

Le γ -Pyronène : Synthone d'Accès au Safranal et Précurseur d'Intermédiaires de Synthèse de la Forskoline et du Strigol

B. Boulin¹, B. Arreguy-San Miguel² et B. Delmond^{1*}

¹Laboratoire de Chimie des Substances Végétales
Institut du Pin-Université Bordeaux I
351, cours de la Libération 33405 TALENCE Cedex France

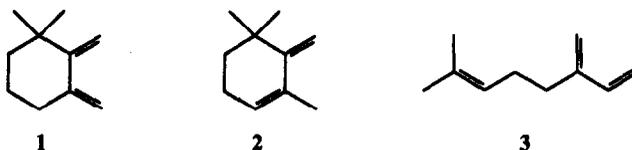
²Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques
Université Bordeaux II

Received 23 October 1997; accepted 13 January 1998

Abstract : γ -Pyrone, a terpenic synthon available from myrcene, is an excellent raw material for the preparation of numerous intermediates used in the synthesis of perfumes, retinoids and biological derivatives such as forskolin or strigol. © 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Lors de travaux récents^{1,2}, nous avons montré que le δ -pyronène 1, hydrocarbure diénique possédant le squelette 1,1,2,3-tétraméthylcyclohexane était un intermédiaire particulièrement intéressant lors de synthèses en série terpénique.

Parmi les autres hydrocarbures terpéniques appartenant à ce type de squelette, le γ -pyronène 2 nous a paru être également un synthon potentiellement important pour la synthèse de parfums, d'arômes ainsi que de molécules biologiquement actives.



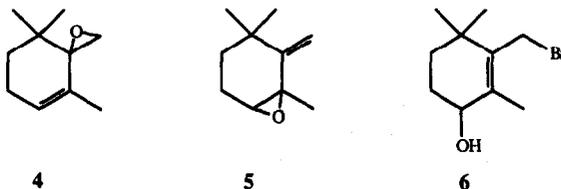
Ces deux composés isomères, obtenus en mélange lors de pyrolyse³ de l' α -pinène, peuvent cependant être préparés spécifiquement^{4,6} à partir du myrcène 3, matière première aisément accessible à l'échelle industrielle lors de la pyrolyse du β -pinène³. En particulier le γ -pyronène est obtenu avec un bon degré de pureté lors de la dégradation d'Hoffman des sels d'ammonium de l' α -cyclogéranylamine⁷.

* e mail : b.delmond@ipin.u-bordeaux.fr ; télécopie : 05 56 84 64 22

Peu de travaux ayant été réalisés^{6, 8} à ce jour concernant la chimie du γ -pyronène, nous avons entrepris d'analyser la réactivité de ce composé et en particulier l'obtention des mono-époxydes en raison de la versatilité de ce groupe fonctionnel.

Epoxydes du γ -pyronène

Le γ -pyronène **2**, traité par un équivalent d'acide métachloroperbenzoïque, conduit avec un rendement de 83% à un mélange constitué par 86% des mono-époxydes **4** et **5** (42 : 58) et 14% de diépoxyde.



Ces composés peuvent être aisément séparés par chromatographie en phase liquide sur une colonne d'alumine neutre désactivée (6% H₂O).

Toutefois l'époxyde **5** peut être obtenu spécifiquement via la bromhydrine **6**.

En effet le γ -pyronène **2** est mis à réagir avec du N-bromosuccinimide dans un mélange acétone/eau pendant deux heures à 0°C. On isole exclusivement la bromhydrine **6** (Rdt 82%) qui traitée par un équivalent de NaH conduit avec un rendement de 85% à l'époxyde **5**, composé non décrit à ce jour dans la littérature.

Isomérisation des époxydes du γ -pyronène :

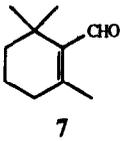
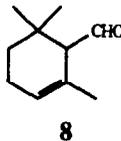
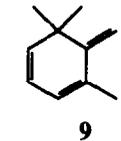
A la suite de travaux antérieurs¹ nous avons envisagé d'étudier l'isomérisation de ces époxydes au moyen de divers réactifs (APTS, tBuOK, Al₂O₃, SiO₂, (OiPr)₃Al). (Tableau I et II)

- A partir de l'époxyde exocyclique **4**, on observe la formation de cyclocitraux (α et β) avec des rendements très satisfaisants. On peut noter la formation exclusive d' α -cyclocitral **8** lorsque l'époxyde **4** en solution dans le cyclohexane est mis au contact avec de la silice active. Par contre en présence de quantités catalytiques (1 à 3%) d'isopropylate d'aluminium, on obtient la formation majoritaire du β -cyclocitral **7** (Rdt 90%).

