

169. Synthèse énantiospécifique du (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydro-nonactate de méthyle

par Pierre-François Deschenaux et André Jacot-Guillarmod*

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

(17.VIII.90)

Enantiospecific Synthesis of (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-Methyl 2,3-Didehydro-nonactate

(+)-(6*S*,8*R*,*E*)-Methyl 2,3-didehydro-nonactate (**7**) has been synthesised from (–)-(3*R*)-methyl 3-hydroxybutanoate with an enantiomeric excess $\geq 95\%$. The known stereoselective hydrogenation of **7** affords (–)-(2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-methyl nonactate (**8**) as the major isomer, a chiral synthon for the synthesis of nonactin.

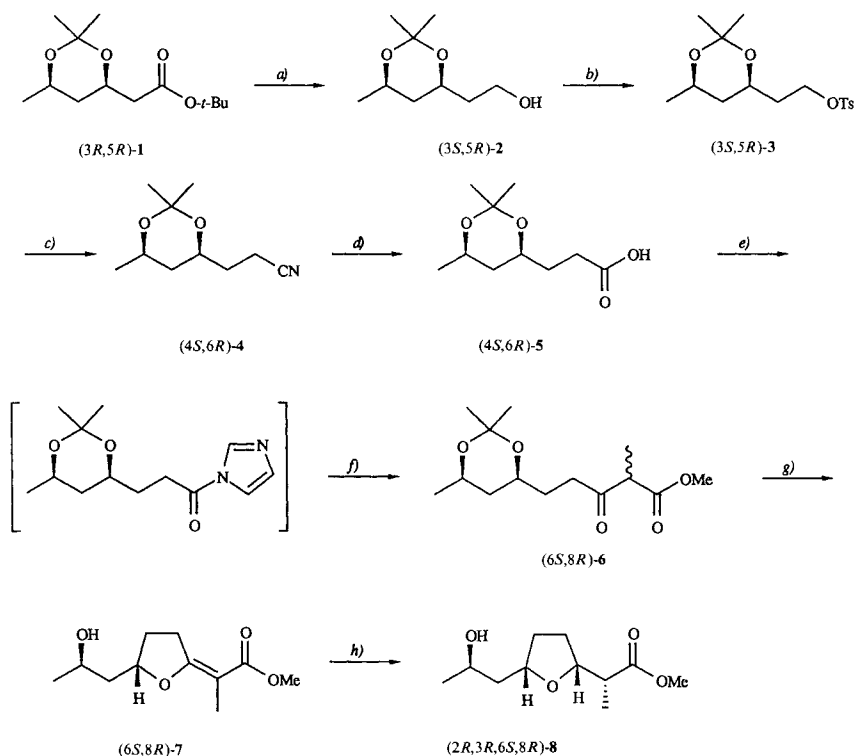
Introduction. – Les nactines sont des macrotétramères produits par plusieurs cultures de *Streptomyces* [1] et dont les activités antibiotiques et ionophoriques sont reconnues [2]. Parmi tous ces homologues, la nonactine présente notamment la particularité d'un système symétrique comprenant alternativement deux unités d'acide (+)-nonactique et deux unités d'acide (–)-nonactique.

La synthèse de ces deux maillons, sous forme d'esters méthyliques, a fait l'objet de nombreuses études [3]. En ce qui concerne le (–)-nonactate de méthyle, la plupart des schémas synthétiques passent par un intermédiaire commun: le (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydro-nonactate de méthyle ((6*S*,8*R*)-**7**), cela suite aux travaux de *Bartlett et al.* [4] montrant une bonne stéréosélectivité lors de l'hydrogénation de ce composé en (–)-nonactate de méthyle (**7**→**8**).

Dans le présent travail, nous proposons une nouvelle voie de synthèse du (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydro-nonactate de méthyle ((6*S*,8*R*)-**7**), à partir de l'ester acétylacétique.

