

SYNTHÈSE BIOMIMÉTIQUE DES SESQUI-IONONES α -CIS, α -TRANS ET β

DIDIER BABIN ET MARC JULIA*

Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de Chimie, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 14 December 1982)

Résumé—La prénylation de la pseudoionone a été réalisée en position 9 par le diméthylvinyl carbinol en présence d'acide formique. La double liaison la plus éloignée du carbonyle dans l'hydroxycétone ainsi formée a dû être protégée pour l'étape de cyclisation par conversion en méthoxybromure (par le NBS dans le méthanol). L'acide sulfurique a effectué la cyclisation avec formation de l'isomère β . Après réduction des groupes protecteurs et réoxydation on a obtenu la sesqui- β -ionone **10**. L'acide phosphorique a fourni les deux isomères α (cis et trans) des méthoxy bromures qui ont été séparés et ont conduit respectivement à l' α -trans et l' α -cis sesqui- α -ionone **13a** et **13b**. L'action du chlorure de prényle sur la pseudoionone en présence de tétrachlorure d'étain a fourni avec un rendement faible un mélange contenant principalement l' α -trans-sesqui-ionone. Ces synthons en C_{18} sont rendus ainsi accessibles par une réaction biomimétique et seront des produits de départ commodes pour les synthèses de caroténoïdes en C_{45} et C_{50} .

Abstract—A prenyl residue has been introduced at C-9 of pseudoionone with dimethylvinylcarbinol and formic acid. The distal double bond in the formyl-oxy-ketone was protected by conversion into the corresponding methoxy bromide with NBS/MeOH. Sulfuric acid effected the cyclisation with the ring double bond in the β position; reductive removal of the protecting group followed by reoxidation led to "sesqui- β -ionone" **10**. Phosphoric acid led to the α isomers (cis and trans) of the bromoethers which were separated and converted into the trans and cis isomers of "sesqui- α -ionone" **13a** and **13b**. The reaction of prenyl chloride with pseudoionone, in the presence of tin tetrachloride, led to a small yield of a mixture of ketones containing mainly the α -trans isomer. The C_{18} synthons thus obtained in a biomimetic way are useful in further syntheses of C_{45} and C_{50} carotenoids.

La plupart des caroténoïdes ont des formules en C_{40} . On a cependant trouvé que des bactéries non photosynthétiques produisent un certain nombre de composés apparentés qui comportent un ou deux résidus prényles supplémentaires. Certains, comme la bactériorubérine, ont un squelette aliphatique de prényl-2 ou diprényl-2, 2' lycopène; d'autres comme la décaprénoxanthine ont des squelettes cyclisés à la manière des caroténoïdes en C_{40} .^{1a} Ces molécules sont formées par prénylation d'un précurseur en C_{40} , suivie ou non de cyclisation. Il a été établi que cette prénylation se produit sur la face de la double liaison C_1 - C_2 opposée à celle qui est protonée dans la cyclisation des caroténoïdes en C_{40} .^{1c} La synthèse de la bactériorubérine a été effectuée par le groupe de Liaaen-Jensen³ à partir du lavandulol, celle de la décaprénoxanthine par le groupe de Weedon⁴ à partir de la méthylhepténone.

Dans le présent travail est étudiée la possibilité d'accéder à de telles molécules de façon plus directe et plus proche de la biosynthèse, c'est-à-dire par prénylation de précurseurs appropriés. Nous avons déjà étudié la prénylation de divers substrats oléfiniques.⁵ Les résultats obtenus permettaient d'espérer introduire un reste prénylique d'une façon "biomimétique".

Nous avons choisi comme précurseur la pseudoionone **2**: en effet elle apporte d'un seul coup 13 carbones bien disposés; la double liaison 9-10 doit être bien susceptible à une attaque électrophile que le système diénique conjugué avec le carbonyle;

on pourra disposer lors de la cyclisation de l'expérience considérable accumulée sur la cyclisation des ionones; enfin en cas de succès dans ces premières étapes on pourra facilement transformer les produits obtenus en caroténoïdes à l'aide des méthodes développées pour synthétiser les caroténoïdes en C_{40} à partir des ionones.^{1b,6}

Il a été effectivement possible de réaliser la prénylation en C_9 (C_2 de la numérotation des caroténoïdes) et de cycliser le produit obtenu. Nous avons ainsi préparé les "sesqui-ionones" α -cis, α -trans et β .

PRÉNYLATION DE LA PSEUDOIONONE

Parmi les techniques de prénylation d'oléfines sélectionnées précédemment nous avons employé ici celle où le synthon prényle électrophile est engendré à partir du diméthylvinylcarbinol (DMVC) et d'acide formique.^{5d} Lorsque la pseudoionone (mélange cis-trans) est traitée par ces réactifs à température ordinaire pendant environ $\frac{1}{2}$ h, on obtient un mélange assez complexe qui donne par distillation 57% de pseudoionone inchangée. La chromatographie du résidu de distillation a fourni les dérivés prénylés aliphatiques portant un groupement formyloxy **3a** et **3b** (22%) ou hydroxy **4** (4%). Le rendement total en produits prénylés est de 26% soit 60% sur la pseudoionone consommée. L'augmentation de la durée de la réaction fait augmenter la conversion mais il apparaît des produits de polyprénylation. Les spectres (UV en particulier) montrent qu'il n'y a pas eu cyclisation.

L'ester formique **3** est aisément hydrolysé en alcool **4**.

Quelques essais de prénylation de l'acétate de géranyl dans les mêmes conditions ont fourni le monoacétate de diol **5** mais avec un rendement faible (4%). On a saponifié la fonction ester et oxydé le diol obtenu d'après Oppenauer avec de l'acétone ce qui a conduit à la même hydroxycétone **4** que précédemment.

