

PREPARATION D'ALKYL-4 γ -LACTONES OPTIQUEMENT ACTIVES

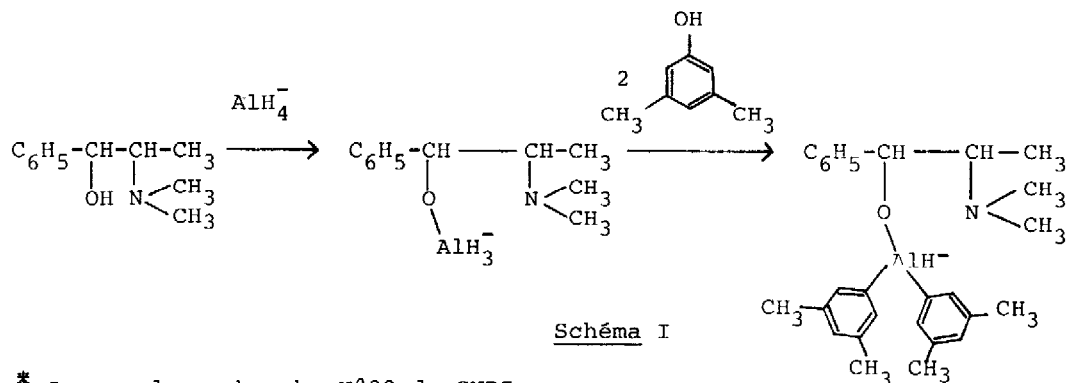
par J.P. Vigneron et V. Bloy

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones * - Collège de
 France - 11 Place Marcellin Berthelot - 75231 Paris Cedex 05.

Abstract : Highly pure enantiomers of 4-alkyl γ -lactones are synthesized from optically active propargylic carbinols obtained by asymmetric reduction of α -acetylenic ketones with the chiral complex [LiAlH₄, N-méthyléphédrine-3,5 diméthylphénol].

Les alkyl-4 γ -lactones sont des substances particulièrement abondantes dans la nature (1). Elles entrent dans la composition de nombreux arômes alimentaires et dans celle du bouquet phéromonal de divers insectes et animaux. Pour étudier leurs propriétés biologiques il est nécessaire de les préparer sous leur forme naturelle optiquement active. Plusieurs méthodologies ont été développées dans ce but. La première, illustrée par les travaux de Silverstein (1,2) et Tumlinson (3) consiste à utiliser un précurseur naturel optiquement actif; la seconde, employée par Pirkle (4) et Mori (5), repose sur le dédoublement d'intermédiaires de synthèse racémiques. Une autre approche consiste à profiter de la stéréosélectivité des réactions enzymatiques mais, dans les deux exemples décrits jusqu'à maintenant, les produits obtenus ne sont pas optiquement purs (6,7). Nous proposons ici une quatrième voie qui consiste à préparer un intermédiaire optiquement actif par synthèse asymétrique.

Nous avons en effet développé depuis quelques années une méthode qui permet de préparer des alcools α -acétyléniques de pureté optique comprise entre 75 et 90 %. Elle consiste à réduire les cétones correspondantes par le complexe chiral [LiAlH₄, N-méthyléphédrine, diméthyl-3,5 phénol] (8). (Schéma I).



* Groupe de recherche N°20 du CNRS.

Ces alcools α -acétyléniques 1 permettent d'accéder facilement aux alkyl-4 γ -lactones suivant le schéma II. En effet la carbonation par CO_2 sec de leur sel de lithium conduit aux hydroxyacides acétyléniques 2 qui sont hydrogénés en présence de Pd sur charbon, à la température et pression ordinaires; les hydroxyacides saturés 3 ainsi obtenus se lactonisent en milieu acide. Le rendement global de la transformation $1 \longrightarrow 4$ varie entre 60 et 80 % selon les cas.

