

UNE NOUVELLE SYNTHESE TOTALE DE LA L(+) ET DE LA D(-)-MUSCARINE

ROGER AMOUROUX, BERNARD GERIN et MAURICE CHASTRETTE
Laboratoire de Chimie Organique Physique, Era No. 689, Université Claude Bernard Lyon I,
43, Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

(Received in France 28 March 1984)

Abstract—L(+)—muscarine and its enantiomer have been prepared in 8 steps from D- and L-threonine respectively via the highly stereoselective iodocyclization of a γ,δ -unsaturated benzylether.

La L(+)—muscarine, 1a, substance naturelle extraite du champignon *Amanita Muscaria*, possède d'intéressantes propriétés physiologiques. C'est en effet un puissant agoniste de l'acétylcholine, ce qui en fait un outil précieux pour l'étude des interactions des neurotransmetteurs chimiques avec les récepteurs muscariniques.¹⁻³

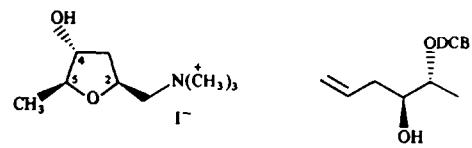
Il n'est donc pas surprenant de constater que beaucoup d'efforts ont été fournis, depuis une vingtaine d'années, pour synthétiser la L(+)—muscarine et ses stéréoisomères. De nombreuses synthèses ont été publiées, conduisant pour la plupart soit à la muscarine racémique,⁴⁻⁶ soit à l'un ou l'autre de ses stéréoisomères,^{7,8} soit à des mélanges d'isomères.⁹ Peu de synthèses stéréospécifiques de la muscarine naturelle ont été décrites. Deux méthodes intéressantes publiées tout récemment utilisent un sucre comme précurseur chiral. Ainsi la L(+)—muscarine a été synthétisée à partir du D-mannitol¹⁰ et les deux énantiomères de la muscarine et de l'allomuscarine à partir du déoxy-2-ribose.¹¹

Les sucres, qui contiennent déjà le cycle tétrahydrofurane et les centres asymétriques nécessaires, sont les précurseurs chiraux les plus évidents. Cependant, il nous a semblé qu'une synthèse simple et rapide de la L(+)—muscarine pourrait être réalisée en utilisant comme précurseur chiral un amino-acide: la thréonine qui contient déjà deux des trois centres asymétriques nécessaires. Puisque la thréonine est commercialement disponible sous ses deux formes énantiomères, la méthode permet d'obtenir les deux antipodes de la muscarine. L'utilisation d'un précurseur non cyclique est envisageable si l'on dispose d'une méthode de cyclisation très stéréosélective pour l'obtention du cycle tétrahydrofurane de configuration relative cis au niveau des carbones 2 et 5. Or, nous avons montré, dans une précédente note,⁶ que la muscarine racémique pouvait être préparée de manière simple et très stéréoselective par l'intermédiaire de l'éther dichloro-2,6 benzyle 2 (Schéma 1) de configuration érythro. La cyclisation de ce composé par l'iode conduit en effet au cycle tétrahydrofurane trisubstitué dont les 3 carbones asymétriques ont des configurations relatives identiques à ceux de la muscarine. Cette cyclisation est très stéréosélective, de plus elle permet d'introduire sur l'un des deux carbones en α du cycle, un atome d'iode à partir duquel la fonction ammonium quaternaire peut aisément être obtenue.

Ces résultats nous ont incités à utiliser cette méthode pour la synthèse des énantiomères de la muscarine. Nous décrivons ici la préparation des deux én-

antiomères 2a et 2b du composé 2 à partir de la D-thréonine 3a et de la L-thréonine 3b. La cyclisation de 2a et 2b par l'iode conduit respectivement à la L(+)—muscarine 1a et la D(—)—muscarine 1b. Le schéma 2 montre les diverses étapes de cette synthèse.