CYCLISATION PAR L'ACIDE SULFURIQUE

L'acide sulfurique semblait approprié pour obtenir la cyclisation en isomère β .⁷ Les premiers essais de cyclisation de l'hydroxycétone **4** par l'acide sulfurique dans le chlorure de méthylène à basse température ont fourni le dérivé tétrahydropyranylique **6** (42%). Ceci indiquait que la protonation de la double liaison la plus éloignée du carbonyle se produisait dans ces conditions de préférence à l'ionisation de la fonction alcool tertiaire. La formyloxycétone **3** n'a pas donné de meilleurs résultats.

Pour protéger cette double liaison pendant le traitement acide nous l'avons transformée en méthoxy bromure⁸ **7** par le N-bromosuccinimide dans le méthanol avec un rendement de 95%. Le traitement de **7** par l'acide sulfurique dans le chlorure de méthylène à -15° a permis d'isoler le produit de cyclisation **8** (24%) où la chaîne latérale porte une fonction bromure vinylique provenant de l'élimination de méthanol. Il se forme aussi une quantité notable du bromure vinylique non cyclisé qui, traité à nouveau dans les mêmes conditions, fournit une quantité supplémentaire de **8**. La double liaison est en position β comme l'indique la position du maximum d'absorption UV à 294 nm.

L'hydrure de lithium et d'aluminium a effectué l'hydrogénolyse du bromure vinylique¹⁶ et la réduction de la fonction cétone; le sesqui- β -ionol obtenu **9** est enfin oxydé par le bioxyde de manganèse en sesqui- β -ionone **10** avec un rendement de 89%. Les spectres UV à 294 nm $\epsilon = 12,400$ (295 nm, $\epsilon = 11,200$ pour la β ironone).¹² Le spectre de masse présente le fragment de base à $(M-15)^+$ 245, correspondant à celui que présente la β -ionone à 191.^{13a}

Les signaux des méthyles géminés en RMN sont à 0.94 et 1.1 ($\Delta\delta = 0.16$) analogues à ceux de la β -ionone à 0.92 et 1.05 ($\Delta\delta = 0.13$).

CYCLISATION PAR L'ACIDE PHOSPHORIQUE

Cet acide cyclise les précurseurs d'irones en isomères α principalement (**9**, **7c**). Après traitement du bromoéther **7** par l'acide phosphorique à 90% pendant 40 min à 45° on a pu isoler par chromatographie à moyenne pression deux bromoéthers isomères différents de **7** et qui d'après leurs propriétés sont les isomères **11a** et **11b** (12%). Les stéréochimies trans pour **11a** et cis pour **11b** sont proposées en raison des signaux RMN des deux méthyles géminés qui sont bien plus près l'un de l'autre pour **11a** que pour **11b** en analogie étroite avec ce qui est observé chez les irones.¹⁰ La comparaison des couples de substances **12a:12b** et **13a:13b** montre que cette différence est assez systématique.

La régénération de la double liaison n'a pas pu être effectuée par la poudre de zinc dans l'éthanol à la manière habituelle¹¹ même après réduction préalable du carbonyle. Par contre après action de l'hydrure de lithium et d'aluminium, l'addition de l'alcool obtenu

à une solution d'iodure de méthylmagnésium ou de bromure de n-butylmagnésium dans l'éther a fourni respectivement les alcools **12a** et **12b** (60%). La réoxydation par le bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène a fourni les sesqui- α -ionones trans et cis **13a**, **13b** avec d'excellents rendements. L'absorption UV à 225 nm ($\epsilon =$ respectivement 13500 et 15000) est conforme aux structures α proposées (α -ironone: maximum à 228 nm $\epsilon = 15,000$).¹² Les spectres de masse présentent comme ceux des α -irones¹⁰ des fragments majeurs pour la fragmentation de rétro Diels-Alder^{13b} suivie éventuellement de la perte d'un méthyle. On observe cependant le fragment correspondant au fragment ène dans le spectre des α -irones et au fragment diène dans celui des sesqui- α -ionones. Il a donc été possible de préparer les isomères α -cis, α -trans et β de la sesqui-ionone.

INITIATION DE LA PRÉNYLATION PAR UN ACIDE DE LEWIS

Les difficultés rencontrées pour la cyclisation provenaient de la présence d'une fonction oxygénée sur C_1 (nomenclature de caroténoïdes); celle-ci provenait du solvant riche en acide formique (trop nucléophile) où s'était effectuée la prénylation. En utilisant un acide de Lewis à la manière de Smit¹⁴ ou de Kato¹⁵ on pouvait espérer introduire en C_1 un halogène plus facilement réionisable ou même réaliser la prénylation cyclisation "dans le même pot" c'est ce que l'expérience a vérifié. La réaction du chlorure de prényle avec la pseudoionone dans le nitro-2 propane est provoquée par le tétrachlorure d'étain à -80° . On a pu isoler avec un rendement de 10% environ une fraction contenant 30% de l'isomère α -trans **13a** à côté de 3,5% de l' α -cis **13b** et 8% du β **10**.

