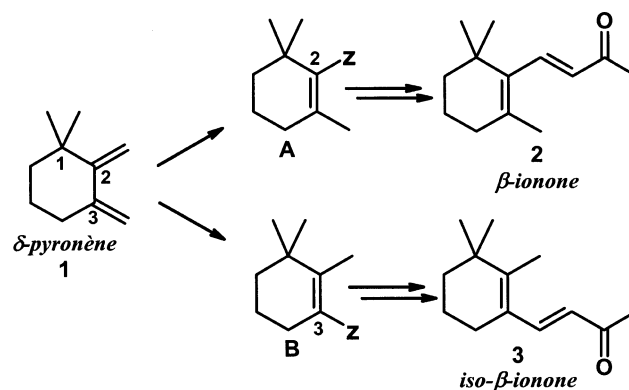


Figure 1.

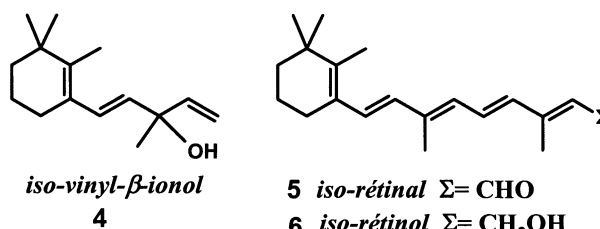


Figure 2.

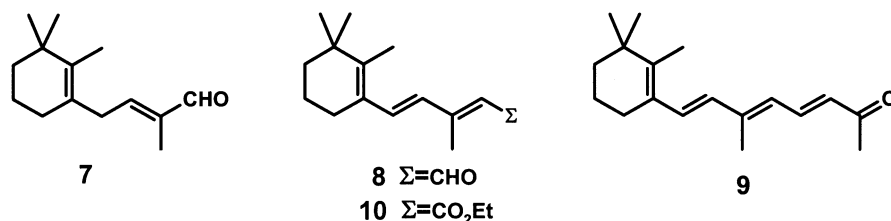
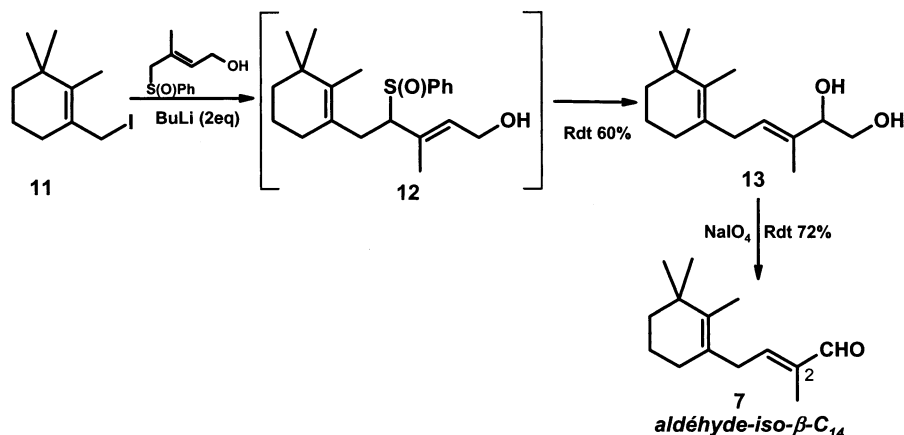


Figure 3.

Schéma 1. Obtention de l'aldéhyde *iso*- $\beta$ -C<sub>14</sub>.

