

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Synthèses énantiospécifiques de produits naturels hétérocycliques,
à partir de blocs chiraux dérivant de l'ester acétylacétique

Forme réduite de la thèse présentée à la Faculté des sciences par

Pierre-François Deschenaux

Chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel pour
l'obtention du grade de docteur ès sciences

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèses énantiospécifiques de produits
naturels hétérocycliques, à partir de
blocs chiraux dérivant de l'ester
acétylacétique

de Monsieur Pierre-François Deschenaux

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel
sur le rapport des membres du jury,

MM. les professeurs A. Jacot-Guillarmod,

R. Tabacchi, K.J. Boosen et H. Ramuz

(Fribourg)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 10 août 1990

Le doyen :



C. Mermod

Le présent travail a été effectué de juin 1987 à mars 1990 dans les laboratoires de chimie organique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de Monsieur le professeur

A. Jacot-Guillarmod

à qui j'aimerais exprimer ma profonde gratitude pour son soutien constant, pour la confiance qu'il m'a accordée, pour la liberté qu'il m'a laissée tout au long de ce travail et pour l'enthousiasme qu'il m'a communiqué.

J'exprime ma reconnaissance aux autres membres du jury, Messieurs les professeurs K.J. Boosen, H. Ramuz et R. Tabacchi, de m'avoir fait l'honneur d'apprécier ce travail.

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

Volumen 72
Fasciculus quartus
1989

**81. Synthèse énantiospécifique des acides (+)-(2*R*)- et
(-)-(2*S*)-éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2*H*-pyranecarboxylique-5**

par Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos, Helen Stoeckli-Evans et André Jacot-Guillarmod*
Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(23.III.89)

VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA
4002 BASEL, SCHWEIZ

SEPARATUM

81. Synthèse énantiospécifique des acides (+)-(2*R*)- et (-)-(2*S*)-éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2*H*-pyranecarboxylique-5

par Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos, Helen Stoeckli-Evans et André Jacot-Guillarmod*
Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(23.111.89)

Enantiospecific Synthesis of (+)-(2*R*)- and (-)-(2*S*)-6-Ethyl-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylic Acid

The two enantiomers (-)-(2*S*)- and (+)-(2*R*)-6-ethyl-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylic acid ((*S*)- and (*R*)-7) have been synthesized from (+)-(3*S*) and (-)-(3*R*)-3-hydroxybutanoates, respectively (Scheme 1). By reduction and decarboxylation, the tetrahydro-2*H*-pyranols (2*R*,4*R*,6*S*)- and (2*S*,4*S*,6*R*)-13, respectively, were obtained with an enantiomeric excess of $\geq 93\%$.

Introduction. – Le cycle dihydro-4*H*-pyranone-4 est souvent à la base de structures plus ou moins complexes de molécules naturelles possédant une activité biologique reconnue. L'hépialone [1] et le stégobiol [2] sont des exemples à citer parmi d'autres. La configuration des différents substituants de l'hétérocycle est critique pour les propriétés physiologiques des molécules considérées.

Nous avons expérimenté une synthèse énantiospécifique des acides (+)-(2*R*)- et (-)-(2*S*)-éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2*H*-pyranecarboxylique-5, modèles pour la genèse de blocs chiraux utiles pour la synthèse asymétrique.

