

SUR UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DU (±) NORPATCHOULENOL

M. BERTRAND - Laboratoire de Synthèse Organique Associé au C.N.R.S. n° 109 -
 Faculté des Sciences et Techniques - Rue Henri Poincaré - F. 13397 MARSEILLE CEDEX 4.

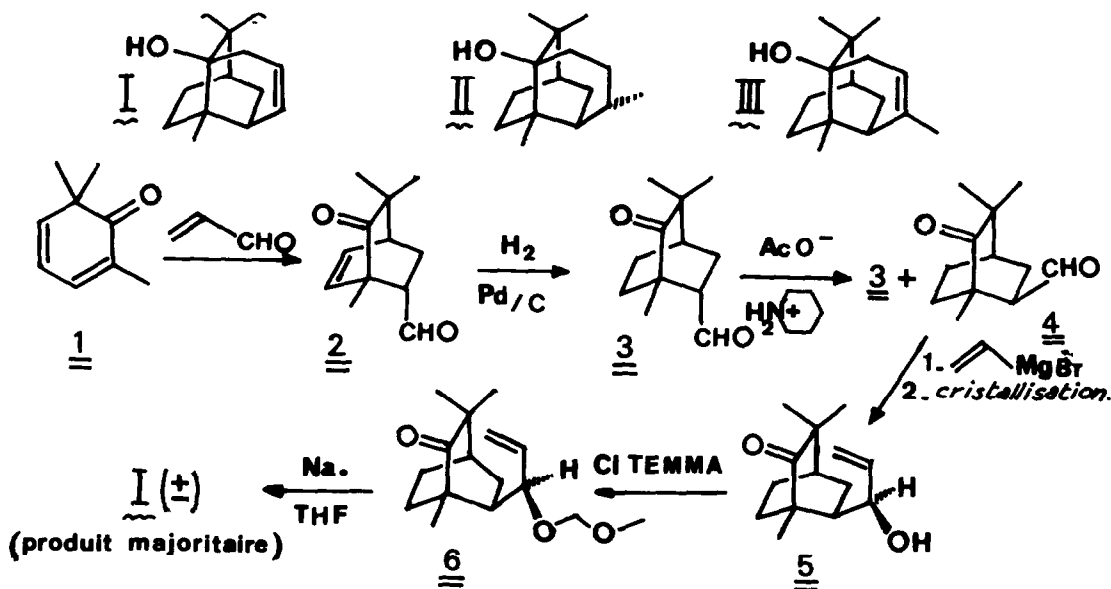
P. TEISSEIRE et G. PELERIN - Centre de Recherche Ets ROURE-BERTRAND-DUPONT -
 Chemin de la Madeleine - B.P. 72 - F. 06332 GRASSE

RESUME : A new total synthesis of (±) norpatchoulenol is described with a ScN' type reaction as the key step.

Le norpatchoulénol I est un alcool norsestergène insaturé présent à 0,4 % environ dans l'essence de patchouli, et responsable de la note caractéristique de cette essence (1). Depuis son identification en 1974, il a fait l'objet de nombreux travaux et trois synthèses ont été récemment publiées (2, 3, 4).

La note suivante décrira une nouvelle approche du patchoulol II dont l'étape clé est une cyclisation du type ScN' (5) portant sur un motif méthoxyméthyléther de γ -hydroxy-cétone δ -éthylénique, et impliquant un radical-anion cétyle (vide infra). Le produit de cette réaction est un déhydropatchoulol III dont l'odeur est très proche de l'odeur typique du norpatchoulénol.

Nous montrons ici (Schéma I, un seul antipode représenté) qu'en utilisant la même stratégie, il est possible de réaliser la synthèse du norpatchoulénol I en 6 étapes à partir de la triméthyl-2,6,6 cyclohexadiène-2,4 one 1 (6), avec un rendement global de 17 %.



SCHEMA I

Une condensation thermique entre 1 et l'acroléine conduit au céto-aldéhyde 2 anti (92%) qui, hydrogéné catalytiquement en présence de Pd/C donne le composé saturé 3. Le traitement de 3 par l'acétate de pipéridinium dans les conditions décrites dans (7) fournit un mélange des deux céto-aldéhydes épimères 3 et 4 dans le rapport 40 : 60.

Ces deux épimères ne peuvent être séparés par chromatographie sur silice, 4 redonnant 3. Toutefois, l'action du bromure de vinylmagnésium sur le mélange suivie d'une recristallisation dans le pentane, permet d'isoler le céto-5 pur (Rdt : 40 %).

Le traitement de 5 par le chlorure de triéthylméthoxyméthylammonium (CITEMMA) au reflux de l'acétonitrile selon (8) conduit au céto-éther 6 (95%) ; ce dernier en présence de Na métallique et au reflux du THF donne comme produit principal le norpatchouléno-1 (\pm) (Rdt : 51 %). Les données spectroscopiques (I.R., R.M.N.) du produit isolé sont identiques à celles d'un échantillon authentique (*).