Le traitement de l'époxyde **4** par le tertiobutylate de potassium conduit à l'obtention quasi exclusive du triène **9** isolé avec un rendement de 83%.

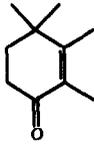
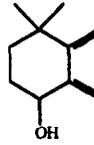
Selon les conditions d'isomérisation, nous observons donc une très bonne sélectivité permettant d'accéder soit à l' α - soit au β -cyclocitral. Ces composés sont très utilisés dans l'élaboration de parfums et d'arômes^{9, 10} ainsi que de divers rétinoïdes^{11, 12}.

Tableau I : Isomérisation de l'époxyde 4.

Réactifs utilisés :	Rdt Brut	 7	 8	 9
APTS	95%	85%	10%	-
Al ₂ O ₃	90%	70%	9%	-
SiO ₂	85%	-	95%	-
^t BuOK	83%	-	-	95%
Al(O ⁱ Pr) ₃	95%	90%	8%	-

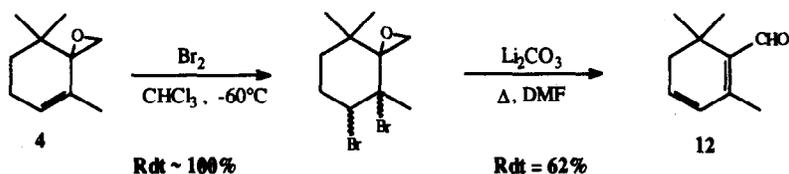
• A partir de l'époxyde endocyclique 5, en présence d'APTS, on observe la formation quantitative du dérivé carbonylé 10 (2,3,4,4-tétraméthylcyclohex-2-èn-1-one) alors que le traitement de cet époxyde avec le tertiobutylate de potassium conduit majoritairement (Rdt>90%) au diénol 11 (Tableau II). Le composé 10 semble posséder des propriétés odorantes intéressantes.

Tableau II : Isomérisation de l'époxyde 5.

Réactifs utilisés :	Rdt Brut	 10	 11
APTS	98%	>90%	
^t BuOK	88%	8%	90%
Al ₂ O ₃	95%	20%	74%

Obtention du safranal :

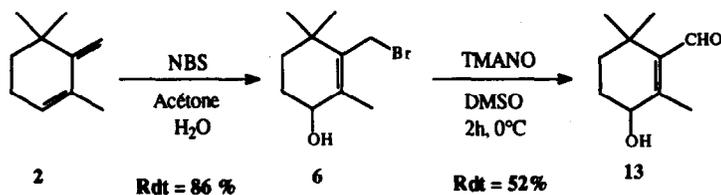
L'époxyde exocyclique **4** a été ensuite traité par un équivalent de brome à basse température (-60°C). L'époxyde dibromé est mis, sans être isolé, en solution dans du DMF puis porté à 105°C en présence de carbonate de lithium. Après purification sur colonne d'alumine désactivée, on isole avec un rendement global de 62% le safranal **12**.



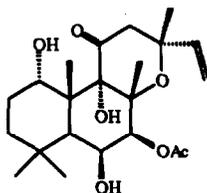
Nous proposons ainsi une nouvelle voie d'accès¹³ à ce composé à partir du γ -pyronène via son mono-époxyde. Le safranal est un composé possédant des propriétés odorantes très intéressantes. Il est obtenu à l'état naturel après hydrolyse de la picrocrocine¹⁴, principe amer du safran, stigmates séchés de *Crocus Sativus*.

Obtention d'un précurseur de la forskoline :

La bromhydrine **6** obtenue à partir du γ -pyronène avec un excellent rendement a été traitée par l'oxyde de triméthylamine (TMANO)¹⁵ à 0°C pendant deux heures. On isole avec un rendement de 52% le 4-hydroxy- β -cyclocitral **13**. Nous proposons ainsi une nouvelle voie d'accès efficace à ce composé (2 étapes ; Rdt global 45%) à partir du γ -pyronène.

