

SYNTHÈSE ENANTIOSPECIFIQUE DU
5-HEXADÉCANOLIDE, PHEROMONE DE "VESPA ORIENTALIS"

Marc LARCHEVEQUE* et Julien LALANDE

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

(Received in France 10 October 1983)

Abstract : A synthetic scheme was elaborated to prepare (R)(+) δ -n-hexadecanolactone 10 in 8 steps from (L)-glutamic acid.

De nombreux composés biologiquement actifs comportent un cycle lactonique. Les δ -lactones en particulier ont été mises en évidence dans plusieurs phéromones d'insectes, par exemple chez l'abeille *Xylocopa hirtissima* (1), le frelon *Vespa orientalis* (2) et plus récemment chez un moustique vecteur de l'éléphantiasis *Culex pipiens fatigans* (3). On trouve également cette fonction dans les produits de défense sécrétés par certains insectes (4) ainsi que dans des antibiotiques produits par des algues marines (5).

Tous ces composés sont chiraux et leur obtention sous forme optiquement active n'est pas toujours aisée. Plusieurs voies d'accès ont été étudiées, mais elles ne sont pas pleinement satisfaisantes : ni les méthodes de résolution proposées par Coke (6) puis par Pirkle (7), ni la synthèse asymétrique à partir de sulfoxydes chiraux préconisée par Solladié (8) n'ont permis d'obtenir des produits de haute pureté optique.

Celle-ci est pourtant nécessaire dans le cas des phéromones si l'on veut étudier avec précision l'impact biologique de ces substrats sur les insectes. On sait en effet que ceux-ci répondent fréquemment de façon préférentielle sinon exclusive à un seul énantiomère. Par ailleurs, la synthèse du composé optiquement pur est bien souvent le seul moyen dont on dispose pour déterminer la configura-

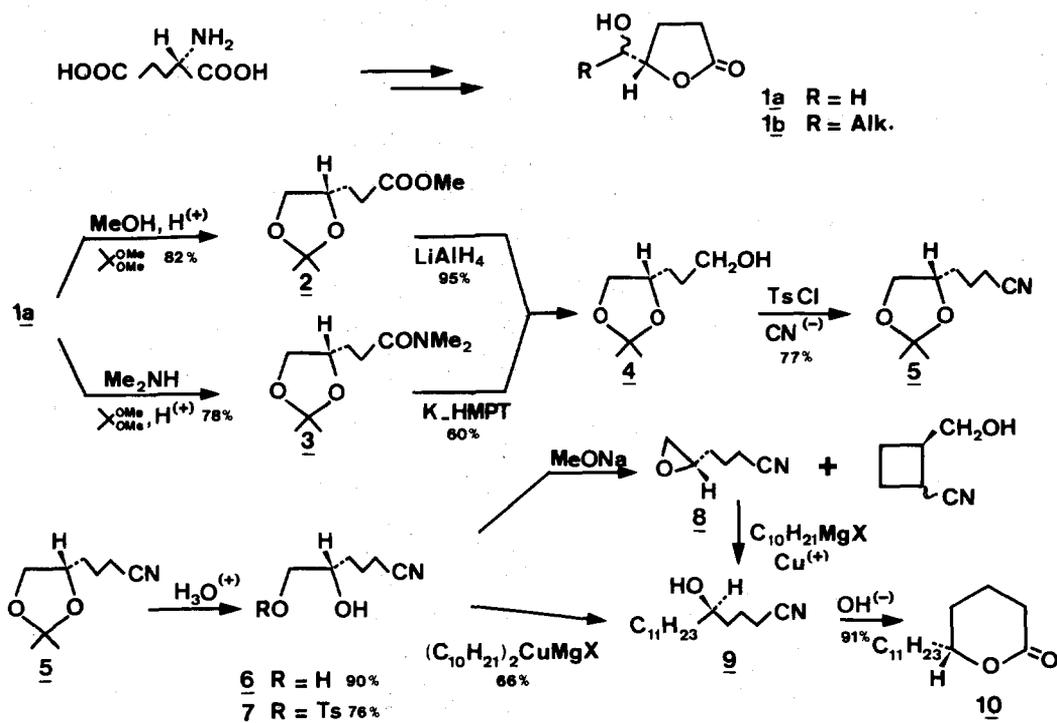
tion absolue de la substance naturelle émise par l'insecte.