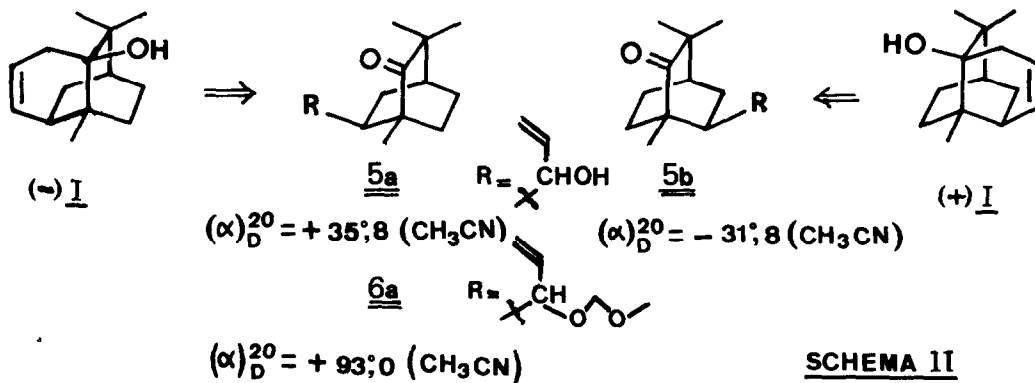
D'autres céto-éthers où le groupe $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ est remplacé par OTHP, $-\text{OCH}_3$, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ont également été soumis à la réaction de cyclisation en présence de Na./THF, mais les rendements en norpatchouléno-1 sont moins bons que ceux obtenus par traitement du céto-éther 6.

Les stéréochimies postulées pour le céto-5 et l'éther 6 correspondant sont justifiées par les expériences suivantes :

Le céto-5 racémique est dédoublé par cristallisation fractionnée des deux céto-esters diastéréoisomères formés par action du chlorure de (-) camphanoyl (9) sur le racémique. La saponification de chacun des deux céto-esters ainsi isolés donne respectivement le céto-5a (+) et le céto-5b (-). La cyclisation par Na./THF de l'éther 6a (+) préparé à partir de 5a conduit au (-) norpatchouléno-1 de $(\alpha)_D^{20} = -54^\circ,3$ (CH_3CN), antipode du produit naturel dont la configuration absolue est connue (10). Par voie de conséquence, on peut alors attribuer aux céto-5a et 5b les configurations présentées dans le Schéma II.

La configuration du carbone porteur de $-\text{OH}$ dans la chaîne R a été déterminée par la méthode de HOREAU (11, 12, 13) qui a été appliquée à la fois à 5a et à 5b.

Dans le traitement de (+) 5a, l'acide α -phénylbutyrique résiduel est lévogyre, ce qui permet d'attribuer la configuration S au carbone fonctionnel. Pour (-) 5b, l'acide restant est dextrogyre et de ce fait, le carbone fonctionnel est R.