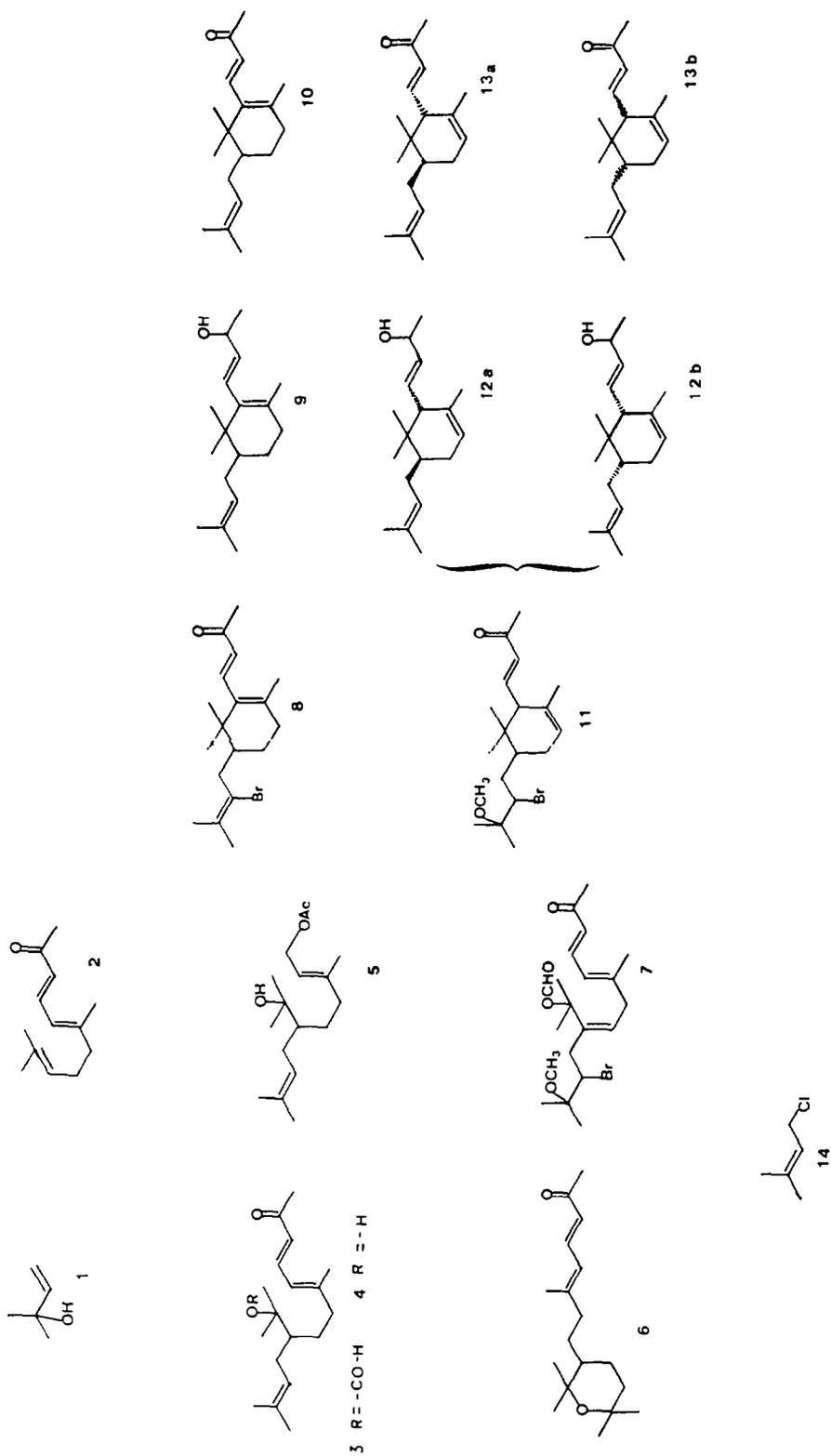
Malgré le faible rendement (qui n'a pas été optimisé) la simplicité de cette réaction, compte tenu des méthodes modernes de purification et d'isolement en font une voie d'accès rapide aux sesqui-ionones.

PARTIE EXPERIMENTALE

Le DMVC, les acides formique, sulfurique et phosphorique sont les produits commerciaux et sont utilisés tels quels. La pseudoionone est distillée avant utilisation; le NBS est recristallisé dans l'eau. Les chromatographies sur couches minces ont été faites sur des feuilles plastiques enduites de silice (Merck 77). Les chromatographies sur colonne sont effectuées avec la silice Merck 7734 (70-230 mesh) ou sur le système Lobar Merck. Les chromatographies liquides haute pression sont effectuées avec un appareil Dupont 850 muni d'une colonne Zorbaxsil B 1500. Les spectres infra-rouge sont obtenus en film liquide avec un appareil Perkin-Elmer 599. Les spectres de masse sont pris sur un appareil Nermag R-10-10 en couplage CPV-masse ou en introduction directe. Les spectres RMN ¹H sont obtenus sur les appareils Bruker WH 80 (80 MHz) et Cameca 250 (250 MHz). Les spectres RMN ¹³C sont pris sur un appareil Bruker WP90 (22,63 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres UV sont pris en solution dans l'éthanol avec un appareil Varian Superscan. Les microanalyses des produits nouveaux sont effectuées par le Service de Microanalyses de l'Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu 75005 Paris. Elles sont considérées bonnes à 0.3% sur chacun des éléments. On indique la formule brute.

