

CHROMOPHORES CHIRAUX POSSEDANT LA SYMETRIE C₃.
 SYNTHÈSE DE DERIVÉS OPTIQUEMENT ACTIFS DU CYCLOTRIVERATRYLENE.

André COLLET et Jean JACQUES,

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones (Groupe de recherche du C.N.R.S. n° 20), 11 Place Marcelin Berthelot, F 75 231 PARIS Cedex 05, France.

(Received in France 9 February 1978; received in UK for publication 20 February 1978)

Le cyclotrivératrylène ¹ (CTV) 1 est une molécule existant en conformation "couronne" avec la symétrie C_{3v}. Plusieurs auteurs ² ont montré par RMN que l'inversion du cycle à 9 chaînons (cyclononatriène) n'avait pas lieu même à 200° en solution. Cette rigidité (voir fig. 1) permet à des dérivés de 1 convenablement substitués de présenter l'activité optique, ce qu'a confirmé LÜTTRINGHAUS ³ en dédoublant partiellement par chromatographie sur acétate de cellulose le composé 2, dont la chiralité est due au remplacement de l'un des méthyles du CTV par un benzyle. La pureté optique des énantiomères ainsi séparés ([α]₄₀₅ = +7,5° et -5°) n'a cependant pas été établie. Par la suite, la synthèse d'autres dérivés chiraux du CTV a été tentée, mais sans succès ⁸.

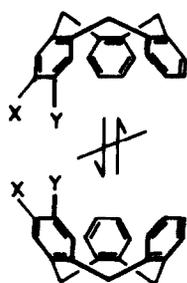
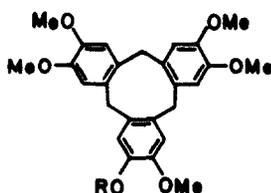
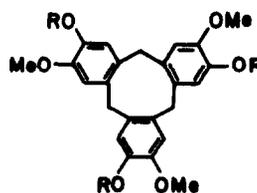
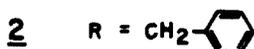


figure 1



1 R = Me



3a R = H

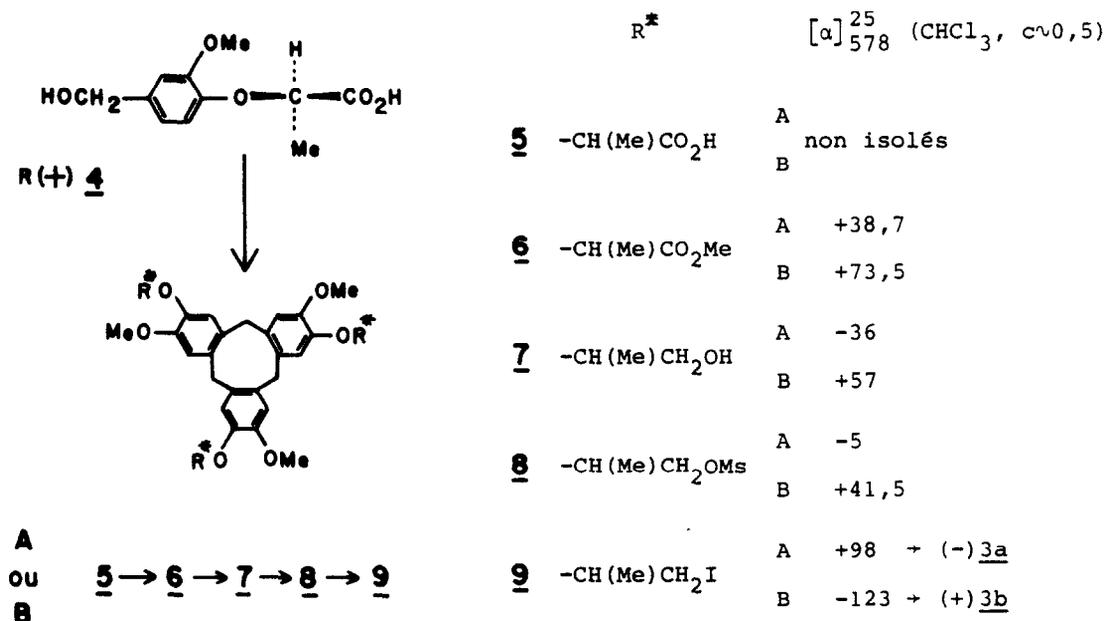
3b R = COMe

(+) ou (-)

Nous présentons ici la préparation de composés optiquement actifs de type 3, qui possèdent la symétrie C₃. Le principe de la synthèse est résumé dans les trois opérations suivantes (schéma I): (a) cyclisation en milieu acide de l'alcool benzylique 4 portant un substituant R* = -CH*(Me)CO₂H optiquement actif; (b) séparation des diastéréoisomères A et B obtenus; (c) élimination du groupe auxiliaire R*, remplacé par un substituant R achiral conduisant aux énantiomères 3a (R=H) et 3b (R=COMe).

