

R. Koussini ¹
 G. Bignan ²
 C. Dupuy ²
 J.L. Luche ²

Une synthèse du β -santalène utilisant les méthodes sonochimiques

Introduction

Bien que la sonochimie ait fait des progrès spectaculaires au cours de ces dernières années [1], nombreux sont encore les chimistes qui hésitent à en employer les méthodes au laboratoire et, par voie de conséquences, ne pensent pas à l'enseigner aux étudiants dont ils assurent la formation. Nous avons souhaité étudier la synthèse d'un composé naturel simple, utilisant des méthodes classiques de la synthèse organique, couramment enseignées dans les laboratoires de travaux pratiques, et susceptible d'être aisément modifiée par l'incorporation d'un maximum d'étapes sonochimiques, dont la plupart deviennent compatibles avec les horaires d'un enseignement pratique. Ce travail peut donc être considéré sous deux aspects, comme une approche des synthèses multiétapes et comme une initiation à la sonochimie. Il a d'ailleurs été réalisé au cours de deux stages effectués au laboratoire. L'objectif choisi est le β -santalène, un terpène naturel extrait du bois de santal.

Description de la synthèse

La voie d'accès retenue n'est pas originale puisqu'elle a été décrite par Corey et ses collaborateurs en 1962 [2]. Son intérêt réside dans le fait qu'elle emploie des réactifs simples et des réactions aisément transposables en sonochimie. Le schéma général est donné dans la figure 1.

Il s'agit d'une synthèse convergente à partir de la méthylcyclopropylcétone **1** et de la norbornanone **4**. A partir du premier de ces composés, une réaction de Barbier s'effectue sous sonication [3], plus rapidement et plus facilement que l'addition classique des organolithiens ou magnésiens, donnant accès à l'alcool tertiaire **2** qui est traité par l'acide iodhydrique [4] (conditions silencieuses [5]) pour conduire à l'iodure de 4-méthyl-3-pentényle **3**. Un rendement global de l'ordre de 40 %, proche de celui que les données de la littérature laissent attendre à partir de la cétone, est obtenu sans difficulté, malgré une certaine instabilité des produits.

La méthylation de la norbornanone **4** s'effectue avec un rendement de 90 % à l'aide de di-isopropyl amidure de lithium préparé par sonochimie [6]. Après formation de l'énolate et addition de l'iodure de méthyle, la sonication est poursuivie pendant une heure. La réaction silencieuse analogue donne un rendement de 80 %. Mais, c'est surtout au cours de la seconde alkylation que la réaction sonochimique présente un avantage, puisque le temps de réaction se trouve réduit de 96 heures à 7 heures pour un rendement un peu inférieur, 50 au lieu de 60 %.

La synthèse du santalène peut alors s'achever selon deux voies. La 3,3-dialkyl-norbornanone **6** est traitée par l'iodure de méthyle et le lithium (conditions de Barbier sous sonication) ou par le méthyl lithium pour former l'alcool tertiaire. Les rendements sont comparables dans chaque cas mais la réaction sonochimique est là encore plus rapide (3 h au lieu de 96 h). La synthèse s'achève par la déshydratation de l'alcool par le chlorure de thionyle et la pyridine dans des conditions classiques [7]. L'autre

possibilité, que nous avons préférée, consiste en la méthylation du groupe carbonyle par le di-iodométhane en présence de l'amalgame de magnésium [8]. Cette méthode est améliorée de façon substantielle par la sonication.

