

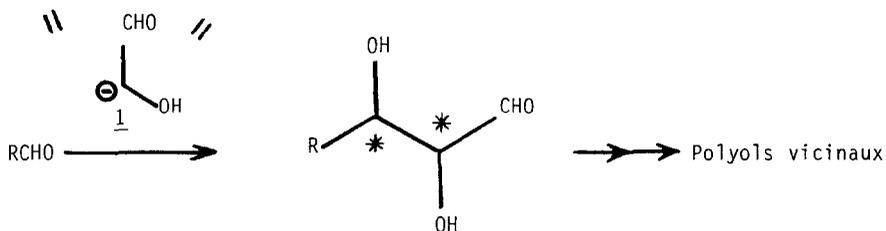
UTILISATION D'ALKOXYACETATES CHIRAUX - EQUIVALENTS DE L'HYDROXYACETALDEHYDE -  
 EN ALDOLISATION STEREOCONTROLEE  
 APPROCHE ENANTIO ET DIASTEREOSELECTIVE DE POLYOLS VICINAUX

J. d'Angelo<sup>\*</sup>, O. Pagès, J. Maddaluno, F. Dumas, G. Revial  
 Laboratoire de Recherches Organiques de l'ESPCI (ERA 170),  
 10 rue Vauquelin 75231 PARIS CEDEX 05

*Summary : Base-induced condensation of type 2 alkoxyacetate -an equivalent of hydroxyacetaldehyde- on ketones or aldehydes can be diastereoselectively controlled, thus allowing an efficient enantio and diastereoselective approach to vicinal polyols.*

Le motif α-diol se rencontre fréquemment dans divers produits naturels de grande importance biologique, comme certains fongicides<sup>1a</sup>, phéromones<sup>1b</sup>, toxines<sup>1c</sup>, antibiotiques macrolides<sup>1d</sup>, et tous les oses.

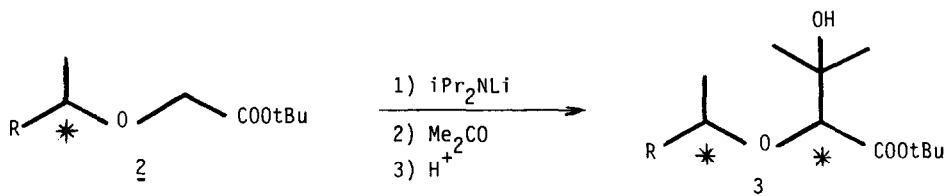
Une construction générale et systématique d'une telle entité<sup>2</sup> pourrait résulter d'une réaction d'aldolisation<sup>3</sup> utilisant formellement l'énolate de l'hydroxyacétaldéhyde 1.

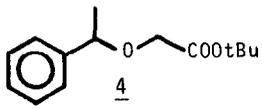
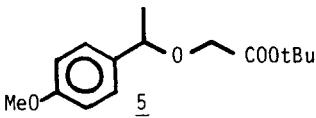
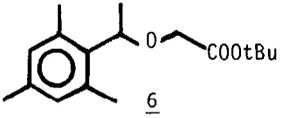
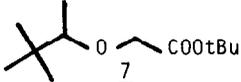


Parmi les équivalents possibles de 1<sup>4</sup>, nous avons choisi les alkoxyacétates 2<sup>5</sup>, porteurs d'une copule asymétrique (un groupe de type benzyloxy ayant en général été retenu en raison de la facile régénération de la fonction hydroxylée correspondante par hydrogénéolyse).

Nous présentons dans cet article les premiers résultats obtenus lors de la condensation basique de 2 avec, d'une part, une cétone symétrique (création d'un seul centre asymétrique), et, d'autre part, un aldéhyde (création de deux centres asymétriques). Nous montrons ainsi que ces réactions d'aldolisation peuvent être contrôlées avec une bonne sélectivité.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus en utilisant l'acétone comme électrophile.