Diméthyl-6, 12 (formyloxy-1 méthyl-1 éthyl)-9 tridecatriène-3, 5, 11 one-2, 3a et 3b

La pseudoionone, distillée sous vide $Eb/0.7 = 97^\circ$ est un



mélange des deux isomères Z, E 43/57 par CPV. Un mélange de pseudoionone (38.4 g; 0.2 mole) et de diméthylvinylcarbinol (43 g; 0.5 mole) est ajouté rapidement à 200 cm³ d'acide formique (98%) sous vigoureuse agitation à température ambiante. Après 35 min, le mélange est versé dans 1500 cm³ d'eau et 100 cm³ de pentane. Après extraction au pentane (3 × 100 cm³), séchage de la phase organique (MgSO₄), l'évaporation des solvants laisse 85.4 g d'une huile brune. La distillation de cette huile permet d'obtenir le formiate de prényle^{5d} (Eb³ = 24°, 26 g), puis la pseudoionone (Eb⁴⁵ = 108°, 23.4 g) contaminée par des produits de type lavandulique.^{5d} Le résidu est chromatographié sur 500 g de silice avec l'éluant pentane-AcOEt 9:1. Par ordre d'éluion, on récupère les produits lavanduliques, les deux isomères de 3 (13.5 g, 22%), la formyloxy-10 dihydropseudoionone, et enfin les deux isomères de 4 (2.05 g, 4%).^{5d} Par CPV le taux de conversion de la pseudoionone est de 43%, le rendement de prénylation est donc de 62%. Les deux isomères de 3 peuvent être facilement obtenus séparément au cours de cette chromatographie. Cette préparation a été effectuée sur 1 mole de DMVC et 0.4 mole de pseudoionone. R_f = 0.51 (Z) et 0.48 (E) dans pentane-éther 1:1. RMN ¹H 250 MHz. (Z): 1.52 (s, 3H); 1.54 (s, 3H); 1.66 (s, 3H); 1.73 (s, 3H); 1.89 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.3-2.3 (m, 7H); 5.18 (t, 1H); 6.05 (d, 1H, J = 11.5 Hz); 6.11 (d, 1H, J' = 15.5 Hz); 7.42 (dd, 1H, J, J'); 8.11 (s, 1H). (E): 1.50 (s, 6H); 1.65 (s, 3H); 1.73 (s, 3H); 1.91 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.3-2.3 (m, 7H); 5.15 (t, 1H); 6.02 (d, 1H, J = 11.5 Hz); 6.11 (d, 1H, J' = 15.5 Hz); 7.49 (dd, 1H, J, J'); 8.07 (s, 1H). La stéréochimie de la double liaison 5.6 est attribuée en fonction du déplacement chimique du méthyle en 6.¹⁷ IR: 1710, 1655, 1620, 1580 cm⁻¹ (-OCHO et système cétonique). UV (EtOH) λ_{max} = 290 nm ε = 10,000. SM ler isomère: m/e = 260 (19), 245 (8), 217 (13), 123 (100), 109 (90), 69 (81). 2ème isomère: m/e = 260 (18), 245 (6), 217 (18), 121 (73), 109 (100), 65 (73). Microanalyse: C₁₉H₃₀O₃.

Diméthyl-6, 12-(hydroxy-1 méthyl-1' éthyl)-9 tridecatriène-3, 5, 11 one-2 4

Le produit est obtenu par saponification du résidu de distillation de la préparation de 3 (46 g K₂CO₃ dans 1.5 l EtOH, 12h), puis chromatographie. Il est également préparé par saponification (K₂CO₃-EtOH) du mélange 3a et 3b. RMN 80 MHz: 1.2 (s, 6H); 1.35 (m, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 1.89 (s, 3H); 2.16 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 5.4 (t, 1H); 5.98 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H). IR: 3420 cm⁻¹ (OH). SM: ionisation chimique par NH₃: 278, 260. Microanalyse C₁₈H₃₀O₂.

Acétate de diméthyl-3, 9-(hydroxy-1 méthyl-1 éthyl)-6 decadiène-2, 8 ol-1 5

A un mélange de DMVC (17.2 g, 0.2 mol) et d'acétate de géranyle (19.6 g, 0.1 mol), 100 cm³ d'acide formique (98%) sont additionnés en 1h 30. La température interne monte jusqu'à 50°. Après hydrolyse, extraction par l'hexane, séchage (MgSO₄) et évaporation, l'huile brute est saponifiée par K₂CO₃ (20 g) dans l'éthanol.¹¹ La distillation de cette nouvelle huile brute donne le prénil, puis les alcools monoterpéniques (géraniol...) et enfin un composé distillant; Eb⁰⁰⁴ = 130-135° légèrement impur en CPV. L'acétylation par Ac₂O/pyridine suivie d'une chromatographie donne le produit attendu (1.2 g, 4%). RMN 250 MHz: 1.18 (s, 6H); 1.64 (s, 3H); 1.70 (s, 6H); 2.05 (s, 3H); 4.59 (d, 2H, J = 7 Hz); 5.21 (t, 1H); 5.34 (t, 1H); 1.95-2.15 (m, 4H). IR: 3450 cm⁻¹ (OH); 1725 cm⁻¹ (C=O). CPV capillaire: colonne SE 52, 0.3 mm × 50 m, 220°: t_R = 796 s. Microanalyse C₁₇H₃₀O₃.