La D-thréonine 3a, est transformée en acide chloro-2-hydroxy-3 butyrique 4a par traitement avec du nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique 6 N avec un rendement de 75%. Il est bien connu que cette réaction de désamination nitreuse a lieu avec rétention de la configuration du carbone 2 de la thréonine du fait de l'assistance anchimérique de la fonction acide adjacente.^{12,13} Pour obtenir le diol 7a, dont la fonction alcool secondaire est sélectivement protégée, il est nécessaire d'effectuer successivement les transformations suivantes: méthylation de la fonction acide, dichlorobenzylation de la fonction alcool secondaire puis réduction de la fonction ester en alcool. Nous avons donc transformé l'acide 4a en ester méthylique 5a par action d'hydrogénocarbonate de sodium et d'iode de méthyle¹⁴ avec un rendement de 84% la protection de la fonction alcool de 5a sous forme d'éther dichloro-2,6 benzyle (DCB) ne peut pas être réalisée selon la méthode classique (NaH, bromure de dichlorobenzyle). En effet, les conditions basiques ne sont pas compatibles avec la présence de l'atome de chlore et de la fonction ester. De plus, elles augmentent les risques d'épimérisation. Nous avons donc eu recours à une méthode de benzylation en milieu acide.¹⁵ Ainsi l'éther dichlorobenzyle 6a a été préparé en traitant le composé 5a par le trichloroacétimidate de dichloro-2,6 benzyle en présence d'acide trifluorométhanesulfonique dans un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. Après 40 heures de réaction à température ambiante nous avons obtenu 6a avec un rendement de 73%. Le composé 6a est un solide qui est recristallisé dans l'éther de pétrole ($F = 33-35^\circ$). Le trichloroacétimidate est facilement préparé par action du trichloroacetonitrile sur l'alcool dichloro-2,6



L(+)—Muscarine (1a)

DCB = Dichloro-2,6 benzyle

Schéma 1.

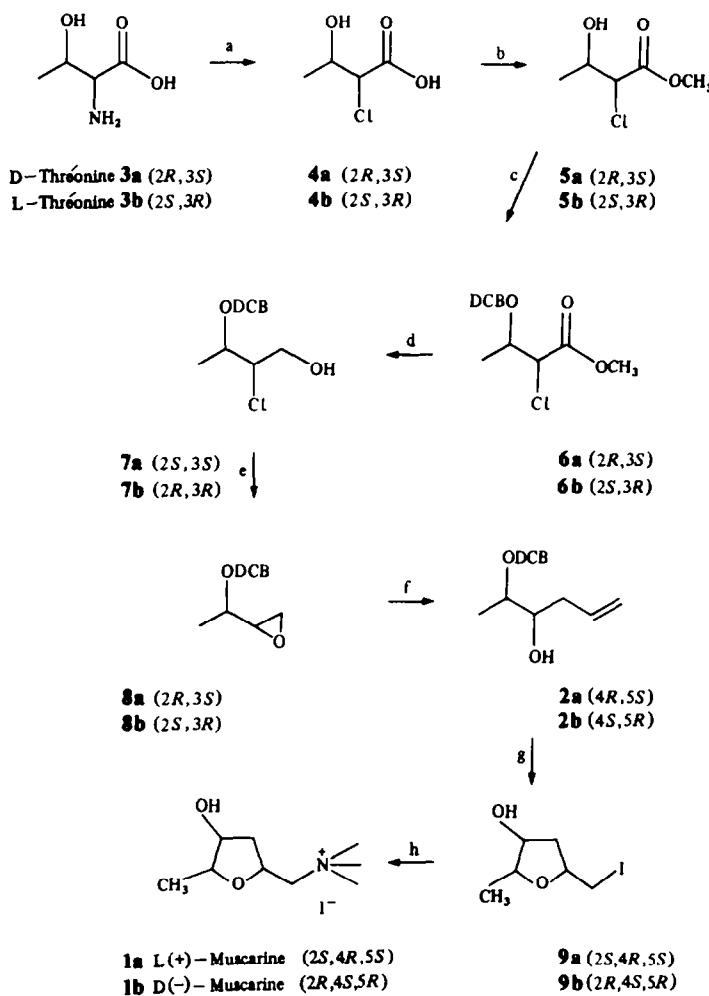


Schéma 2.

