

142. Synthèse énantiospécifique du (–)-(1*R*,3*R*,5*S*)-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane

par Claudio Masoni, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et André Jacot-Guillarmod*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(27. VII. 89)

Enantiospecific Synthesis of (–)-(1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane

The isomer (–)-(1*R*,3*R*,5*S*)-*endo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane ((1*R*,3*R*,5*S*)-**8**) has been synthesized from (–)-(3*R*)-methyl 3-hydroxybutanoate. The key intermediate (3*R*,5*R*)-**5** is proved to be a useful synthon for EPC syntheses.

Introduction. – L'*endo*-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane a été isolé pour la première fois en 1976 à partir de l'épicéa de Norvège, infesté par le scarabée *Trypodendron lineatum oliv.* [1]. La configuration relative de cette substance naturelle a été établie sur la base d'une comparaison du spectre RMN-¹H des composés racémiques *endo* et *exo* [2]. Toutefois, la configuration absolue de la molécule ne paraît pas encore avoir été définie, bien que tous les stéréoisomères aient été préparés par synthèse, à partir du glucose, par Redlich *et al.* en 1980 [3].

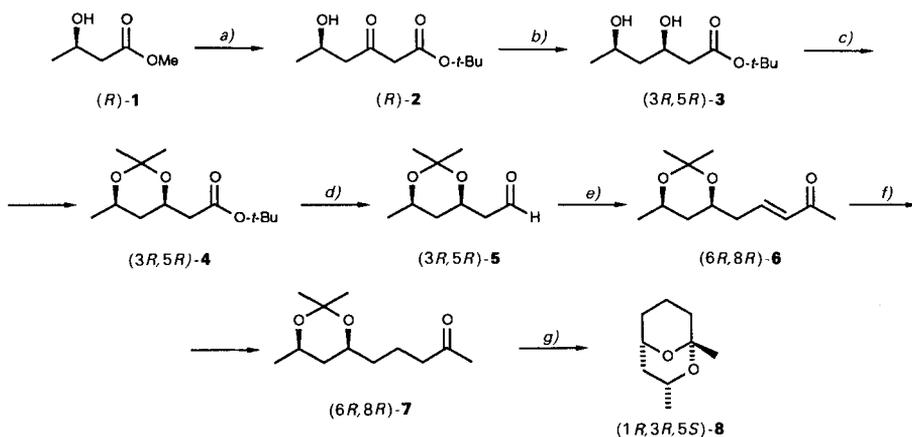
L'intérêt pour cette substance paraît évident, en regard des travaux récents consacrés à la synthèse tant racémique que énantiosélective [4]. Ainsi, en 1987, Ghiringhelli *et collaborateurs* [5] ont synthétisé les isomères *endo* (1*S*,3*S*,5*R*)-**8** et (1*R*,3*R*,5*S*)-**8** à partir respectivement des (+)-(2*S*)- et (–)-(2*R*)-(dithiane-1,3-yl-2)-1-propanol-2. Les produits finals contiennent les isomères *exo* (1*S*,3*R*,5*R*)-**8** ou (1*R*,3*S*,5*S*)-**8** qui sont séparés par chromatographie.

Dans le présent travail, nous décrivons une méthode de synthèse alternative simple, à partir du (–)-(3*R*)-hydroxy-3-butanoate de méthyle (*R*-**1**). Comme modèle, nous avons choisi de préparer l'isomère (1*R*,3*R*,5*S*)-**8**. La voie suivie passe par l'intermédiaire (3*R*,5*R*)-**5** qui, bien que peu stable, présente un grand intérêt pour la genèse d'autres blocs chiraux utiles pour la synthèse asymétrique.

Résultats. – La stratégie mise en œuvre est illustrée par le *Schéma*. Elle implique d'abord la synthèse du δ -hydroxy- β -céto-ester (*R*)-**2**, à partir du β -hydroxy-ester (*R*)-**1**, selon le mode opératoire que nous avons décrit précédemment [6]. La réduction par NaBH₄, en présence de Et₂BOMe [7], conduit au diol (3*R*,5*R*)-**3**. Après la préparation de l'acétonide¹⁾ (3*R*,5*R*)-**4**, on procède à une réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) pour l'obtention de (3*R*,5*R*)-**5**. Une réaction selon Wittig avec la (triphénylphosphoranylidène)-1-propanone-2 mène à (6*R*,8*R*)-**6**, lequel est transformé en

¹⁾ La protection des fonctions hydroxy par *O*-silylation ne permet pas d'obtenir la transformation ultérieure en (3*R*,5*R*)-**5**.