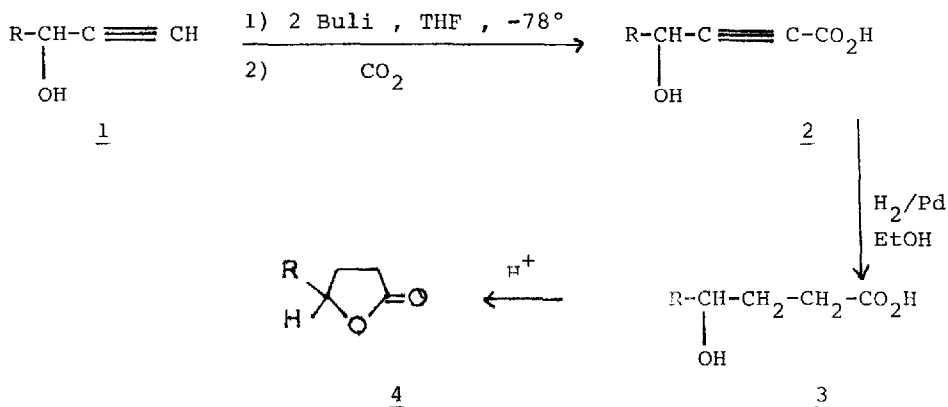


Schéma II

Il est bien évident que la pureté optique des lactones finales ne peut dépasser celle des alcools de départ, c'est-à-dire 75 à 90 %. Par exemple un échantillon de pentyléthynylcarbinol $[\alpha]_D^{25} +17,9^\circ$ (éther, $c=2$), ayant une pureté optique de 83 % déterminée par la méthode de Mosher (9) conduit à la nonalactone 4 ($\text{R}=\text{C}_5\text{H}_{11}$), $[\alpha]_D^{25} +41,7^\circ$ (MeOH, $c=1,1$); si l'on considère que la nonalactone préparée par Silverstein (1) possédant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} -48,8^\circ$ (MeOH, $c=1$) est optiquement pure, le produit que nous obtenons a une pureté optique de 85 % ce qui est, compte tenu des erreurs expérimentales, en bon accord avec celle du produit de départ (10).

Ces puretés optiques étant insuffisantes pour tester les propriétés biologiques de chacun des énantiomères, nous avons réussi à les augmenter considérablement en profitant de l'état cristallin des acides 2. En effet une ou deux recrystallisations dans un mélange benzène-hexane, portent leur pouvoir rotatoire au maximum et conduit à des lactones ayant une pureté optique supérieure à 95 %.

Nous avons ainsi préparé :

a) la γ -méthylbutyrolactone (4 $\text{R}=\text{CH}_3$) utilisée par Mori (11) pour préparer le sulcatol optiquement actif, phéromone d'agrégation secrétée par les males de *Gnathotrichus sulcatus*.

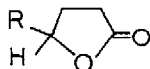
b) la γ -caprolactone ($\underline{4}$ R=C₂H₅) qui est un des constituants du système phéromonal de diverses espèces du type *Trogoderma* (12) et qui a été utilisée par Silverstein pour préparer le chalcogran, phéromone d'aggrégation de *Pityogenes chalcographus* (13).

c) la γ -nonalactone ($\underline{4}$ R=C₅H₁₁).

d) la γ -dodécalactone ($\underline{4}$ R=C₈H₁₇), substance secrétée par les glandes pygidiales de deux espèces de staphylins du genre *Bledius* : *Bledius mandibularis* et *B. spectabilis* (14). Cette lactone entre aussi dans la composition de divers arômes alimentaires (1).

Les caractéristiques des différents produits isolés sont rassemblés dans le tableau I. Le pouvoir rotatoire des lactones, après recristallisation des acides intermédiaires, est sensiblement égal à leur pouvoir rotatoire maximum et leur configuration absolue R(+) est conforme aux données de la littérature.