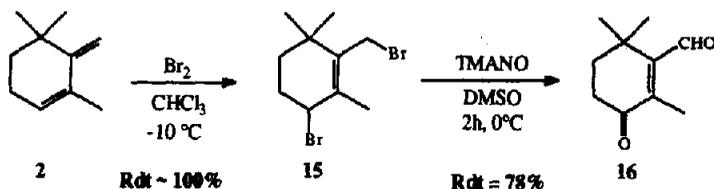


L'hydroxy-aldéhyde **13** obtenu à ce jour essentiellement par dégradation de l' α -ionone est un intermédiaire clé, engagé dans de nombreuses synthèses, dont celle de la forskoline^{14, 16} **14**, composé très recherché pour ses activités biologiques dans le domaines cardio-vasculaire et pulmonaire.



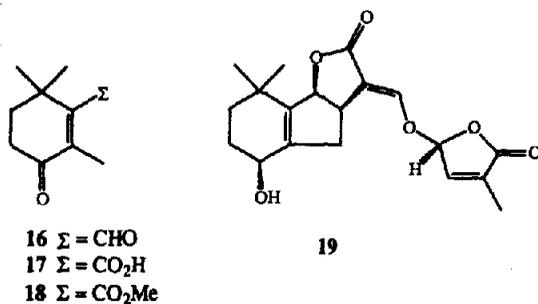
Obtention d'un précurseur du strigol :

Le γ -pyronène traité par une solution de brome dans du chloroforme à -10°C conduit quantitativement au produit d'addition-1,4 dibromé **15** qui oxydé avec l'oxyde de triméthylamine conduit au céto-aldéhyde **16** avec un rendement de 78%.



Le céto-aldéhyde **16** en solution dans l'éther de pétrole s'oxyde spontanément à l'air pour donner le céto-acide **17**, dont l'estérification (CH_3I ; NaHCO_3) fournit le céto-ester **18**.

Le céto-ester **18** obtenu avec un rendement global de 50% en quatre étapes à partir du γ -pyronène, est un intermédiaire important dans la synthèse du strigol¹⁷ **19**. Le strigol qui fait partie d'une nouvelle classe d'hormones végétales est un puissant stimulant de germination des graines.



Les premiers résultats montrent que le γ -pyronène, matière première accessible, constitue un nouveau synthon terpénique particulièrement efficace, permettant l'accès à des produits naturels importants utilisés comme arôme (safranal), en parfumerie et en cosmétologie (cyclocitral) ou comme précurseurs lors des synthèses de composés possédant une activité biologique (forskoline, strigol).

Remerciements :

Nous remercions la société D.R.T. (Dérivés Résiniques et Terpéniques ; DAX) pour son aide financière et la fourniture de matières premières, M. Pétraud et B. Barbe pour la réalisation de spectres de RMN et G. Bourgeois pour les spectres de masse (Centre d'Etudes Structurales et d'Analyse des Molécules Organiques, Université Bordeaux I).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres 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. Les études par spectrométrie de masse ont été réalisées en haute résolution au moyen d'un spectromètre à simple focalisation VG Micromass 16F (70 eV) avec un pouvoir de résolution de 10000.

Obtention des époxydes du γ -pyronène

Action de l'acide métachloroperbenzoïque

A 1 g (7,3 mmoles) de γ -pyronène 2 en solution dans 20 mL d'éther anhydre, on additionne à 0°C, 1,482 g d'acide métachloroperbenzoïque à 77%. On laisse revenir à température ambiante en maintenant l'agitation pendant 36 heures. Le milieu est ensuite successivement lavé avec une solution de bisulfite de sodium à 10% et une solution saturée de chlorure de sodium. Après extraction des phases aqueuses à l'éther (3x20 mL), les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , puis évaporées sous vide. Après purification sur alumine désactivée (6% H_2O) en éluant à l'éther de pétrole puis avec un mélange éther de pétrole/éther (95/5), on obtient 333 mg (30%) d'époxyde exocyclique 4 et 459 mg (41%) d'époxyde endocyclique 5.

* époxyde exocyclique 4 ¹⁸ (*4,8,8-triméthyl-1-oxaspiro[2,5]-oct-4-ène*)

RMN ^1H (δ) : 0,89 (6H, s), 1,51 (3H, se), 2,84 (2H, AB, $J=4,3\text{Hz}$), 5,74 (1H, m).