C'est ainsi que la configuration absolue du 5-hexadécanolide, phéromone isolée des mandibules du frelon *Vespa orientalis* et qui jouerait le rôle de substance royale n'est pas connue (1).

Dans le cadre de l'utilisation des acides aminés comme synthons optiquement actifs (9), nous avons tenté de développer une méthode générale d'accès à ces δ -lactones. La parution récente d'une synthèse du 5-hexadécanolide effectuée à partir d'un synthon chiral obtenu par réduction enzymatique (10) nous incite à présenter nos premiers résultats.

Nous avons utilisé comme substrat de départ l'acide glutamique qui présente l'avantage d'être peu coûteux et disponible sous les formes R et S.

Son emploi permet d'accéder très rapidement à l'hydroxylactone 1a par désamination nitreuse suivie d'une réduction par le complexe borane-diméthylsulfure (11). On peut également à partir de ce même substrat préparer les lactones substituées 1b (12). Ces lactones-alcools conduisent en une seule étape par réaction avec le diméthoxypropane en présence de méthanol, à l'ester 2 avec un rendement supérieur à 80%. Celui-ci est réduit quasi quantitativement en alcool 4 par l'hydrure de lithium aluminium. Cet alcool peut également



être préparé à partir de l'amide **3**. Celui-ci est aisément obtenu par ouverture de la lactone **1a** en présence de diméthylamine suivie d'un blocage du diol intermédiaire sous forme d'acétone (rendement global : 78%). Le passage à l'alcool **4** est cependant dans ce cas un peu plus délicat : il peut être effectué par réduction (potassium-HMPT) avec un rendement de l'ordre de 60% (13). L'alcool **4** est ensuite transformé en nitrile **5** par substitution du tosylate intermédiaire par un cyanure. Pour effectuer le greffage de la chaîne carbonée, on pouvait envisager plusieurs voies : soit passer par l'époxyde **8** préparé par cyclisation en milieu basique du monotosylate **7**, soit effectuer la réaction de couplage direct d'un magnésien avec **7** en présence d'une quantité catalytique de cuivre telle quelle a été décrite par J-F. Normant (14).

Les deux méthodes ont été testées. La préparation du monotosylate **7** s'effectue avec un bon rendement en utilisant les méthodes connues. Par contre tous les essais effectués pour préparer l'époxy-nitrile **8** ont conduit à des mélanges d'époxyde et de composé cyclobutanique ; celui-ci provient vraisemblable-

ment de la formation ultérieure de l'anion en α du nitrile (cette réaction est connue pour conduire aux cyclobutanes plutôt qu'aux cyclopentanes) (15).

Cette voie a donc été abandonnée pour revenir au couplage direct. Les premiers essais ont été effectués avec une quantité catalytique de cuivre ; ils ont également conduit à des quantités notables de composés cyclobutaniques. L'organo-magnésien en excès dans ce cas se conduit vraisemblablement comme une base. Il a été nécessaire d'utiliser le complexe bromure cuivreux-sulfure de méthyle en quantité stoechiométrique pour obtenir des résultats satisfaisants. En opérant dans un mélange éther-THF, il est alors possible d'isoler directement le nitrile **9** avec un rendement de 66%. La cyclisation en lactone **10** est ensuite réalisée en suivant la méthode décrite antérieurement par Pirkle : saponification par la soude suivie d'un reflux en présence d'acide p-toluène sulfonique (7).

Le pouvoir rotatoire observé est en bon accord avec celui décrit tout récemment par Servi (10). La pureté énantiomérique a été vérifiée au stade du nitrile **9** par la méthode

de Mosher (16). L'analyse du mélange d'esters obtenu par réaction avec l'acide α -méthoxy α -trifluorométhyl phényl acétique a été effectuée par HPLC, et n'a permis de déceler qu'un seul diastéréoisomère.

Nous poursuivons l'étude des possibilités offertes par les acides aminés en tant que synthons optiquement actifs et tentons actuellement de généraliser ce type d'approche en l'appliquant à la synthèse d'autres lactones chirales.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les produits ont été purifiés par chromatographie rapide (Kieselgel 60 Merck : 0.040-0.063 mm) et leur pureté vérifiée par chromatographie gazeuse (colonne de 3m chargée en SE 30 : 10%) ou liquide (appareil Dupont 850 : colonne de 25 cm remplie de ZorbaxSil 6). Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP80 ou sur un Caméca TSN 250.

Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Nermag R10-10 équipé d'un couplage CPV (colonne de 40m chargée en CP Sil 5), et les spectres IR sur un spectrophotomètre Perkin 599 ; les pouvoirs rotatoires sont mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer modèle 141.

(S)-(+)-4-hydroxyméthyl 4-butanolide 1a

A une suspension de 14,7g (0,1 mole) d'acide L-glutamique dans 150 ml d'eau, on ajoute simultanément en 2 heures 8,4g (0,122 mole) de nitrite de sodium (dilué dans 120 ml d'eau) et 120 ml d'acide sulfurique 1N. La solution claire est agitée toute une nuit et évaporée sous vide ($T < 50^{\circ}\text{C}$). Le sirop obtenu est repris à l'acétate d'éthyle chaud et conduit après filtration à une solution qui est séchée sur sulfate de magnésium. On obtient après élimination du solvant 10 g d'un résidu qui cristallise : le solide est dissous dans 75 ml de THF anhydre. On additionne alors sous azote 47,5 ml (95 mmoles) de complexe boranediméthylsulfure 2M dans le THF. Après avoir agité pendant une heure, la réaction est arrêtée par addition lente de 60 ml de méthanol anhydre. On chasse la plus grande partie du méthanol par distillation et on recommence une fois l'opération.

Après distillation, on obtient 7,1 g (61 %) de produit 1a.
Eb : 122-130°C/0,6 mm.

IR cm^{-1} : 3400 (OH) 1765 (C=O)

RMN(CDC₁) δ ppm : 2,0-2,8(m,4H,CH₂-CH₂) ; 3,5- 4,1(m,3H,OH et CH₂O) ; 4,6(m,1H,CH-O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +31,5° (c=2,66 EtOH).

(S)-(-)-4,5-dihydroxypentanoate de méthyle acétonide 2

On agite pendant 24 heures une solution de 3,48 g (0,03 mole) de la dans 10 ml de méthanol et 40 ml de 2,2-diméthoxy propane en présence de 500 mg d'amberlyst 15 (Aldrich). Après filtration et élimination des solvants, on distille. On isole 4,6 g de composé 2 (Rdt 82 %).

Eb : 57°/0,5 mm.

IR cm^{-1} : 1730 (C=O)

RMN (CDC₁) : δ ppm : 1,32 et 1,42(s,3H,CH₃) ; 1,9(m,2H,CH₂) ; 2,5(m,2H,CH₂COOCH₃) ; 3,6(m,1H,CH-O) ; 3,68(s,3H,OCH₃) ; 4,1(m,2H,CH₂-O)

Masse (C₈H₁₆O₄, 188,2) ; m/z (intensité relative %) : 173(88), 157(15), 131(38), 113(30), 99(100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3,3° (c=2,25 CH₂Cl₂).

Anal. C₈H₁₆O₄ (188,2)

Calc. : C 57,43 ; H 8,57

Tr. : C 57,62 ; H 8,71

(S)-(-) 4,5 dihydroxy N,N-diméthyl pentanamide acétonide 3

On additionne à 1,16 g (0,01 mole) d'acool 1a, 7 ml de diméthylamine anhydre et 30 ml de méthanol. Après 3 jours à température ambiante, on chasse les solvants. On traite le produit brut par 15 ml de 2,2-diméthoxy propane et 80 mg d'acide p-toluène sulfonique. Après 3 heures, le mélange devient homogène. On hydrolyse avec une solution saturée de NaHCO₃ et on extrait à l'éther. On lave ensuite avec une solution saturée de NaCl.

Le produit est purifié par chromatographie rapide (CH₂Cl₂-EtOH : 85-15). On isole 1,57 g (Rdt : 78 %) d'une huile pure en CPV et en TLC (SiO₂ sur verre : CH₂Cl₂-EtOH : 90-10) Rf : 0,44.

IR cm^{-1} : 1620 (C=O).

RMN (CDC₁) δ ppm : 1,35 et 1,42(s,3H,CH₃) ; 1,9(m,2H,CH₂) ; 2,5(m,2H,CH₂CO) ; 3,02 et 3,12(s,3H,N-CH₃) ; 3,6(m,1H,CH-O) ; 4,1(m,2H,CH₂-O).

