

PRÉPARATION DE NOUVEAUX SYNTHONS CHIRAUX: LES β, γ -ÉPOXYESTERS;
 APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE β -HYDROXYESTERS ÉNANTIOMÉRIQUEMENT PURS

Marc Larchevêque et Serge Henrot

ER 12 du CNRS, Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure
 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05, France.

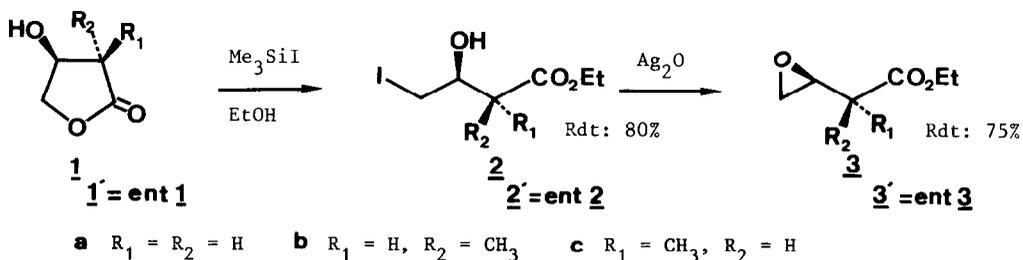
Abstract : The preparation of optically pure β, γ -epoxyesters **3** has been achieved through the opening of β -hydroxybutanolides with trimethylsilyliodide followed by cyclisation with silver oxide. They react with organocuprates to afford β -hydroxyesters of high enantiomeric purity.

Les époxydes optiquement actifs, fonctionnalisés ou non, sont, du fait de leur réactivité, des intermédiaires de synthèse particulièrement importants(1). Si l'on excepte l'époxydation asymétrique des alcools allyliques qui est un outil extrêmement puissant, mais qui ne permet pas toujours d'accéder à des substrats énantiomériquement purs(2), les époxydes chiraux sont en général préparés par modification de substances naturelles issues du "pool chiral"(3).

Au cours de nos travaux, nous avons eu besoin de préparer des β -hydroxyesters α -substitués énantiomériquement purs. Nous avons pensé que la réaction d'un organométallique sur des époxydes du type **3** fournirait peut-être une méthode plus simple et plus sûre pour accéder à ces composés que l'utilisation des réactions d'aldolisation ou de réduction microbologique des β -cétosters. La publication récente de l'ouverture d'un β, γ -époxyester racémique par des organomagnésiens en présence de cuivre nous conduit à présenter nos premiers résultats(4).

Les époxydes en position 3,4 sont difficiles à synthétiser car ce sont des composés très sensibles aux milieux basiques dans lesquels ils s'isomérisent rapidement en esters α, β -insaturés γ -hydroxylés. Ils peuvent néanmoins être préparés par époxydation asymétrique d'alcools homoallyliques suivie d'oxydation, mais les excès énantiomériques enregistrés sont faibles(5). Nous avons montré antérieurement que les lactones **1a** et **1'a** peuvent être obtenues à partir de l'acide malique Sou R en trois étapes avec un rendement global de 83%(6). Nous avons réussi à les faire réagir chémosélectivement avec l'iodure de triméthylsilyle et à isoler après ouverture du cycle lactonique les esters β -hydroxylés γ -iodés **2a** et **2'a** avec de bons rendements(7). Il faut noter que la réaction s'effectue à température ambiante sans qu'il soit nécessaire de protéger l'hydroxyle secondaire.

Ces esters iodés peuvent être utilisés en tant que tels. Par exemple, il est possible



de substituer l'iode par un azoture et d'accéder ainsi très rapidement au (R)-azido-4 hydroxy-3 butanoate d'éthyle, un intermédiaire de synthèse du GABOB qui est un antiépileptique et un puissant hypotenseur(8). Mais ils peuvent également être cyclisés en époxydes 3a et 3'a. Pour éviter toute isomérisation, il faut opérer dans des conditions très douces, et, après un certain nombre d'essais, c'est l'oxyde d'argent dans le monoglyme à 80°C qui nous a donné les meilleurs résultats(9). On accède de la même façon aux époxydes 3b et 3c(10).

