

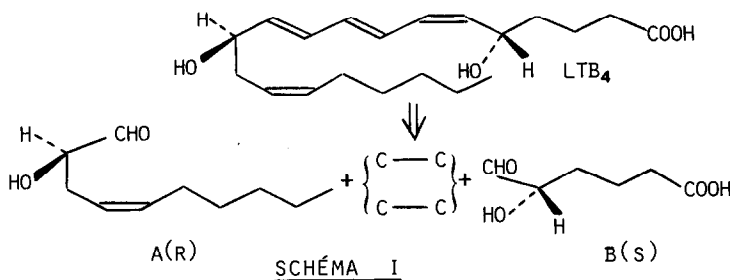
SYNTHÈSE D' α -HYDROXY-ALDÉHYDES CHIRAUX A PARTIR DU D-MANNITOL.
 INTERMÉDIAIRES POUR LA SYNTHÈSE DE MÉTABOLITES DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE.

Y. Le Merrer, A. Duréault, C. Gravier, D. Languin et J.C. Depezay*

Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au CNRS et
 Université René Descartes, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05. France.

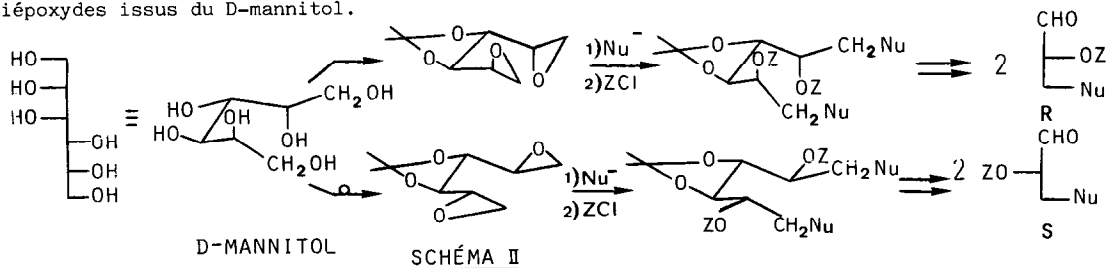
Abstract : *Enantiomerically pure α -hydroxy-aldehydes, key intermediates for the synthesis of arachidonic acid metabolites, are prepared from D-mannitol by nucleophilic opening of diastereoisomeric diepoxides.*

Les α -hydroxy-aldéhydes énantiomériquement purs sont des intermédiaires clés lors de la synthèse de nombreux composés naturels biologiquement actifs et spécialement de métabolites de l'acide arachidonique (HETE, leucotriènes ⁽¹⁾...). Dans le cas particulier de synthèses convergentes du leucotriènes LTB₄, le schéma I met en évidence le rôle joué par les deux aldéhydes A et B de configuration opposée.