RMN ^{13}C (δ) : 17,0 (C-11), 22,5 et 24,2 (C-9 et C-10), 22,7 (C-6), 32,3 (C-8), 35,4 (C-7), 48,0 (C-2), 62,3 (C-3), 129,0 (C-5), 131,7 (C-4).

* époxyde endocyclique 5 (*1,2-époxy-1,5,5-triméthyl-6-méthylène-cyclohexane*)

RMN ^1H (δ) : 0,90 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,40 (3H, s), 3,06 (1H, m), 5,23 (2H, AB, $J=1,7\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (δ) : 21,6 (C-3), 22,0 (C-10), 27,5 et 28,3 (C-7 et C-8), 31,4 (C-4), 33,8 (C-5), 56,2 (C-1), 61,0 (C-2), 112,3 (C-9), 153,0 (C-6).

HRSM calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: 152,1200 ; trouvée : 152,1201.

Obtention sélective de l'époxyde endocyclique 5

On soumet 1 g (7,3 mmoles) de γ -pyronène 2 en solution dans un mélange de 1,15 mL d'eau et 6,2 mL d'acétone à l'action de 1,505 g (8,45 mmoles) de N-bromosuccinimide (recristallisé dans l'eau) à 0°C pendant 2 heures.

Après élimination sous vide de l'acétone, le mélange est extrait à l'éther (3x30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur MgSO_4 . Après élimination des solvants et purification sur colonne de silice (éluant éther de pétrole/éther 6/4 et 5/5), on récupère la bromhydrine 6 (1,48 g ; Rdt=86%). (*3-bromométhyl-2,4,4-triméthyl-2-cyclohexanol*)

RMN ^1H (δ) : 1,00 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,88 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 3,93 (2H, s)

RMN ^{13}C (δ) : 16,6 (C-10), 27,5 et 28,3 (C-7 et C-8), 28,3 (C-6), 29,4 (C-9), 34,7 (C-5), 34,8 (C-4), 70,0 (C-1), 137,8 (C-2 et C-3).

La bromhydrine ainsi obtenue, mise en solution dans 10 mL de THF est ajoutée lentement à une solution de 136 mg d'hydruide de sodium (95%) dans 10 mL de THF anhydre, préalablement refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel, agité pendant 12 heures, est hydrolysé avec 50 mL une solution saturée de NH_4Cl puis extrait à l'éther (3x30 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous vide. Après purification du mélange brut sur alumine désactivée, on obtient à l'éluant à l'éther de pétrole/éther (9/1) 940 mg (Rdt=85%) d'époxyde endocyclique 5.

Isomérisation des époxydes

En présence d'alumine active

Dans un ballon muni d'une forte agitation et placé sous atmosphère inerte (azote), on introduit 500 mg (3,3 mmoles) d'époxyde en solution dans 30 mL d'éther anhydre et 13 g d'alumine neutre active (grade I). Le mélange réactionnel est alors agité une nuit à température ambiante. Après filtration et rinçage de l'alumine avec de l'éther (50 mL) et du chloroforme (50 mL), les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous vide.

* L'époxyde exocyclique 4 conduit à 450 mg (Rdt=90%) d'un mélange composé de 70% de β-cyclocitral 7 et 9% d'α-cyclocitral 8.

* L'époxyde endocyclique 5 conduit à 475 mg (Rdt=95%) d'un mélange composé de :

2,3,4,4-tétraméthylcyclohex-2-èn-1-one 10¹⁹ (20%)

RMN ¹H (δ) : 1,07 (6H, s), 1,66 (3H, s), 1,73 (2H, t, J=6,9Hz), 1,78 (3H, s), 2,37 (2H, t, J=6,9Hz)

RMN ¹³C (δ) : 11,4 (C-7), 16,2 (C-8), 26,5 (C-9 et C-10), 34,2 (C-6), 35,9 (C-4), 37,0 (C-5), 130,1 (C-2), 161,4 (C-3), 198,2 (C-1)

4,4-diméthyl-2,3-diméthylencyclohexanol 11 (74%)

RMN ¹H (δ) : 1,0 (6H, s), 1,40-1,80 (4H, m), 4,10 (1H, m), 4,79 (2H, AB, J=1,8Hz), 4,93 (2H, m)

RMN ¹³C (δ) : 27,5 (C-9 et C-10), 30,9 (C-6), 36,5 (C-5), 36,8 (C-4), 72,7 (C-1), 107,9 (C-8), 108,5 (C-7), 152,1 (C-2), 156,3 (C-3)

En présence d'APTS

A 380 mg d'époxyde (2,5 mmoles) en solution dans 15 mL de benzène anhydre, on ajoute 95 mg d'APTS et le mélange est porté au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec 50 mL d'eau glacée et extrait à l'éther (3x30 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchées sur MgSO₄ puis évaporées sous vide.