La condensation de l'alcool vanillique avec l'acide α -bromopropionique (NaOH, éthanol aqueux, 7 jours, 20°) fournit l'hydroxyacide (+)4, $F=134^\circ$ qui est dédoublé par la quinine dans l'acétate d'éthyle (sels recristallisés dans l'isopropanol). On obtient (+) et (-) 4, $F=150^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25}=+$ ou $-41,8^\circ$ (éthanol, $c=0,9$). L'acide (+)4 de configuration R^4 est cyclisé en présence d'acide perchlorique à 65 % et le mélange obtenu contenant 5A et 5B (voir schéma I) est estérifié par le diazométhane ⁷. Les deux triesters diastéréoisomères 6A et 6B sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (Kieselgel 60, Merck, AcOEt/hexane 1:1) puis recristallisés dans l'éthanol: (+)6A, le plus élué, $F=102^\circ$, et (+)6B, $F=149^\circ$; analyse $C_{36}H_{42}O_{12}$. A partir de 4 le rendement total en triesters isolés est de 32 %. La structure cyclotrivératrylénique de ces produits, et en particulier leur conformation "couronne", sont mises en évidence en RMN par le quartet AB des protons méthyléniques du cycle à 9 chaînons (Tableau I). Leur rigidité conformationnelle paraît toutefois moins grande que celle du CTV. En effet, si l'activité optique des solutions ($CHCl_3$) de 6A et 6B reste constante pendant plusieurs jours à 20°, le chauffage de (+)6A fondu à 100° pendant 5 minutes fait apparaître une trace de son isomère (+)6B (détecté par c.c.m.).

SCHEMA 1



Afin d'éviter l'épimérisation $A \rightleftharpoons B$ lors du clivage du groupe éther R^* nous avons mis au point une séquence ne comportant que des réactions effectuées à $T \leq 20^\circ\text{C}$. Ainsi (+)6B est réduit par LiAlH_4 (THF, 3h, 20° ; 99 %) en triol (+)7B, pur en c.c.m. Celui-ci est estérifié par le chlorure de mésyle (pyridine, 12h, -20° ; 87 %) en trimésylate (+)8B, lequel est transformé en triiodure (-)9B par l'éthérate de MgI_2 ⁶ (éther/ CH_2Cl_2 , 6h, 20° ; 69 %). Ce dernier produit est diastéréoisomériquement pur (RMN). La β -élimination du reste chiral $-\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{CH}_2\text{I}$ effectuée dans des conditions douces ($\text{Zn}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 3h30, 20°) conduit après extraction (AcOEt) et cristallisation (CHCl_3) à (+)3a (rdt 91 %), $F \sim 300^\circ$ (décomp.), $[\alpha]_{578}^{25} = +268^\circ$ (CHCl_3 , $c=0,2$), optiquement stable. La même suite de réactions à partir de (+)6A aboutit à (-)3a. Les spectres de RMN de (+) et (-)3a sont très semblables à celui du CTV. Ils n'en diffèrent que par l'intégration (3 OMe au lieu de 6), le dédoublement de la partie aromatique et la présence de 3 OH phénoliques (Tableau I). Traité par l'anhydride acétique (pyridine, 24h, 20° ; 76 %), (+)3a donne le triacétate (+)3b, $F \sim 269^\circ$ (décomp.), $[\alpha]_{578}^{25} = +162^\circ$ (CHCl_3)¹⁰.