(Tétraméthyl-2, 2, 6, 6-tétrahydropyrane-3yl)-8 méthyl-6 octadiène-3, 5 one-2 6

A une solution de 4 (258 mg) dans CH₂Cl₂ (5 cm³) à -20°, on ajoute 0.5 cm³ d'acide sulfurique concentré et agite 15 mn à -20°. Après hydrolyse, extraction, séchage et évaporation, une chromatographie de l'huile brute permet d'isoler 100 mg (42%) de pyranne. R_f pentane-éther

1:1 = 0.7. RMN 80 MHz ¹H: 1.11 (s, 3H); 1.15 (s, 6H); 1.2 (s, 3H); 1.2-1.6 (m, 7H); 1.9 (s, 3H); 2.07 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 5.95 (d, 1H); 6.1 (d, 1H); 7.32 (2dd, 1H). RMN ¹³C: Du fait des deux stéréoisomères cis et trans, les signaux de certains carbones sont dédoublés: 17.6q; 21.9 et 22q; 23.5q; 27.5q; 27.7q; 29.6t; 31.2q; 33.6d; 37.3t; 38.6t; 45t; 71s; 74.8s; 123.6 et 124.4d; 128.3d; 138.6 et 139.1d; 150.9 et 151.1s; 198.1s. IR: 1665, 1620, 1580 cm⁻¹ (système cétonique). SM: m/e 260 (2); 245 (0.5); 190 (3); 137 (44); 81 (100). Microanalyse C₁₈H₃₀O₂.

Bromo-11 méthoxy-12 (formyloxy-1-méthyl-1-éthyl)-9 diméthyl-6, 12 tridécatriène-3, 5, 11 one-2 7

A une solution de 5.57 g (0.018 mol) de 3 dans 50 cm³ de méthanol, refroidie à -10°, 3.59 g (0.02 mol) de N-bromosuccinimide recristallisé sont ajoutés. Après 1h entre -10 et -5°, le mélange est versé dans l'éther et lavé à l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à nouveau à l'eau. Après séchage (MgSO₄), l'évaporation des solvants laisse une huile jaune (7.23 g, 95%). R_f: pentane-éther 1:1: 2 taches 0.35 et 0.42. HPLC: Isooctane-AcOEt 8:2 2 ml/mn 87 bars: 4 pics t_R = 480s, 590s, 685s, 720s. RMN ¹H 250 MHz: Tous les signaux sont en accord avec la structure supposée mais l'existence de 4 diastéréoisomères donne un spectre difficilement interprétable. SM: m/e 418, 416 (M⁺)(0.05); 403, 401 (0.06); 372, 370 (2); 259 (5); 109 (82); 73 (100). IR 2940, 2840, 1720, 1670, 1640. Microanalyse: C₂₀H₃₃BrO₄.

Le premier isomère de 3a traité dans les mêmes conditions donne les 2 premiers pics dans le chromatogramme HPLC alors que le second 3b donne les deux derniers.

Cyclisation par l'acide sulfurique. [(Bromo-2 méthyl-3 butène-2-yl)-3 triméthyl-2, 2, 6-cyclohexène-6-yl]-4 butène-3 one-2 8

On ajoute lentement une solution de bromométhoxyéther 7 (4.57 g, 0.011 mol) dans 5 cm³ de CH₂Cl₂ à un mélange refroidi (-15°) d'acide sulfurique concentré (6.8 g) et de CH₂Cl₂ (5 cm³). Après 20 min à -15°, le mélange est hydrolysé avec de la glace et extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, séchées (MgSO₄) et leur évaporation laisse une huile brune (3.45 g). Une flash-chromatographie permet d'obtenir 0.87 g (24%) du bromure vinylique. Le produit majoritaire du mélange brut est d'après le spectre RMN le bromure vinylique ouvert, produit par déméthoxylation du produit de départ (1.66 g, 49%, R_f pentane-éther 7:3 = 0.4 et 0.48). Il reste également 0.45 g (12.5%) de produit de départ (légèrement impur). 280 mg de bromure vinylique acyclique sont à nouveau cyclisés par 0.5 cm³ H₂SO₄ à -20° pendant 1h. Après traitement habituel, la CCM montre la présence de bromure vinylique cyclique 8, de bromure acyclique de départ et de produits plus polaires. La cyclisation du bromométhoxyéther 7, 40 min à -15° n'augmente pas le rendement en bromure cyclique 8 mais la quantité de résines augmente. D'autre part, le bromure 8 n'est pur qu'à 85-90% (HPLC) mais il n'a pas été possible de le purifier plus. Enfin ce produit instable doit être utilisé rapidement. R_f pentane-éther 7:3 = 0.67. RMN ¹H 250 MHz: 0.96 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 1.77 (s, 3H); 1.85 (s, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 6.14 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.3 (d, 1H, J = 16 Hz). SM m/e = 340, 338 (M⁺) (2); 323 325 (3); 258 (20); 243 (35); 177 (100); 159 (45); 91 (72). Les autres données n'ont pu être déterminées du fait de son instabilité.

[Triméthyl-2, 2, 6-(méthyl-3 butène-2-yl)-3 cyclohexène-6-yl]-4 butène-3 ol-2 9

Le bromure vinylique précédent (795 mg; 2.33 mmol) en solution dans le THF (1 cm³) est ajouté à une solution de LiAlH₄ (800 mg, 21 mmol) dans le THF (10 cm³).¹⁶ Le mélange est porté au reflux pendant 2h. L'excès d'hydrure est détruit avec précautions par HCl 0.1N. On extrait à l'éther et les phases organiques sont lavées à l'eau. Après séchage (MgSO₄), l'évaporation laisse une huile incolore

(625 mg, 100%). La CCM montre un seul spot: R_f pentane-éther 1:1 = 0.49. RMN ^1H 250 MHz: 0.87 (2s, 3H); 1.02 (s, 3H); 1.26 (m, 1H); 1.32 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 1.62 (s, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.72 (s, 3H); 1.94 (m, 3H); 2.16 (m, 2H); 4.4 (dq, 1H, $J = J' = 7\text{Hz}$); 5.16 (t, 1H); 5.5 (dd, 1H, $J' = 7\text{Hz}$ $J'' = 16.5\text{Hz}$); 6.1 (d, 1H, $J'' = 16.5\text{Hz}$). SM m/e 262 (M^+) (0.1); 244 (29); 173 (40); 159 (27); 105 (100). UV: $\lambda = 204\text{ nm}$ $\epsilon = 12,000$; $\lambda = 233\text{ nm}$ $\epsilon = 4100$. IR: 3350 cm^{-1} (OH). Microanalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$.

