

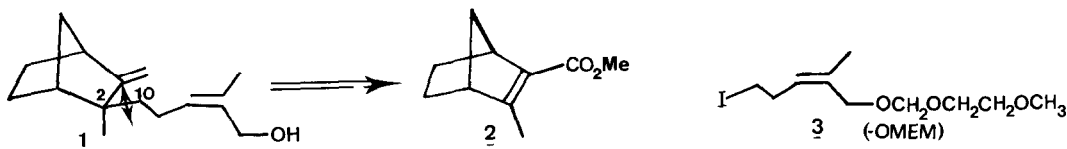
SYNTHESE STEREOSELECTIVE DU ( $\pm$ )- $\beta$ -SANTALOL

H. MONTI, C. CORRIOL, M. BERTRAND

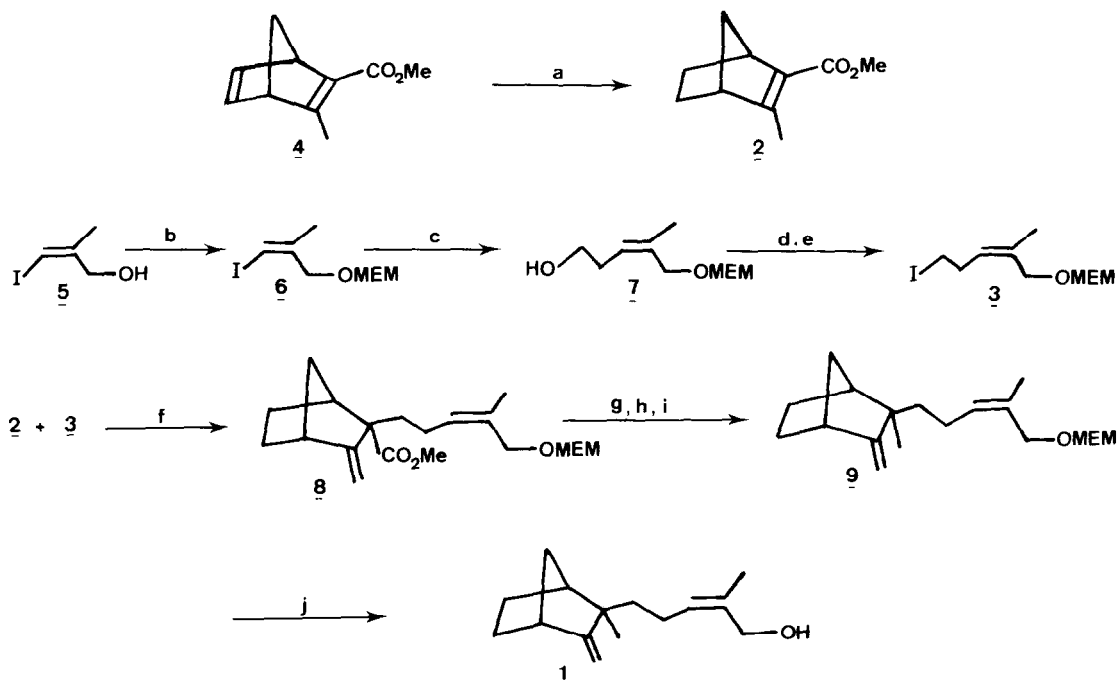
Laboratoire Associé au C.N.R.S. n° 109 - Université d'AIX-MARSEILLE III -  
 Rue Henri Poincaré - 13397 MARSEILLE CEDEX 13 - FRANCE.

**SUMMARY** : We describe here a new convergent and stereoselective synthesis of ( $\pm$ )- $\beta$ -santalol. This synthesis involves in the last step an original deprotective method of methoxyethoxymethyl ether using pyridinium tosylate.

Nous décrivons ici une synthèse convergente et stéréosélective du ( $\pm$ )- $\beta$ -santalol 1, un alcool sesquiterpénique d'une grande valeur dans l'industrie de la parfumerie.