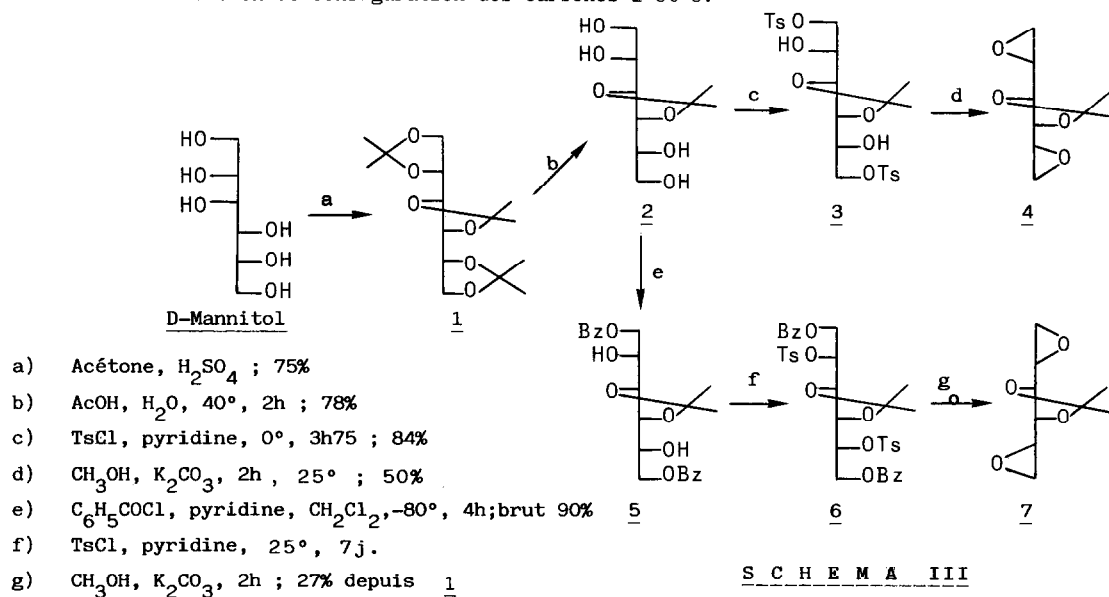


Pour accéder à l'un ou l'autre de ces aldéhydes les méthodes mises en oeuvre ont été la résolution d'un racémique ⁽²⁾, la transformation asymétrique d'un précurseur achiral par voie chimique ⁽³⁾ ou par voie enzymatique ⁽⁴⁾ et l'utilisation d'un fragment énantiomériquement pur provenant du "réservoir de chiralité" ⁽⁵⁾.

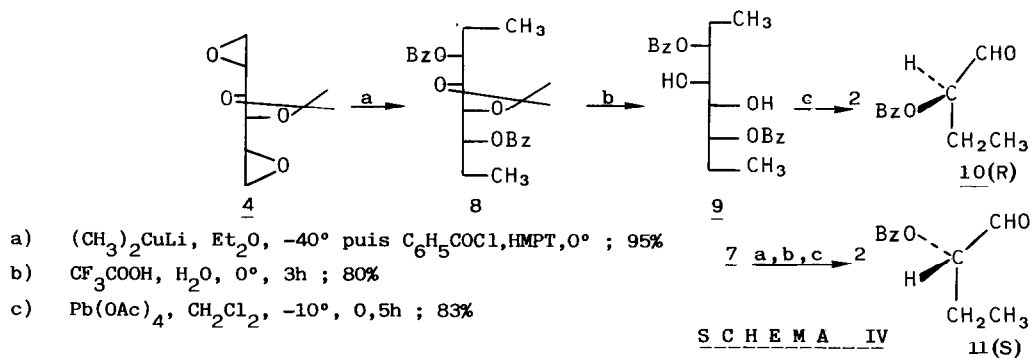
Nous proposons une méthode générale de synthèse d' α -hydroxy-aldéhydes de configuration R ou S à partir du seul D-mannitol, substance naturelle de faible coût. Le schéma II indique le principe de la méthode qui repose sur l'ouverture par différents nucléophiles de diépoxydes issus du D-mannitol.