[Triméthyl-2, 2, 6 (méthyl-3 butène-2 yl)-3 cyclohexène-6-yl]-4 butène-3 one-2. Sesqui- β -ionone 10

On ajoute 1 g de MnO_2 activé à une solution de 0.1 g (0.4 mmol) d'alcool 9 dans 10 cm^3 de pentane. Après 30 h à température ambiante, le mélange est filtré, et la poudre brune lavée soigneusement au pentane. Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants on obtient 88 mg (89%) de la cétone 10. R_f pentane-éther 7:3 = 0.65. RMN 250 MHz ^1H : 0.94 (s, 3H); 1.1 (s, 3H); 1.2-1.8 (m, 3H); 1.63 (s, 3H); 1.73 (s, 3H); 1.75 (s, 3H); 1.9-2.2 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 5.15 (t, 1H); 6.12 (d, 1H, $J = 15.5\text{Hz}$); 7.3 (d, 1H, $J = 15.5\text{Hz}$). SM: m/e 260 (M^+) (26); 245 (100); 217 (14); 149 (46); 91 (71); 69 (57). IR: 1675, 1660, 1600 cm^{-1} (système cétodiéniq). UV: $\lambda_{\text{max}} = 294\text{ nm}$; $\epsilon = 12,400$. $\lambda = 222\text{ nm}$; $\epsilon = 7400$. Microanalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$.

Cyclisation par l'acide phosphorique

[(Bromo-2 méthoxy-3 méthyl-3 butyl)-3 triméthyl-2, 2, 6 cyclohexène-5-yl]-4 butène-3 one-2 11a et 11b. 14.7 g de bromoéther 7 (0.035 mol) dissous dans un peu d'éther sont ajoutés goutte à goutte à 48 g d'acide phosphorique 90% à 45°. La température interne monte à 55° durant l'addition. On laisse 40 min à 45-50° puis verse le mélange réactionnel sur la glace et extrait à l'éther. Après séchage (MgSO_4) et évaporation on obtient une huile brune (12 g). Une première chromatographie rapide permet d'obtenir 3.9 g de produit polaire ($R_f < 0.3$; pentane-éther 7:3) dont 1.5 g de produit de départ, et 6.1 g de produit moins polaire ($R_f > 0.4$ pentane-éther 7:3). Plusieurs chromatographies moyenne pression avec la colonne Merck Lichoprep Si 60 C 440-37 (3-4 bars, hexane/ AcOEt 87.5/12.5), permettent d'isoler 0.9 g de bromoéther trans 11a (7%) R_f pentane-éther 7:3 = 0.56, et 0.6 g de bromoéther cis 11b (4.6%). R_f pentane-éther 7:3 = 0.47.

On isole également 0.2 g d'un composé R_f pentane-éther 7:3 = 0.52 dont la structure n'a pas été déterminée (RMN: 0.89 m; 1.25s; 1.29s; 1.35s; 1.7m; 2.15s; 2.55m; 3.12d; 3.27s; 4.18dd; 5.5m). Une autre fraction de $R_f = 0.44$ (0.16 g) semble par RMN être un mélange de trois composés: 20% de bromoéther cis, 40% de bromoéther de la sesqui- β -ionone et 40% d'un composé vraisemblablement cyclohexadiénique. Le principal constituant (2 g) de cette fraction peu polaire a un $R_f = 0.40$ et présente un spectre RMN différent des composés 11a et 11b (0.93s; 1.35m; 1.67m; 2.25s; 2.62d; 3.27s; 4.17m; 5.52s; 6.12d; 6.88dd). Les fractions plus légères (R_f 0.66) se décomposent rapidement et n'ont pas été étudiées. 11a premier isomère RMN ^1H 250 MHz: 0.87 (s, 3H); 0.90 (s, 3H); 1.3 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.59 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 4.06 (dd, 1H, $J = 12\text{Hz}$, $J' = 1.5\text{Hz}$); 5.55 (s, large s, 1H); 6.12 (d, 1H, $J_a = 16\text{Hz}$); 6.76 (dd, 1H, $J_a = 16\text{Hz}$, $J_b = 9.5\text{Hz}$); 1-2.3 (m, 5H). Sur la base des spectres RMN des cis et trans α -ionone la structure trans est attribuée à ce composé.¹⁰ RMN ^{13}C : 21.8; 22.4; 22.6; 23.9; 26.6; 27; 28.6; 33; 35.3 (2C); 49.7; 57; 62.2; 77; 122; 132; 132.5; 147.8; 198. SM: m/e 372, 370 (M^+) (0.04); 357, 355 (0.05); 340, 338 (0.7); 325, 323 (1); 302, 300 (0.8); 259 (7); 233 (7); 121 (35); 73 (100). IR: 2815 cm^{-1} (OCH₃); 1690, 1670, 1615 cm^{-1} (système cétodiéniq). Microanalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{BrO}_2$.