## 2. Résultats

La plupart des synthèses de rétinoïdes 'naturels' décrites à ce jour, s'appuient sur un nombre limité de précurseurs possédant le squelette cyclogéranyle **A**. Parmi les intermédiaires les plus fréquemment utilisés, nous pouvons citer le vinyl- $\beta$ -ionol [Z=CH=CHC(CH<sub>3</sub>)(OH)CH=CH<sub>2</sub>],<sup>12–17</sup> l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub> [Z=-CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)CHO],<sup>18–21</sup> le  $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde [Z=-CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CHCHO]<sup>22–34</sup> et la cétone  $\beta$ -C<sub>18</sub> [Z=-CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CHCOCH<sub>3</sub>].<sup>35–38</sup> Tous ces composés ont comme précurseur commun, essentiellement la  $\beta$ -ionone **2**.

Aussi, afin de diversifier les voies d'accès aux *iso*-rétinoïdes, nous avons envisagé la synthèse des intermédiaires précédents en série *iso*, à partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**; en évitant ainsi l'utilisation de l'*iso*- $\beta$ -ionone, ceci constitue une approche originale et plus directe à ce type de dérivés.

L'*iso*- $\beta$ -ionone<sup>4,9</sup> **3** et l'*iso*-vinyl- $\beta$ -ionol<sup>7</sup> **4** ayant été décrits précédemment à partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**, nous rapporterons dans ce mémoire, l'obtention de l'aldéhyde *iso*- $\beta$ -C<sub>14</sub> **7**, de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène-acétaldéhyde **8**, de la cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> **9** ainsi que celle de l'*iso*- $\beta$ -ionylidèneacétate d'éthyle **10** (Fig. 3).

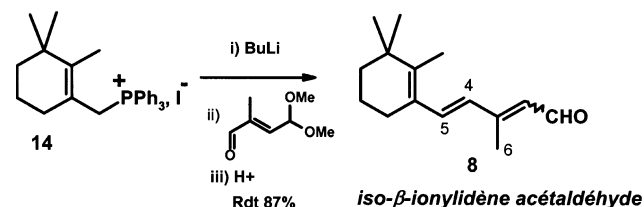
### 2.1. Synthèse de l'aldéhyde *iso*- $\beta$ -C<sub>14</sub> **7**

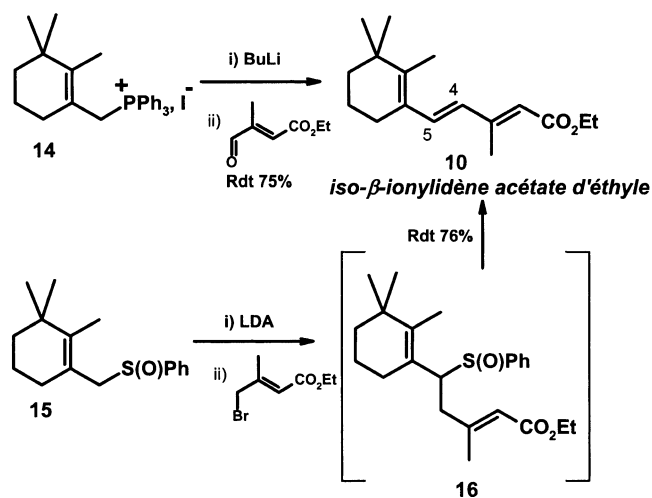
La condensation du dianion en C<sub>5</sub>, généré (BuLi; 2 équiv.) à partir du 3-méthyl-4-phénylsulfinylbut-2-én-1-ol,<sup>39</sup> avec l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11** conduit à un hydroxysulfoxyde en C<sub>15</sub> **12**. Selon un réarrangement sigmatropique spontané (Schéma 1), le diol-1,2 **13** est obtenu avec un

rendement de 60%. Le traitement par le métapériodate de sodium conduit (Rdt 72%) à l'aldéhyde *iso*- $\beta$ -C<sub>14</sub> **7** de configuration (*E*). En effet, le déplacement chimique ( $\delta=9,3$  ppm) du carbone du méthyle en-2, porté par la double liaison conjuguée, est compatible avec une relation *trans* entre ce carbone et le proton éthylénique.<sup>40</sup>