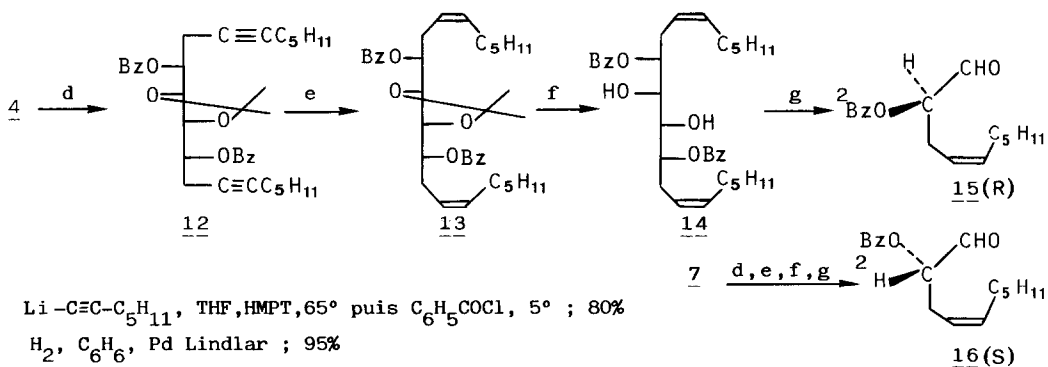


Pour ces diépoxydes diastéréoisomères (épimères en 2 et 5) le blocage des fonctions alcool en 3 et 4 dans un acétonide confère à chaque molécule une géométrie qui interdit l'attaque nucléophile intramolécule qui pourrait se produire après la première ouverture d'époxyde. Les diépoxydes 1,2 : 5,6-dianhydro-3,4-O-méthyléthylidène-D-mannitol 4 ⁽⁸⁾ et -L-itol 7 ⁽⁸⁾, précurseurs respectivement des aldéhydes R et S, étaient connus ^(6a, 6b). Leurs synthèses ont été simplifiées et améliorées, et tous les intermédiaires isolés et caractérisés ⁽⁸⁾ (schéma III). Pour accéder au diépoxyde 7, le monoacétonide 2 ⁽⁸⁾ est benzoylé en 1,6 pour former 5 ⁽⁸⁾ qui est ensuite tosylé en 2,5 ⁽⁷⁾. 6 est alors soumis à une transestérification en milieu basique. Les alcoolates primaires libérés participent à une réaction SN₂ intramolécule avec inversion de configuration des carbones 2 et 5.



L'ouverture des diépoxydes 4 et 7 a été d'abord effectuée par le diméthylcuprate de lithium (schéma IV). Le dialcoolate formé est benzoylé in situ. Après hydrolyse de l'acétonide la coupure de chaque diol, 9 et son épimère en 2 et 5, par le tétraacétate de plomb conduit à deux molécules de benzoate d' α -hydroxy-butanal R ou S. Le rendement total à partir de chaque diépoxyde est d'environ 65% en aldol énantiomériquement pur. Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D^{22}$ de 10 (R) et de 11 (S) ⁽⁸⁾ sont respectivement de +29° et -29° (c 2,5, CH₂Cl₂).





- d) $\text{Li}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_5\text{H}_{11}$, THF, HMPT, 65° puis $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, 5° ; 80%
- e) H_2 , C_6H_6 , Pd Lindlar ; 95%
- f) CF_3COOH , H_2O , 0°, 3h ; 90%
- g) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , -10°, 0,5h ; 65%

S C H E M A IV (suite)

Lorsque l'ouverture de 4 ou de 7 est effectuée par l'heptynure de lithium, une semi-hydrogénation des triples liaisons des produits d'ouverture des diépoxydes permet d'aboutir à 15 (8) et 16 (8). 15 est le benzoate de l' α -hydroxy-aldéhyde A, synthon nécessaire à la construction du LTB_4 tandis que 16 permettra d'accéder à un composé épimère en 12 de celui-ci. Les travaux sont en cours au laboratoire pour réaliser ces synthèses.

Nous remercions le CNRS pour une assistance financière dans le cadre du PIRMED-ASP Lipides pharmacologiquement actifs.

R E F E R E N C E S

- (1) a) P. Borgeat, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1979, 76, 3213-3217.
 b) B. Samuelsson, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 1982, 21, 902-910.
 c) E.J. Corey, *Experientia*, 1982, 38, 1259-1381.
 d) J. Ackroyd, F. Scheinmann, *Chem. Soc. rev.*, 1982, 11, 321-370.
 e) R.H. Green, P.F. Lambeth, *Tetrahedron*, 1983, 39, 1687-1721.
- (2) G. Just, C. Luthe, P. Potvin, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 2285-2288.
- (3) a) E.J. Corey, P.B. Hopkins, J.E. Munroe, A. Marfat, S.I. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7986-7987.
 b) L.S. Mills, P.C. North, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 409-410.
- (4) a) Y. Takaishi, Y.L. Yang, D. Di Tullio, C.J. Sih, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 5489-5492.
 b) C. Fuganti, S. Servi, C. Zirotti, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5285-5288.
- (5) a) E.J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7984-7985.
 b) E.J. Corey, A. Marfat, J. Munroe, K.S. Kim, P.B. Hopkins, F. Brion, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 1077-1080.
 c) Y. Guindon, R. Zamboni, C.K. Lau, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 739-742.
 d) R. Zamboni, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 2631-2634.
- (6) a) L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 1946, 13-14 et 384-388.
 b) L. Vargha, E. Kasztreiner, *Chem. Ber.*, 1959, 92, 2506-2515.
- (7) a) C. Morpain, M. Tisserand, *J.C.S. Perkin I*, 1979, 1379-1383.
 b) P. Brigl, H. Grüner, *Chem. Ber.*, 1934, 65, 1969-1973.