benzylique en présence de quantités catalytiques de sodium métallique.¹⁶

La fonction ester de **6a** est ensuite réduite par un mélange de borohydure de sodium et de chlorure de calcium dans l'isopropanol. Ce procédé a été utilisé avec succès pour des composés de structure analogue.¹⁷ Il permet de réduire sélectivement la fonction ester en préservant l'atome de chlore. Nous avons ainsi obtenu la chlorhydrine **7a** avec un rendement de 82% après purification sur gel de silice (éluant: éther-éther de pétrole, 1 : 1). La chlorhydrine **7a** est alors traitée par de la potasse pulvérisée dans de l'éther anhydre pour conduire à l'époxyéther **8a**.¹⁸ Cette réaction se fait avec inversion de la configuration du carbone 2 de la molécule. Le composé **8a** ($F = 30\text{--}31^\circ$) est obtenu avec un rendement de 86% après recristallisation dans l'éther de pétrole. L'ouverture régiosélective de la

fonction époxyde de **8a** par le bromure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane à -30° en présence du Cu^{18} conduit au diol éthylénique **2a** avec un rendement de 85% sans perte de stéréochimie. La cyclisation par l'iode dans l'acetonitrile à 0° fournit le cycle tétrahydrofurane **9a** de configuration *cis* au niveau des carbones 2 et 5 avec une stéréosélectivité de 97% (selon le spectre RMN ^{13}C) et un rendement de 91%.²⁰ Le traitement de l'iode **9a** par un excès de triméthylamine dans le méthanol conduit à un solide dont les caractéristiques physiques sont conformes à celles données dans la littérature pour la L(+)-muscarine (**1a**); $F: 147\text{--}148^\circ$, lit.¹¹ 145--147°; $[\alpha]_D^{24} = +6.2^\circ$ ($c\ 2.1$; H_2O), lit.¹¹ $[\alpha]_D^{25} = +5.9^\circ$ ($c\ 0.41$; H_2O).

La même séquence réactionnelle à partir de la L-thréonine (**3b**) a fourni la D(-)-muscarine (**1b**) dont le point de fusion et le pouvoir rotatoire spécifique sont

également en accord avec ceux donnés dans la littérature F : 145–146°, lit.¹¹ 145–146°; $[\alpha]_D^{22} = -5,2^\circ$ (c 0,58; H₂O), lit.¹¹ $[\alpha]_D^{22} = -6,1^\circ$ (c 0,45; H₂O).

Cette synthèse des deux énantiomères de la muscarine présente de nombreux avantages par rapport à celles déjà décrites dans la littérature. Elle est à la fois simple et rapide (8 étapes), avec des rendements satisfaisants dans chacune des étapes et un rendement global d'environ 15% par rapport à la thréonine commerciale. De plus, elle fait appel à des produits de départ et des réactifs courants et bon marché. Enfin l'utilisation de réactions suffisamment stéréosélectives évite d'avoir à effectuer des séparations d'isomères.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants utilisés ont été redistillés avant usage : l'éther (Et₂O) sur LiAlH₄ ou sur CaH₂, le tétrahydrofurane et l'acétonitrile sur CaH₂, le chlorure de méthylène sur P₂O₅, le méthanol et l'isopropanol sur sodium métallique.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés en film liquide sur pastilles de NaCl, à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 337. Les spectres de RMN ¹H ont été déterminés au moyen d'un spectrographe Varian A60. Les spectres de RMN ¹³C ont été enregistrés sur un appareil Varian (à transformée de Fourier) à 25,2 MHz. Le solvant utilisé dans les deux cas est CDCl₃ sauf indication contraire et le TMS est pris comme référence interne. Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Varian Mat CH5 sous une énergie d'ionisation de 70 eV. Les mesures des pouvoirs rotatoires ont été effectuées sur un polarimètre Perkin-Elmer 141 (longueur de la cellule = 1 dm). Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Buchi.