Masse (C₁₁H₁₉NO₃, 201,3) ; m/z (intensité relative %) : 186(22), 143(40), 100(24), 87(41), 72(100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ - 9,8°(c=2,7 EtOH)

Anal. C₁₁H₁₉NO₃ (201,3)

Calc. : C 59,67 ; H 9,57 ; N 6,96

Tr. : C 59,49 ; H 9,83 ; N 7,26

(S)-(+)-1,2,5-trihydroxy pentane 1,2-acétonide 4

On additionne à -20°C 23 ml d'une solution 0,5 M de LiAlH₄ dans l'éther sur 3,76 g (0,02 mole) d'ester 2 dilué dans 15 ml d'éther. Après 3 heures, on hydrolyse avec 0,5 ml d'eau et 0,5 ml de soude à 15 %. On rajoute ensuite 1,3 ml d'eau. On filtre et on sèche sur MgSO₄. Après purification par chromatographie rapide (AcOEt + 1 % MeOH), on isole 2,8 g (Rdt 95 %) de produit ; Rf : 0,34 (SiO₂ sur aluminium : AcOEt).

IR cm^{-1} : 3400 (OH).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 1,32 et 1,40(s,3H,CH₃) ; 1,5(m,4H,CH₂-CH₂) ; 2,8(s,1H,OH) ; 3,6(m,2H,CH₂-O) ; 4,0(m,1H,CH-O).

[α]_D²⁰ + 15,3° (c=2,45 CH₂Cl₂)

Anal. C₈H₁₄O₃ (160,2)
Calc.: C 59,98 ; H 8,94
Tr.: C 59,92 ; H 9,01

Réduction de l'amide 3.

On agite 2,4 g (0,06 at/g) de potassium avec une solution de 15 ml d'éther anhydre et de 10 ml de HMPT jusqu'à ce que celle-ci devienne bleue. On refroidit à -40°C et on additionne lentement une solution de 2,01 g (0,01 mole) d'amide 3 dilué dans 5 g de tert-butanol anhydre et 20 ml d'éther. On laisse remonter lentement la température et on agite 48 h. jusqu'à disparition du métal. On hydrolyse avec précaution avec H₂SO₄ 2N jusqu'à la neutralité. Après extraction à l'éther le produit est purifié par chromatographie rapide comme ci-dessus et on isole 0,96 g (60%) de l'alcool 4.

(S)-(+)-5,6-dihydroxy hexanenitrile acéto-nide 5

On additionne à 0°C 3,8 g (0,02 mole) de chlorure de tosylate à une solution de 1,6 g (0,01 mole) d'alcool 3 dans 20 ml de CH₂Cl₂ et 4 ml de pyridine anhydre. On laisse une nuit au réfrigérateur et on hydrolyse avec de la glace. Après extraction au chlorure de méthylène on lave 4 fois à l'eau glacée. On observe en TLC un seul produit, (SiO₂ sur aluminium ; AcOEt), Rf : 0,60. Le tosylate brut est traité par 2 équivalents (0,02 mole) de NaCN dans 10 ml de HMPT et chauffé 3 h à 50°C. Après hydrolyse en milieu neutre et extraction à l'éther, on récupère un produit qui est purifié par chromatographie rapide. On isole 1,31 g (77 %) d'une huile pure en CPV et en TLC (SiO₂ sur verre ; AcOEt), Rf : 0,58.

IR cm⁻¹ : 2235 (CN).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 1,30 et 1,37(s,3H,CH₃) ; 1,7(m,4H,CH₂-CH₂) ; 2,4(m,2H,CH₂-CN) ; 3,5(m,1H,CH-O) ; 4,0(m,2H,CH₂-O).

Masse (C₉H₁₅NO₂, 169,2) ; m/z (intensité relative %) : 154(61), 101(14), 94(56), 72(100).

[α]_D²⁰ + 9,7° (c=2,05 CH₂Cl₂)

Anal. C₉H₁₅NO₂ (169,2)
Calc.: C 63,88 ; H 8,94 ; N 8,28
Tr.: C 63,85 ; H 8,85 ; N 8,37.

(S)-(-)-5,6-dihydroxy hexanenitrile 6

On agite 24 heures 1 g de nitrile 5 avec 6 ml d'H₂SO₄N. Après neutralisation avec NaHCO₃ sec, l'eau est entraînée en évaporant plusieurs fois en présence d'éthanol absolu. Le résidu est repris au chlorure de méthylène et séché sur sulfate de magnésium. Il est purifié par chromatographie rapide (CH₂Cl₂-EtOH : 80-20). On isole 0,69 g (Rdt. : 90 %) d'une huile pure : TLC (SiO₂ sur aluminium : CH₂Cl₂-EtOH : 85-15) Rf : 0,52.