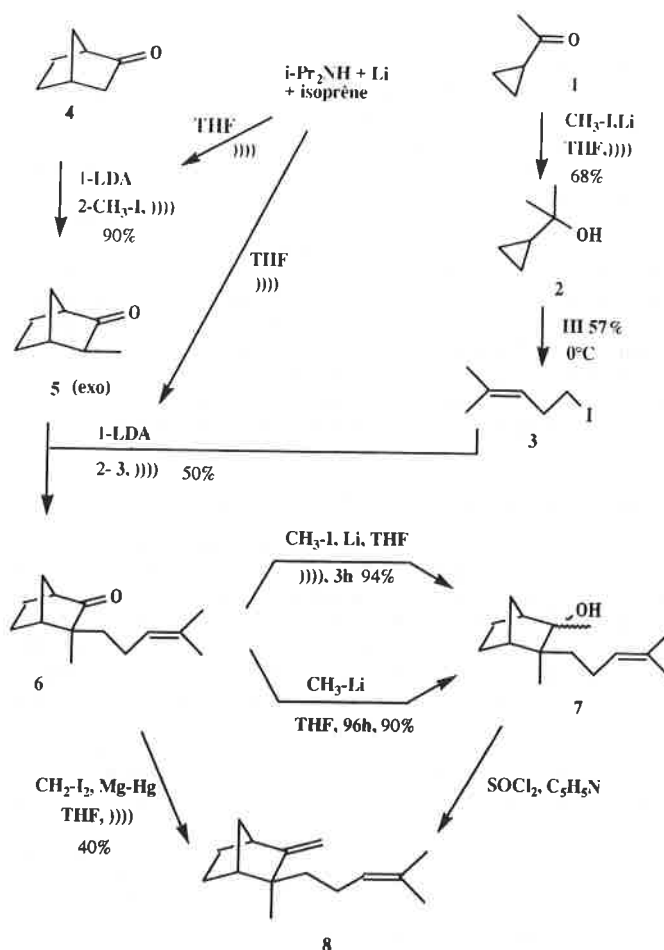


FIGURE 1. -)))) : réactions sonochimiques.

Discussion des résultats

Les réactions d'addition d'un groupe méthyle sur un carbonyle sont de préférence effectuées à l'aide du lithium qui conduit à des mélanges réactionnels plus faciles à purifier que celles utilisant le magnésium. Elles se font sans difficulté dans un simple bac de nettoyage à ultrasons moyennant quelques précautions d'emploi (voir partie expérimentale). De même la préparation du LDA, nécessaire au cours des deux étapes d'alkylation, se fait de façon beaucoup plus commode par sonochimie, par le fait qu'il n'est

¹ Faculty of Sciences, UAE University, PO Box 17551, Al-Ain, United Arab Emirates.

² LEDSS, Université J. Fourier, BP 53X, Grenoble Cedex.

pas nécessaire d'utiliser un alkyl-lithium comme auxiliaire. Les alkylations d'énolates en conditions homogènes donnent lieu également à un effet sonochimique notable. Étant donné que les effets mécaniques des ultrasons ne se manifestent pas dans ces conditions, il faut, selon des interprétations récentes, rechercher l'origine de l'effet sonochimique dans le mécanisme de la réaction lui-même [9].

Cette synthèse du β -santalène permet donc de réaliser facilement un ensemble de réactions dont l'usage synthétique est courant, tout en constituant une introduction directe à des méthodes sonochimiques aisément réalisables sans appareillage compliqué. La diversité des réactions utilisées est cependant suffisante pour permettre des observations intéressantes sur le comportement de systèmes hétérogènes et homogènes soumis à la sonication.

Protocoles expérimentaux

Utilisation d'une cuve à ultrasons

Avant de procéder à une irradiation, il est indispensable de faire connaissance avec le matériel utilisé. L'énergie acoustique ne se répartit pas de façon homogène dans tout le volume d'une cuve et il convient de déterminer les zones où la sonochimie pourra se produire et celles de très faible énergie où tout essai est voué à l'échec. Dans la cuve remplie partiellement d'eau, et mise en marche, on repérera les zones d'émission maximale par la déformation de la surface. La hauteur d'eau sera ensuite déterminée par addition progressive de façon, là encore, à obtenir un effet maximal en surface. Un système bien "réglé" pourra donner une sorte de geyser. Il sera utile de munir la cuve d'un serpentin d'acier inoxydable dans lequel on fera circuler de l'eau froide, afin d'assurer, de façon approximative mais suffisante dans la plupart des cas, la thermostatisation de l'eau vers 15-18 °C et éviter une élévation de température indésirable pouvant atteindre les 50 °C.

