

DIOXOLANES CHIRAUX DERIVES DE L'ACIDE (-)SHIKIMIQUE. DETERMINATION
 PAR RMN ^1H 2D et ^{13}C DE LA CONFIGURATION DU CENTRE ASYMETRIQUE CREE

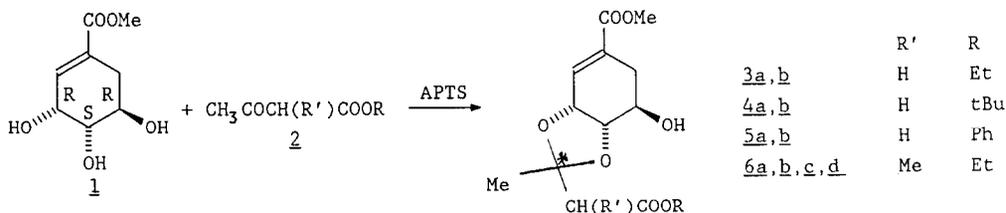
E. DELFOURNE, L. GORRICHON, C. ZEDDE

Laboratoire de synthèse et physicochimie organique associé au CNRS
 Université Paul Sabatier - 118 route de Narbonne - 31400 TOULOUSE (FRANCE)

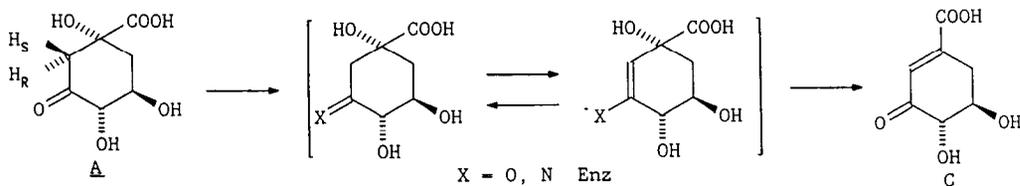
Summary : Chiral dioxolans have been synthesized from (-)-methyl shikimate and β -ketoesters in order to mimic the enolization process postulated in the enzyme dehydroquinase hydrolyase mechanism. We expect the (R) isomers to be better recognized by the enzyme. The configuration of the newly created asymmetric center in the dioxolan has been determined by 2D ^1H and ^{13}C NMR.

De nouvelles réactions sont récemment apparues, mettant à profit la réactivité de dioxolannes : synthèse de polymères polycétoniques sous l'action de radicaux 1 , réarrangement en tétrahydrofurannes par action d'acides de Lewis 2 , protection et fonctionnalisation sélectives en synthèse totale 3 . Mais le domaine qui suscite la plus grande attention est celui de la synthèse énantiosélective à partir d'acétals chiraux 4,5 ; par exemple le couplage avec des réactifs organométalliques ou des énolates permet d'obtenir de nouveaux synthons optiquement actifs, en particulier des cétones ou des alcools chiraux $^6-8$.

C'est un objectif un peu différent qui nous a conduits à la synthèse de dioxolannes 3 à 6 dérivant de β -cétoesters et de l'ester de l'acide (-) shikimique 1 .