### 2.2. Synthèse de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde **8**

Nous avons envisagé la synthèse de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde **8**, selon une réaction de Wittig entre l'iodure de phosphonium **14** (préparé à partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**) et le 4,4-diméthoxy-2-méthylbut-2-éнал<sup>7</sup> (Schéma 2). Le couplage est réalisé à 0°C en présence de BuLi. Le produit brut réactionnel est ensuite traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. On accède ainsi à l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde **8** avec un rendement de 87%, sous la forme d'un mélange (70/30) des isomères (tout *E*) et (2*Z*,4*E*). En effet, on observe en RMN <sup>1</sup>H, pour les deux isomères, une constante de couplage  $J_{4,5}=15,8$  Hz, caractéristique d'une double liaison de configuration (*E*). En RMN <sup>13</sup>C, on note pour le carbone C-6 du méthyle en-3 un déplacement chimique de 13,1 ppm pour l'isomère (tout *E*) et de 21,4 ppm pour l'isomère (2*Z*,4*E*); dans le cas d'une double liaison trisubstituée, le carbone en  $\alpha$  de la double

Schéma 2. Obtention de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde.

Schéma 3. Obtention de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle.

liaison, en relation *cis* par rapport au proton éthylénique, a un déplacement chimique plus élevé que lorsqu'il est en relation *trans*.<sup>40</sup>

### 2.3. Synthèse de l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle 10

L'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle 10 a été préparé selon deux approches (Schéma 3):

Par couplage de Wittig, comme précédemment, entre l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle phosphonium 14 et un aldéhyde-ester isoprénique commercial, le 3-méthyl-4-oxobut-2-énoate d'éthyle. On obtient ainsi avec un rendement de 75% l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle 10; l'isomère (tout *E*;  $J_{4,5}=16$  Hz) est majoritaire (>95%).

Selon une condensation entre l'anion généré (LDA;  $-50^\circ\text{C}$ ) à partir de l'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle sulfoxyde 15, obtenu à partir du  $\delta$ -pyronène,<sup>5</sup> et un bromo-ester isoprénique, le 4-bromo-3-méthylbut-2-énoate d'éthyle préparé à partir de l'aldéhyde-ester précédent (réduction

puis bromation). L'élimination spontanée de l'acide sulfénique à partir du produit de condensation 16 permet d'obtenir directement l'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle de configuration (tout *E*) avec un rendement de 76%.

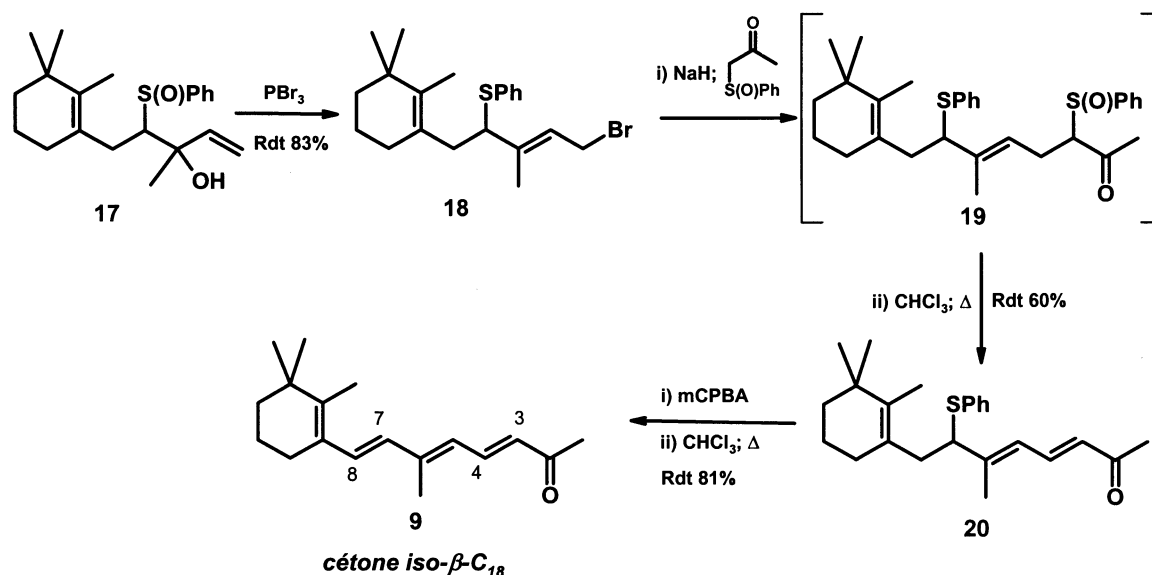
### 2.4. Synthèse de la cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> 9

