

117. Synthèse énantiospécifique du (-)-(1*S*,3*R*,5*R*)-1,8-diméthyl-3-éthyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ène

par Thomas Kallimopoulos¹⁾, Pierre-François Deschenaux et André Jacot-Guillarmod*

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

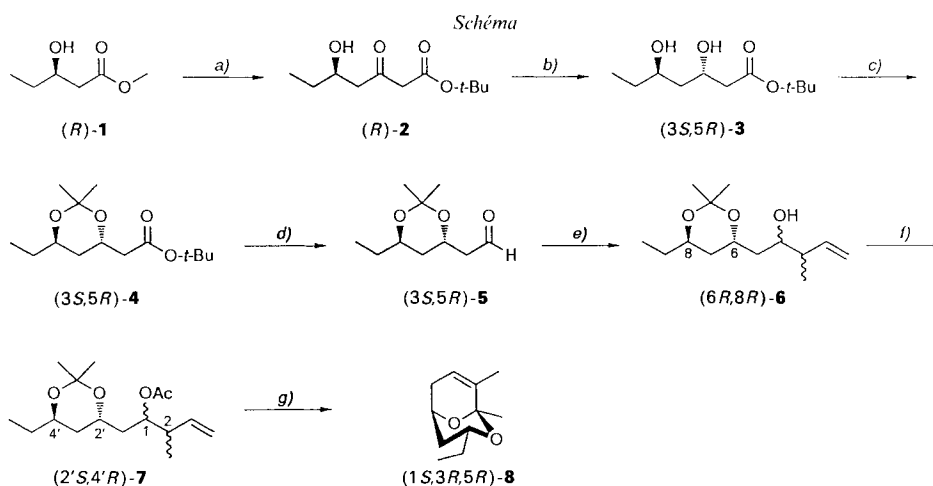
(29. V. 91)

Enantiospecific Synthesis of (-)-(1*S*,3*R*,5*R*)-1,8-Dimethyl-3-ethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ene

The isomer (-)-(1*S*,3*R*,5*R*)-1,8-dimethyl-3-ethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ene ((1*S*,3*R*,5*R*)-**8**) was synthesized from (-)-(3*R*)-methyl 3-hydroxypentanoate with an enantiomeric excess $\geq 96\%$.

Introduction. – Parmi les phéromones identifiées chez le mâle de la mite *Hepialus hecta* L. par Francke et collaborateurs [1], il faut citer la 1,8-diméthyl-3-éthyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ène, dont Mori et Kisida [2] ont décrit la préparation des deux énantiomères: (+)-(1*R*,3*S*,5*S*)- et (-)-(1*S*,3*R*,5*R*)-**8**.

Les blocs chiraux de départ sont respectivement le (3*S*)-3-hydroxypentanoate de méthyle ((*S*)-**1**) et son énantiomère (*R*)-**1**. A partir de ce dernier, nous avons expérimenté avec succès une autre voie, relativement simple, pour l'accès à (1*S*,3*R*,5*R*)-**8**.



a) LDA, CH₃COO(*t*-Bu), THF, -30°. b) (Me₄N)BH₄, AcOH, temp. amb. c) 2,2-diméthoxypropane, TsOH.
 d) DIBAH, hexane, -78°. e) CrCl₂, THF, bromure de crotyle, temp. amb. f) Ac₂O, pyridine, temp. amb.
 g) PdCl₂, CuCl, O₂, DMF/H₂O, 80°.

¹⁾ Adresse actuelle: Givaudan SA, CH-1214 Vernier.

Résultats. – La méthode proposée est résumée dans le schéma. Elle implique d'abord la préparation de (*R*)-**2**, selon le procédé que nous avons décrit précédemment [3]. La réduction avec le $(\text{Me}_4\text{N})\text{BH}_4$ dans l'AcOH, selon [4], mène à l' 'anti' -diol (3*S*,5*R*)-**3**, dont on protège les deux fonctions hydroxy (\rightarrow (3*S*,5*R*)-**4**). L'aldéhyde (3*S*,5*R*)-**5** est issu de la réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH), lequel par condensation avec le bromure de crotyle, en présence de CrCl_2 , d'après *Hiyama* et collaborateurs [5], conduit à (6*R*,8*R*)-**6**. L'acylation de cette dernière molécule donne (2'*S*,4'*R*)-**7**. La molécule cible (1*S*,3*R*,5*R*)-**8** est obtenue alors en une étape sous l'action de l' O_2 , en présence de PdCl_2 et CuCl , en milieu DMF/ H_2O [6].

Discussion. – Il convient de relever que le dernier stade de la synthèse (2'*S*,4'*R*)-**7** \rightarrow (1*S*,3*R*,5*R*)-**8** comprend en fait quatre étapes, à savoir: l'oxydation de la double liaison, la déprotection des fonctions hydroxy, la cyclisation avec formation de l'acétal et enfin la création de l'insaturation de l'hétérocycle. Toutes ces étapes sont réalisées en une seule opération.