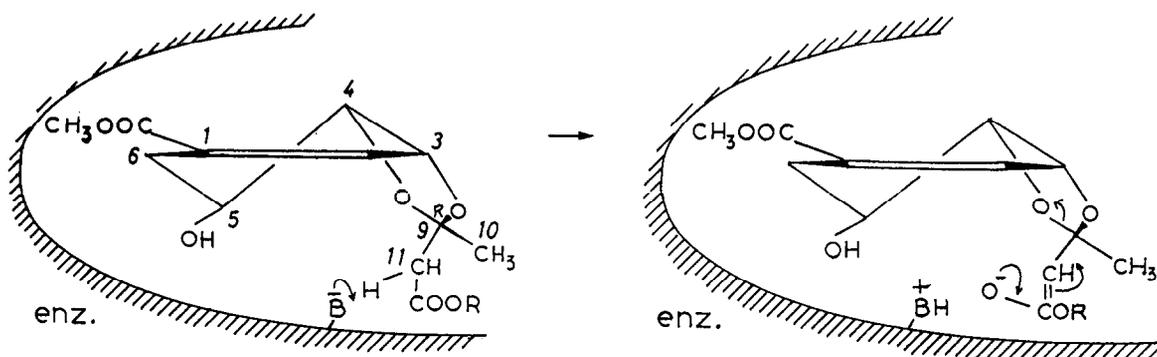


L'acide (-) shikimique est un intermédiaire important d'une voie de biosynthèse conduisant aux acides aminés aromatiques 9 , dont l'une des enzymes, la déshydroquinase hydrolyase, catalyse la réaction de déshydratation de l'acide déshydroquinique A en acide déshydroshikimique C selon un mécanisme de β -élimination faisant intervenir dans une première étape l'arrachement spécifique de l'hydrogène pro(R) $^{10-11}$.



Nous avons pensé que les dioxolannes 3 à 6 pouvaient d'une part permettre une fonctionnalisation sélective des hydroxyles en C-3 et C-4 de l'acide shikimique ¹² et d'autre part constituer des modèles acceptables par l'enzyme DHQase.

Pour faciliter la reconnaissance par l'enzyme ¹³, nous avons conservé une structure proche de celle du substrat Q. Pour permettre au mécanisme enzymatique d'intervenir sur le modèle, nous avons essayé de reconstituer l'enchaînement $O-C-CH_2-\overset{\overset{|}{O}}{C}-O$ en introduisant un motif énolisable dans le dioxolanne formé. L'arrachement d'un proton méthylénique pourrait avoir lieu si cette chaîne peut convenablement s'orienter vis-à-vis de la base B qui réalise cette réaction dans la poche enzymatique.



Dans cette hypothèse, les isomères de configuration absolue 9-R présentent la configuration la plus favorable, le cycle dioxolanne ramenant l'un des hydrogènes de la chaîne à proximité de la place occupée par H_R dans le substrat.

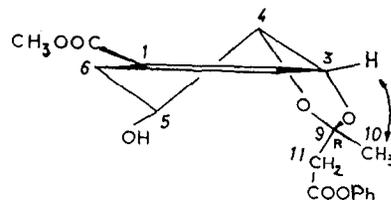
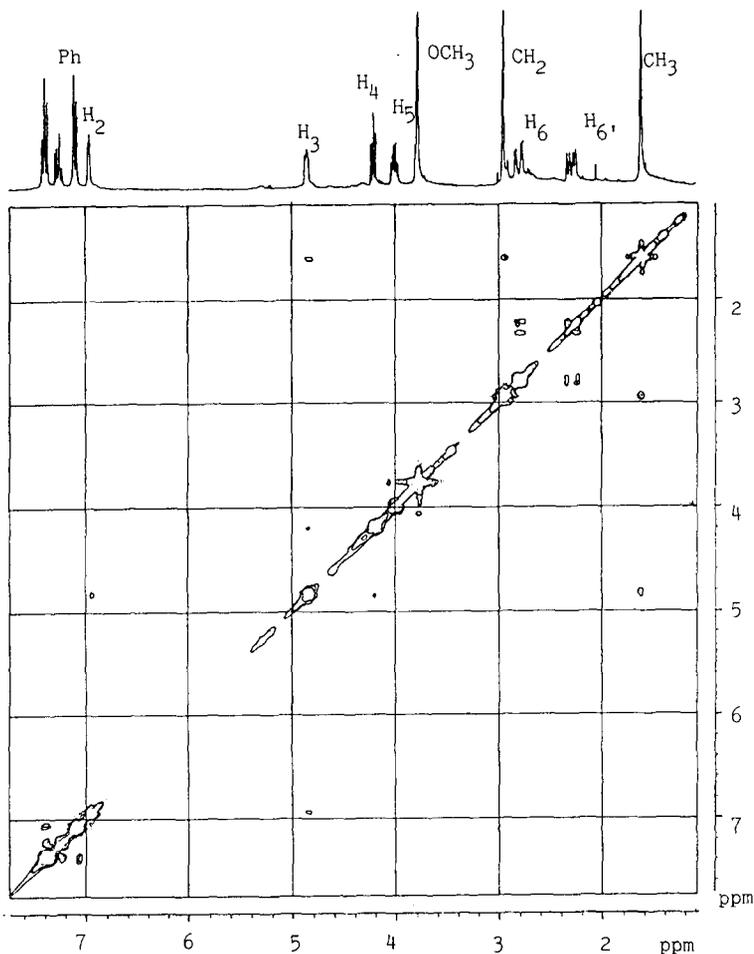
Résultats