Resultats. – La stratégie mise en œuvre est illustrée par le schéma. Elle implique la préparation du (+)-(3*R*,5*R*)-3,5-(Isopropylidènedioxy)hexanoate de *tert*-butyle ((3*R*,5*R*)-**1**), que l'on obtient aisément à partir de l'ester acétylacétique selon le procédé que nous avons décrit récemment [5]. La réduction de (3*R*,5*R*)-**1** par LiAlH₄ conduit à l'alcool (3*S*,5*R*)-**2**. Après tosylation (→(3*S*,5*R*)-**3**), on procède à une substitution nucléophile à l'aide du cyanure de tétrabutylammonium (Bu₄NCN) pour obtenir (4*S*,6*R*)-**4** [6]. Une hydrolyse basique donne l'acide (4*S*,6*R*)-**5** qui est un solide stable. L'acylation selon *Masamune* [7] de l'imidazolide préparé *in situ*, avec le sel de magnésium neutre du monométhylester de l'acide méthylmalonique mène à (6*S*,8*R*)-**6**. La cyclisation en (6*S*,8*R*)-**7**, après déprotection des fonctions OH, est réalisée par catalyse acide au moyen de la résine sulfonique *Amberlyst 15* [8]. Enfin, l'hydrogénation stéréosélective, effectuée selon *Bartlett et al.* [4], à l'aide de Rh/Al₂O₃, donne en majorité (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-**8**.

Schéma



a) LiAlH_4 , Et_2O , 0° . b) TsCl , pyridine, 0° . c) Bu_4NCN , CH_2Cl_2 , temp. amb. d) NaOH 2M aq., reflux. e) $\text{CO}(\text{im})_2$, THF, temp. amb. f) $(\text{MeO}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2)_2\text{Mg}$, THF. g) *Amberlyst-15*, CHCl_3 , temp. amb. h) H_2 , cat. $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, MeOH, temp. amb.

Discussion. – Le (*E*)-2,3-didéhydroonactate ($6S,8R$)-7 est obtenu valablement à partir de l'ester acétylacétique. Sa pureté optique est supérieure à 95%, comparée à celle donnée par *Bartlett et al.* [4] (v. *partie expér.*). Ces auteurs avaient déterminé l'excès énantiomérique après dérivation de la fonction OH en C(8) par le réactif de *Mosher* [9]; il a été jugé supérieur à 98%, sur la base des spectres ^1H - et ^{19}F -RMN.

L'introduction des deux centres asymétriques en C(2) et C(3) par hydrogénation stéréosélective de ($6S,8R$)-7 conduit essentiellement à ($2R,3R,6S,8R$)-8. L'angle de rotation spécifique est semblable à celui donné par *Bartlett et al.* (v. *partie expér.*). Rappelons que ces auteurs [4] ont montré que ($2R,3R,6S,8R$)-8 est accompagné d'autres stéréoisomères dans une proportion d'environ 15%. Nous avons confirmé ce résultat en observant par chromatographie sur phase chirale¹⁾, la présence au total de 4 stéréoisomères.

Les auteurs remercient M. le Prof. *K. J. Boosen*, M. le Dr. *A. Huwiler* et M. le Dr. *C. Abächerli* de *Lonza S.A.* de l'intérêt porté à ce travail, M. le Dr. *S. Claude* pour l'exécution des analyses chromatographiques sur phase chirale et M. *D. Sheikhzadeh* pour son aide technique.

¹⁾ Colonne capillaire (25 m × 0,35 mm); phase stationnaire β -cyclodextrine perméthylée.

Partie expérimentale

Généralités. Les produits utilisés sont pour la plupart du commerce (*Fluka*). $[\alpha]_D$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. P.f.: appareil *Büchi 510*; non corrigé. Spectre IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides pour les huiles, pastilles KBr pour les solides. Spectre RMN-¹H: spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

(-)-(3*R*,5*R*)-3,5-(*Isopropylidènedioxy*)hexanoate de tert-butyle ((3*R*,5*R*)-1). Préparé selon [5].

(-)-(3*S*,5*R*)-3,5-(*Isopropylidènedioxy*)hexan-1-ol ((3*S*,5*R*)-2). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, une soln. de 1,5 g (6,1 mmol) de (3*R*,5*R*)-1 dans 5 ml d'Et₂O à une suspension de 0,467 g (12 mmol) de LiAlH₄ dans 10 ml d'Et₂O. Après 15 h d'agitation à temp. amb., l'excès de LiAlH₄ est détruit par l'addition successive, à 0°, de 0,47 ml d'H₂O, 1,40 ml de NaOH à 15% aq. et 0,47 ml d'H₂O. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 2 h à temp. amb. et filtré. Le filtrat est séché (MgSO₄) et évaporé: (3*S*,5*R*)-2 (1,02 g, 96%), huile. $[\alpha]_D = -23,3$ ($c = 2,063$, CHCl₃). IR (film): 3420, 2940, 1375, 1200, 1170. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(6)); 1,40, 1,47 (2*s*, i-Pr); 1,20–1,80 (*m*, 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 3,55 (large, OH-C(1)); 4,77 (*m*, 2 H-C(1)); 3,90–4,20 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(5)).

