

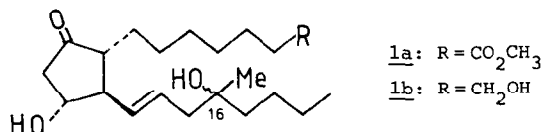
SYNTHÈSE EFFICACE DES MÉTHYL-2 HEXANEDIOLS-1,2 OPTIQUEMENT ACTIFS

Humberto CERVANTES-CUEVAS¹ et Pedro JOSEPH-NATHAN*

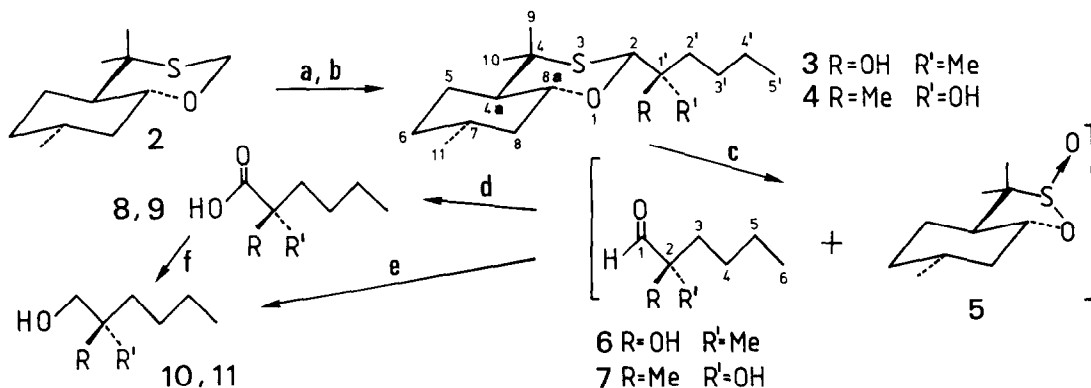
Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios
 Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, P.O. Box 14-740,
 Mexico City, 07000 México.

Abstract. Optically pure 2-methyl-1,2-hexanediols were easily obtained from 2-hexanone using an 1,3-trans-oxathiane as the chiral chromatographic auxiliar.

Le méthyl-2-hexanediol-1,2 est un intermédiaire racémique² très important dans la préparation de la chaîne ω de quelques prostaglandines modifiées telles que le Misoprostol[®] 1a³ disponible dans le commerce et le Rioprostil[®] 1b⁴ lesquels possèdent une puissante activité antisécrétoire gastrique²; il est bien connu que l'activité est très remarquable dans l'isomère 16(S)⁵. Les glycols optiquement actifs ont été préparés classiquement par une ennuyeuse et peu efficace résolution du racémate des acides hydroxy-2 méthyl-2 hexanoïques⁶ suivie de la réduction ou bien, récemment⁷ par des séries sophistiquées de six réactions très laborieuses.



En cherchant une autre méthode aussi courte qu'efficace pour la préparation de ces glycols chiraux, nous avons choisi l'auxiliaire chiral trans-oxathiane 2⁸. Le carbanion dérivé de 2 réagit avec l'hexanone-2 pour fournir un mélange de diastéréoisomères 3 et 4 en 95% de rendement. La séparation de ceux-ci en colonne permet l'obtention des diastéréoisomères en état pur, dont 3 étant le moins polaire en 56% [huile, $[\alpha]_{365} = -29^\circ$ (c=1.64, CHCl₃)] et 4, en 43% [huile, $[\alpha]_{365} = -22^\circ$ (c=1.91, CHCl₃)]. Le traitement de 3 avec la NCS et le AgNO₃ donne un mélange de l'aldéhyde 6 accompagné de 5¹⁰, lesquels montrent une seule tache par ccm.



a) 1) nBuLi/THF, 2) nBuCOMe, -78°C; b) Chromatographie éclair, C₆H₁₄/AcOEt:9/1; c) NCS, AgNO₃, CH₃CN/H₂O:80/20, -8°C; d) NaClO₂, tBuOH, Me₂C=CHMe, NaH₂PO₄; e) NaBH₄/H₂O; f) LiAlH₄/éther.

L'oxydation de 6 suivie d'extraction permet d'obtenir l'acide (-) (R) 8 en 66% [F=69-70°C, $[\alpha]_{365} = -23^\circ$ (c=2.26, H₂O)], données publiées^{6,7}. Egalement, 4 fournit l'acide (+) (S) 9 en 73% [F=70-71°C, $[\alpha]_{365} = +23^\circ$ (c=2.25, H₂O)], données publiées^{6,7}.

Le traitement¹⁰ de 6 brut avec NaBH₄ an excès produit le diol(R) 10 en 62% [huile, $[\alpha]_{365} = +13^\circ$ (c=2.40, CHCl₃)], données publiées⁷: $[\alpha]_{365} = +13^\circ$ (c=2.58, CHCl₃). Egalement, l'aldéhyde 7 brut, conduit au diol(S) 11 en 65% [huile, $[\alpha]_{365} = -12^\circ$ (c=2.41, CHCl₃)]. Finalement, les acides (-) (R) 8 et (+) (S) 9 son séparément soumis à une réduction avec LiAlH₄ pour donner à nouveau les diols (+) (R) 10 et (-) (S) 11 respectivement. Dans le tableau, on trouve les données de RMN déduits des corrélations à deux dimensions ¹H-¹H et ¹³C-¹H.

Tableau I. Données spectroscopiques des produits.