Tableau I - Données RMN (Varian HA 100, CDCl_3 , $\delta\text{TMS} = 0$ ppm).

	quartet AB		OMe (s)	arom. (s)	Partie R ou R [*]
	H eq (d) (*)	H ax (d)			
<u>1</u> (réf. 2b)	3,48	4,64	3,81	6,79	
(+) et (-) <u>3a</u>	3,47	4,70	3,83	6,77 6,87	OH phénoliques 5,42
(+) <u>3b</u> (**)	3,51	4,60	3,61	7,12 7,22	COMe 2,11s
(+) <u>6A</u>	3,49	4,67	3,87	6,82 6,93	Me 1,57d; H 4,57q; CO_2Me 3,67s
(+) <u>6B</u>	3,49	4,68	3,89	6,78 6,83	Me 1,59d; H 4,71q; CO_2Me 3,64s
(-) <u>7A</u>	3,51	4,69	3,80	6,80 6,92	Me 1,28d; H 4,24m; CH_2O 3,64m
(+) <u>8B</u>	3,53	4,71	3,81	6,84 6,95	Me 1,33d; H et CH_2O 4,32m; (***)
(+) <u>9A</u>	3,55	4,71	3,84	6,84 6,95	Me 1,42d; H 4,12m; CH_2I 3,30m
(-) <u>9B</u>	3,55	4,70	3,83	6,82 6,90	Me 1,46d; H 4,27m; CH_2I 3,30m

(*) $J_{\text{AB}} = 14\text{Hz}$; (**) Perkin Elmer R 12, 60 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$; (***) SO_2Me 2,90s

Les énantiomères 3 seraient à notre connaissance⁹ les premiers exemples d'un chromophore aromatique intrinsèquement chiral de symétrie C_3 . Ils présentent (ainsi que les diastéréoisomères A et B dont ils proviennent) un dichroïsme circulaire remarquablement intense, et caractérisé en particulier par deux effets Cotton de signes opposés autour de 275 et 295 nm (Tableau II). Nous reviendrons sur cette question lorsque les configurations absolues de ces composés auront été déterminées.

Tableau II - Dichroïsme circulaire (*) de (+)3a et (+)3b dans le méthanol.

(+) <u>3a</u> (0,44g/L) :	208(+50)	236(≈-3)	249,5(+12)	277(-3,8)	299(+5,3)
(+) <u>3b</u> (0,07g/L) :	207(+88)	231(+35)	245 (-18)	273,5(+17)	292(-8,1)

(*) valeurs indiquées : $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$.

REFERENCES ET NOTES

1. A.S. Lindsey, J. Chem. Soc., 1965, 1685.
2. a) B. Miller et B.D. Gesner, Tetrahedron Lett., 1965, 38, 3351.
b) R.C. Cookson, B. Halton et I.D.R. Stevens, J. Chem. Soc., (B), 1968, 767 et réf. citées.
c) T. Sato, K. Uno et M. Kainosho, J.C.S. Chem. Comm., 1972, 579.
3. A. Lüttringhaus et K.C. Peters, Angew. Chem. Int. Edit., 1966, 5, 593.
4. Configuration absolue déduite de la comparaison (a) des D.C. de (+)4 et de l'acide R(+)-o-méthoxyphénoxy propionique, et (b) des torsions induites par les mêmes acides dans une phase nématique, selon J.P. Berthault, Thèse Ingénieur Docteur, Paris 1977.
5. B. Umezawa, O. Hoshino, H. Hara, K. Ohyama, S. Mitsubayashi et J. Sakakibara, Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 2240.
6. P. Place, M.L. Roumestant et J. Gore, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 169.
7. 4,5 g d'acide (+)4 finement broyé sont ajoutés en 20 min. à 50 mL de HClO₄ à 65 % agités vigoureusement. Après 4 h, on verse dans 500 mL d'eau, ajoute 5 g de célite et essore. Le mélange produit + célite traité par CH₂N₂ fournit 1,4 g de produit brut. Les eaux-mères extraites (AcOEt) puis traitées par CH₂N₂ donnent encore 1,4 g. Ces deux mélanges sont ensuite chromatographiés comme indiqué dans le texte.
8. T. Sato, T. Akima, S. Akabori, H. Ochi, et K. Hata, Tetrahedron Lett., 1969, 1767.
9. Voir W. Spielmann, C. Weitemeyer, T.-N. Huang, A. De Meijere, F. Snatzke et G. Snatzke, Israel J. Chem., 1976/77, 15, 99.
10. Notons également que, contrairement au CTV, les composés 3 ne donnent apparemment pas de composés d'inclusion (voir A. Collet et J. Jacques, Israel J. Chem., 1976/77, 15, 82).