Pour accéder à la cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> 9, nous avons réalisé un couplage entre l'anion dérivé de la phényl sulfinylacétone et un bromo-sulfure en C<sub>15</sub> 18 (Schéma 4). Celui-ci est préparé à partir de l'hydroxy-sulfoxyde 17, intermédiaire obtenu précédemment à partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle 11, lors de la synthèse de l'*iso*-vinyl- $\beta$ -ionol.<sup>7</sup>

L'hydroxy-sulfoxyde 17 traité par du tribromure de phosphore conduit, après réarrangement, au bromure primaire correspondant 18 (Rdt 83%); au cours de cette réaction on observe également la réduction de la fonction sulfoxyde en sulfure. Le bromo-sulfure en C<sub>15</sub> 18 est ensuite couplé avec l'anion de la phényl sulfinylacétone. Le produit brut de la réaction 19 est, sans être isolé, chauffé au reflux du chloroforme; on obtient ainsi un céto-sulfure en C<sub>18</sub> 20 (Rdt 60%). Après oxydation (*m*CPBA) du groupe sulfure en sulfoxyde, puis de nouveau chauffage au reflux du chloroforme, la cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> 9 (tout *E*;  $J_{3,4}=15,3$  Hz;  $J_{7,8}=15,9$  Hz) est obtenue avec un rendement de 81%. La valeur observée en RMN <sup>13</sup>C de 13,2 ppm pour le déplacement chimique du groupe méthyle porté par le carbone-6 est compatible avec une configuration (*E*) pour la double liaison-5,6.<sup>7,40</sup>

### 3. Conclusion

Ces résultats montrent que le  $\delta$ -pyronène, aisément accessible industriellement à partir du myrcène, est un dérivé terpénique particulièrement versatile. Il permet d'accéder à des composés totalement inédits, analogues d'intermédiaires utilisés lors de la synthèse de rétinoïdes. Compte tenu des études précédentes, nous disposons ainsi de

Schéma 4. Obtention de la cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub>.

dérivés permettant de diversifier l'accès aux *iso*-rétinoïdes, composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques spécifiques.

#### 4. Partie Expérimentale

Les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (azote) et 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. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés à 250 MHz en solution dans  $\text{CDCl}_3$  sur un appareil BRUKER AC 250. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés à 62,9 MHz en solution dans  $\text{CDCl}_3$  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  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  découlent, si nécessaire, 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 basse résolution (LRMS) ont été réalisées en impact électronique 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 10 000.