	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H CDCl ₃ , 300 MHz, ppm/TMS	¹³ C CDCl ₃ , 75 MHz, ppm/TMS
<u>2</u>	Voir Réf. 8	0.88(dddd, H5 β , J=9, 10, 12, 2); 0.92(d, H11, J=7); 0.93(tdd, H6 α , J=10, 11, 2); 1.08(td, H8 α , J=12, 10); 1.26(s, H10); 1.43(s, H9); 1.45(m, H7); 1.55(ddd, H4 α , J=12, 10, 3); 1.70(dtd, H6 β , J=12, 3, 2); 1.83(dt, H5 α , J=10, 3); 1.91(dtd, H8 β , J=12, 4, 2); 3.35(td, H8 α , J=11, 4); 4.68(d, H2 β , J=12); 5.05(d, H2 α , J=12).	21.8(C9); 22.1(C11); 24.5(C5); 29.5(C10); 31.4(C7); 34.7(C6); 41.7(C8); 41.8(C4); 51.5(C4a); 67.2(C2); 76.6(C8a).
<u>3</u>	ν_{OH} 3272, 3581	0.91(t, H5', J=7); 0.93(d, H11, J=7); 0.80-1.05(m, H5 β , H6 α); 1.13(td, H8 α , J=12, 11); 1.20(s, H10); 1.27(s, H6'); 1.41(s, H9); 1.24-1.58(m, 2H2', 2H3', 2H4', H7); 1.71(m, H6 β); 1.84(m, H5 α); 1.95(m, H8 β); 2.53(s, HO); 3.41(td, H8 α , J=10, 4); 4.79(s, H2).	14.1(C5'); 22.1(C11); 22.7(C9); 22.9(C6'); 23.2(C4'); 24.3(C5); 25.3(C3'); 29.7(C10); 31.4(C7); 34.7(C6); 38.3(C2'); 41.6(C8); 42.9(C4); 50.8(C4a); 74.0(C1'); 77.5(C8a); 85.0(C2)
<u>4</u>	ν_{OH} 3467, 3578	0.91(t, H5', J=7); 0.93(d, H11, J=7); 0.8-1.0(m, H5 β , H6 α); 1.12(td, H8 α , J=12, 10); 1.20(s, H10); 1.28(s, H6'); 1.26-1.38(m, H2', H3', 2H4'); 1.38-1.52(m, H2'; H3', H7); 1.41(s, H9); 1.57(m, H4 α); 1.71(m, H6 β); 1.84(m, H5 α); 1.95(m, H8 β); 2.38(s, HO); 3.40(td, H8 α , J=10, 4); 4.78(s, H2).	14.2(C5'); 22.1(C11); 22.7(C9); 23.2(C6'); 23.3(C4'); 24.4(C5); 25.6(C3'); 29.8(C10); 31.4(C7); 34.7(C6); 37.2(C2'); 41.7(C8); 42.9(C4); 50.8(C4a); 74.0(C1'); 77.6(C8a); 86.3(C2).
<u>8</u> et <u>9</u>	ν_{OH} 3456 C=O 1736	0.91(t, H6, J=7); 1.13-1.26(m, H4); 1.33(sext, 2H5, J=7); 1.47(s, H7); 1.40-1.52(m, H4); 1.69(ddd, H3, J=11, 13, 5); 1.81(ddd, H3', J=11, 13, 5); 7.50(s, OH, CO ₂ H).	13.8(C6); 22.7(C5); 25.7(C4); 25.8(C7); 39.7(C3); 74.8(C2); 181.9(C1).
<u>10</u> et <u>11</u>	ν_{OH} 3375	0.91(t, H6, J=7); 1.15(s, H7); 1.28-1.36(m, H3, H4, 2H5); 1.45-1.50(m, H3, H4); 3.1(s, 2OH); 3.38(d, H1, J=11); 3.46(d, H1', J=11).	14.1(C6); 23.2(C7); 23.3(C5); 26.0(C4); 38.5(C3); 69.8(C1); 73.0(C2).

RÉFÉRENCES ET NOTE:

- Boursier CoSNET, avec adresse permanente à l'UAM-Azcapotzalco, Mexique.
- P.W. Collins, *J. Med. Chem.*, 29, 437 (1986); J.R. Behling, K.A. Babiak, J.S. Ng, A.L. Campbell, R. Moretti, M. Koerner et B.H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2641 (1988).
- P.W. Collins, E.Z. Dajani, D.R. Driskill, M.S. Bruhn, C.J. Jung et R.J. Pappo, *J. Med. Chem.*, 20, 1152 (1977).
- H.C. Kluender, W.D. Woesner et W.G. Biddlecom, brevet américain No. 4,132,738 du 2.1.79.
- E.Z. Dajani, D.R. Driskill, R.G. Bianchi, E.L. Phillips, E.M. Woods, D.G. Colton, P.W. Collins et R. Pappo, *Drug Dev. Res.*, 3, 339 (1983).
- R. Pappo, P.W. Collins, M.S. Bruhn, A.F. Gasielki, C.T. Jung, H.W. Sauce et J.A. Schulz dans "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids", S.M. Roberts et F. Scheinmann, Eds. Pergamon Press, N.Y. p. 17 (1978).
- P.F. Corey, *Tetrahedron Letters*, 28, 2801 (1987).
- E.L. Eliel, J.E. Lynch, F. Kume et S.V. Frye, *Org. Synth.*, 65, 215 (1987).
- E.L. Eliel, et S. Morris-Natschke, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2937 (1984).
- K.Y. Ko, W.J. Frazee et E.L. Eliel, *Tetrahedron*, 40, 1333 (1984).

(Received in France 7 July 1988)