(-)-(3*S*,5*R*)-*p*-Toluènesulfonate de 3,5-(*isopropylidènedioxy*)hexyle ((3*S*,5*R*)-3). On ajoute goutte à goutte sous N₂, à 0°, une soln. de 1,31 g (6,87 mmol) de TsCl dans 1,7 ml de pyridine à une soln. de 1 g (5,7 mmol) de (3*S*,5*R*)-2 dans 0,7 ml de pyridine. Après 14 h d'agitation à 0°, le produit est hydrolysé dans 25 ml de soln. sat. en NH₄Cl et extrait au CH₂Cl₂. La phase org. est lavée successivement avec 10 ml d'H₂O, 6 × 10 ml d'une soln. sat. en CuSO₄, 2 × 10 ml d'H₂O, 3 × 20 ml de soln. sat. en NaHCO₃ et 5 × 20 ml d'H₂O, séchée (MgSO₄) et évaporée: (3*S*,5*R*)-3 (1,76 g, 93%), solide. P.f. 86–87°. $[\alpha]_D = -21,0$ ($c = 1,484$, CHCl₃). IR (film): 2996, 1600, 1446. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,14 (*d*, 3 H-C(6)); 1,30, 1,33 (2*s*, i-Pr); 1,35–1,77 (*m*, 2 H-C(2), 2 H-C(5)); 2,45 (*s*, CH₃-Ar); 3,93 (*m*, 2 H-C(1)); 4,13 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 7,33 (*d*, 2 arom. H); 7,78 (*d*, 2 arom. H)).

(-)-(4*S*,6*R*)-4,6-(*Isopropylidènedioxy*)heptanenitrile ((4*S*,6*R*)-4). On ajoute, sous N₂, une soln. de 1,56 g (5,6 mmol) de Bu₄CN dans 17 ml de CH₂Cl₂ à une soln. de 1,83 g (5,6 mmol) de (3*S*,5*R*)-3 dans 17 ml de CH₂Cl₂ et on agite la soln. à temp. amb. pendant 6 h. La soln. rougeâtre est évaporée et le résidu purifié partiellement par chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂), puis distillé (four à boules): (4*S*,6*R*)-4 (0,82 g 80%), liquide incolore. IR (film): 2930, 2240, 1380, 1200. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(7)); 1,38, 1,45 (2*s*, i-Pr); 1,30–1,77 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(3)); 2,47 (*m*, 2 H-C(2)); 3,97 (*m*, 1 H-C(4), 1 H-C(6)).

Acide (-)-(4*S*,6*R*)-4,6-(*isopropylidènedioxy*)heptanoïque ((4*S*,6*R*)-5). Une suspension de 0,455 g (1,93 mmol) de (4*S*,6*R*)-4 dans 10 ml de NaOH 2*M* aq. est chauffée à reflux pendant 24 h. La soln. refroidie est lavée au CH₂Cl₂, puis acidifiée (pH 6) à l'aide d'AcOH et extraite au CH₂Cl₂ et séchée (MgSO₄). Après évaporation, on obtient (4*S*,6*R*)-5 (0,27 g, 70%), solide. P.f. 63–64°. $[\alpha]_D = -23,5$ ($c = 1,108$, CHCl₃). IR (film): 3420, 2940, 1710, 1385, 1190. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(7)); 1,43, 1,40 (2*s*, i-Pr); 1,40–1,90 (*m*, 2 H-C(6), 2 H-C(3)); 2,48 (*t*, 2 H-C(2)); 3,93 (*m*, 1 H-C(4), 1 H-C(6)). Anal. calc. pour C₁₀H₁₈O₄ (202,25): C 59,39, H 8,97; tr.: C 59,57, H 9,03.

