

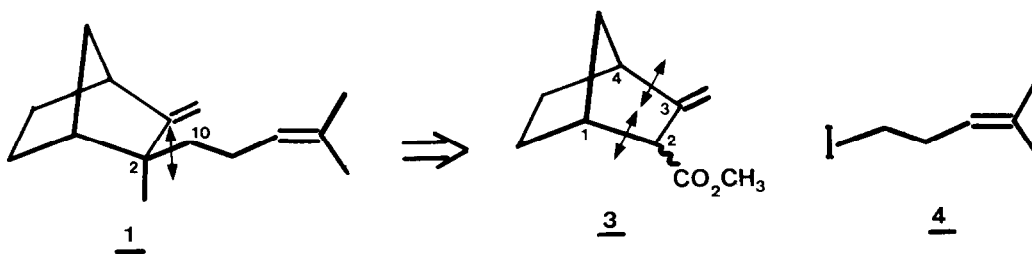
SYNTHESE STEREOSELECTIVE DU ( $\pm$ )- $\beta$ -SANTALENE  
ET DE NOUVEAUX SANTALOIDES NON NATURELS

M. BERTRAND, H. MONTI, KIA CHHANG HUONG

Laboratoire Associé au C.N.R.S. n°109 - Université d'AIX-MARSEILLE III  
Rue Henri Poincaré - 13397 MARSEILLE CEDEX 4

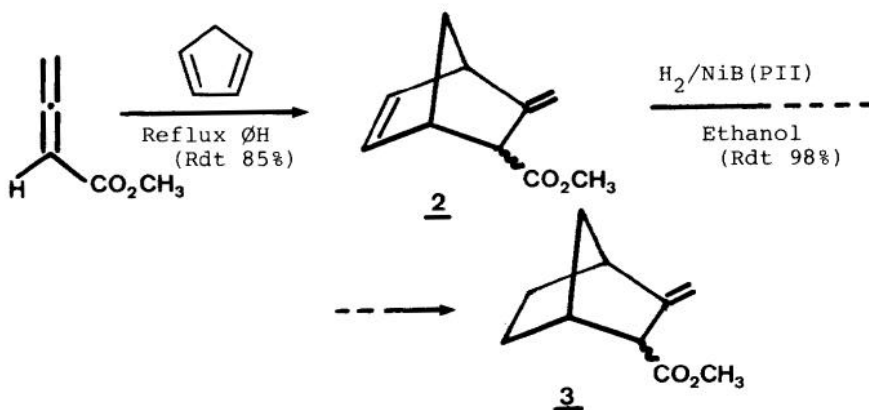
Les perspectives de pénurie dans la production de l'huile essentielle de santal, base de grande valeur pour la composition des parfums, justifient les efforts qui sont faits en vue de synthétiser des molécules ayant une structure proche du produit naturel et une odeur similaire ou apparentée (1-4).

Nous rapportons ici une synthèse stéréosélective du ( $\pm$ )- $\beta$ -santalène 1 et de nouveaux santaloïdes non naturels 5, 6, 7 (Schéma 2 et note 1) utilisant les composés alléniques comme point de départ : la stratégie utilisée permet d'introduire le méthylène exocyclique dès la première étape.



Une analyse rétrosynthétique de la molécule cible 1 basée sur la coupure virtuelle de la liaison 2,10 fait apparaître les deux synthons de base 3 et 4.

Le synthon 3 est accessible par cycloaddition de DIELS-ALDER entre le cyclopentadiène et le butadiène-2,3 oate de méthyle (coupure virtuelle simultanée des liaisons 1,2 et 3,4), suivie d'une réduction sélective de la double liaison intracyclique (5,6), séquence qui donne un mélange de méthoxycarbonyl-2 méthylène-3 norbornanes endo et exo dans la proportion 69/31. (Schéma 1).