11b Deuxième isomère RMN ^1H 250 MHz: 0.78 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.3 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.56 (s, 3H); 1.7 (m, 3H); 1.94 (dd, 2H, $J = J' = 12\text{Hz}$); 2.31 (s, 3H); 2.64 (d, 1H, $J_b = 11\text{Hz}$); 3.26 (s, J'); 4.06 (d, 1H, J); 5.16 (s, large, 1H); 6.21 (d, 1H, $J_a = 16\text{Hz}$); 6.7 (dd, 1H, J_a , J_b). La

configuration cis est attribuée à cet isomère.¹⁰ RMN ^{13}C : 21.7; 22.6; 23.0; 23.9; 26.6; 27.2; 27.9; 33.3; 33.8; 35.8; 49.7; 55.8; 62.3; 77; 121.8; 132.5; 134.2; 148.4; 197.4. SM et IR identiques à ceux du l'er isomère. Microanalyse $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrO}_2$.

[Triméthyl-2, 2, 6 (méthyl-3 butène-2 yl)-3 cyclohexène-5-yl]-4 butène-3 ol-2, 12

Isomère trans 12a. 0.342 g de bromoéther trans 11a dissous dans 40 cm^3 d'éther anhydre sont réduits par 40 mg. LiAlH_4 en 40 mn à température ambiante. Après traitements habituels on obtient 0.31 g (90%) du bromoéther alcool ($R_f = 0.5$; pentane-éther 1:1). 98 mg de cet alcool sont ajoutés à l'iodeure de méthylmagnésium (1.42 g CH_3I , 250 mg Mg , 30 cm^3 Et_2O). Après 20h à température ambiante et traitements habituels une chromatographie donne 37.3 mg (61%) d'alcool pur 12a. RMN ^1H 250 MHz: 0.82 (s, 6H); 1.28 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 1.6 (s, 3H); 1.7 (s, 3H); 2.1 (m, 4H); 4.34 (m, 1H); 5.13 (t, 1H); 5.41 (s, large, 1H); 5.53 (m, 2H). SM: 262 (2); 247(6); 229 (2); 217 (4); 95 (100); 69 (60). CPV: Colonne capillaire Carbowax $0.4\text{ mm} \times 25\text{ m}$ $t^\circ = 180^\circ$, $t_R = 677\text{ s}$. IR 3370 cm^{-1} (OH).

Isomère cis 12b. 0.39 g de bromoéther cis 11b sont réduits par LiAlH_4 à température ambiante. On obtient 0.35 g (87%) d'alcool ($R_f = 0.43$ pentane-éther 1:1). Cet alcool est ajouté en solution dans l'éther à 10 cm^3 de solution étherée 1N de $n\text{BuMgBr}$. Après 1 nuit à température ambiante, une chromatographie donne l'alcool désiré (0.152 g, 62%) RMN ^1H 250 MHz: Présence de deux diastéréoisomères en quantités équivalentes 0.69 et 0.71 (s, 3H); 0.91 et 0.93 (s, 3H); 1.31 et 1.32 (d, 3H, $J = 6.5\text{Hz}$); 1.54 (m, 1H); 1.52 et 1.56 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 2.14 (m, 4H); 2.36 (d, 1H, $J_a = 10\text{Hz}$); 4.38 (dq, 1H, $J_a = J = 6.5\text{Hz}$); 5.14 (m, 1H); 5.48 (dd, 1H, J_b , $J_c = 15.5\text{Hz}$); 5.52 (m, 1H); 5.63 (dd, 1H, J , J_c). SM et IR les mêmes que pour l'alcool trans. CPV colonne capillaire Carbowax $t^\circ = 100^\circ$ $t_R = 787\text{ s}$.

[Triméthyl-2, 2, 6 (méthyl-3 butène-2 yl)-3 cyclohexène-5-yl]-4 butène-3 one-2. Sesqui- α -ionone 13

Isomère trans 13a. 37 mg d'alcool 12a en solution dans 10 cm^3 de CH_2Cl_2 sont traités par 0.5 g de MnO_2 . Après 24h, la CCM montre la conversion totale de l'alcool en produit, plus léger, absorbant en UV. La filtration, le lavage soigneux à l'éther et l'évaporation donnent 28 mg (75%) du produit attendu. RMN ^1H 250 MHz: 0.88 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 2.16 (m, 4H); 2.27 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 5.14 (m, 1H); 5.52 (s, large, 1H); 6.07 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$); 6.72 (dd, 1H, J , $J' = 10\text{Hz}$). SM: 260 (9); 245 (35); 217 (9); 189 (10); 137 (20); 124 (51); 121 (51); 109 (100); 93 (45); 69 (50). IR 2960, 2920, 2880 cm^{-1} (C-H), 1690, 1670, 1615 cm^{-1} (système cétodiéniq), 1440 cm^{-1} (C=C-H). UV: $\lambda_{\text{max}} = 225\text{ nm}$; $\epsilon = 13,500$. CPV: colonne capillaire Carbowax $t^\circ = 160^\circ$ $t_R = 1053\text{ s}$. Microanalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$.

Isomère cis 13b. 88 mg d'alcool 12b sont traités par 1 g MnO_2 dans 10 cm^3 CH_2Cl_2 pendant 2 h. Après traitements identiques on obtient 80 mg (92%) de cétone 13b. RMN 250 MHz: 0.78 (s, 3H); 0.93 (s, 3H); 1.53 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.71 (s, H); 2.12 (m, 4H); 2.29 (s, 3H); 2.56 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$); 5.14 (m, 1H); 5.59 (s, large, 1H); 6.17 (d, 1H, $J' = 16\text{Hz}$); 6.7 (dd, 1H, J , J'). RMN ^{13}C : 197.6; 149; 134; 131.8; 131.4; 123.6; 122.8; 56; 44.1; 36.2; 28.7; 28.3; 27 (2C); 26; 23; 17.9; 16.7. SM et IR identiques à ceux de l'isomère trans. UV $\lambda_{\text{max}} = 225$; $\epsilon = 15,000$. CPV: Colonne capillaire Carbowax, $t^\circ = 160^\circ$, $t_R = 1264\text{ s}$. Microanalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$.