Synthèse de la L(+)-muscarine à partir de la D-thréonine

D-Thréonine (3a). Produit commercial Sigma ($[\alpha]_D^{22} = +28,2^\circ$; c 5,1; H₂O).

Acide chloro-2R hydroxy-3S butyrique (4a). A une solution de 11,9 g (0,1 mole) de D-thréonine dans 125 cm³ d'acide chlohydrique 6N distillé (Eb. 108°), refroidie à -15° (bain glace + NaCl), on ajoute 11 g (0,16 mole) de nitrite de sodium (NaNO₂) fraîchement pulvérisé, en petites portions de manière à toujours maintenir la température de la solution inférieure à 0°. A la fin de l'addition, on laisse sous agitation pendant 5 h à -5°. Le produit est extrait avec 2 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé. On recueille une huile jaune très visqueuse qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant Et₂O). On obtient 10,5 g (75%) de 4a : IR ν_{max} 3500–2500 (large), 1710 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{TMS} (D₂O) : 1,2 (d, 3H, J = 6,7 Hz); 4,3 (m, 1H); 4,5 (d, 1H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CD₃OD) : 20,0 (q); 64,4 (d); 68,9 (d); 171,05 ppm (s). Ces valeurs sont conformes à celles de la littérature.¹³

Chloro-2R hydroxy-3S butyrate de méthyle (5a). A une solution de 21,1 g (0,15 mole) d'acide 4a dans 120 cm³ de diméthylformamide (DMF) sec on ajoute 26 g (0,3 mole) d'hydrogénocarbonate de sodium et l'on agite vigoureusement la suspension obtenue. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 42,6 g d'iode de méthyle (0,3 mole) dans 120 cm³ de DMF. On laisse sous agitation 20 h à température ambiante. On hydrolyse avec 250 cm³ d'eau et on extrait avec 3 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution de thiosulfate de sodium pour éliminer l'iode formé, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur MgSO₄ et concentration de la solution à l'évaporateur rotatif, on distille le DMF restant sous pression réduite (55–56°/20 mm Hg) et l'on isole une huile jaune. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther-éther de pétrole, 80 : 20) pour donner 19,2 g (84%) de 5a : IR ν_{max} 3440, 1740 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,2 (d, 3H, J = 6 Hz); 3,3 (m, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,2 ppm (m, 2H);

RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 19,6 (q); 53,1 (q); 63,0 (d); 68,25 (d); 168,9 ppm (s); spectre de masse m/e : 154 et 152 (M⁺) 110, 108 (2 : 1, 1 Cl). Ce spectre de masse est conforme à celui décrit dans la littérature.¹³ $[\alpha]_D^{22} = -1,9^\circ$ (c 4,97; EtOH).

Trichloroacétimidate de dichloro-2,6 benzyle. A une solution de 13 g (73,4 mmoles) d'alcool dichloro-2,6 benzyllique dans 160 cm³ de benzène préalablement distillé, on ajoute 100 mg de sodium métallique en petits morceaux. Après une heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte 10,5 g (73,4 mmoles) de trichloroacetonitrile dans 10 cm³ de benzène. On laisse en réaction pendant 6 h à température ambiante. Après avoir décanté la solution et évaporé le solvant on obtient 20,5 g (87%) du produit attendu : F = 72–73° (n-hexane). RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 5,5 (s, 2H); 7,3 (s, 3H); 8,4 ppm (s, large, 1H).