* L'époxyde 4 conduit à 360 mg (Rdt=95%) d'un mélange composé de 85% de β-cyclocitral 7 et 10% d'α-cyclocitral 8.

* L'époxyde 5 conduit à 371 mg (Rdt=98%) de cétone 10.

En présence de BuOK

A 500 mg d'époxyde (3,3 mmoles) dans 14 mL de pyridine anhydre, on ajoute 777 mg (2 eq) de tertiobutylate de potassium. Le mélange est porté 2 heures au reflux, puis refroidi à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec de la glace, acidifié avec 25 mL d'acide chlorhydrique à 10% et extrait à l'éther (3x30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous vide.

* L'époxyde 4 conduit à 363 mg (Rdt=83%) de triène 9 (*1,5,5-triméthyl-6-méthylène-1,3-cyclohexadiène*).

RMN ¹H (δ) : 1,17 (6H, s), 1,92 (3H, s), 5,13 (2H, m), 5,8 (3H, m)

RMN ¹³C (δ) : 19,9 (C-10), 32,0 (C-7 et C-8), 37,5 (C-5), 108,8 (C-9), 119,4 (C-3), 121,5 (C-2), 131,4 (C-1), 138,8 (C-4), 153,9 (C-6)

HRMS calculée pour C₁₀H₁₄ : 134,1095 ; trouvée : 134,1092

* L'époxyde 5 conduit à 495 mg (Rdt=98%) d'un mélange composé de 90% d'alcool 11 et 8% de cétone 10.

En présence de silice active

Dans un ballon muni d'une forte agitation et placé sous atmosphère inerte, on introduit 500 mg (3,3 mmoles) d'époxyde en solution dans 30 mL d'éther et 10 g de silice activée (8 heures à 200°C). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Après filtration, la silice est lavée avec 50 mL de chloroforme puis 100 mL de méthanol. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et évaporées sous vide.

* L'époxyde 4 conduit à 425 mg (Rdt= 85%) d' α -cyclocitral 8.

En présence d'isopropoxyde d'aluminium

A 1g (6,6 mmoles) d'époxyde, on ajoute 70 mg (0,05 eq) d'isopropoxyde d'aluminium. Le mélange réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures, puis refroidi et filtré.

* L'époxyde 4 conduit à 950 mg (Rdt=95%) d'un mélange composé de β -cyclocitral 7 (90%) et d' α -cyclocitral 8 (10%).

Obtention du safranal

A 1g (6,6 mmoles) d'époxyde exocyclique 4 en solution dans 50 mL de chloroforme anhydre, on ajoute à -60°C 0,32 mL de brome. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite traité successivement avec une solution de bisulfite de sodium à 10%, puis une solution saturée de bicarbonate de sodium et une solution de chlorure de sodium. Après évaporation de la phase organique sous pression réduite, on récupère 2,1 g d'un mélange brut qui repris dans le DMF est chauffé à 105°C pendant 14 heures en présence de 1,22 g (2,5 eq) de carbonate de lithium. Le milieu est, après refroidissement, hydrolysé avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Extraite à l'éther (3x30 mL), la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis une solution de chlorure de sodium et séchée sur MgSO₄. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée. L'élution à l'éther de pétrole/éther (9/1), donne 612 mg (Rdt=62%) de safranal 12 (2,6,6-triméthyl-1,3-cyclohexadiène-1-carboxaldéhyde).

RMN ¹H (δ) : 1,13 (6H, s), 2,08 (2H, m), 2,10 (3H, s), 5,86 (1H, td, J=1,7Hz et J=9,2Hz), 6,10 (1H, td, J=9,2Hz et J=4,6Hz), 10,08 (1H, s)

RMN ¹³C (δ) : 17,1 (C-8), 26,2 (C-9 et C-10), 32,7 (C-6), 41,0 (C-5), 129,9 et 134,5 (C-3 et C-4), 137,4 (C-2), 146,9 (C-1), 191,8 (C-7)

Obtention d'un précurseur de la forskoline

A 707 mg (3 mmoles) de bromhydrine 6 en solution dans un mélange CH₂Cl₂/DMSO (1/1), on additionne, à 0°C, 1,65 g (6 eq) d'oxyde de triméthylamine, puis on agite pendant 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec 30 mL d'eau et extrait au chloroforme (3x30 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. On obtient ainsi un produit brut qui est purifié sur alumine désactivée (6% H₂O). L'élution à l'éther de pétrole/éther (9/1) conduit à 262 mg (Rdt=52%) d'hydroxy- β -cyclocitral 13

3-hydroxy-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde).