Tableau I

R	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	
CH ₃	$[\alpha]_D^{25} +41,1^\circ$ (diox.c=23) p.o. 79 %	F=81° $[\alpha]_D^{25} +44^\circ$ (diox.c=2)	$E_b = 100-103^\circ/30$ torr $[\alpha]_D^{25} +31,4^\circ$ (CH ₂ Cl ₂ , c=1) Litt. (11) : $[\alpha]_D^{25} 31,37^\circ$ (CH ₂ Cl ₂ , c=1)
C ₂ H ₅	$[\alpha]_D^{25} +33,27^\circ$ (éther, c=2) 546 p.o. 80 %	F=84° $[\alpha]_D^{25} +13,8^\circ$ (EtOH, c=1)	$E_b = 115^\circ/3$ torr $[\alpha]_D^{25} +51,5^\circ$ (MeOH, c=1) Litt. (1) : $[\alpha]_D^{20} 53,2^\circ$ (MeOH, c=1)
C ₅ H ₁₁	$[\alpha]_D^{25} +13,3^\circ$ (diox.c=2) p.o. 84 %	F=64° $[\alpha]_D^{25} +8,3^\circ$ (diox.c=2)	$E_b = 105-107^\circ/2$ torr $[\alpha]_D^{25} +45,8^\circ$ (MeOH, c=1) Litt. (1) $[\alpha]_D^{20} 48,8^\circ$ (MeOH, c=1)
n-C ₈ H ₁₇	$[\alpha]_D^{25} +8,4^\circ$ (diox.c=1) p.o. 82 %	F=76° $[\alpha]_{365}^{25} +10,8^\circ$ (diox.c=2)	$E_b = 148^\circ/0,5$ torr $[\alpha]_D^{25} +37,7^\circ$ (MeOH, c=1) Litt. (4) $[\alpha]_D^{22,5} 33,3^\circ$ (MeOH, c=0,73)

p.o. = pureté optique diox.=dioxanne

Les deux antipodes de l'éphédrine étant commerciaux, la méthode que nous venons de décrire permet d'accéder à volonté au produit naturel ou à son énantiomère.

Par ailleurs la même méthodologie peut être employée pour préparer des lactones insaturées (15). Les lactones étant des intermédiaires de synthèse importants il est aussi possible d'envisager la synthèse de produits naturels plus élaborés. Ces travaux feront l'objet d'une publication prochaine (16).

Références et notes

- (1) U. David, R.M. Silverstein et L.R. Smith, *Tetrahedron*, 34,1449(1978).
- (2) U.David et R.M. Silverstein, *Tetrahedron Lett.*, 423(1977).
- (3) J.H. Tumlinson, M.G. Klein, R.E. Doolittle, T.L. Ladd et A.T. Proveaux, *Science*, 197,789(1977).
- (4) W.H. Pirkle et P.E. Adams, *J. Org. Chem.*, 44,2169(1979).
- (5) K. Sato, T. Nakayama et K. Mori, *Agric. Biol. Chem.*, 43,1571(1979).
- (6) K. Mori et H. Akao, *Tetrahedron Lett.*, 4127(1978).
- (7) R. Bernardi, C. Fuganti, P. Grasselli, G. Marinoni, *Synthesis*,50,1980.
- (8) a I. Jacquet et J.P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.*, 2065(1974).
b J.P. Vigneron et I. Jacquet, *Tetrahedron*, 32,939(1976).
c J.P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, 2683(1979).
- (9) a J.A. Dale, D.L. Dull et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 34,2543(1969).
b J.A. Dale et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95,512(1973).
- (10) Les analyses élémentaires et les propriétés spectrales des nouveaux produits sont conformes aux structures attribuées.
- (11) K. Mori, *Tetrahedron*, 31,3011(1975).
- (12) R.M. Silverstein et J.C. Young, *A.C.S. Symposium series*, 23,1(1976).
- (13) L.R. Smith, H.J. Williams et R.M. Silverstein, *Tetrahedron Lett.*, 3231(1978).
- (14) J.W. Wheeler, G.M. Happ, J. Araujo et J.M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.*, 4635(1972).
- (15) J.P. Vigneron et J.M. Blanchard, *Tetrahedron Letters*, article suivant.
- (16) J.P. Vigneron, R. Méric et M. Dhaenens, à paraître.

(Received in France 11 February 1980)