Préparation du diméthyl cyclopropyl carbinol 2

Dans un ballon monocol de 100 mL, on place sous argon (ou azote) 0,084 g de lithium (alliage à 2 % de sodium), 0,42 g de méthyl cyclopropyl cétone (5 mmoles), 0,852 g (6 mmoles) d'iodure de méthyle dans 50 mL de tétrahydrofurane (THF) sec. Le ballon est fixé dans la cuve à ultrasons sur une zone de déformation maximale de surface. La hauteur optimale sera déterminée de façon à obtenir l'agitation la plus forte à l'intérieur, ce qui se traduit souvent par la formation d'un brouillard (nébulisation) de la solution. Dès que l'irradiation est commencée, le lithium s'attaque et devient brillant. Après 1 h, il a disparu en grande partie et le milieu jaune clair est hydrolysé par NH_4Cl aqueux saturé. L'extraction suivie de séchage (Na_2SO_4) et évaporation de la solution organique donne 0,34 g (68 %) d'une huile jaune pâle qui peut être utilisée sans purification pour l'étape suivante. Infrarouge : 3 400, 3 070 cm^{-1} . RMN : 1,6 (s. large 1H), 1,1 (s., 6H), 0,9 (m., 1H), 0,4 ppm (m., 4H).

Préparation de l'iodure de 4-méthyl-3-pentényle 3

L'alcool obtenu au cours de l'étape précédente est placé dans un ballon de 10 mL, et refroidi au bain de glace. Sous agitation magnétique violente, on additionne 1,7 g d'acide iodhydrique à 57 % dans l'eau et l'agitation est poursuivie pendant 10 min, puis 15 min à température ambiante. Le mélange brut est extrait par 2×10 mL d'hexane. La solution est lavée (NaHCO_3 , puis $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, enfin NaCl), séchée et le solvant évaporé. L'iodure brut est filtré sur silice et l'on obtient 0,4 g de produit purifié. Le rendement des deux étapes consécutives à partir de la cétone est d'environ 40 %. Infrarouge : 1 665, 825, 630 cm^{-1} . RMN : 5,1 (t., 1H), 3,1 (dt., 2H), 2,6 (dt., 2H), 1,7 (s., 3H), 1,6 (s., 3H).

Préparation de la 3-méthyl bicyclo (2.2.1) heptanone-2 5

Dans un ballon monocol de 25 mL on introduit sous argon 91 mg (13 mmoles) de lithium, 20 mL de THF sec et 1,313 g (13 mmoles)

de di-isopropyl amine. Le ballon est placé dans la cuve à ultrasons. On additionne à la seringue 0,442 g d'isoprène (6,5 mmoles) en 15 min, et, au cours de ce temps, le métal disparaît. A cette solution de LDA on ajoute à la seringue 1,1 g (10 mmoles) de norbornanone 4 en solution dans 3 mL de THF. A ce milieu jaune clair, on ajoute 5,68 g (40 mmoles) d'iodure de méthyle dans 2 mL de THF. Après 1 h de sonication, la cétone initiale a disparu (CPV : Carbowax 20 M, 10 % 2,5 m \times 2 mm, 120 °C), et un précipité de LiI se produit. Après hydrolyse (NH_4Cl) et lavage ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaCl), la phase organique est séchée et le solvant évaporé. Le produit brut consiste en la cétone méthylée exo 5 pratiquement pure. Analyse : CCM (silice, AcOEt : hexane 2:8). Rf 0.71. Rendement 90 % pour 1,122 g. Infrarouge : 1 740 cm^{-1} . RMN : 2,5 (s., 1H), 2,3 (s., 1H), 1,9 (m., 4H), 1,4 (m., 3H), 1,0 ppm (d., 3H).