IR cm⁻¹ : 3350 (OH), 2240 (CN).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 1,6(m,4H,CH₂-CH₂) ; 2,40(t,2H, J=7 Hz, CH₂-CN) ; 3,2(s, 2H,OH) ; 3,6(m,3H,CH₂-O et CH-O).

[α]_D²² - 20,8° (c=2,4 MeOH)

Anal. C₈H₁₁NO₂ (129,2)
Calc.: C 55,79 ; H 8,58 ; N 10,85
Tr.: C 55,47 ; H 8,52 ; N 10,71

Monotosylate 7

On additionne à -10°C, 1,1 g (5,8 mmol) de chlorure de tosylate à une solution de 690 mg (5,3 mmol) de nitrile 6 dans 5 ml de pyridine anhydre et 10 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On laisse 48 h. au congélateur (-30°C). Après hydrolyse en milieu acide, on extrait à l'éther et on lave deux fois avec une solution glacée d'H₂SO₄ N, puis avec une solution saturée de NaHCO₃. Après séchage (MgSO₄), le produit est purifié par chromatographie rapide (AcOEt-hexane : 40-60). On isole 1,16 g (Rdt. : 76%) de produit pur : TLC (SiO₂ sur verre : AcOEt) Rf : 0,52.

IR cm⁻¹ : 3450 (OH) ; 2240 (CN) ; 1595, 670, 550(CH₃-C₆H₄).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 1,6(m,4H,CH₂-CH₂) ; 2,3(m,2H,CH₂-CN) ; 2,42(s,3H,CH₃) ; 2,6(s,1H,OH) ; 3,9(m,3H,CH₂O et CHO) ; 7,25 et 7,75(m, 4H,aromatiques).

[α]_D²² - 0,37° (c=2,7 CH₂Cl₂)

5,6-époxy hexane nitrile 8

On additionne à 0°C sous azote 1,1 ml de MeONa dans le méthanol (2M) sur 566 mg (0,02 mole) de tosylate 7 en solution dans 10 ml de chloroforme anhydre. On agite 3 heures et le mélange réactionnel est directement purifié par chromatographie rapide (AcOEt hexane : 70-30) après élimination des solvants. On isole 280 mg d'un mélange complexe à partir duquel on peut séparer par chromatographie liquide:

A) 75 mg (35 %) d'époxyde 8 sous forme d'huile pure en CPV et en TLC.

IR cm⁻¹ : 2240.

RMN (CDCl₃) δ ppm 1,5-1,8(m,4H,CH₂) ; 2,0-2,8(m,5H,CH₂O et CH₂-CN)

[α]_D²⁰ - 13,0° (c=2,7 CH₂Cl₂)

Anal. C₈H₁₃NO (111,1)
Calc.: C 64,84 ; H 8,16 ; N 12,60
Tr.: C 64,87 ; H 8,30 ; N 12,41

B) 43 mg d'un mélange de deux cyclobutanes.

IR : 3450 (OH) et 2220 (CN)

RMN (CDCl₃) δ ppm : 0,9-1,3(m,5H,CH₂) ; 1,9(m, 1H,CH-CN) ; 3,4(dd,2H,CH₂-O).

(R)-(-)-5-hydroxy hexadécanenitrile 9

On prépare 4 mmol de cuprate magnésien par addition à -40°C de 8 mmol de bromure de décyle magnésium 0,3 M dans l'éther sur 4 mmol de complexe Me₂S-CuBr dilué dans 25 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est agité 1/2 heure, à -40°C puis 1/4 d'heure à -20°C. On additionne à -40°C 0,538 g (1,9 mmol) de tosylate 7 dilué dans 10 ml de THF. On agite 1/2 heure puis 2 heures à -5°C. On hydrolyse avec une solution d'acide chlorhydrique 3N et on extrait. On isole après pu-

rification par chromatographie rapide (AcOEt-hexane : 40-60) 0,317 g (Rdt. : 66 %) d'une huile pure en CPV et en TLC (SiO₂ sur aluminium : AcOEt-hexane : 50-50) Rf : 0,35.