##### 4.1. Aldéhyde *iso*- $\beta$ - $\text{C}_{14}$ 7

A 2,10 g (10,0 mmol) de 3-méthyl-4-phénylsulfinylbut-2-én-1-ol en solution dans 45 mL de THF on additionne à  $-78^\circ\text{C}$ , 8 mL (20 mmol) de BuLi (2,5 M) dans l'hexane. Après 15 min d'agitation, on ajoute à  $-78^\circ\text{C}$ , 2,25 g (8,5 mmol) d'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11** en solution dans 10 mL de THF. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 15 heures, puis versé dans de la glace, acidifié avec de l'acide chlorhydrique à 10% et enfin extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl et séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (4/6) conduit à 1,21 g (Rdt 60%) de diol **13** [3-méthyl-5-(2',3',3'-triméthylcyclohex-1'-ényl)-penta-3-ène-1,2-diol]: RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm): 0,96 (s, 6H), 1,35–1,40 (m, 2H), 1,50–1,63 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,82–1,95 (m, 2H), 2,62 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,0 (se, 2H), 3,44–3,61 (m, 2H), 4,06–4,11 (m, 1H), 5,31 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 12,6 (C-6), 13,3 (C-7'), 19,6 (C-5'), 28,0 (C-8' et C-9'), 30,6 (C-6'), 32,3 (C-5), 34,5 (C-3'), 39,5 (C-4'), 65,6 (C-1), 77,4 (C-2), 125,8 (C-4), 128,6 (C-1'), 133,7 (C-2' ou C-3), 133,8 (C-2' ou C-3); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3384 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); LRMS ( $m/z$ , %): 238 ( $\text{M}^+$ , 33), 177 (100).

A 300 mg (1,26 mmol) du diol **13** en solution dans 40 mL de THF, on introduit sous agitation à  $0^\circ\text{C}$ , 269 mg (1,26 mmol) de  $\text{NaO}_4$  en solution dans 40 mL de THF. On poursuit l'agitation pendant 1h30, puis on extrait à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec une solution de  $\text{NaHSO}_3$  à 10%, à l'eau puis séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (8/2) conduit à 187 mg (Rdt 72%) d'aldéhyde *iso*- $\beta$ - $\text{C}_{14}$  **7** (2E)-[2-méthyl-4-(2',3',3'-triméthylcyclohex-1'-ényl)but-2-énal]: RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm): 0,93

(s, 6H), 1,34–1,40 (m, 2H), 1,47–1,55 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,83–1,95 (m, 2H), 2,92 (d,  $J=7,4$  Hz, 2H), 6,31 (t,  $J=7,4$  Hz, 1H), 9,50 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 9,3 (C-5), 13,5 (C-7'), 19,5 (C-5'), 28,0 (C-8' et C-9'), 31,1 (C-6'), 34,1 (C-4), 34,8 (C-3'), 39,3 (C-4'), 153,4 (C-3), 126,5 (C-1'), 136,2 (C-2' ou C-2), 139,1 (C-2 ou C-2'), 195,4 (C-1); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1687 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); LRMS ( $m/z$ , %): 206 ( $\text{M}^+$ , 80), 107 (100); HRMS calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ : 206,1670; trouvée: 206,1675.

##### 4.2. *iso*- $\beta$ -Ionylidène acétaldéhyde 8

A 526 mg (1 mmol) du sel de phosphonium **14** (préparé à partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**) en solution dans 5 mL de THF, on introduit à  $-10^\circ\text{C}$ , 0,4 mL (1 mmol) de BuLi (2,5 M) dans l'hexane. Après 15 min d'agitation, on ajoute 220 mg (1,53 mmol) de 4,4-diméthoxy-2-méthylbut-2-énal en solution dans 1 mL de THF. Après 5 h à  $0^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis NaCl saturée et séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). L'évaporation des solvants conduit à un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (8/2) conduit à 189 mg (Rdt 87%) d'un mélange constitué de 80% d'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétaldéhyde **8** (2E,4E)-[3-méthyl-5-(2',3',3'-triméthylcyclohex-1'-ényl)-penta-2,4-diéнал]: RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm): 0,99 (s, 6H), 1,39–1,44 (m, 2H), 1,49–1,68 (m, 2H), 2,09–2,12 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,90 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,21 (d,  $J_{4,5}=15,8$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J_{4,5}=15,8$  Hz, 1H), 10,03 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 13,1 (C-6), 14,1 (C-7'), 18,8 (C-5'), 27,5 (C-6'), 27,8 (C-8' et C-9'), 36,1 (C-3'), 38,9 (C-4'), 127,9 (C-1'), 128,8 (C-2), 129,0 (C-4), 135,2 (C-5), 147,1 (C-2'), 155,9 (C-3), 191,2 (C-1); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1650 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); LRMS ( $m/z$ , %): 218 ( $\text{M}^+$ , 82), 107 (100); HRMS calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ : 218,1670; trouvée: 218,1673.