Schéma



a) LDA, AcO(*t*-Bu), THF, -30°. b) Et₂BOMe, NaBH₄, THF/MeOH, -70°. c) Cat. TsOH, acétone, temp. amb.
 d) DIBALH, hexane, -78°. e) Ph₃PCHCOCH₃, MeCN, reflux. f) H₂, cat. Pd/C, MeOH/Et₃N, temp. amb.
 g) Cat. *Amberlyst-15*, CHCl₃, temp. amb.

(6R,8R)-7 par hydrogénation sélective, à l'aide de Pd/C. La cyclisation en (1R,3R,5S)-8, après déprotection des fonctions hydroxy, est réalisée par catalyse acide au moyen de la résine cationique *Amberlyst-15* [5].

Discussion. – (1R,3R,5S)-8 est obtenu exempt de l'isomère *exo* (1S,3R,5R)-8, comme en témoigne l'étude du spectre RMN-¹H [3]. La pureté optique ($[\alpha]_D^{25} = -42,6$ ($c = 0,62$, pentane)) est excellente, comparée à celle donnée par *Ghiringhelli et collaborateurs* [5] ($[\alpha]_D^{20} = -41$ ($c = 1$, pentane)). Il est intéressant de révéler que ces auteurs obtiennent une valeur un peu supérieure pour l'énantiomère (1S,3S,5R)-8 ($[\alpha]_D^{20} = +45,7$ ($c = 1$, pentane)). Ces valeurs sont plus élevées comparées à celles citées dans les autres travaux ($[\alpha]_D \approx \pm 37$ (pentane)) [4]. Selon certains de leurs auteurs, elles correspondent pourtant à un *ee* $\geq 95\%$, cela sur la base d'études par chromatographie sur phase chirale [4a] ou spectroscopiques [4b] d'intermédiaires avant la cyclisation.

Enfin, précisons que *Redlich et al.* [3] ont obtenu le même intermédiaire (6R,8R)-7; la valeur de la rotation spécifique est semblable à la nôtre. Pour la cyclisation, ces auteurs utilisent TsOH, alors que nous avons mis en œuvre l'*Amberlyst-15*. Pour (1R,3R,5S)-8, ils obtiennent $[\alpha]_D^{22} = -37,3$ ($c = 0,9$, pentane).

Les auteurs remercient M. le Prof. *K. J. Boosen*, M. le Dr *A. Huwiler* et M. le Dr *C. Abächerli* de *Lonza SA* de l'intérêt porté à ce travail, et M. le Dr *M. Ferigo* de ses conseils pour l'interprétation des spectres RMN.

Partie expérimentale

Généralités. Tous les produits utilisés proviennent du commerce (*Fluka, Aldrich Chem. Comp.*). [α]_D: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. Spectres IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides. EI-MS: *Nermag R 30.10*. Spectres RMN-¹H et -¹³C: spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

(-)-(3*R*)-*Hydroxy-3-butanoate de méthyle* ((*R*)-1). Produit du commerce (*Fluka*). [α]_D²⁰ = -48,5 (*c* = 1, CHCl₃), 99% ee.

(-)-(5*R*)-*Hydroxy-5-oxo-3-hexanoate de tert-butyle* ((*R*)-2). Préparé selon [6]. [α]_D²³ = -39,6 (*c* = 2, CHCl₃).