Chloro-2R (dichloro-2,6 benzyloxy)-3S butyrate de méthyle (6a). A une solution de 20 g (60 mmoles) de trichloroacétimidate de dichloro-2,6 benzyle dans 330 cm³ d'un mélange 2 : 1 de cyclohexane-dichlorométhane, on ajoute sous atmosphère d'azote, 4,8 g (31,4 mmoles) de l'alcool 5a. Puis on ajoute 2 cm³ d'acide trifluorométhanesulfonique. La solution devient blanchâtre et trouble et un précipité blanc apparaît après une heure de réaction. On laisse sous agitation pendant 40 h à température ambiante. On décanter la solution liquide qui surnage et on hydrolyse avec 40 cm³ d'eau. On extrait avec 200 cm³ d'éther. La phase organique est lavée successivement avec 20 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ et 20 ml d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un mélange pâteux. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant n-hexane) on isole 7,2 g (73%) du composé 6a solide : F = 33–35° (éther de pétrole) : RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,3 (d, 3H, J = 6 Hz); 3,7 (s, 3H); 4,0 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5–6 Hz); 4,8 (s, 2H); 7,3 ppm (s, 3H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 16,5 (q); 52,8 (q); 61,2 (d); 65,75 (t); 75,5 (d); 128,1 (d, 2c); 129,9 (d); 132,6 (s); 136,6 (s, 2c); 167,8 ppm (s); spectre de masse m/e : 314, 312, 310 (M⁺).

Chloro-2S (dichloro-2,6 benzyloxy)-3S butanol-1 (7a). A une solution de 5 g (16,05 mmoles) de 6a dans 60 cm³ d'isopropanol anhydre on ajoute en petites portions et en agitant 5,35 g (48,15 mmoles) de CaCl₂ préalablement pulvérisé et séché à 100° dans une étuve sous pression réduite. On ajoute ensuite 1,2 g (32,1 mmoles) de borohydrure de sodium par petites portions sur une période de deux heures. On laisse sous agitation pendant 20 h à température ambiante. On hydrolyse alors avec 60 cm³ d'eau en refroidissant le ballon à 0°. Après extraction à l'éther (250 cm³), lavage de la phase éthérée avec une solution saturée de NaCl, on isole une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther-éther de pétrole, 50 : 50). On recueille 3,5 g (82%) de 7a : IR ν_{max} 3440, 3080, 1580–1600, 770–780 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,3 (d, 3H, J = 6 Hz); 2,2 (s, 1H), 3,6–4,2 (m, 4H); 4,8 (s, 2H); 7,3 ppm (s, 3H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 15,85 (q); 63,8 (t); 65,0 (d); 65,6 (t); 75,5 (d); 128,2 (d, 2c); 129,9 (d); 132,7 (s); 136,5 ppm (s, 2c); spectre de masse m/e : 286, 284, 282 (M⁺); $[\alpha]_D^{22} = +12,25^\circ$ (c 1,93; EtOH).

(Dichloro-2,6 benzyloxy)-3S époxo-1,2R butane (8a). A une suspension de 0,825 g (14,7 mmoles) de potasse fraîchement pulvérisée dans 40 cm³ d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 3,45 g de 7a (12,25 mmoles) dans 20 cm³ d'éther. On chauffe à reflux pendant 6 h. On ajoute alors 30 cm³ d'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. La purification de l'huile obtenue par chromatographie sur colonne de silice élue à l'éther de pétrole fournit 2,6 g (86%) du composé 8a solide : F = 30–31° (éther de pétrole) : RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,2 (d, 3H, J = 6 Hz); 2,6 (d, 2H, J = 3–4 Hz); 2,8 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 4,7 (d, 2H); 7,3 ppm (s, 3H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 17,45 (q); 45,45 (t); 54,2 (d); 66,1 (t); 75,4 (d); 128,1 (d, 2c); 129,7 (d); 133,3 (s); 136,5 ppm (s, 2c). $[\alpha]_D^{22} = +11,4^\circ$ (c 1,84; EtOH).