##### 4.3. *iso*- $\beta$ -Ionylidène acétate d'éthyle 10

A partir de l'iodure d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **11**. A 1,57 g (3 mmol) du sel de phosphonium **14** en solution dans 10 mL de THF, on ajoute à  $-10^\circ\text{C}$ , 1,2 mL (3 mmol) de BuLi (2,5 M) dans l'hexane. Après 15 min d'agitation, on ajoute 426 mg (3 mmol) de 3-méthyl-4-oxobut-2-énoate d'éthyle en solution dans du THF; l'agitation est maintenue pendant 5 h. Le mélange est ensuite hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% puis extrait à l'éther. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de NaCl, puis séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). L'évaporation des solvants conduit à un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (9/1) donne 595 mg (Rdt 75%) d'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle **10** (2E,4E)-[3-méthyl-5-(2',3',3'-triméthylcyclohex-1'-ényl)penta-2,4-diénoate d'éthyle]: RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm): 0,96 (s, 6H), 1,20 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,35–1,43 (m, 2H), 1,50–1,64 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 2,09 (t,  $J=6,1$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 4,07 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,12 et 6,99 (m,  $J_{4,5}=16$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  ppm): 13,7 (C-6), 13,9 (C-7'), 14,0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 18,9 (C-5'), 26,4 (C-6'), 27,8 (C-8' et C-9'), 35,8 (C-3'), 39,0 (C-4'), 59,5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 118,1 (C-2), 127,5 (C-1'), 129,5

(C-4), 133,5 (C-5), 144,8 (C-2'), 153,5 (C-3), 167,2 (C-1); IR (cm<sup>-1</sup>): 1710 ( $\nu_{C=O}$ ); LRMS (*m/z*, %): 262 (M<sup>+</sup>, 77), 173 (100); HRMS calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: 262,1933; trouvée: 262,1930.

A partir du sulfoxyde d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **15**. A 1 mmol de LDA en solution dans 10 mL de THF, on ajoute à -50°C, 262 mg (1 mmol) du sulfoxyde d'*iso*- $\beta$ -cyclogéranyle **15** en solution dans 3 mL de THF. Après 15 min d'agitation, on ajoute 230 mg (1,1 mmol) de 4-bromo-3-méthylbut-2-énoate d'éthyle; on laisse remonter à température ambiante puis on poursuit l'agitation pendant 12 h. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% puis extrait à l'éther. La phase organique est successivement lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de NaCl, puis séchée (MgSO<sub>4</sub>). L'évaporation des solvants conduit à un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (9/1) donne 200 mg (Rdt 76%) d'*iso*- $\beta$ -ionylidène acétate d'éthyle **10**.

#### 4.4. Cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> **9**

A 800 mg (2,31 mmol) d'hydroxy sulfoxyde **17** en solution dans 7 mL d'éther, on introduit à -35°C, 0,12 mL de pyridine puis 0,22 mL (2,31 mmol) de tribromure de phosphore. On agite pendant 2 h; après filtration, on extrait à l'éther, lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% puis avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est ensuite séchée (MgSO<sub>4</sub>) et les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi 750 mg (Rdt 83%) du dérivé bromé **18**: RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm): 0,94 et 0,96 (2s, 6H), 1,34–1,45 (m, 2H), 1,50–1,64 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,13–2,36 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,80–3,85 (m, 2H), 5,37 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,14–7,34 (m, 5H).