L'e.e. de (1*S*,3*R*,5*R*)-**8**, déterminé par GC sur phase chirale (comparaison avec *rac*-**8**) est $\geq 96\%$. Le 'syn' -diol, détecté par GC dans le dérivé (3*S*,5*R*)-**4** (voir *partie expér.*), ne cyclise pas [2]; le produit final peut être facilement purifié.

Les auteurs remercient M. le Prof. *K. J. Boosen* 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, M. *P. Rollier* pour son aide technique, ainsi que Mme *C. Denogent* de *Givaudan SA*, Vernier, pour la documentation fournie.

Partie expérimentale

Généralités. Tous les réactifs utilisés proviennent du commerce (*Fluka*, *Aldrich*). GC capillaire: chromatographe GC *Hewlett-Packard HP-5890* avec colonne capillaire (25 m \times 0,35 mm); phase stationnaire, β -cyclodextrine perméthylée. $[\alpha]_D$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. Spectres IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides. Spectres RMN- ^1H : spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne ($= 0$ ppm). EI-MS (m/z (%)): *Nermax R 30.10*.

(-)-(3*R*)-3-Hydroxypentanoate de méthyle ((*R*)-**1**). Produit du commerce (*Fluka*). $[\alpha]_D = -37,5$ ($c = 1$, CHCl_3), 99% e.e.

(-)-(5*R*)-5-Hydroxy-3-oxoheptanoate de tert-butyle ((*R*)-**2**). Préparé selon [3]. $[\alpha]_D = -35,6$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (film): 3460, 1735, 1715. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,96 (*t*, 3 H-C(7)); 1,47 (*s*, *t*-Bu); 1,49–1,58 (*m*, 2 H-C(6)); 1,62 (large, OH-C(5)); 2,63 (*A* d'*ABX*, $J_{AB} = 17,6$, $J_{AX} = 8,3$, H-C(4)); 2,74 (*B* d'*ABX*, $J_{AB} = 17,6$, $J_{BX} = 1,5$, H-C(4)); 3,39 (*s*, 2 H-C(2)); 3,99 (*m*, H-C(5)).

(+)-(3*S*,5*R*)-3,5-Dihydroxyheptanoate de tert-butyle ((3*S*,5*R*)-**3**). On dissout, à 0°, 16,4 g (185,1 mmol) de $(\text{Me}_4\text{N})\text{BH}_4$ dans 250 ml d'AcOH glacial et on agite la soln. pendant 30 min. On ajoute ensuite goutte à goutte 5 g (23,1 mmol) de (*R*)-**2**. Après 1 h d'agitation à temp. amb., on hydrolyse à 0° avec 100 ml d' H_2O et on extrait au CH_2Cl_2 . La phase org. est lavée successivement avec une soln. sat. en NaHCO_3 et une soln. sat. en NaCl, séchée (MgSO_4) et évaporée. Une chromatographie 'flash' sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:9 \rightarrow 1:1) donne (3*S*,5*R*)-**3** (4,22 g, 84%). Huile qui cristallise à froid. P.f. 50–51°. $[\alpha]_D = +8,3$ ($c = 1,09$, CHCl_3). IR (film): 3420, 1720. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,95 (*t*, 3 H-C(7)); 1,47 (*s*, *t*-Bu); 1,51–1,68 (*m*, 2 H-C(6), 2 H-C(4)); 2,41 (*A* d'*ABX*, $J_{AB} = 16,5$, $J_{AX} = 3,2$, H-C(2)); 2,47 (*B* d'*ABX*, $J_{AB} = 16,5$, $J_{BX} = 9,4$, H-C(2)); 2,53 (large, OH-C(5)); 3,56 (large, OH-C(3)); 3,84 (*m*, H-C(5)); 4,32 (*m*, H-C(3)). SM: 163 (14), 145 (12), 133 (11), 127 (18), 115 (25), 104 (4), 97 (6), 89 (7), 85 (12), 59 (19), 57 (100).

(-)-(3*S*,5*R*)-3,5-(Isopropylidènedioxy)heptanoate de tert-butyle ((3*S*,5*R*)-**4**). A une soln. de 2,19 g (10 mmol) de (3*S*,5*R*)-**3** dans 30 ml de 2,2-diméthoxypropane, on ajoute 8 mg de TsOH. Après 6 h d'agitation à temp. amb., la soln. est neutralisée avec du NaHCO_3 solide, filtrée et évaporée (volatile!). Le résidu est chromatographié sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:9): (3*S*,5*R*)-**4** (2,43 g, 94%). $[\alpha]_D = -23,5$ ($c = 1$, CHCl_3). Rapport 'anti'/'syn' par GC: 83:17. IR (film): 1730, 1380, 1370. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,91 (*t*, 3 H-C(7)); 1,34, 1,37 (2*s*, *i*-Pr); 1,46 (*s*,

t-Bu); 1,49–1,77 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(6)); 2,36 (*A* d'*ABX*, $J_{AB} = 11,8$, $J_{AX} = 2$, H–C(2)); 2,43 (*B* d'*ABX*, $J_{AB} = 11,8$, $J_{BX} = 5,2$, H–C(2)); 3,71 (*m*, H–C(5)); 4,22 (*m*, H–C(3)). SM: 243 (33), 187 (7,8), 144 (5), 127 (30), 109 (18), 85 (27,8), 57 (100).