IR cm⁻¹ : 3380 (OH) ; 2240 (CN).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 0,85(t,3H,J=8,5 Hz, CH₃) ; 1,3(s,18H,CH₂) ; 1,5(m,4H,CH₂) ; 2,35(t,2H,J=7,5 Hz,CH₂-CN) ; 3,6(m,1H,CH₂).

Masse (C₁₆H₃₁NO, 254,4) ; m/z (ionisation chimique NH₃) : 271(M+18).

[α]_D²⁸ - 2,0° (c=2,65 MeOH)

Anat. C₁₆H₃₁NO (254,4)

Calc. : C 75,83 ; H 12,33 ; N 5,53

Tr. : C 76,01 ; H 12,40 ; N 5,39

9 peut également être préparé par addition à -40°C de 110 mg (1 mmol) de nitrile 8 en solution dans 10 ml de THF sur 2 mmol du même cuprate magnésien. On agite 1 heure après la fin de l'addition en remontant à -10°C. Le produit est traité comme décrit ci-dessus et on isole 131 mg (52 %) d'hydroxynitrile 9.

(R)-(+)-5-hexadécanolide 10

On chauffe à reflux sous azote 12 heures 253 mg (1 mmol) de nitrile 9 et 400 mg de soude en pastille dans 20 ml d'un mélange EtOH-H₂O 2/1. On neutralise avec HCl 1N. On extrait à l'éther, et on sèche sur MgSO₄. On chasse le solvant, et on reprend avec 10 ml de benzène anhydre. On chauffe 4 heures en présence d'une trace d'APTS et on neutralise avec une solution de NaHCO₃. La lactone est purifiée par chromatographie rapide (AcOEt-hexane 40-60), et on isole 230 mg (Rdt. : 91 %) de produit pur en TLC (SiO₂ sur aluminium : hexane-AcOEt : 70-30), Rf : 0,28.

F : 40°C (hexane) ; Litt. : 40-41°C (10)

IR cm⁻¹ : 1630 (C=O).

RMN (CDCl₃) δ ppm : 0,85(t,3H,J=8,0Hz,CH₃) ; 1,25(s,18H,CH₂) ; 1,7(m,4H,CH₂) ; 2,45(m,2H,CH₂-CO) ; 4,1(m,1H,CH-O).

Masse (C₁₆H₃₀O₂, 253,4) ; m/z (intensité relative %) : 236(0,5), 192(3), 114(15), 99(100), 71(95).

[α]_D²⁴ + 36,5° (c=1,7 THF)

REFERENCES

1. J.W. Wheeler, S.L. Evans, M.S. Blum, H.H.V. Velthuis et J.M.F. de Camargo, *Tetrahedron Lett.*, 4029 (1976)
2. R. Ikan, R. Gottlieb, E.D. Bergmann et J. Ishay, *J. Insect. Physiol.*, **15**, 1709 (1969)
3. B.R. Laurence et J.A. Pickett, *Chem. Comm.*, 59 (1982)
4. G.W.K. Cavill, *Reviews of Pure and Applied Chemistry*, **10**, 169 (1960)
5. J.R. Pougny, P. Röllin et P. Sinay, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4929 (1982)
6. J.L. Coke et A.B. Richon, *J. Org. Chem.*, **41**, 3516 (1976)
7. W.H. Pirkle et P.E. Adams, *J. Org. Chem.*, **44**, 2169 (1979)
8. G. Solladié et F. Matloubi-Moghadam, *J. Org. Chem.*, **47**, 91 (1982)
9. J.P. Vignerot, R. Méric, M. Larchevêque, A. Debal, G. Kunesch, P. Zagatti et M. Gallois, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5051 (1982)
10. S. Servi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2023 (1983)
11. U. Ravid, R.M. Silverstein et L.R. Smith, *Tetrahedron*, **34**, 1449 (1978)
12. M. Larchevêque et J. Talande, *Travaux non publiés*
13. M. Larchevêque et T. Cuvigny, *C.R. Acad. Sci., C*, **276**, 209 (1973)
14. J.F. Normant, J. Villieras et F. Scott, *Tetrahedron Lett.*, 3263 (1977)
15. G. Stork et J.F. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 5270 (1974) ; J-Y. Lallemand et M. Onanga, *Tetrahedron Lett.*, 585 (1975)
16. J.A. Dale, D.L. Du11 et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969).