Aldols 3

Ester initial	(Diastéréosélectivités <sup>6</sup> ) Température de réaction		(RMN <sup>1</sup> H)	
	-78°C	-120°C	Isom. major.	Isom. minor.
 <u>4</u>	1,8 : 1	<u>5,6</u> : 1	3,25 (s)	3,55 (s)
 <u>5</u>	2 : 1		3,35 (s)	3,55 (s)
 <u>6</u>	4 : 1	<u>17</u> : 1	3,35 (s)	3,55 (s)
 <u>7</u>	1,9 : 1		3,55 (s)	3,45 (s)

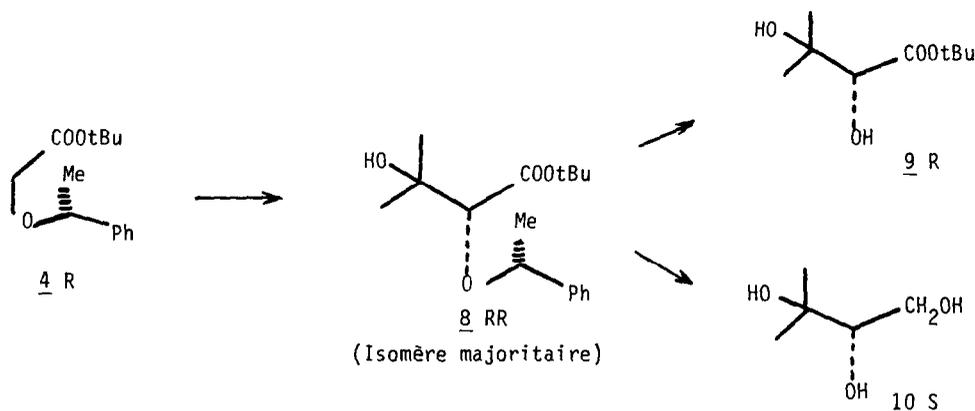
Conditions opératoires : anion formé au moyen de  $iPr_2NLi$  dans le mélange éther, THF, hexane (1:1:1). Il est essentiel d'ajouter lentement, sous bonne agitation, la solution diluée d'acétone à l'énolate de l'ester (Rdt : 80-90 %).

On peut noter que : - la sélectivité de cette condensation augmente quand croît l'encombrement du substituant R (esters 4 et 6).

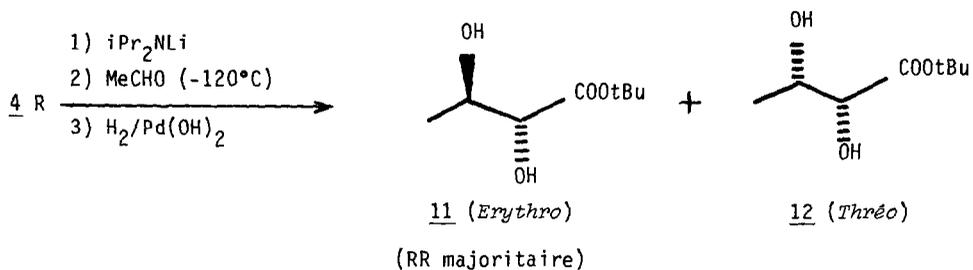
- cette sélectivité, qui n'est pas influencée par la présence d'un substituant électro-donneur sur le noyau aromatique (esters 4 et 5), est également observée quand le substituant R est un groupe alkyle (ester 7) ; elle semble donc résulter de facteurs purement stériques.

- la sélectivité est considérablement améliorée par un abaissement de la température de réaction (-78°C → -120°C).

L'isomère majoritaire obtenu en utilisant au départ l'ester 4 de configuration R<sup>7</sup> a été identifié comme étant le composé R,R (1)<sup>8</sup> 8. Ce dernier a fourni en effet, d'une part, par hydrogénolyse<sup>9</sup> du groupe  $\alpha$ -méthylbenzyle, l'ester R 9<sup>10</sup>, d'autre part, par réduction de la fonction carbonyle suivie d'hydrogénolyse, le S (-) méthyl-3 butanetriol-1,2,3 10 connu<sup>11</sup>.



La condensation de l'énolate de 4R sur l'acétaldéhyde conduit, après élimination du groupe  $\alpha$ -méthylbenzyle<sup>9</sup>, aux diols esters diastéréoisomères 11 et 12, l'isomère 11 (*Erythro*) étant très majoritaire (11/12 = 10:1)<sup>12</sup>.



Par ailleurs, 11 présente majoritairement la configuration  $\text{RR}$ <sup>13</sup>, en accord avec les résultats obtenus avec l'acétone (*vide supra*).

Ces recherches se poursuivent, en particulier par l'utilisation d'esters très encombrés qui devraient permettre l'accès aux composés *Threo*<sup>1d</sup> et élargir ainsi le champ d'application synthétique de ces condensations.