(-)-(3*R*,5*R*)-*Dihydroxy-3,5-hexanoate de tert-butyle* ((3*R*,5*R*)-3). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à -70°, 4,4 ml d'Et₂BOME (1,0M dans THF) à une soln. de 0,81 g (4,0 mmol) de (*R*)-2 dans 32 ml de THF sec et 8 ml de MeOH sec. Après 35 min d'agitation, on ajoute 0,17 g (4,4 mmol) d'NaBH₄, et on laisse réagir 22 h à -70° sous agitation. On hydrolyse le produit avec 4 ml d'AcOH et, après adjonction de 100 ml d'AcOEt, la phase org. est lavée successivement avec une soln. sat. en NaHCO₃ et une soln. sat. en NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage (MgSO₄), la soln. est évaporée. Le résidu est dissous dans 10 ml de MeOH et concentré à nouveau (opération effectuée 4 fois). Une chromatographie sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1) donne (3*R*,5*R*)-3 (0,57 g, 70%) sous forme d'huile. [α]_D²⁴ = -31,6 (*c* = 1,20, CHCl₃). IR (film): 3420, 1725, 1370. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,19 (*d*, 3 H-C(6)); 1,46 (*s*, *t*-Bu); 1,50-1,75 (*m*, 2 H-C(4)); 2,39 (*d*, 2 H-C(2)); 3,49 (large, OH-C(5)); 3,84 (large, OH-C(3)); 4,08 (*m*, 1 H-C(5)); 4,23 (*m*, 1 H-C(3)). RMN-¹³C (CDCl₃, 50,29 MHz): 23,81; 28,23; 42,91; 44,46; 68,17; 69,14; 76,48; 77,12; 77,75; 81,56; 172,18. EI-MS (70 eV): 160 (1), 145 (3), 131 (11), 113 (25), 104 (15), 97 (6), 89 (39), 86 (20), 71 (19), 57 (100).

(+)-(3*R*,5*R*)-*Isopropylidenedioxy-3,5-hexanoate de tert-butyle* ((3*R*,5*R*)-4). A une soln. de 1,70 g (8,3 mmol) de (3*R*,5*R*)-3 dans 25 ml d'acétone, on ajoute 8 mg de TsOH. Après 6 h d'agitation à temp. amb., la soln. est neutralisée avec du NaHCO₃ solide, filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1): (3*R*,5*R*)-4 (1,84 g, 90%). [α]_D²⁵ = +2,0 (*c* = 1,5, CHCl₃). IR (film): 1730, 1380, 1370. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,16 (*d*, 3 H-C(6)); 1,41 (2*s*, *i*-Pr); 1,45 (*s*, *t*-Bu); 1,58 (*m*, 2 H-C(4)); 2,36 (*m*, 2 H-C(2)); 4,00 (*m*, 1 H-C(5)); 4,25 (*m*, 1 H-C(3)). EI-MS (70 eV): 230 (9), 229 (70), 173 (18), 131 (15), 113 (94), 71 (40), 59 (75), 57 (100).

(3*R*,5*R*)-*Isopropylidenedioxy-3,5-hexanal* ((3*R*,5*R*)-5). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à -78°, 2,5 ml de DIBAH (1,1M dans toluène) à une soln. de 0,58 g (2,4 mmol) de (3*R*,5*R*)-4 dans 50 ml d'hexane sec. Après 1 h d'agitation, on ajoute 2,5 ml de MeOH et on laisse revenir la soln. à temp. amb. Le produit est hydrolysé avec 15 ml de soln. de KNa tartrate 0,5M (30 min d'agitation), extrait au pentane et séché (MgSO₄). Après évaporation, on obtient (3*R*,5*R*)-5 (0,41 g, 100%) sous forme d'huile. Vu l'instabilité de (3*R*,5*R*)-5, le produit brut est engagé dans la prochaine étape. IR (film): 2710, 1720, 1370. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(6)); 1,43 (2*s*, *i*-Pr); 1,58 (*m*, 2 H-C(4)); 2,55 (*m*, 2 H-C(2)); 4,03 (*m*, 1 H-C(5)); 4,40 (*m*, 1 H-C(3)); 9,78 (*t*, 1 H-C(1)).