(–)-(3*S*,5*R*)-3,5-(*Isopropylidènedioxy*)heptanal ((3*S*,5*R*)-5). On ajoute g-à-g, à –78°, 11 ml de DIBAH (1,0*M* dans toluène) à une soln. de 2,08 g (11,2 mmol) de (3*S*,5*R*)-4 dans 40 ml d'hexane, après 4 h d'agitation, on ajoute 11 ml de MeOH et on laisse revenir la soln. à temp. amb. Le produit est hydrolysé avec 60 ml de soln. de KNa tartrate 0,5*M* (30 min d'agitation), extrait au pentane et séché (MgSO₄). Après évaporation et distillation (four à boules), on obtient (3*S*,5*R*)-5 (1,27 g, 85%). P.e. 75°/0,15 Torr. $[\alpha]_D = -29,7$ ($c = 0,72$, CHCl₃). IR (film): 2710, 1720, 1370. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,93 (*t*, 3 H–C(7)); 1,35, 1,37 (2*s*, *i*-Pr); 1,49–1,79 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(6)); 2,6 (*m*, 2 H–C(2)); 3,73 (*m*, H–C(5)); 4,37 (*m*, H–C(3)); 9,76 (*t*, H–C(1)). SM: 187 (0,6), 171 (14,2), 111 (7,95), 95 (7,4), 83 (7,4), 67 (10,5), 59 (100).

Acétate de (1*RS*,2*RS*,2'*S*,4'*R*)-1-[2',4'-(*isopropylidènedioxy*)hexyl]-2-méthylbut-3-ène ((2'*S*,4'*R*)-7). A une suspension de 2,7 g (22 mmol) de CrCl₂ dans 50 ml de THF, nous ajoutons goutte à goutte 1,03 g (5,5 mmol) de (3*S*,5*R*)-5 dilué dans 50 ml de THF, et 1,2 ml de bromure de crotyle. Après 4 h d'agitation à temp. amb., on hydrolyse avec de l'H₂O et on extrait à l'AcOEt. Après séchage (MgSO₄) et évaporation, le résidu est dilué dans 20 ml de pyridine et on ajoute 2 ml d'Ac₂O. Après 24 h d'agitation à temp. amb., on hydrolyse avec de l'H₂O et on extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée successivement avec de l'H₂O, une soln. sat. de CuSO₄ et de l'H₂O et séchée (MgSO₄). Une chromatographie sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:9) donne (2'*S*,4'*R*)-7 (1,1 g, 70%). IR (film): 1735, 1375. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,91 (*t*, 3 H–C(6')); 1,0 (*m*, CH₃–C(2)); 1,28–1,75 (*m*, *i*-Pr, 2 H–C(5'), 2 H–C(3'), 2 H–C(1')); 2,05 (*s*, AcO); 2,38 (*m*, H–C(2)); 3,60–3,90 (*m*, H–C(4'), H–C(2')); 5,05 (*m*, 2 H–C(4)); 5,73 (*m*, H–C(3)).

(–)-(1*S*,3*R*,5*R*)-1,8-Diméthyl-3-éthyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-ène ((1*S*,3*R*,5*R*)-8). On suspend 0,076 g (0,43 mmol) de PdCl₂ et 0,427 g (4,31 mmol) de CuCl dans 14 ml de DMF/H₂O 8,3:1 et on agite la suspension sous O₂ pendant 1 h. Puis, on ajoute 0,614 g (2,16 mmol) de (2'*S*,4'*R*)-7 dilué dans 16 ml de DMF/H₂O 8,3:1. Après 5 h d'agitation sous O₂ à 80°, on hydrolyse avec de l'H₂O et on extrait au pentane. Après séchage (MgSO₄) et évaporation à temp. amb., le résidu est purifié par chromatographie SiO₂ (Et₂O/pentane 1:9) pour donner (1*S*,3*R*,5*R*)-8 (0,13 g, 33%). $[\alpha]_D = -94,0$ ($c = 0,69$, CHCl₃). GC capillaire sur colonne chirale: e.e. 96,8%. IR (film): 2960, 1430, 1370, 1225, 1110. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,90 (*t*, CH₃CH₂–C(3)); 1,40 (*s*, CH₃–C(1)); 1,37–1,90 (*m*, CH₃CH₂–C(3), 2 H–C(4), 2 H–C(6), CH₃–C(8)); 2,65 (*m*, H–C(6)); 3,78 (*m*, H–C(3)); 4,30 (*m*, H–C(5)); 5,76 (*m*, H–C(7)). SM: 182 (6,1), 109 (37,2), 93 (10,5), 85 (25), 81 (15,5), 67 (11), 57 (20), 43 (100).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W. Francke, W. Mackenroth, W. Schroeder, S. Schulz, J. Tengoe, E. Engels, R. Kittmann, D. Schneider, *Z. Naturforsch., C* **1985**, *40*, 145.
- [2] K. Mori, H. Kisida, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5281.
- [3] P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, H. Stoeckli-Evans, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 731.
- [4] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- [5] T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037.
- [6] J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369.