## Références et Notes

1. a) Canadensolide : R.C. Anderson, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* 3233 (1978) ;  
 b) Brevicomine : R. Rossi, *Synthesis* 413 (1978) ; c) Palitoxine : J.K. Cha, W.J. Christ, J.M. Finan, H. Fujiota, Y. Kishi, L.L. Klein, S.S. Ko, J. Leder, W.W. McWharter, K.P. Pfaff, M. Yonaga, D. Vemura, Y. Hivata, *J. Am. Chem. Soc.* 7369 104 (1982) ;  
 d) Erythronolide A : C.H. Heathcock, J.P. Hagen, E.T. Jarvi, M.C. Pirrung and S.D. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 4972 103 (1981).
2. Pour une autre approche systématique d'entités  $\alpha$ -diols, voir : T. Katsuki, A.W.M. Lee, P. Ma, V.S. Martin, S. Masamune, K.B. Sharpless, D. Tuddenham, F.J. Walker, *J. Org. Chem.* 1373 47 (1982) ; W.R. Roush, R.J. Brown *Ibid* 1371 47 (1982) ; N. Minami, S.S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1109 104 (1982).
3. Pour des revues récentes voir : C.H. Heathcock, *Science* 395 214 (1981), C.H. Heathcock, *Pure Appl. Chem.* (in press) ; D.A. Evans, J.V. Nelson and T.R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) ; T. Mukaiyama *Org. React.* 203 V 28 (1982).
4. Pour d'autres équivalents de 1 non chiraux voir ref. 1d et W.R. Roush, D.J. Harris and B.M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* 2227 (1983).
5. Anions d'esters  $\alpha$ -alkoxylés : A.M. Touzin, *Tetrahedron Lett.* 1477 (1975).  
 Les acides nécessaires à ces préparations sont obtenus par condensation des alcools correspondants sur un équiv. d'acide bromoacétique, en présence de 2,2 équiv. d'hydrure de sodium et 2 équiv. de HMPT (4 h à reflux du THF, Rdt : 70-90 %). Les esters tertibutyliques correspondants sont préparés avec 90 % de rendement selon : B. Weises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 522 17 (1978)
6. Diastéréosélectivités établies par RMN  $^1\text{H}$  et chromatographie liquide haute pression. Ces diastéréoisomères sont aisément séparables par chromatographie sur silice. On peut penser, sur la base des déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$ , que le sens de cette diastéréosélectivité est le même dans le cas des esters 4, 5 et 6.
7. M.J. Brienne, A. Collet, J. Jacques, *Synthesis* 704 (1983) ; le R(+) phényl-1 éthanol nécessaire à cette préparation nous a été fourni par le Dr. J. Jacques (Collège de France, Paris) que nous remercions vivement ici, ainsi que ses collaborateurs, les Dr. M.J. Brienne et A. Collet.  
 $4 \text{ R} : \left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{20} : + 135^\circ$  (c = 2,95 dans le toluène).
8. V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 567 21 (1982) ; D. Seebach, V. Prelog, *Ibid.* 654 21 (1982).
9.  $\text{H}_2$  (2 bar) / Pd(OH)<sub>2</sub> / EtOH / 2 h Rdt. quant. selon : W.M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* 1663 (1967).
10. 9 : DC : Effet Cotton négatif à 213 nm ; la configuration D des  $\alpha$ -hydroxyesters est généralement reliée à un effet Cotton négatif vers 200 nm : H.B. Kagan, "Stereochemistry" vol. 2, p. 130, Georg Thieme Publ. Stuttgart (1977).
11. LiAlH<sub>4</sub> (éther) puis H<sub>2</sub> / Pd(OH)<sub>2</sub>. Rdt quant.  $10 : \left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -21,2^\circ$  (c = 3,34 dans MeOH), Litt :  $\left[ \alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -20,6^\circ$  (c = 1,3 dans MeOH) : B.E. Nielsen, P.K. Larsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.* 967 23 (1969).
12. Diastéréosélectivités établies par RMN  $^1\text{H}$  et chromatographie liquide haute pression. 11 Erythro RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  1,1 (d 3H) 12 Threo RMN  $^1\text{H}$  :  $\delta$  1,2 (d 3H). Le composé Threo 12 est identique à un échantillon authentique préparé par *syn* dihydroxylation (KMnO<sub>4</sub>) du crotonate de ter-butyle *trans*.
13. 11 présente en DC un effet Cotton négatif à 214 nm ; ee = 70 % (Dosage HPLC avant élimination du groupe protecteur).

(Received in France 24 May 1983)