RMN ¹H (δ) : 1,07 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,30-1,80 (4H, m), 2,11 (3H, s), 3,99 (1H, t, J=5,8Hz), 10,02 (1H, s)

RMN ¹³C (δ) : 15,5 (C-8), 27,3 et 27,4 (C-9 et C-10), 27,9 (C-4), 33,5 (C-6), 35,9 (C-5), 70,6 (C-3), 141,3 (C-2 et C-3), 193,8 (C-7)

Obtention d'un précurseur du strigol**Addition de brome sur le γ -pyronène**

A 500 mg (3,7 mmoles) de γ -pyronène en solution dans 50 mL de chloroforme anhydre, on ajoute à -15°C, 0,19 mL de brome. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes puis le milieu est lavé successivement avec des solutions saturées de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium.

La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants évaporés sous vide pour conduire à 1,08 g (Rdt=100%) de composé dibromé **15** (3-bromo-1-bromométhyl-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène).

RMN 1H (δ) : 1,04 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,40-2,0 (4H, m), 1,86 (3H, s), 3,95 (2H, AB, J=10,2Hz), 4,66 (1H, m)

RMN ^{13}C (δ) 19,0 (C-8), 27,5 et 28,9 (C-9 et C-10), 28,7 (C-4), 29,2 (C-7), 34,2 (C-5), 35,2 (C-6), 56,9 (C-5), 136,0 (C-2 ou C-3), 139,4 (C-3 ou C-2).

Oxydation du dérivé dibromé

A 1,08g (3,7 mmoles) du dérivé bromé **15** en solution dans 10 mL d'un mélange de CH_2Cl_2 /DMSO (1/1), on additionne à 0°C, 1,65 g (6 eq) d'oxyde de triméthylamine. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante, hydrolysé avec 30 mL d'eau et extrait au chloroforme (3x30 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et les solvants évaporés sous vide. On obtient un produit brut qui est purifié sur alumine désactivée (6% H_2O) pour conduire, en éluant à l'éther de pétrole/éther (9/1), à 480 mg (Rdt=78%) de 3-oxo- β -cyclocitral **16** (2,6,6-triméthyl-3-oxo-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde).

RMN 1H (δ) : 1,25 (6H, s), 1,80 (2H, t, J=6,9Hz), 1,98 (3H, s), 2,50 (2H, t, J=6,9Hz), 10,35 (1H, s)

RMN ^{13}C (δ) : 10,3 (C-8), 34,2 (C-4), 26,6 (C-9 et C-10), 34,0 (C-6), 37,6 (C-5), 140,1 (C-1), 153,5 (C-2), 195,3 (C-3), 200,1 (C-7)

Oxydation du 3-oxo- β -cyclocitral

480 mg (2,89 mmoles) de 3-oxo- β -cyclocitral **16** en solution dans 10 mL d'éther de pétrole laissés pendant 48 heures conduisent quantitativement à l'acide 2,6,6-triméthyl-3-oxo-1-cyclohexène-1-carboxylique **17**.

RMN 1H (δ) : 1,24 (6H, s), 1,76 (3H, s), 2,26 (2H, t, J=6,5Hz), 2,52 (2H, t, J=6,5Hz)

RMN ^{13}C (δ) : 13,1 (C-8), 34,1 (C-4), 26,8 (C-9 et C-10), 34,1 (C-6), 37,4 (C-5), 130,9 (C-2), 154,5 (C-1), 172,4 (C-7), 199,4 (C-3)

Estérification du céto-acide

300 mg (1,65 mmoles) de céto-acide **17** en solution dans 5 mL d'acétone anhydre sont agités pendant 24 heures à température ambiante en présence de 2,34 mg (1 eq) de carbonate de calcium et 0,25 mL (2,3 eq) d'iodure de méthyle. Après évaporation des solvants sous vide, le résidu est repris avec 50 mL une solution de bicarbonate de sodium à 10% et extrait à l'éther (3x30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine désactivée. En éluant à l'éther de pétrole/éther (7/3), on obtient 221 mg (Rdt=70%) de céto-ester **18**, (2,6,6-triméthyl-3-oxo-1-cyclohexène-1-carboxylate de méthyle).