(-)-(6*R*,8*R*)-*Isopropylidenedioxy-6,8-nonène-3-one-2* ((6*R*,8*R*)-6). On ajoute 0,75 g (2,4 mmol) de (triphénylphosphoranylidène)-1-propanone-2 à une soln. de 0,41 g (2,3 mmol) de (3*R*,5*R*)-5 dans 30 ml de MeCN et l'on chauffe à reflux pendant 6 h. Après évaporation du solvant, on dissout le résidu dans 10 ml d'Et₂O et on filtre cette soln. (élimination de Ph₃PO). Une chromatographie sur SiO₂ (Et₂O/hexane 2:3) donne (6*R*,8*R*)-6 (0,28 g, 57%) sous forme d'huile. [α]_D²⁵ = -8,3 (*c* = 3,88, CHCl₃). IR (film): 1675, 1630, 1380. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(9)); 1,43 (2*s*, *i*-Pr); 1,48 (*m*, 2 H-C(5)); 2,26 (*s*, 3 H-C(1)); 2,38 (*dd*, 2 H-C(7)); 3,99 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(8)); 6,13 (*d*, 1 H-C(3)); 6,81 (*dt*, 1 H-C(4)). EI-MS (70 eV): 198 (5), 197 (39), 137 (10), 129 (15), 113 (11), 95 (42), 71 (21), 67 (16), 59 (82), 43 (100).

(-)-(6*R*,8*R*)-*Isopropylidenedioxy-6,8-nonanone-2* ((6*R*,8*R*)-7). Une soln. contenant 0,20 g (0,9 mmol) de (6*R*,8*R*)-6 et 1 ml de Et₃N dans 20 ml de MeOH sec est agitée en présence de 0,04 g de Pd/C à 10% sous H₂ pendant 45 min à temp. amb. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO₂ (Et₂O/hexane 3:2): (6*R*,8*R*)-7 (0,18 g, 90%), huile. [α]_D²⁵ = -13,7 (*c* = 2,87, pentane) ([3]: [α]_D²⁵ = -13,6 (*c* = 2,56, pentane)). IR (film): 1715, 1375. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,16 (*d*, 3 H-C(9)); 1,41 (2*s*, *i*-Pr); 1,3-1,9 (*m*, (CH₂)₃CO); 2,15 (*s*, 3 H-C(1)); 2,45 (*dd*, 2 H-C(7)); 3,80 (*m*, H-C(8)); 3,98 (*m*, H-C(6)). EI-MS (70 eV): 199 (21), 139 (18), 121 (12), 97 (15), 95 (14), 81 (77), 71 (16), 59 (54), 58 (17), 43 (100).

(-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-*Diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane* ((1*R*,3*R*,5*S*)-8). On ajoute 0,3 g de résine *Amberlyst-15* à 0,120 g (0,56 mmol) de (6*R*,8*R*)-7 dans 5 ml de CHCl₃ et on agite la soln. pendant 45 min à temp. amb. Après évaporation (35°/100 Torr), le résidu est chromatographié sur SiO₂ (Et₂O/hexane 1:4): (1*R*,3*R*,5*S*)-8 (0,080 g, 92%). [α]_D²⁵ = -42,6 (*c* = 0,62, pentane); [5]: [α]_D²⁰ = -41 (*c* = 1, pentane). IR (film): 1460, 1440. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,20 (*d*, CH₃-C(3)); 1,28 (*s*, CH₃-C(1)); 1,3-1,9 (*m*, (CH₂)₃); 2,0-2,2 (*m*, 2 H-C(4)); 3,95 (*m*, H-C(3)); 4,28 (*m*, H-C(5)). EI-MS (70 eV): 156 (4, M⁺), 114 (24), 97 (7), 87 (51), 81 (19), 71 (17), 68 (12), 58 (16), 55 (8), 43 (100).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Heemann, W. Francke, *Naturwissenschaften* **1976**, *63*, 344.
- [2] H. Gerlach, P. Künzler, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 638.
- [3] H. Redlich, B. Schneider, R. W. Hoffmann, K. J. Geucke, *Angew. Chem.* **1983**, 393.
- [4] a) G. Dauphin, A. Fauve, H. Veschambre, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2238; b) P. C. Bulman Page, C. M. Rayner, I. O. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3535; c) R. L. Funk, G. L. Bolton, *ibid.* **1988**, *29*, 1111 et réf. citées.
- [5] R. Bernardi, D. Ghiringhelli, *J. Org. Chem.* **1987** *52*, 5021.
- [6] P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, H. Stoeckli-Evans, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 731.
- [7] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.