Les époxydes ainsi obtenus peuvent réagir avec divers nucléophiles. L'action des homocuprates permet en particulier de préparer les β -hydroxyesters 4 avec de bons rendements (Tableau I). Leur pureté énantiomérique a été vérifiée par HPLC après réaction avec le réactif de Mosher(11). Elle est dans tous les cas supérieure à 99%.



Tableau I : Synthèse des β -hydroxyesters 4

Ester	M	R ₃	<u>4</u> Rdt%	$[\alpha]_D^{25}$	c, MeOH
<u>3a</u>	Mg	C ₂ H ₅	73	-6,0°	3,1
<u>3a</u>	Li		81	-7,1°	3,3
<u>3'a</u>	Li	nC ₄ H ₉	80	2,5°	1,9
<u>3b</u>	Mg	CH ₃	82	15,3°	2,8
<u>3'b</u>	Li		92	-28,8°	3,3

Nous n'avons pas pour l'instant réussi à préparer les époxydes anti 3c ou 3'c par voie chimique. Il est néanmoins possible d'obtenir les β -hydroxyesters anti 4c par alkylation stéréosélective des hydroxyesters 4a(12). On peut donc accéder à partir des deux antipodes d'un même précurseur, la lactone 1a, à des β -hydroxyesters syn ou anti énantiomériquement purs.

REFERENCES ET NOTES

1. A.S.Rao, S.K.Paknikar et J.G.Kirtane, *Tetrahedron*, 1983, 39, 2323.
2. A.Pfenninger, *Synthesis*, 1986, 89.
3. L.R.Hillis et R.C.Ronald, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3348; S.Takano, E.Goto, M.Hirama et K.Ogasawara, *Heterocycles*, 1981, 16, 381; B. Koppenhoefer, R.Weber et V.Schürig, *Synthesis*, 1982, 316; S.Saito, Y.Nagao, M.Miyazaki, M.Inaba et T.Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 5249; M.Larchevêque et Y.Petit, sous presse.
4. R.Tanikaga, K.Hosoya et A.Kaji, *Chem. Comm.*, 1986, 836.
5. B.E.Rossiter et K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3707.
6. S.Henrot, M.Larchevêque et Y.Petit, *Synt. Comm.*, 1986, 16, 183.
7. Pour la réaction des lactones simples avec l'iodure de triméthylsilyle, cf.: G.A.Olah et S.C.Narang, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2225; M.Kolb et J. Barth, *Synt. Comm.*, 1981, 11, 763.
8. M.E.Jung et T.J.Shaw, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 6304; B.Rajashekar et E.T.Kaiser, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5480.
9. La cyclisation est également possible par action de KF sur les éthers de triméthylsilyle obtenus quantitativement à partir des iodhydrines 2. L'emploi du carbonate de potassium dans le méthanol conduit par contre en quelques minutes à une isomérisation totale.
10. Les lactones 1b et 1'b ont été préparées par alkylation à -100°C de 1a et 1'a (H.Shieh et G.D.Prestwich, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4321). Elles présentent une pureté diastéréoisomérique de 96% et sont aisément purifiables par chromatographie liquide. Par ailleurs, la lactone cis 1'c peut être obtenue par réduction microbiologique suivie de cyclisation de C₆H₅-CH₂-O-CH₂-CO-CH(CH₃)-COEt: pureté énantiomérique et diastéréoisomérique supérieure à 95% (R.Azerad, D.Buisson, M.Larchevêque et S.Henrot, *Esoc IV*, Aix en Provence, France, Sept. 1985). Par contre la protonation cinétique de l'énolate dérivé de la lactone 1b n'a pas permis jusqu'ici d'accéder à la lactone 1c avec un rendement satisfaisant.
11. J.A.Dale, D.L.Dull et H.S.Mosher, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2543.
12. G.Frater, U.Müller et W.Günther, *Tetrahedron*, 1984, 40, 1269.

(Received in France 25 February 1987)