A 550 mg (1,4 mmol) du dérivé bromé **18** en solution dans 5 mL de THF, on ajoute à -15°C, l'anion préparé à partir de 305 mg (1,68 mmol) de phényl sulfinylacétone et de 38 mg d'hydrure de sodium dans 10 mL de THF. Après 12 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl et séchée (MgSO<sub>4</sub>). L'évaporation des solvants sous pression réduite conduit à 511 mg d'un produit brut **19** qui est mis en solution dans 10 mL de chloroforme puis chauffé à 50°C pendant 3 h. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (9/1) donne 309 mg (Rdt 60%) du céto sulfure en C<sub>18</sub> **20**: RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm): 0,87 et 0,90 (2s, 6H), 1,31–1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,18–2,38 (m, 4H), 3,75 (dd, *J*=6,5 Hz, *J'*=8,8 Hz, 1H), 5,73 (d, *J*<sub>4,5</sub>=11,3 Hz, 1H), 5,90 (d, *J*<sub>3,4</sub>=15,3 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,14–7,23 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm): 13,7 (C-7'), 13,9 (C-9), 19,5 (C-5'), 27,5 (C-1), 28,1 (C-8' et C-9'), 31,3 (C-6'), 34,8 (C-3'), 37,3 (C-8), 39,5 (C-4'), 57,7 (C-7), 125,9 (CH, Ph), 126,6 (C-1'), 127,3 (C-3 ou C-5), 128,7 (CH, Ph), 129,6 (C-3 ou C-5), 132,5 (CH, Ph), 136,5 (C-2'), 138,6 (C-4), 148,6 (C-6), 198,7 (C-2); IR (cm<sup>-1</sup>): 1667 ( $\nu_{C=O}$ ); LRMS (*m/z*, %): 368 (M<sup>+</sup>, 1), 43 (100).

A 225 mg (0,61 mmol) de céto sulfure **20** en solution dans 20 mL de dichlorométhane, on ajoute à -78°C, 143 mg (0,61 mmol) de mCPBA en solution dans 8 mL de dichlorométhane. Après 3 h d'agitation, le mélange est hydrolysé avec une solution de NaHSO<sub>3</sub> à 10% et extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, le produit brut est mis en solution dans 10 mL de chloroforme puis chauffé à 60°C pendant 5 h. Le chloroforme est ensuite évaporé pour conduire à un produit qui est purifié par chromatographie sur gel de silice; l'élution à éther de pétrole/éther (85/15) conduit à 127 mg (Rdt 81%) de cétone *iso*- $\beta$ -C<sub>18</sub> **9** (3*E*,5*E*,7*E*)-[6-méthyl-8-(2',3',3'-triméthylcyclohex-1'-ényl)-octa-3,5,7-trién-2-one]: RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm): 0,98 (s, 6H), 1,38–1,60 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,11 (t, *J*=6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 6,09 (d, *J*<sub>3,4</sub>=15,3 Hz, 1H), 6,15 (d, *J*<sub>4,5</sub>=11,6 Hz, 1H), 6,23 (d, *J*<sub>7,8</sub>=15,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*<sub>7,8</sub>=15,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*<sub>4,5</sub>=11,6 Hz, *J*<sub>3,4</sub>=15,3 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm): 13,2 (C-9), 13,9 (C-7'), 18,9 (C-5'), 25,8 (C-6'), 27,6 (C-1), 27,9 (C-8' et C-9'), 35,9 (C-3'), 39,0 (C-4'), 126,4 (C-1'), 128,1 (C-5), 129,0 (C-3), 130,3 (C-7), 131,5 (C-8), 139,3 (C-4), 144,2 (C-6), 146,2 (C-2'), 198,5 (C-2); IR (cm<sup>-1</sup>): 1657 ( $\nu_{C=O}$ ); LRMS (*m/z*, %): 258 (M<sup>+</sup>, 68), 43 (100); HRMS calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O: 258,1984; trouvée: 258,1983.