(Dichloro-2,6 benzyloxy)-5S hydroxy-4R hexène-1 (2a). A une suspension de 0,8 g (4 mmoles) d'iode de cuivre dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à -30°, on ajoute sous atmosphère d'azote 30 cm³ (40 mmoles) d'une

solution de bromure de vinylmagnésium à l'aide d'une seringue. Après quelques minutes, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,3 g (17,4 mmoles) de l'époxy-éther **8a** dans 50 cm³ de THF. On maintient la température à -30° pendant une heure puis on laisse le mélange réactionnel pendant 3 h entre -10° et 0°. On ajoute alors 50 cm³ d'une solution de chlorure d'ammonium saturée et l'on filtre sur verre fritté. On extrait la solution avec 200 cm³ d'éther et on la séche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant sous pression réduite, puis filtration sur colonne de silice du produit obtenu (éluant éther de pétrole-éther, 80 : 20) on obtient 4 g (85%) de **2a** : IR ν_{max} 3440, 1580-1600, 700-800 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,15 (d, 3H, J = 6 Hz); 2,0-2,3 (m, 3H); 3,2-3,9 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 5,4-6,2 (m, 1H); 7,3 ppm (s, 3H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 14,1 (q); 36,9 (t); 65,2 (t); 72,4 (d); 77,7 (d); 117,0 (t); 128,1 (d); 129,65 (d, 2c); 133,3 (s); 134,8 (d); 136,5 ppm (s, 2c); spectre de masse *m/e* : 279, 277, 275 (M⁺). $[\alpha]_D^{22} = +46,7^\circ$ (c 4,9; EtOH).

Iodométhyl-2S hydroxy-4R méthyl-5S tetrahydrofurane (9a)

A une solution de 2,4 g (8,7 mmoles) de **2a** dans 20 cm³ d'acétonitrile sec, refroidie à -10°, (bain glace + NaCl) on ajoute goutte à goutte une solution de 3 g (12 mmoles) d'iode dans 70 cm³ d'acétonitrile. On laisse sous agitation pendant 5 h en maintenant la température à -10°. On lave le mélange réactionnel avec une solution saturée de thiosulfate de sodium pour éliminer l'iode restant. On évapore l'acétonitrile sous pression réduite et on reprend le mélange avec 150 cm³ d'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée puis concentrée sous pression réduite. On obtient un mélange équimoléculaire du composé **9a** et d'iодure de dichloro-2,6 benzyle. Ces deux composés sont séparés par chromatographie sur colonne de silice éluee à l'éther de pétrole. On isole 1,9 g (91%) de **9a** : RMN ¹H δ_{TMS} (CDCl₃) : 1,2 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,7-2,2 (m, 2H); 2,7 (s, 1H); 3,2 (d, 2H, J = 6 Hz); 3,7-4,4 ppm (m, 3H); RMN ¹³C δ_{TMS} (CDCl₃) : 10,35 (t); 19,31 (q); 41,03 (t); 77,2 (d); 77,45 (d); 83,36 ppm (d); spectre de masse *m/e* : 242 (M⁺). $[\alpha]_D^{22} = -27,2^\circ$ (c 1,5; EtOH).

L (+)-muscarine (1a). A une solution de 150 mg (0,6 mmole) de l'iодure **10a** dans 5 cm³ de méthanol absolu, on ajoute rapidement 5 cm³ de triméthylamine pure. Le récipient est bouché hermétiquement et solidement et laissé à température ambiante. La réaction est suivie en CPV et lorsque l'iодure est entièrement consommé (après environ 20 h), on évapore l'excès de triméthylamine et le solvant. On obtient un produit qui cristallise lorsqu'on ajoute de l'acétone. Après recristallisation dans l'acétone, on isole 110 mg (60%) d'iодure de muscarine **1a** (F = 147-148°, lit.² 145-147°). $[\alpha]_D^{21} = +6,2^\circ$ (c 2,1; H₂O); $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ (c 2,2; EtOH) lit.² +5,9° (c 0,41; H₂O).

Synthèse de la D (-)-muscarine à partir de la L-thréonine

L-Thréonine (3b). Produit commercial Fluka purissimum ($[\alpha]_D^{22} = -29,0^\circ$ (c 5; H₂O)).