RMN 1H (δ) : 1,19 (6H, s), 1,67 (3H, s), 1,86 (2H, t, J=6,8Hz), 2,50(2H, t, J=6,8Hz), 3,79 (3H, s)

RMN ^{13}C (δ) : 13,0 (C-8), 26,7 (C-9 et C-10), 34,0 (C-4), 34,1 (C-6), 37,4 (C-5), 51,6 (C-11), 130,8 (C-2), 154,6 (C-1), 168,5 (C-7), 198,5 (C-3)

REFERENCES

1. Marc, F. ; Soulet, B. ; Serramedan, D. ; Delmond, B., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3381-3388.

2. Quirin, M.J. ; Taran, M. ; Delmond, B., *Can. J. Chem.*, **1996**, *74*, 1852-1856.
3. Banthorpe, D.V. ; Whittaker, D., *Quart. Rev.*, **1966**, *20*, 373-387 et références citées.
4. Duchesne, J.P., (Rhône-Poulenc Nutrition Animale) *Brevets Fr-902724 (1990)* et EP-446116 (1991).
5. Kuhn, R. ; Hoffer, M., *Chem. Ber.*, **1934**, *67*, 357-364.
6. Takabe, K. ; Yamada, T. ; Katagiri, T., *Chem. Ind. (London)*, **1980**, 540.
7. Mori, K. ; Ohki, M. ; Kobayashi, A. ; Matsui, M., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 2818-2819.
8. Kane, B.J. ; Von Genk, R.A., *Brevets US-4179468 (1979)* et 4244890 (1980).
9. Mukaiyama, T. ; Saigo, K. ; Takazawa, O., *Chem. Lett.*, **1976**, 1033-6.
10. Naef, F. ; Decorzant, R., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3245-50.
11. Mukaiyama, T. ; Ishida, A., *Chem. Lett.*, **1975**, 1201-2.
12. Duhamel, L. ; Duhamel, P. ; Lecouve, J.P., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4339-48.
13. *Synthèses du safranal* : Bachli, E. ; Karrer, P., *Helv. Chim. Acta*, **1955**, *38* 1863-1869. Mousseron-Canet, M. ; Mani, J.C. ; Olive, J., *C.R. Séances Acad. Sci. Paris*, **1966**, *262*, 1725-28. Kuhn, R. ; Wendt, G., *Chem. Ber.*, **1936**, *69*, 1549-1556. Karrer, P. ; Ochsner, P., *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30*, 2092-2095. Könst, W.M.B. ; Van der Linde, L.M. ; Boelens, H., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3175-78. Cainelli, G. ; Cardillo, G. ; Orena, M., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1979**, 1597-1599. Katemani, T. ; Suzuki, K. ; Kurobe, H. ; Nemoto, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 105-109. Fehr, C. ; Galindo, J., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1828-1830.
14. Kuhn, R. ; Winterstein, A., *Chem. Ber.*, **1934**, *67*, 344-357.
15. Godfrey, A.G. ; Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4825-4826.
16. Nicolaou, K.C. ; Li, W.S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 421. Ziegler, F.E. ; Jaines, B.H. ; Saindane, M., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3307-3310. Liu, Z.Y. ; Zhou, X.R. ; Wu, Y.H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1868-1869. Li, T.T. ; Wu, Y.L., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *40*, 4039-4040. Corey, E.J. ; Da Silva, J. ; Rohloff, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3672-3673. Sonoza, C. ; Darias, J. ; Ruveda, E.A., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1539-1543. Amies, C. ; Pancrazi, A. ; Lallemand, J.Y. ; Prange, T., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7771-7774. Amies, C. ; Pancrazi, A. ; Lallemand, J.Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 183-202.
17. Heather, J.B. ; Mittal, R.S.D. ; Sih, C.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3661-3669. Brooks, D.W. ; Kennedy, E., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 277-278. Sierra, M.G. ; Spanevello, R.A. ; Ruveda, E.A., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5111-5112.