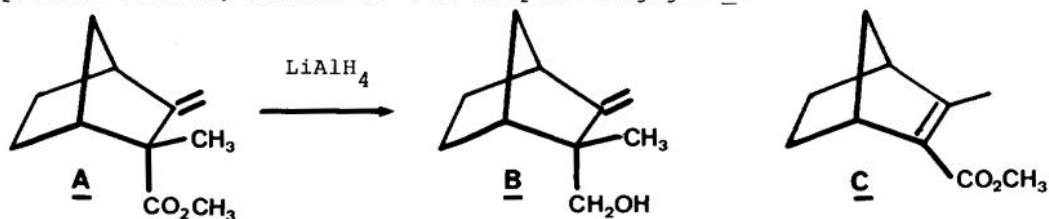


SCHEMA 1

On sait que l'attaque des électrophiles sur les dianions des acides  $\alpha$ ,  $\beta$ -éthyléniques se fait préférentiellement sur le carbone en  $\alpha$  avec migration de la double liaison en  $\beta$ ,  $\gamma$  (7). Par ailleurs, l'alkylation de l'anion de la norbornanone par un agent électrophile se fait stéréosélectivement en position *exo* (8). On pouvait dès lors penser que l'anionisation du mélange d'isomères 3 suivie d'une alkylation par le synthon 4 (Note 2) conduirait exclusivement au dérivé 5 possédant la chaîne carbonée insaturée en *exo*.

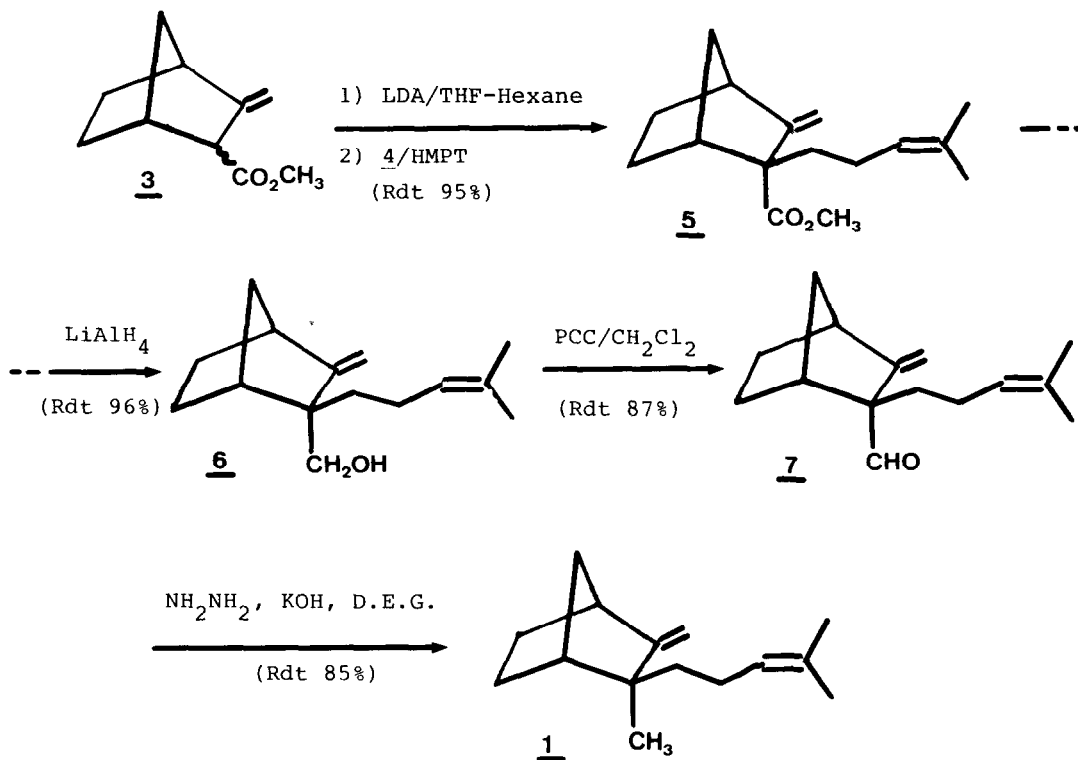
Nos expériences nous ont conduit aux constatations suivantes :

