

## SYNTHÈSE STÉROSPECIFIQUE DE L'ESTER MÉTHYLIQUE DE L'ACIDE

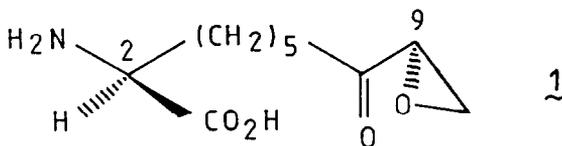
### AMINO-2 OXO-8 ÉPOXY-9,10 DÉCANOIQUE (2S,9R) N - PROTÉGÉ.

R. Jacquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno et P. Viallefont.

Unité Associée au CNRS n° 468, Place E. Bataillon  
34060 MONTPELLIER Cedex France.

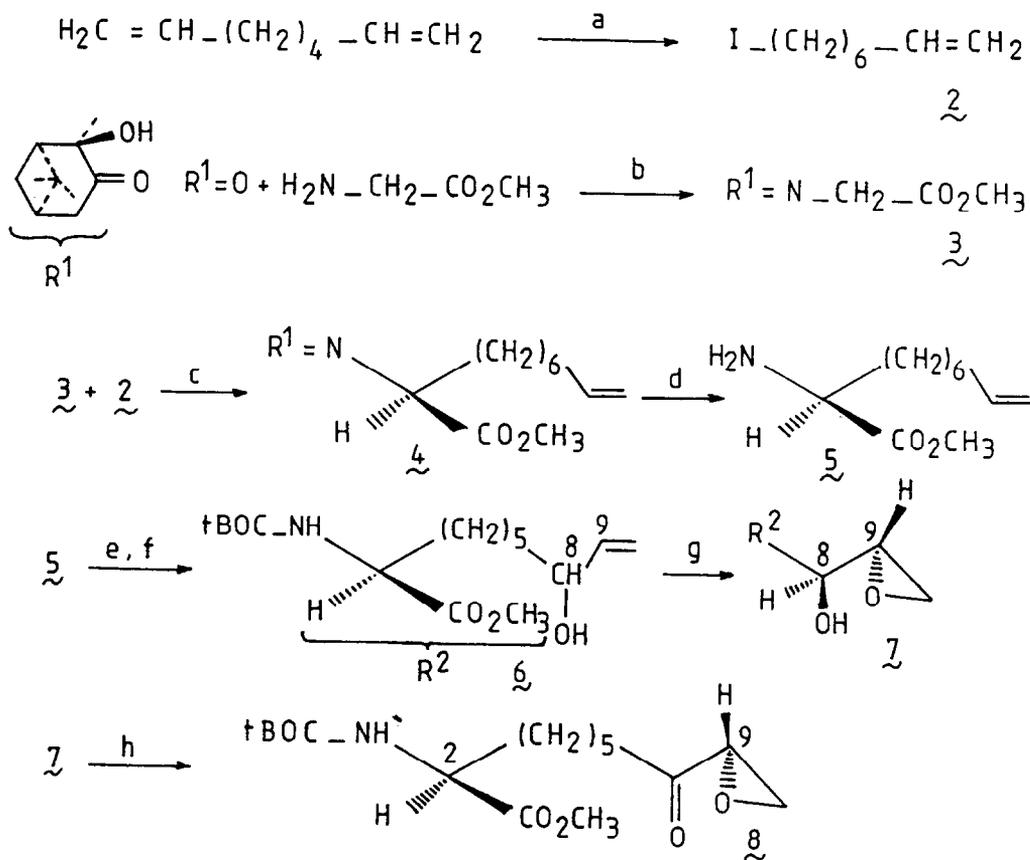
**Abstract :** The first stereospecific synthesis of methyl (2S,9R) N-tBOC 2-amino 8-oxo 9,10-epoxydecanoate has been carried out by using two steps allowing a chirality control : a stereospecific alkylation of the Schiff base 4 and Sharpless epoxidation of the allylic alcohol 6.

