

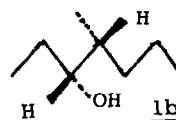
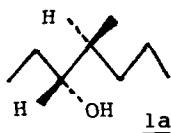
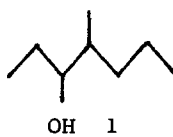
PREPARATION DES METHYL-4 HEPTANOLS-3 ERYTHRO
ET THREO OPTIQUEMENT PURS.

par J.P. Vigneron, R. Méric et M. Dhaenens

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

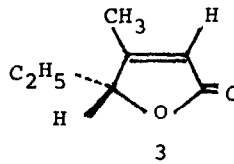
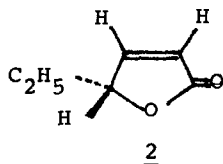
Abstract : Optically pure enantiomers of *threo* and *erythro* 4-methylheptan-3-ols are synthesized from optically active butenolides 2 and 3 obtained via an asymmetric synthesis of propargylic carbinols.

Le (-) méthyl-4 heptanol-3 1 est une des phéromones d'aggrégation du petit scolyte européen de l'orme *Scolytus Multistriatus* Marsh (1). Mori a démontré que la phéromone naturelle est l'isomère *thréo* 1b et il a établi que sa configuration absolue est 3S,4S (2).



Cependant il n'a pu isoler chacun des composés *erythro* 1a et *thréo* 1b à l'état pur, le composé *thréo* obtenu étant souillé de 21% de dérivé *érythro* et le dérivé *érythro* par 8% de *thréo*. Récemment Fräter a publié la préparation d'un mélange contenant 97% de dérivé *thréo* et 3% d'*érythro* mais ne possédant qu'une pureté optique de 40% (3).

Nous décrivons ici la préparation des composés 1a et 1b stériquement et optiquement purs. Les deux synthèses reposent sur la stéréosélectivité de certaines réactions d'addition sur les alkyl-4 γ -lactones insaturées : le dérivé *érythro* 1a est obtenu grâce à une addition stéréospécifique du diméthylcuprate de lithium sur le butènolide 2 optiquement pur et le dérivé *thréo* 1b grâce à une hydrogénation stéréosélective du butènolide 3 lui aussi optiquement pur.



* Groupe de Recherche N°20 du CNRS.

Préparation de l'isomère *érythro* 1a (Schéma I).

Nous avons récemment décrit une préparation du buténolide 2 optiquement pur, $E_b = 77^\circ/1$ torr, $\alpha_D^{23} -95^\circ$ (liq. l=1dm) (4) à partir de l'éthyléthynylcarbinol, $\alpha_D^{25} +21,5^\circ$ (diox. c=2,5) (pureté optique : 80%), obtenu par réduction asymétrique de l'éthyléthynylcétone par le complexe optiquement actif [LiAlH₄, N-méthyléphédrine, diméthyl-3,5 phénol] (5).