Condensation du chlorure de prényle sur la ψ -ionone

19 g de ψ -ionone (0.1 mol) et 12 cm^3 (0.1 mol) de chlorure de prényle en solution dans 80 cm^3 de nitro-2 propane sont refroidis à -80° . 22 cm^3 de SnCl_4 (0.1 mol) dans 20 cm^3 de nitro-2 propane, refroidis à -80° , sont ajoutés au mélange précédent. La réaction est très exothermique et la température atteint -50° . Après 2h, 50 cm^3 de pyridine sont ajoutés (à -80°) et il se forme un précipité blanc. Une filtration et un lavage du solide, suivi d'une évaporation

laisse 32 g d'huile brune. A cette huile on ajoute 40 cm³ de collidine et chauffe 2h à reflux. Après filtration, lavages avec HCl 1N puis H₂O, séchage (MgSO₄) et évaporation, on obtient 24.5 g d'huile brune. Une première distillation donne 7.5 g de tête (Eb^{0.2} 100°), 6.45 g de coeur (Eb^{0.2} = 100–150° et 9.5 g de résines. Une distillation du coeur, à la bande tournante, donne 2.7 g (environ 10%) d'une huile jaune (Eb^{0.003} = 93–96°C) montrant par CPV capillaire sur Carbowax (t° = 160°) 30% d' α -trans sesqui-ionone 13a, 3% d' α -cis sesqui-ionone 13b et 8% de β -sesqui-ionone 10. Une CPV préparative sur SE 30 15% 4 m 200° permet d'isoler la cétone 13a. A noter que le traitement de la fraction de coeur par la NBS dans le méthanol à -5°C suivi d'une chromatographie sous moyenne pression dans les conditions utilisées pour le bromoéther trans 11a permet d'isoler celui-ci.

Remerciements—Ce travail a bénéficié de l'aide du Centre National de la Recherche Scientifique (LA 32) que nous remercions ici.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}O. Isler, *Carotenoids*, Birkhäuser, Basel, 1971, p. 819; ^b*Ibid.* p. 325; ^c*Ibid.* p. 618.
- ²G. Britton, dans Sir Derek Barton et W. D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. V, p. 1025. Pergamon Press, Oxford, 1979.
- ³J. E. Johansen et S. Liaaen-Jensen, *Tetrahedron Letters* 955 (1976); *Acta Chem. Scand.* B33, 551 (1979).
- ⁴A. K. Chopra, B. P. S. Khambay, H. Madden, G. P. Moss et B. C. L. Weedon, *J.C.S. Chem. Commun.* 357 (1977).
- ^{5a}M. Julia, C. Perez et L. Saussine, *J. Chem. Res. (S)* 268, (M) 3401; ^b*Idem, Ibid.* 1978 (S), 311, (M) 3877; ^cM. Julia et L. Saussine, *Ibid.*, (S) 269, (M) 3420; ^dD. Babin, J.-D. Fourneron et M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* 588 (1980).
- ⁶O. Isler et P. Schudel, dans R. A. Raphael, E. C. Taylor et H. Wynberg, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. IV, p. 115. Interscience, New York (1963).
- ^{7a}T. Ishihara, *Chem. Abstr.* 80, 146369 (1974); ^bW. Hoffmann, H. Pasedach, H. Pommer et W. Reif, *Annalen* 747, 60 (1971); ^cW. Kimel, J. D. Surmatis, J. Weber, G. O. Chase, N. W. Sax et A. Ofner, *J. Org. Chem.* 22, 1611 (1957); ^dT. J. Mandai, K. Nishikawa, H. Yamaguchi, M. Kawada et J. Otera, *Chem. Lett.* 473 (1981); ^eY.-R. Naves, P. Ardizio et C. Favre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 968 (1954) et réf. citées.
- ⁸D. Babin, J.-D. Fourneron, L. M. Harwood et M. Julia, *Tetrahedron* 37, 325 (1981).
- ^{9a}A. Eschenmoser, *Chimia* 18, 174 (1964); ^bH. E. Eschinazi, *Tetrahedron Letters* 3481 (1964), *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2905 (1959); ^cD. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 271 (1960).
- ^{10a}V. Rautenstrauch et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 54, 1776 (1971); ^bA. G. Andrews, S. Liaaen-Jensen et G. Borde, *Acta Chem. Scand.*, B28, 737 (1974); B29, 884 (1975).
- ¹¹A. O. House et R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 182 (1958).
- ¹²M. J. Kamlet, *Organic Electronic Spectral Data*, Vol. I, 1946–52, pp 593–594. Interscience (1960).
- ^{13a}*Registry of Mass Spectral Data*, E. S. Stenhagen, S. Abrahamsson et F. W. McLafferty [Eds.], Vol. 2 n°A.A-1341-1. Wiley, New York (1974); ^bF. W. McLafferty, *Spectroscopie de masse*, p. 190. Ediscience (1969).
- ¹⁴V. A. Smit, A. V. Semenovskii, I. G. Mursakulov et V. Kucherov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 177, 1355 (1966).
- ¹⁵T. Kumaigai, F. Isec, T. Uychara et T. Kato, *Chem. Lett.* 25, (1981).
- ¹⁶Song Kee Chong, *J. Org. Chem.* 44, 3513 (1980).
- ¹⁷H. J. Williams, M. R. Strand et S. B. Vinson, *Tetrahedron* 23, 2763 (1967).