Plusieurs cyclopeptides phytotoxiques ou cytostatiques tels que la toxine d'Helminthosporium carbonum (H.C. Toxine), le cyl-2 ou la chlamydocine possèdent un même constituant : l'acide amino-2 oxo-8 époxy-9,10 décanoïque 1 (Aoe).



La configuration du carbone  $\alpha$  est 2S, celle du carbone époxydique C-9 n'a pas encore été définitivement établie au moins pour ce qui concerne la H.C. Toxine, mais RICH (1) a montré qu'un seul des épimères est biologiquement actif. La chlamydocine (2,3) et la H.C. toxine (1) ont été récemment synthétisées sans aucun contrôle de chiralité du groupe époxydique. En outre, pour ces synthèses, les auteurs ont mis en oeuvre des précurseurs racémiques (2RS) de l'Aoe car, fort heureusement, la cyclisation a lieu de manière prépondérante avec l'isomère naturel. Du fait de cette absence de contrôle de la stéréochimie, le rendement et l'activité biologique du produit obtenu se trouvent fortement abaissés.

Des dérivés protégés de l'Aoe ont fait l'objet de synthèses conduisant au produit racémique (11,12). Nous avons élaboré une synthèse stéréospécifique du dérivé de l'Aoe 8, présentée dans le schéma suivant :



a :  $\text{BH}_3, \text{I}_2$ , (4), (30%) ; b :  $\text{BF}_3$ , (5), (90%) ; c : LDA, ( $-78^\circ$ ), (6), (40%) ;  
d : acide citrique, ( $0^\circ$ ), (85%) ; e :  $(\text{t-BOC})_2\text{-O}$ , (90%) ; f :  $\text{SeO}_2$ , t-BuOOH, (7), (40%) ;  
g : L-(+)-Tartrate d'isopropyle,  $\text{Ti}(\text{i-Pro})_4$ , t-BuOOH, (8a), (20%) ; h : MCBA, TMP (9) 20%

Les rendements, non optimisés, sont calculés sur les produits purs isolés par chromatographie. Ceux-ci ne présentent qu'une seule tache en analyse C.C.M. avec 2 éluants différents.

Parmi ces 8 étapes, deux assurent le contrôle de la chiralité :

- Au niveau du carbone  $\alpha$ , il s'agit d'une alkylation stéréosélective de la base de Schiff 4 (5) suivie d'une séparation par chromatographie du diastéréomère minoritaire (14). A partir de la (+)-hydroxy-2 pinanone-3 (1R,2R,5R), l'isomère majoritaire doit être (2S) (5,6). L'analyse énantiomérique effectuée par  $\text{RMN}^1\text{H}$  en présence de sel d'euprium chiral  $(\text{H.F.C.})_3\text{Eu}$  sur l'aminoester déprotégé 5 confirme un minimum de pureté optique de 95%.

- Au niveau du carbone époxydique C-9, l'alcool allylique racémique 6 a été partiellement époxydé par la méthode de résolution cinétique de Sharpless, qui conduit à l'érythro-époxyalcool 7 avec une pureté optique supérieure à 95% si la réaction est arrêtée avant un taux de conversion de 40% (8a). L'ester méthylique du N-tBOC-Aoe (2S,9R) 8 est ensuite obtenu par l'oxydation de 7 en cétone en présence de tétraméthylpipéridine et d'acide métachloroperbenzoïque (9).

La structure de 8 obtenu pur par chromatographie sur silice (1 seule tache en C.C.M. Rf = 0,3 Hexane/éther éthylique 1/2 ; Rf = 0,5 chloroforme/acétate d'éthyle 2/1) a été confirmée en spectrométrie de masse par la méthode FAB (13).