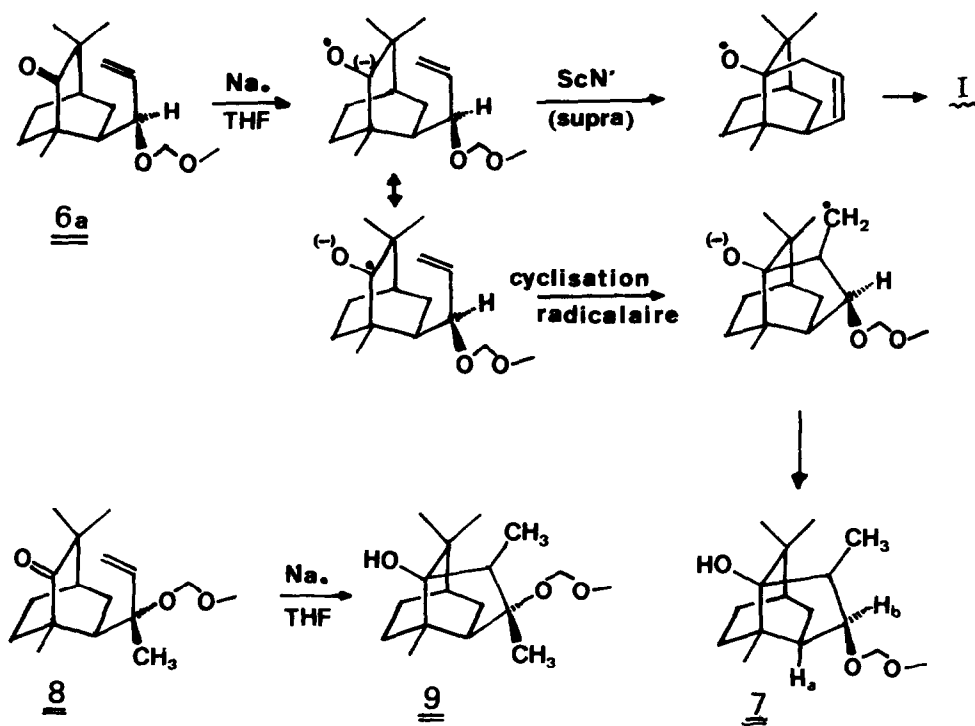


On peut alors conclure que la stéréochimie attribuée au carbone fonctionnel dans 5 (Schéma I) est correcte. L'examen des modèles moléculaires de DREIDING montre d'ailleurs que seul l'alcool possédant la configuration de 5 peut donner un éther 6 susceptible de se cycliser intramoléculairement par une réaction de type ScN' (5) où un radical-anion cétyle interviendrait comme entité nucléophile, le substituant méthoxyméthyléther en position allylique fonctionnant comme groupe partant (Schéma III).

On sait en effet que dans une réaction de ce type, l'entité allylique réagit de façon suprafaciale, le nucléophile attaquant dans le demi-espace qui contient le groupe partant (14) avec transposition allylique. Seul un dérivé de l'alcool de configuration 5 autorise ce scénario.

A côté du norpatchouléno-1, il se forme un second produit qui résulte d'une cyclisation radicalaire à cinq chaînons, et auquel les données expérimentales (analyse élémentaire, I.R., R.M.N.) permettent d'assigner la structure 7.

L'anion-radical cétyle formé par transfert d'un électron du métal au carbonyle de 6a pourrait donc réagir intramoléculairement selon deux voies parallèles, l'une anionique (ScN'), l'autre radicalaire (Schéma III).



SCHEMA III

L'absence de couplage en R.M.N. entre les protons H_a et H_b de 7 est compatible avec la stéréochimie "exo" du groupe $-OCH_2OCH_3$, résultat en accord avec les stéréochimies assignées plus haut à 5 et à 6 sur la base d'autres observations.

Il est enfin intéressant de noter que le traitement par Na-THF d'un composé apparenté à 6a le céto-éther insaturé 8 dont la stéréochimie n'autorise pas la cyclisation anionique intramoléculaire par voie suprafaciale (processus ScN') donne comme unique produit l'hydroxyéther à cinq chaînons 9 formé par voie radicalaire (Rdt. 68 %).

Les résultats qui viennent d'être rapportés démontrent sans ambiguïté la stéréochimie des motifs qui pourront donner lieu à une réaction ScN', avec intervention nucléophile d'un anion radical cétyle sur un système allylique et formation d'un cycle à 6 chaînons.

Ils justifient les stéréochimies proposées dans la note suivante à propos des intermédiaires impliqués dans la synthèse totale du (±) patchouloï (6).

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

- 1 - P. TEISSEIRE, P. MAUPETIT, B. CORBIER, Recherches (R.B.D.), 19, 8, (1974).
- 2 - P. TEISSEIRE, P. PESNELLE, B. CORBIER, M. PLATTIER et P. MAUPETIT, Recherches (R.B.D.) 19, 69, (1974).
- 3 - LUU BANG, G. OURISSON et P. TEISSEIRE, Tetrahedron Letters, 2211, (1975).
- 4 - W. OPPOLZER et R. SNOWDEN, Tetrahedron Letters, 4117, (1978).
- 5 - G. STORK et A.R. SCHOOF, J. Amer. Chem. Soc., 101, 5081, (1979).
- 6 - M. BERTRAND, P. TEISSEIRE et G. PELERIN, Tetrahedron Letters, (note suivante).
- 7 - A. FISCHLI, M. KLAUS, H. MAYER, P. SCHONHOLZER et R. RUEGG, Helv. Chim. Acta, 58, 564, (1975).
- 8 - E.J. COREY, J.L. GRAS et P. ULRICH, Tetrahedron Letters, 809, (1976).
- 9 - H. GERLACH, Helv. Chim. Acta, 51, 1587, (1968).
- 10 - P. TEISSEIRE, P. MAUPETIT, B. CORBIER et P. ROUILLIER, Recherches (R.B.D.), 19, 36, (1974).
- 11 - A. HOREAU, Tetrahedron Letters, 506, (1961), 925, (1973).
- 12 - A. HOREAU, Tetrahedron, 20, 2431, (1964).
- 13 - A. HOREAU, Bull. Soc. Chim., 124, (1967).
- 14 - G. STORK et W.N. WHITE, J. Amer. Chem. Soc., 78, 4609, (1956).

* Tous les produits nouveaux ont été identifiés sur la base de données spectroscopiques (I.R., R.M.N.) et leurs analyses centésimales (C, H, O) sont compatibles avec les structures proposées.

(Received in France 3 March 1980)