. La synthèse des dioxolannes 3 à 6 a été réalisée en milieu hétérogène à partir du shikimate de méthyle et des β cétoesters 2. Chaque diastéréoisomère est obtenu par séparation chromatographique liquide haute pression. On les notera a et b (ou a, b, c et d) dans l'ordre croissant d'éluion.

. La détermination de la configuration absolue du centre d'asymétrie créée en C-9 constitue un élément nécessaire au développement de ce travail.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'examiner ces dioxolannes en RMN ¹H 2D et RMN ¹³C ; en effet compte-tenu de la géométrie de ces molécules la mise en évidence d'interactions entre les protons H-3, H-4, d'une part et les hydrogènes en α du centre d'asymétrie C-9 pourrait permettre l'attribution de la configuration de ce carbone.

Des expériences NOESY 90 ¹⁴ ont été réalisées sur les composés 3a, b ; 4a, b ; 5a, b. Il apparaît plusieurs pics de corrélation : - entre les hydrogènes en C-10 et C-11 d'une part ; ces deux groupes se trouvent de part et d'autre du plan moyen du cycle dioxolanne ; - entre les hydrogènes en C-11 ¹⁷ et H-3 dans les isomères a ; - entre les hydrogènes en C-10 et H-3 dans les isomères b



Spectre RMN NOESY-AUR (Bruker) du composé **5b** dans CDCl_3 la séquence utilisée est la suivante : $90^\circ \phi_1 - \tau_1 - 90^\circ \phi_2 - \tau - 90^\circ$ -acquise. Le temps de mixage τ est de 1s. La matrice finale totalise 1024×1024 points complexes. Dans ce type de séquence les pics de corrélation entre protons vicinaux ne sont pas observables (H-3, H-4 ou H-2, H-3 par exemple)

Ces observations conduisent à attribuer la configuration (S) au carbone C-9 dans les isomères **a** et (R) dans les isomères **b**.

L'interaction attendue entre les mêmes groupes de protons et H-4 est plus difficile à observer ; elle a été mise en évidence pour les isomères **3a**, **3b** ou en prolongeant les durées d'acquisition (**4a**).

Ces résultats sont en faveur d'une conformation croisée du cycle dioxolanne avec une distance interatomique entre CH_2 (a) ou CH_3 (b) et H-3 inférieure à CH_2 (ou CH_3) - H-4.

La RMN ^{13}C a récemment été mise à profit pour la détermination de la pureté énantiomérique de cétones chirales à partir de dioxolannes chiraux ¹⁵. L'examen des composés **2** à **6** en RMN ^{13}C fait également apparaître des différences significatives entre diastéréoisomères (tableau 1).

	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a	6b	6c	6d
C ₁₀	26,6	24,7	26,5	24,6	26,8	24,9	23,2	23,0	21,3	21,6
C ₁₁	44,5	46,4	46,0	47,8	44,6	46,5	48,0	47,9	49,8	49,2
C ₉	S	R	S	R	S	R	S		R	