Les modes opératoires sont les mêmes que ceux décrits ci-dessus. Nous indiquerons seulement, pour chaque composé obtenu dans cette suite de réactions, le rendement et le pouvoir rotatoire.

Chloro-2S hydroxy-3R butyrate de méthyle (5b). (84%) $[\alpha]_D^{22} = +2,1^\circ$ (c 5,3; EtOH).

Chloro-2R (dichloro-2,6 benzylxy)-3R butanol-1 (7b). (82%) $[\alpha]_D^{22} = -13,1^\circ$ (c 2,9; EtOH).
(Dichloro-2,6 benzylxy)-3R epoxy-1,2S butane (8b). (85%) $[\alpha]_D^{22} = -10,5^\circ$ (c 0,93; EtOH).
(Dichloro-2,6 benzylxy)-5R hydroxy-4S hexène-1 (2b). (85%) $[\alpha]_D^{22} = -47,8^\circ$ (c 2,0; EtOH).
Iodométhyl-2R hydroxy-4S méthyl-5R tétrahydrofurane (9b). (90%) $[\alpha]_D^{22} = +29,7^\circ$ (c 2,2; EtOH).
D (-)-Muscarine (1b). (60%) $[\alpha]_D^{22} = -5,2^\circ$ (c 0,6; H₂O).

BIBLIOGRAPHIE

- R. W. Baker, C. H. Chothia, P. Pauling et T. J. Petcher, *Nature* **230**, 439 (1971).
- A. M. Mubarak et D. M. Brown, *Tetrahedron* **38**, 41 (1982).
- S. Takemura, Y. Miki, F. Komada, K. Tokahashi et A. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **27**, 1893 (1979).
- T. Matsumoto, A. Ichihara et N. Ito, *Tetrahedron* **25**, 5889 (1969).
- W. C. Still et J. A. Schneider, *J. Org. Chem.* **45**, 3375 (1980).
- R. Amouroux, B. Gerin et M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* 4341 (1982).
- G. Fronza, C. Fuganti et P. Grasselli, *Tetrahedron Lett.* 3941 (1978).
- P. C. Wang et M. M. Joullie, *J. Org. Chem.* **45**, 5359 (1980).
- J. Whiting, Y. K. Au-Young et B. Belleau, *Can. J. Chem.* **50**, 3322 (1972).
- A. M. Mubarak et D. M. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 809 (1982).
- S. Pochet et T. Huynh-Dinh, *J. Org. Chem.* **47**, 193 (1982).
- S. C. Fu, S. M. Birnbaum et J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6054 (1954).
- K. Huntzer, B. Koppenhoefer et V. Schurig, *J. Org. Chem.* **47**, 3850 (1982).
- V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena et R. Marchelli, *Synthesis* 961 (1979).
- T. Iversen et D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1240 (1981).
- F. Cramer, K. Pawelzik et H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **91**, 1049 (1958).
- H. C. Beyermann, A. W. Buijen Van Weelder, L. Maat et A. Noordam, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **96**, 191 (1977).
- C. Huynh, F. Derguini-Boumechal et G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* 1503 (1979).
- Nous avons envisagé de préparer l'époxyalcool chiral correspondant à **8a** par la méthode d'époxydation énantiométrielle de Sharpless du butène-3 ol-2. Dans nos mains, cette méthode s'est avérée très décevante sur le plan du rendement, probablement à cause de la solubilité dans l'eau et des difficultés d'extraction qui caractérisent les époxyalcools de très faible masse moléculaire. Nous n'avons pas cherché à optimiser cette réaction, lui préférant la méthode décrite dans ce travail. Cependant la méthode de Sharpless reste une voie possible puisque, récemment l'époxy-1,2S butanol-3R a été obtenu de cette manière (rendement 54%, ee 91%) par : J. D. White, M.-C. Kang et B. G. Sheldon, *Tetrahedron Lett.* 4539 (1983).
- Pour le mécanisme de la cyclisation et les avantages du groupe dichloro-2,6 benzyle voir : S. D. Rychnowsky et P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3963 (1981).