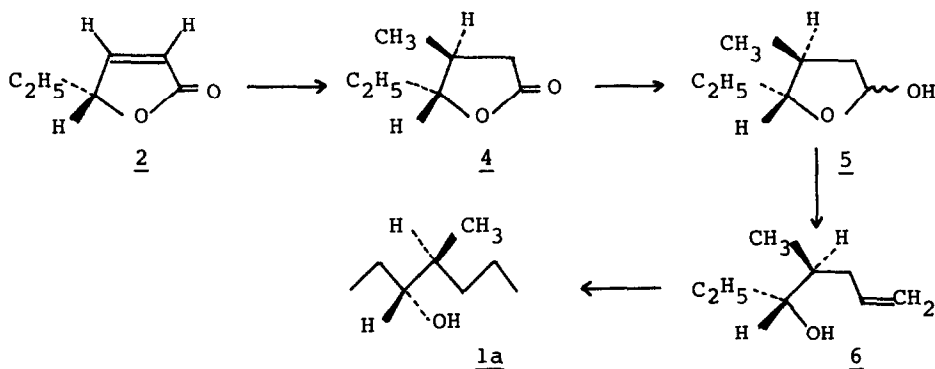


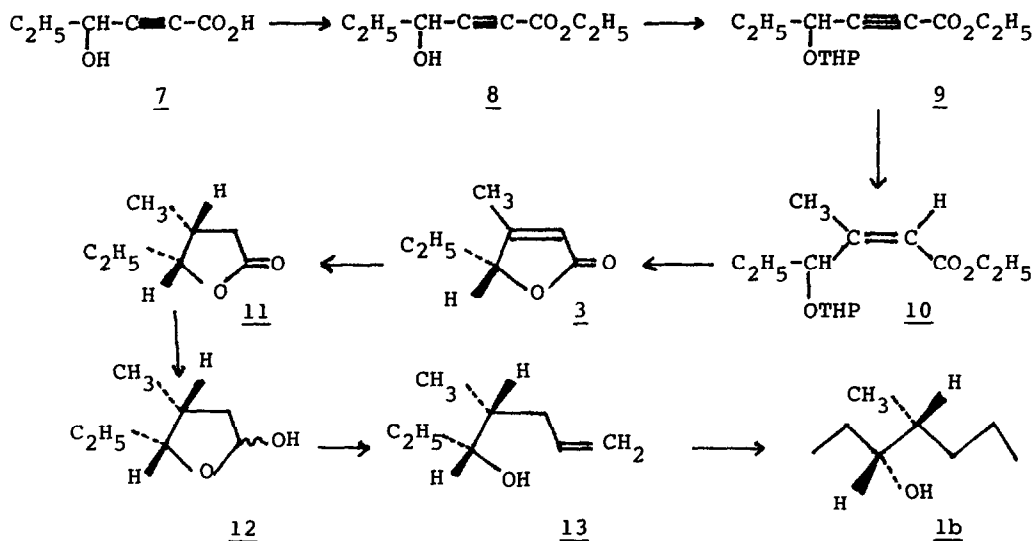
Schéma I

L'addition 1-4 du cuprate (CH₃)₂CuLi sur le buténolide 2 est stéréospécifique et conduit à la lactone saturée 4 stériquement pure (R.M.N., C.P.V.) isolée par chromatographie sur gel de silice, $\alpha_D^{24} +67,35^\circ$ (liq. l=1dm), Rdt.=60% (6). Par analogie avec les quelques additions 1-4 de carbanions sur les buténolides substitués en 4 décrites dans la littérature, (7)-(9), nous supposons que les substituants du cycle lactonique sont trans l'un par rapport à l'autre. Récemment Pernet a rapporté l'addition 1-4 d'un cuprate sur 2 buténolides mais n'a donné aucune précision sur la stéréochimie de la réaction (10).

La réduction du composé 4 par le DIBAL conduit quantitativement au lactol 5 que l'on peut distiller, $E_b = 68-69/0,6$ torr.; $\alpha_D^{22} +22,3^\circ$ (liq. l=1dm). Soumis à une réaction de Wittig avec le méthylènetriphénylphosphorane ce lactol donne l'alcool éthylénique 6 isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 50% environ, $\alpha_D^{25} +11,5^\circ$ (liq. l=1dm). L'hydrogénation de cet alcool dans le méthanol en présence de palladium sur charbon fournit le méthyl-4 heptanol-3 *érythro* 1a dont le spectre R.M.N. est en parfait accord avec celui décrit par Mori (2), $[\alpha]_D^{25} -9,75^\circ$ (hexane, c=0,4). Bien que n'ayant pu l'isoler à l'état pur Mori a évalué son pouvoir rotatoire dans les mêmes conditions à -9° (2).

Préparation de l'isomère *thréo* 1b (Schéma II).

L'étape essentielle de cette synthèse est l'hydrogénation stéréosélective du buténolide 3 que nous avons préparé selon la voie décrite sur le schéma II.



L'hydroxyacide acétylénique 7, $F=84^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +14,1^{\circ}$ (éthanol absolu, $c=1,1$) dont nous avons décrit précédemment la synthèse (11) est estérifié par l'éthanol selon (7b). L'ester 8 ainsi obtenu (Rdt.=94%), $[\alpha]_D^{25} +8,6^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=2,4$) est directement traité par le dihydropyran en présence de traces d'acide paratoluènesulfonique; on obtient le dérivé 9 sous forme d'un mélange de diastéréoisomères purifié par chromatographie sur gel de silice (Rdt.=95%). La cis-addition du cuprate $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ à -90° sur cet ester 9 conduit alors au dérivé 10 (Rdt. $9 \rightarrow 3=65\%$) (12) qui traité en milieu acide donne la lactone insaturée 3, $E_b=64-65^{\circ}/0,05$ torr.; $\alpha_D^{25} +14^{\circ}$ (liq.l=ldm) dont la pureté optique, supérieure à 98%, est confirmée par l'étude de son spectre RMN obtenu en présence de complexes chiraux de l'euprium.