Tableau 1 : déplacements chimiques en RMN ^{13}C en ppm dans CDCl_3/TMS

Il intervient pour les isomères 3a, 4a, 5a [C-9(S)] un blindage du C-11(CH₂) et un déblindage du C-10(Me) et inversement dans les isomères b [C-9(R)]. Tous les isomères de configuration C-9(R) présentent donc une valeur de δ_{Me} inférieure d'environ 1,9 ppm à celle observée dans l'autre diastéréoisomère ; le même résultat est obtenu au niveau des valeurs δ_{CH_2} (C-11) pour les isomères de configuration (S). Cette règle empirique, également observée pour d'autres exemples, permet à partir des valeurs du tableau 1 de proposer une attribution de configuration pour le carbone C-9 des quatre isomères 6a, b, c, d. Dans les isomères 6a, 6b le signal du méthyle est plus déblindé que dans 6c, 6d ; l'inverse est observé pour le carbone méthylénique en C-11. On retrouve des écarts légèrement plus faibles que pour les diastéréoisomères a et b dans 3, 4 et 5. Les isomères 6c et 6d auraient la configuration (R) en C-9 et se différencieraient par la configuration R ou S du carbone C-11. Ce résultat a été ensuite confirmé par RMN ¹H 2D.

Finalement il apparaît que les RMN ¹H 2D et ¹³C constituent des outils adaptés à la détermination de la configuration du centre d'asymétrie créé en C-9; ces résultats étendent le champ d'application de ces techniques à un autre type de dioxolanes chiraux ¹⁵, ¹⁶. Ils pourraient peut-être permettre de déterminer l'excès énantiomérique de composés cétoniques optiquement actifs.

Remerciements: Nous remercions pour l'enregistrement des spectres M. BON, Ph. SERVIN et A. DALL'AVA du service commun de RMN de l'Université Paul Sabatier à TOULOUSE.

Références :

- 1 - Y. Hiraguri, T. Endo, J. Am. Chem. Soc., 109, 3779 (1987)
- 2 - M.H. Hopkins, L.E. Overman J. Am. Chem. Soc., 109, 4748 (1987)
- 3 - G. Stork, S.D. Rychnovsky, J. Am. Chem. Soc., 109, 1565 (1987)
- 4 - J.M. Takacs, L.G. Anderson, P.W. Newkome, J. Am. Chem. Soc., 109, 2542 (1987)
- 5 - P. Mangeney, A. Alexakis, J.F. Normant, Tetrahedron Lett., 28, 2363 (1987)
- 6 - A. Ghribi, A. Alexakis, J.F. Normant, Tetrahedron Lett., 25, 3079 (1984)
- 7 - J.D. Elliot, J. Steele, W.S. Johnson, Tetrahedron Lett., 26, 2535 (1985)
- 8 - W.F. Barley, A.D. Rivera, J. Org. Chem., 52, 1559 (1987)
- 9 - B. Ganem, Tetrahedron 34, 3353 (1978)
- 10 - I.A. Rose dans "The enzymes" vol. II, 3rd ed. P.D. Boyer, Ed. Academic Press New York N.Y. 309 (1970)
- 11 - J.R. Butler, W.L. Alworth, M.J. Nugent, J. Am. Chem. Soc., 96, 1617 (1974)
- 12 - H. Kotsuki, Y. Ushio, N. Yoshimura, M. Ochi, J. Org. Chem., 52n 2594 (1987)
- 13 - C.R. Noé, M. Knollmuller, G. Gösth, B. Oberhauser, H. Völlenkne, Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 442 (1987)
- 14 - W.P. Aue, E. Bartholdi, R.R. Ernst, J. Chem. Phys., 64, 2229 (1976)
- 15 - G.L. Lemiere, R.A. Dommissie, J.A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, H. Hiemstra, H. Wynberg, J.B. Jones and E.J. Toone, J. Am. Chem. Soc., 109, 1363 (1987)
- 16 - A.I. Meyers, S.K. White, L.M. Fuentes, Tetrahedron Lett., 24, 3551 (1983)
- 17 - Les protons diastéréotopiques en C-11 devraient constituer un système AB qui est observé dans les isomères b alors que dans les isomères a ces protons ne sont pas différenciés

(Received in France 9 June 1988)