(8) Les rendements indiqués sur les schémas III et IV correspondent à des produits purifiés (distillation, recristallisation, chromatographie). Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été pris en solution dans CDCl_3 , et les pouvoirs rotatoires à $\lambda=589\text{nm}$ (raie D du sodium).

- 1 $F=69^\circ, [\alpha]^{20}=14^\circ$ ($c=1,0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (Litt. $^{(7a)}$ $F=70^\circ, [\alpha]=13,8^\circ$ ($c=1,7, \text{CHCl}_3$)).
- 2 $F=86^\circ, [\alpha]^{23}=19^\circ$ ($c=1,0, \text{pyridine}$) (Litt. $^{(7a)}$ $F=87^\circ, [\alpha]=18,7^\circ$ ($c=1,52, \text{pyridine}$)).
- 3 $F=107^\circ, [\alpha]^{26}=25^\circ$ ($c=2,1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).
- 4 $Eb_{0,5}=69-71^\circ, [\alpha]^{22}=-2,5^\circ$ ($c=2,8, \text{CHCl}_3$) (Litt. $^{(6a)}$ $[\alpha]=0(\text{CHCl}_3)$) - RMN ^1H 3,9(dd,2H) ; 3,15(m,2H) ; 2,8(2dd, 4H) ; 1,4(s,6H) - RMN ^{13}C 109,8(s) ; 77,9(d) ; 51,1(d) ; 44,7(t) ; 26,5(q).
- 5 $F=94^\circ, [\alpha]^{23}=25^\circ$ ($c=1,5, \text{pyridine}$) (Litt. $^{(7a)}$ $F=96^\circ, [\alpha]=24,5^\circ$ ($c=1,33, \text{pyridine}$))
RMN ^1H : 8,1-7,1(10H) ; 5,2(s,2H) ; 4,75(d,4H) ; 4,5(m,2H) ; 1,4(s,6H).
- 6 $F=95^\circ, [\alpha]^{25}=24^\circ$ ($c=3,0, \text{CHCl}_3$) (Litt. $^{(7a)}$ $F=99^\circ, [\alpha]=27^\circ$ ($c=3,03, \text{CHCl}_3$)) ; Litt. $^{(7b)}$ $F=96-97^\circ, [\alpha]=27^\circ(\text{CHCl}_3)$ - RMN ^1H : 8,0-7,0(18H) ; 5,5-4,5(m,6H) ; 5,1(m,2H) ; 2,3(s,6H) ; 1,4(s,6H).
- 7 $F=71^\circ, [\alpha]^{20}=-17^\circ$ ($c=1,0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (Litt. $^{(6b)}$ $F=71-72^\circ, [\alpha]^{20}=-17,0^\circ$ ($c=2, \text{CHCl}_3$)) - RMN ^1H : 3,8(m,2H) ; 3,1(m,2H) ; 2,8(m,4H) ; 1,3(s,6H) - RMN ^{13}C : 110,0(s) ; 77,9(d) ; 50,8(d) ; 43,3(t) ; 26,7(q).
- 8 $Eb_{0,5}\sim 150^\circ$ (Büchi), $[\alpha]=28^\circ$ ($c=2,4, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 8,0-7,5(10H) ; 5,25(m,2H) ; 4,25(m,2H) ; 1,8(quint., 4H, 7,5Hz) ; 1,35(s,6H) ; 0,9(t,6H) - RMN ^{13}C : 165,6(s) ; 132,6(d) ; 129,7(s) ; 129,3(d) ; 128,0(d) ; 110,3(s) ; 79,4(d) ; 75,5(d) ; 27,8(q) ; 23,9(t) ; 9,7(q).