Préparation de la endo-3-méthyl-exo-3-(4-méthyl-3-pentényl)-bicyclo(2.2.1) heptanone-2 6

Une solution de 2,6 mmole de LDA est préparée comme ci-dessus à partir de 0,263 g (2,6 mmoles) de di-isopropyl amine 0,089 g (1,3 mmoles) d'isoprène et 0,018 g (2,6 mmoles) de lithium dans 8 mL de THF. A cette solution on ajoute à la seringue la cétone 5 issue de la préparation ci-dessus en solution dans 2 mL de THF. Une coloration orange apparaît. En continuant la sonication, on ajoute 0,84 g (4 mmoles) d'iodure de 4-méthyl-3-pentényl 3 en solution dans 1 mL de THF pendant 15 min. Après 7 h de sonication, le mélange réactionnel est hydrolysé comme dans la préparation précédente. On obtient une huile jaune pâle, qui est chromatographiée sur silice (éluant AcOEt : hexane 2:8) pour donner 0,20 g du produit désiré. Rendement 50 %. Infrarouge : 1 735 cm^{-1} . RMN : 5,1 (m., 1H), 2,5 (S. large, 1H), 2,4 (S. large, 1H), 2,1-1,0 (m., 10H), 1,7 (s., 3H), 1,0 ppm (s., 3H).

β -Santalène 8

Dans un ballon de 10 mL on introduit sous argon, 8 g (40 mmoles) de mercure et 0,24 g (12 mmoles) de magnésium qui sont agités 30 min. Lorsque l'amalgame est homogène, on additionne 8 mL d'éther sec et l'on place le ballon dans la cuve à ultrasons. Sous sonication, on ajoute à la seringue 1,61 g (6 mmoles) de di-iodométhane et 0,384 g (2 mmoles) de cétone 6 en solution dans 2 mL d'éther. Le milieu jaunit rapidement. Après 2,5 h de réaction, on traite comme ci-dessus par NH_4Cl , extraction au pentane, lavage (NaCl aq.), séchage, évaporation du solvant. Celle-ci doit s'effectuer avec précaution car le produit cherché est assez volatil. La purification s'effectue par chromatographie sur alumine avec le pentane comme éluant. On obtient 0,152 g de santalène, soit 40 % du poids théorique, dont les caractéristiques sont celles du produit naturel sauf le pouvoir rotatoire, la synthèse ayant été faite à partir de la norbornanone racémique. Infrarouge : 3 030, 1 650, 870, 825 cm^{-1} . RMN : 5,1 (m., 1H), 4,7 (s., 1H), 4,4 (s., 1H), 2,6 (m., 1H), 2,1 (m., 1H), 2,0 (m., 1H), 1,7 (s., 3H), 1,6 (s., 3H), 1,5-1,1 (m., 11H), 1,0 ppm (s., 1H).

Références

- [1] C. Einhorn, J. Einhorn, J.L. Luche, *Synthesis*, **1989**, 787.
- [2] E.J. Corey, R. Hartmann, P.A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2611.
- [3] J.C. de Souza Barboza, C. Petrier, J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1212.
- [4] W. Biernacki, A. Gdula, *Synthesis*, **1979**, 37.
- [5] Il est désormais admis qu'une réaction sonochimique est symbolisée par $\text{))))$, alors qu'en l'absence d'ultrasons, la réaction est dite "silencieuse" et se représente par $\text{}$.
- [6] A. De Nicola, J. Einhorn, J.L. Luche, *J. Chem. Res. (S)*, **1991**, 278.
- [7] A. Schwartz, P. Madan, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5463.
- [8] F. Bertini, P. Grasselli, G. Zubiani, G. Cainelli, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1281.
- [9] J.L. Luche, C. Einhorn, J. Einhorn, J.V. Sinisterra-Gago, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4125.