Le pic moléculaire  $M+H^+$  à m/z 330 est obtenu et, analysé en SM/SM, il donne les fragmentations caractéristiques à m/z 286 =  $MH-CO_2^+$  ; m/z 273 =  $MH-tBu^+$  ; m/z 229 =  $MH-tBOC^+$ .

De plus, l'analyse fine par RMN<sup>1</sup>H à 360 MHz permet de constater l'absence de tout signal parasite et la parfaite concordance avec les déplacements chimiques et les constantes de couplage déjà données pour les dérivés racémiques (11,12).

La pureté optique de 8 a été contrôlée par la méthode d'analyse RMN<sup>1</sup>H (360 MHz) en présence du sel de lanthanide chiral. Préalablement, son efficacité a été testée sur le groupement cétone-époxyde de l'époxy-1,2 octanone-3 racémique, aisément synthétisée par une époxydation/oxydation (9). Le déblindage non équivalent des protons époxydiques du composé racémique se traduit par un dédoublement des signaux, totalement absent du spectre du composé 8, ce qui confirme une pureté optique d'au moins 95%.

Cette stratégie sera donc utilisable pour la synthèse des phytotoxines peptidiques contenant l'unité Aoe.

	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm					Analyse S.M. m/z	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (CHCl <sub>3</sub> )
	H-2	H-7	H-8	H-9	H-10		
<u>4</u>	4,1	1,3 à 2,1	5,8	5	M <sup>+</sup> = 349 ; (M - CH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> = 334	- 55° (C = 1,6)	
<u>5</u>	3,5	1,3 à 2,1	5,8	5	M <sup>+</sup> = 199 ; (M - CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> = 140	+ 15° (C = 1,7)	
<u>6</u>	4,2	1,5	4,2	5,9	5,2	(M - (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> = 259 ; (M - CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> = 256	+ 10° (C = 1,6)
<u>7</u>	4,33	1,5	3,6	3,1	2,83	(M - (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> = 275 ; (M - CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> = 272	Non mesuré
<u>8</u>	4,29	2,35	-	3,41	2,98	Masse (FAB) : MH <sup>+</sup> = 330	+ 27° (C = 1,8)

## Références :

- 1) O. Schmidt, T. Beuttler, A. Lieberknecht, et H. Griesser, *Tetrahedron Letters*, 24, 3573 (1983).
- 2) M. Kawai et D.H. Rich, *Tetrahedron Letters* 24, 5309 (1983).
- 3) D.H. Rich et J.H. Gardner, *Tetrahedron Letters*, 24, 5305 (1983).
- 4) C.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, R. Sood et G. Peruzzotti, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 857 (1975).
- 5) T. Oguri, N. Kawai, T. Shioiri, et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 26, 803 (1978).
- 6) J.A. Bajgrowicz, B. Cossec, Ch Pigière, R. Jacquier et Ph. Viallefont, *Tetrahedron Letters*, 24, 3721 (1983).
- 7) M.A. Umbreit et K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5526 (1977).
- 8) a- U.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, Y. Masanori et K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6237 (1981).  
b- E.J. Corey et A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 462 (1984).
- 9) J.A. Cella, J.P. McGrath, J.A. Kelley, O. El Soukkary et L. Hilpert, *J. Org. Chem.* 42, 2077 (1977).
- 10) K. Ajisaka, M. Kamisaku et M. Kainosho, *Chem. Letters*, 837 (1972).
- 11) A.M. Closse et R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta*, 57, 533 (1974).
- 12) D.H. Rich, J. Singh et J.H. Gardev, *J. Org. Chem.*, 48, 432, (1983).
- 13) J.L. Aubagnac, F.M. Devienne et R. Combarieu, *Tetrahedron Letters*, 23, 5263 (1982).
- 14) Par chromatographie sur silice (éluant éther éthylique/éther de pétrole 3/1) on sépare les diastéréoisomères dans la proportion  $\frac{2R}{2S} = 0,1$

(Received in France 2 May 1984)