- L'anionisation de 3 par le sel de lithium de la diisopropylamine dans le DME (9) suivie d'une alkylation par  $\text{ICH}_3$  conduit au térésantalate de méthyle A qui par réduction à l'aide de  $\text{LiAlH}_4$  donne le térésantalol B identifié avec un échantillon authentique (10). Mais on obtient, à côté du produit attendu, environ 15 % de composé conjugué C.



- Si la réaction d'alkylation 3  $\rightarrow$  5 est conduite dans le DME, on obtient également à côté du composé 5 attendu, une quantité non négligeable (15 %) de C.

- Par contre, si le solvant employé est le THF et que le synthon 4 est ajouté en même temps qu'un équivalent de HMPT (9), on obtient exclusivement le produit d'alkylation 5 (Schéma 2).



SCHEMA 2

La réduction du  $\beta$ -iso-santalate de méthyle 5 par  $\text{LiAlH}_4$  donne l'alcool correspondant 6. Ce dernier est oxydé par le chlorochromate de pyridinium (11) en  $\beta$ -iso-santalal 7 qui, traité par l'hydrazine et la potasse dans le diéthylèneglycol (12, 13), conduit au ( $\pm$ )- $\beta$ -santalène 1.

NOTE 1 : Les spectres IR, de RMN et les analyses élémentaires sont en accord avec les structures proposées.

NOTE 2 : L'iodure de méthyl-2 pentène-2 yle 4 est obtenu suivant la méthode de la référence (14) modifiée : le milieu réactionnel est traité directement par deux équivalents de  $\text{MgI}_2$  et porté à reflux durant 5 heures sans isoler l'alcool cyclopropanique intermédiaire.

Ce travail a été réalisé dans le cadre du contrat n° 77.7.0768 et avec l'aide financière de la D.G.R.S.T.

#### B I B L I O G R A P H I E

\*\*\*\*\*

- 1 - Pour une revue voir G. BUCHBAUER, *Chemiker-Zeitung*, 100, 225, (1976).
- 2 - H.C. KRETSCHMAR et W.F. ERMAN, Brevet US, 3.673.261, (1962).
- 3 - H.C. KRETSCHMAR et W.F. ERMAN, Brevet US, 3.662.008 et 3.679.756, (1972).
- 4 - G. BUCHBAUER, *Tetrahedron Letters*, 7, (1977).
- 5 - C.A. BROWN, *Chem. Comm.*, 952, (1969).
- 6 - C.A. BROWN et V.K. AHUJA, *J. Org. Chem.*, 38, 2226, (1973).
- 7 - G. CAINELLI, G. CARDILLO, M. CONTENTO et A. UMANI-RONCHI, *Gazz. Chim. Ital.*, 107, 626, (1974).
- 8 - E.J. COREY, R. HARTMANN et P.A. VATAKENCHERRY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 2611, (1962).
- 9 - H.O. HOUSE, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. BENJAMIN Inc., 1972, 2ème Edit., p. 492 et Références citées.
- 10 - W.R. VAUGHAN, Ch.T. GOETSCHEL, M.H. GOODROW et Ch.L. WARREN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 2282, (1963).
- 11 - E.J. COREY et J.W. SUGGS, *Tetrahedron Letters*, 2647, (1975).
- 12 - W. REUSCH, "Deoxygenation of Carbonyl Compounds" dans "REDUCTION" de R.L. AUGUSTINE, M. DEKKER Inc., New-York, 1968, p. 171.
- 13 - L.H. ZALKOW et N.N. GIROTRA, *J. Org. Chem.*, 29, 1299, (1964).
- 14 - J.P. McCORNICK et D.L. BARTON, *Chem. Comm.*, 303, (1975).

(Received in France 10 October 1978)