(-)-(6*S*,8*R*)-6,8-(*Isopropylidènedioxy*)-2-méthyl-3-oxononoate de méthyle ((6*S*,8*R*)-6). On ajoute, sous N₂, 0,123 g (0,7 mmol) de *N,N*-carbonyldiimidazole à une soln. de 0,140 g (0,69 mmol) de (4*S*,6*R*)-5 dans 5 ml de THF, et on agite la soln. pendant 6 h à temp. amb. On ajoute ensuite 0,240 g (0,83 mmol) de bis(méthylmalonate de monométhyle) de magnésium. Après 24 h d'agitation à temp. amb., on hydrolyse avec 20 ml d'une soln. sat. en NH₄Cl et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée avec une soln. sat. en NaCl et séchée (MgSO₄). Après évaporation, le résidu est chromatographié (SiO₂, AcOEt/hexane 1:3): (6*S*,8*R*)-6 (0,166 g, 88%), huile. $[\alpha]_D = -24,0$ ($c = 1,265$, CHCl₃). IR (film): 2940, 1740, 1720, 1375, 1200. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(9)); 1,33 (*d*, CH₃-C(2)); 1,40, 1,35 (2*s*, i-Pr); 1,35–1,90 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,63 (*m*, 2 H-C(4)); 3,55 (*m*, 1 H-C(2)); 3,73 (*s*, CH₃O); 3,75–4,05 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(8)).

(+)-(6*S*,8*R*,E)-2,3-Didéhydroonactate de méthyle (= (+)-(5*S*,2''*R*)-2-[tétrahydro-5'-(2''-hydroxypropyl)furan-2''-ylidène]propanoate de méthyle; (6*S*,8*R*)-7). On ajoute 0,3 g de résine *Amberlyst-15* à 0,15 g (0,55 mmol) de (6*S*,8*R*)-6 dans 6 ml de CHCl₃ sec et on agite la soln. pendant 45 min à temp. amb. Après filtration et évaporation, le résidu est purifié par CCM prép. (SiO₂, AcOEt/hexane 2:1; double migration): (6*S*,8*R*)-7 (0,78 g, 66%), huile. $[\alpha]_D = +43,8$ ($c = 1,337$, acétone), 95% ee. Cf. [4]: $[\alpha]_D^{25} = +45,1$ ($c = 1,165$, acétone), 98% ee. IR (film): 3440, 2940, 1685, 1630. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,26 (*d*, 3 H-C(9)); 1,6–1,9 (*m*, CH₃-C(2), 1 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,25 (*m*, 1 H-C(5)); 2,42 (large, OH-C(8)); 2,8–3,0 (*m*, 1 H-C(4)); 3,15–3,37 (*m*, 1 H-C(4)); 3,70 (*s*, CH₃O); 4,08 (*m*, 1 H-C(8)); 4,53 (*m*, 1 H-C(6)).

(-)-(2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-Nonactate de méthyle (= (-)-(α*R*,2*R*,5*S*,2''*S*)-tétrahydro-5-(2''-hydroxypropyl)-α-méthylfuran-2-acétate de méthyle; (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-8). Une soln. de 0,040 g (0,19 mmol) de (6*S*,8*R*)-7 dans 5 ml de MeOH abs. est hydrogénée en présence de 0,069 g de Rh à 5% sur Al₂O₃ sous 4 bar pendant 4 jours à temp. amb.

Après évaporation, on obtient (2*R*,3*R*,6*S*8*R*)-**8** (0,038 g, 95%), huile. $[\alpha]_{\text{D}} = -23,7$ ($c = 1,759$, CHCl_3 ; [4]; $[\alpha]_{\text{D}} = -23,1$ ($c = 1,07$, CHCl_3)). RMN- ^1H : 1,13 (*d*, 3 H-C(9)); 1,17 (*d*, CH_3 -C(2)); 1,5-2,1 (*m*, 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,55 (*m*, 1 H-C(2)); 3,70 (*s*, CH_3O); 3,9-4,2 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(6), 1 H-C(8)).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W. Keller-Schierlein, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1973**, *30*, 313.
- [2] S. Graven, H. Hardy, D. Johnson, A. Rutler, *Biochemistry* **1966**, *5*, 1729.
- [3] R. D. Walkup, G. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1597 et réf. citées.
- [4] P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.
- [5] C. Masoni, P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1284.
- [6] L. Rösslein, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 47.
- [7] D. W. Brooks, D. L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1979**, *18*, 72.
- [8] M. C. Trinh, J. C. Florent, C. Monneret, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6633.
- [9] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.