L'hydrogénation de ce buténolide 3 dans l'éthanol à 0° , en présence de nickel de Raney donne deux lactones saturées isomères dans le rapport 90/10. En supposant que la fixation catalytique de l'hydrogène se fasse selon une cis-addition du côté le moins encombré de la double liaison (13), nous attribuons la structure cis 11 à l'isomère prépondérant. Celui-ci est isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 78%, $\alpha_D^{25} +14,4^{\circ}$ (liq.l=ldm). La réduction de cette lactone par le DIBAL conduit au lactol 12, $[\alpha]_D^{25} +51,7^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=2,4$), qui traité par le méthylène-triphénylphosphorane donne l'alcool éthylénique 13, Rdt.=64%, $[\alpha]_D^{25} +3,2^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=2,3$). L'hydrogénation de celui-ci par le nickel de Raney dans le méthanol absolu fournit le méthyl-4 heptanol-3 thréo 1b que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice $[\alpha]_D^{25} +23^{\circ}$ (hexane, $c=1,4$). Cette valeur est exactement celle du pouvoir rotatoire du dérivé *thréo* optiquement pur calculé par Mori (2).

La stéréochimie *érythro* et *thréo* des composés la et lb que nous avons obtenus est confirmée par leur oxydation en méthyl-4 heptanone-3 par le réactif de Jones . La configuration absolue du carbone portant l'hydroxyle est en effet la même dans les deux composés : c'est, celle de l'alcool acétylénique de départ c'est-à-dire *R*; dans ces conditions l'oxydation de la et lb doit conduire à deux cétones antipodes. C'est ce que nous avons vérifié : le composé la conduit à une méthyl-4 heptanone-3 dextrogyre de configuration absolue *S* (14) et est donc bien *érythro* ; d'autre part le composé lb donne une cétone lévogyre, $[\alpha]_D^{25} -22,6^\circ$ (hexane, $c=0,6$), de configuration absolue *R* et est bien *thréo*. La valeur de ce dernier pouvoir rotatoire confirme la grande pureté optique des produits que nous avons obtenus puisque Mori (2) donne $[\alpha]_D^{23} -22,1^\circ$ (hexane, $c=0,78$) pour la méthyl-4 heptanone-3 optiquement pure.

L'éphédrine lévogyre que nous avons employée lors de la synthèse asymétrique de l'éthyléthynylcarbinol (5), point de départ des synthèses que nous venons d'exposer, conduit à l'antipode de la phéromone naturelle; pour obtenir celle-ci il est donc nécessaire d'utiliser l'antipode dextrogyre de l'éphédrine qui est lui aussi commercial.

Références et notes

- (1) G.T. Pearce, W.E. Gore, R.M. Silverstein, J.W. Peacock, R.A. Cuthbert, G.N. Lanier et J.B. Simeone, *J. Chem. Ecol.*, 1, 115 (1975).
- (2) K. Mori, *Tetrahedron*, 33, 289 (1977).
- (3) Gy. Fráter, *Helv. Chim. Acta*, 62, 2829 (1979).
- (4) J.P. Vigneron et J.M. Blanchard, *Tetrahedron Lett.*, sous presse.
- (5) J.P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, 2683 (1979).
- (6) Les propriétés spectrales et les analyses centésimales des produits décrits sont en parfait accord avec les structures attribuées.
- (7) a J.L. Herrmann, M.H. Berger et R.H. Schlessinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 7923 (1973).
b J.L. Herrmann, M.H. Berger et R.H. Schlessinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 1544 (1979).
- (8) R.E. Damon et R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 1561 (1976).
- (9) T. Tomioka, T. Ishiguro et K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 652 (1979).
- (10) A.G. Pernet, *Tetrahedron Lett.*, 3933 (1979).
- (11) J.P. Vigneron et V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, sous presse.
- (12) E.J. Corey, C.U. Kim, R.H.K. Chen et M. Takeda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 1851 (1969).
- (13) S.A.M. Tayyeb Hussain, W.D. Ollis, C. Smith et J.F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Perkin I* ; 1480 (1975).
- (14) R.G. Giley et R.M. Silverstein, *Tetrahedron*, 30, 1171 (1974).