- 9 $[\alpha]^{22}=79^\circ$ ($c=3,8, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 8,0-7,45(10H) ; 5,15(m,2H) ; 3,65(d,2H, 7,5Hz) ; 1,85(m,4H) ; 0,9(t,6H) - RMN ^{13}C : 166,7(s) ; 133,1(d) ; 129,5(d,s) ; 128,2(d) ; 76,6(d) ; 70,3(d) ; 24,3(t) ; 9,7(q).
- 10 $Eb_{0,15}=70^\circ, [\alpha]^{22}=29^\circ$ ($c=2,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 9,65(s,1H) ; 8,2-7,4(5H) ; 5,15(t,1H, 6,3Hz) ; 1,95(m,2H) ; 1,1(t,1H, 7,5Hz) - RMN ^{13}C : 197,8(s) ; 165,6(s) ; 133,1(d) ; 129,4(d) ; 128,9(s) ; 128,1(d) ; 79,5(d) ; 22,4(t) ; 9,4(q).
- 11 $[\alpha]^{22}=-29^\circ$ ($c=2,5, \text{CH}_2\text{Cl}_2$), mêmes spectres de RMN que 10.
- 12 $[\alpha]^{22}=5,0^\circ$ ($c=2,0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 8,1-7,3(m,10H) ; 5,3(q,2H) ; 4,55(d,2H) ; 2,65(m, 4H) ; 1,95(m,4H) ; 1,5-0,9(m,20H) ; 1,4(s-6H) ; 0,8(t,6H) - RMN ^{13}C : 165,3(s) ; 132,7(d) ; 129,7(s) ; 129,5(d) ; 128,0(d) ; 110,0(s) ; 83,1(s) ; 78,2(s,d) ; 72,6(d) ; 31,0(t) ; 28,5(t) ; 28,0(q) ; 22,2(t,q) ; 21,5(t) ; 18,7(t) ; 14,0(q).
- 13 $[\alpha]^{22}=21^\circ$ ($c=1,1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 8,0-7,2(m,10H) ; 5,5-5,3(m,6H, $J_{\text{cis}}=11\text{Hz}$) ; 4,3(d,2H) ; 2,55(m,4H) ; 2,0(q,1H) ; 1,45(s,6H) ; 1,3-1,1(m,12H) ; 0,9(t,6H) - RMN ^{13}C : 165,5(s) ; 133,2(d) ; 132,7(d) ; 129,8(s) ; 129,5(d) ; 128,0(d) ; 123,2(d) ; 110,5(s) ; 79,5(d) ; 74,3(d) ; 31,6(t) ; 29,3(t) ; 28,8(t) ; 27,9(q) ; 27,4(t) ; 22,7(t) ; 14,2(q).
- 14 $[\alpha]^{22}=25^\circ$ ($c=1,4, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 8,0-7,25(m,10H) ; 5,5-5,0(m,6H) ; 3,65(t,2H) ; 2,65(m,4H) ; 2,0(q,4H) ; 1,25(m,12H) ; 0,85(t,6H) - RMN ^{13}C : 166,6(s) ; 133,0(d) ; 129,6(s,d) ; 128,2(d) ; 132,2(d) ; 123,4(d) ; 74,1(d) ; 70,2(d) ; 31,6(t) ; 29,3(2t) ; 27,5(t) ; 22,7(t) ; 14,2(q).
- 15 $Eb_{0,4}=138^\circ, [\alpha]^{22}=17^\circ$ ($c=1,4, \text{CH}_2\text{Cl}_2$) - RMN ^1H : 9,65(d,1H,1Hz) ; 8,2-7,4(m,5H) ; 5,6(m, 1H,10,5Hz) ; 5,45(m,1H) ; 5,25(t,1H,6,5Hz) ; 2,7(t,2H) ; 2,1(m,2H) ; 1,45-1,15(m,6H) ; 0,9(t,3H,6,7Hz) - RMN ^{13}C : 197,8(d) ; 165,7(s) ; 133,3(d) ; 129,6(t) ; 129,3(s) ; 128,3(d) ; 134,3(d) ; 121,6(d) ; 78,3(d) ; 31,6(t) ; 29,2(t) ; 27,5(t) ; 27,4(t) ; 22,7(t) ; 14,2(q).
- 16 $[\alpha]^{22}=-16^\circ$ ($c=0,8, \text{CH}_2\text{Cl}_2$), mêmes spectres de RMN que 15.

(Received in France 4 October 1984)