Une analyse rétrosynthétique de la molécule cible 1 suivant la coupure virtuelle de la liaison 2,10 fait apparaître les deux synthons de base 2 et 3 dont la synthèse et le couplage sont décrits dans le schéma (Note 1).



a)  $H_2$ ,  $NaBH_4$ - $[Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O]$ , éthanol, Rdt. 98% ; b)  $HNa$ , THF à 25°C puis ClMEM à 0°C, Rdt. 87% ;

c)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  à  $-60^\circ\text{C}$  puis oxyde d'éthylène à  $-50^\circ\text{C}$ , Rdt. 70% ; d)  $\text{HNa}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  à reflux puis  $\text{TsCl}$  à  $25^\circ\text{C}$ , Rdt. 82% ; e)  $\text{INA}$ , acétone à reflux, Rdt. 91% ; f)  $\text{LDA}$ ,  $\text{THF}$  à  $-80^\circ\text{C}$  puis 3,  $\text{HMPT}$  à  $-50^\circ\text{C}$ , Rdt. 82% ; g)  $\text{ALLiH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  à  $-30^\circ\text{C}$ , Rdt. 99% ; h) chlorochromate de pyridinium- $\text{AcONa}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $25^\circ\text{C}$ , Rdt. 71% ; i)  $(\text{NH}_2\text{NH}_2, \text{H}_2\text{O})$ ,  $(\text{EtOH})_2\text{O}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $180^\circ\text{C}$ , Rdt. 80% ; j) paratoluène-sulfonate de pyridinium/ $t\text{-BuOH}$  à reflux, Rdt. 81%.

L'addition de **DIELS-ALDER** entre le cyclopentadiène et le butyne-2 oate de méthyle conduit à l'adduit 4 (Rdt. 55%) dont la double liaison bisubstituée est réduite sélectivement (1,2) pour donner le synthon 2.

La fonction alcool du composé 5, facilement accessible (3), est protégée sous forme d'éther  $\beta$ -méthoxyéthoxyméthylrique (MEM, 4) pour donner l'iodure vinylique 6. La métallation de 6 suivie de l'action de l'oxyde d'éthylène (5) permet d'obtenir l'alcool homoallylique 7. Ce dernier traité par le chlorure de paratoluènesulfonyl puis par l'iodure de sodium, conduit au synthon 3.

L'anionisation de l'ester 2 par le sel de lithium de la diisopropylamine dans le  $\text{THF}$ , suivie d'une alkylation par l'iodure 3 en présence de deux équivalents de  $\text{HMPT}$  donne 8 (6). La réduction de 8 par  $\text{LiAlH}_4$ , suivie d'une oxydation par le chlorochromate de pyridinium (7) et d'un traitement par l'hydrazine et la potasse dans le diéthylèneglycol conduit à l'éther  $\beta$ -méthoxyéthoxyméthylrique du ( $\pm$ )- $\beta$ -santalol 9 (8). La déprotection classique (4) de l'éther allylique 9 ne conduit pas à l'alcool attendu. Nous avons mis au point à cet effet un mode de déprotection original utilisant le couple paratoluènesulfonate de pyridinium (PPTS, 9)/alcool butylique tertiaire (10 éq. PPTS dans  $t\text{-BuOH}$  à reflux. Note 2) qui conduit avec un excellent rendement au ( $\pm$ )- $\beta$ -santalol 1.

**NOTE 1** : Les spectres IR, de RMN et les analyses élémentaires sont en accord avec toutes les structures proposées. Les rendements concernent des produits isolés purs.

**NOTE 2** : Un travail est actuellement en cours sur la généralisation de cette méthode à la déprotection d'alcools allyliques.

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

- 1 - C.A. BROWN, Chem. Commun., 952, (1969).
- 2 - C.A. BROWN et V.K. AHUJA, J. Org. Chem., 38, 2226, (1973).
- 3 - J.G. DUBOUDIN et B. JOUSSEAUME, J. Organomet. Chem., 1, 168, (1979).
- 4 - E.J. COREY, J-L GRAS et P. ULRICH, Tetrahedron Letters, 809, (1976).
- 5 - G. CAHIEZ, D. BERNARD et J.F. NORMANT, Synthesis, 245, (1976).
- 6 - H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, W.A. BENJAMIN Inc., (1972), 2ème Edit., p. 492 et références citées.
- 7 - E.J. COREY et J.W. SUGGS, Tetrahedron Letters, 2647, (1975).
- 8 - W. RUESCH, "Deoxygenation of Carbonyl Compounds" dans "Reduction" de R.L. AUGUSTINE, M. DEKKER Inc., New-York, (1968), p. 171.
- 9 - Pour la synthèse du PPTS voir M. MIYASHITA, A. YOSHIKOSHI et P.A. GRIECO, J. Org. Chem., 42, 3772, (1977).

(Received in France 7 October 1982)