#### References

- Kane, B. J.; Von Geak, R. A. (SCM Corporation). Brevets US 4 179 468, 1979 et 4244 890, 1980.
- Duchesne, J. P. (Rhône-Poulenc Nutrition Animale). Brevets FR 902 724, 1990 et EP 446 116, 1991.
- Serramedan, D.; Marc, F.; Pereyre, M.; Filliatre, C.; Chabardes, P.; Delmond, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4457–4460.
- Marc, F.; Soulet, B.; Serramedan, D.; Delmond, B. *Tetrahedron* **1990**, *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* **1994**, *54*, 2753–2762.
- Lambertin, F.; Wende, M.; Quirin, M. J.; Taran, M.; Delmond, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1489–1494.
- Boulin, B.; Arreguy-San Miguel, B.; Delmond, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3927–3932.
- Quirin, M. J.; Taran, M.; Delmond, B. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3339–3345.
- Lambertin, F.; Taran, M.; Delmond, B. *J. Chem. Res.* **2000**, 302–303.
- Lambertin, F.; Arreguy-San Miguel, B.; Taran, M.; Delmond, B. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, *5*, 279–290.
- Pommer, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 811–819.
- Julia, M.; Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 746–750.
- Manchand, P. S.; Rosenberger, M.; Saucy, G.; Wehrli, P. A.; Wong, H.; Chambers, L.; Ferro, M. P.; Jackson, W. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 387–396.
- Olson, G. L.; Cheung, H. C.; Morgan, K. D.; Neukom, S. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3287–3293.
- Duhamel, L.; Duhamel, P.; Ancel, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1209–1212.

17. Bienaymé, H.; Yezeguelian, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3389–3396.
18. Isler, O.; Huber, W.; Ronco, A.; Kofler, M. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911–1927.
19. Isler, O.; Ronco, A.; Guex, W.; Hindley, N. C.; Huber, W.; Dialer, K.; Kofler, M. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 489–505.
20. Lopez, S.; Rodriguez, J.; Rey, J. G.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1881–1891.
21. Dominguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071–15098.
22. Kuhn, R.; Morris, C. J. *O. R. Ber.* **1937**, *70*, 853–858.
23. Pommer, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 811–819.
24. Cainelli, G.; Cardillo, G.; Contento, M.; Grasseli, P.; Ronchi, A. U. *Gazz. Chim. Ital.* **1973**, *103*, 117–125.
25. Mukaiyama, T.; Ishida, A. *Chem. Lett.* **1975**, 1201–1202.
26. Bernard, M.; Ford, W. T.; Nelson, E. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3164–3168.
27. Duhamel, L.; Duhamel, P.; Lecouve, J. P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4339–4348.
28. Duhamel, L.; Guillemont, J.; Le Gallic, Y.; Plé, G.; Poirier, J. M.; Ramondec, Y.; Chabardes, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3129–3132.
29. Duhamel, L.; Guillemont, J.; Poirier, J. M.; Chabardes, P. *Tetrahedron* **1991**, *32*, 4499–4500.
30. Beaudet, I.; Launay, V.; Parrain, J. L.; Quintard, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 389–392.
31. Launay, V.; Beaudet, I.; Quintard, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 937–946.
32. Cahard, D.; Duhamel, L.; Lecomte, S.; Poirier, J. M. *Synlett* **1998**, 1399–1401.
33. Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 320–322.
34. Dominguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071–15098.
35. van Dorp, D. A.; Arens, J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **1946**, *65*, 338–345.
36. Wendler, N. L.; Slates, H. L.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3267.
37. Pommer, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 811–819.
38. Duhamel, L.; Duhamel, P.; Lecouve, J. P. *J. Chem. Res.* **1986**, 34–35.
39. Lambertin, F. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 1, 1999.
40. Norman, D. E.; Jautelat, M.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2757–2766.