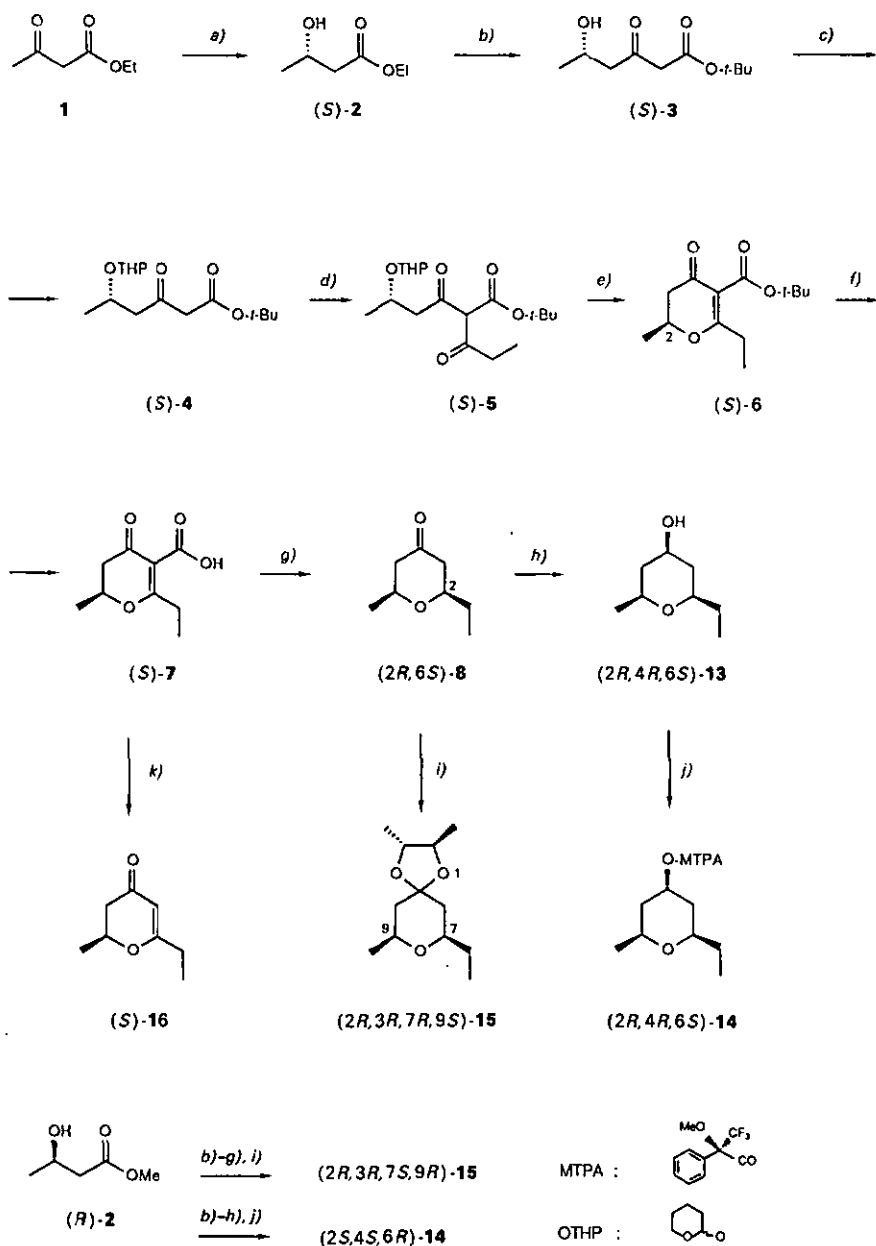
Résultats. – La stratégie adoptée pour la synthèse est résumée dans le schéma 1. Elle consiste d'abord dans la réduction énantiosélective d'un acétoacétate d'alkyle 1, à l'aide de microorganismes, en (*S*)- ou (*R*)-2, selon les procédés connus [3]¹⁾. Les δ -hydroxy- β -cétate-ester (*S*)- et (*R*)-3 sont formés par allongement de la chaîne carbonée, conformément à la méthode récemment décrite par Lynch *et al.* [5]. Par la suite, nous décrivons les transformations à partir d'(*S*)-3; pour la série énantiomère, voir *partie expér.*

L'acylation d'(*S*)-3 en α pour l'obtention d'(*S*)-5 nécessite la protection de la fonction hydroxy, par exemple par le groupe tétrahydro-2*H*-pyranyle (\rightarrow (*S*)-4). La cyclisation d'(*S*)-5 à l'aide d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (TsOH) donne (*S*)-6. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cet acide permet d'accéder à l'acide libre (*S*)-7.

La structure par diffraction de rayons-X a été établie pour (*S*)-7 (v. *fig.* et *tableau*). Le meilleur plan des moindres carrés, entre les atomes du groupe carboxylique (O(10), O(11), C(9), C(5)) est incliné de 3,5° par rapport au meilleur plan du groupe carbonyle (C(4), C(5), C(3), O(8)). Il existe une rotation de presque 18° autour de la liaison C(5)–C(6) comme l'indique l'angle dièdre entre le plan C(4)–C(5)–C(9) et le plan

¹⁾ (*R*)-2 peut aussi être obtenu par dépolymérisation d'un poly-(*R*)-hydroxy-3-butanoate d'alkyle [4].

Schéma 1



a) Levures. *b)* LDA, $\text{CH}_3\text{COO}(t\text{-Bu})$, THF, -30° . *c)* Dihydro-3,4-2H-pyran, cat. Py-TsOH, CH_2Cl_2 , temp. amb. *d)* $\text{Mg}(\text{OEt})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$, toluène, 0° . *e)* Cat. TsOH, MeOH, temp. amb. *f)* TsOH, MeOH, temp. amb. *g)* H_2 , cat. Pd/C, THF, temp. amb. *h)* H_2 , cat. Pt/C, hexane, temp. amb. *i)* $(-)-(2R,3R)\text{-CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, cat. TsOH, benzène, reflux. *j)* $(-)-(R)\text{-PhC}(\text{OMe})(\text{CF}_3)\text{COCl}$ (= MTPA-Cl), CCl_4 , pyridine, temp. amb. *k)* Acide polyphosphorique, 130° .

O(1)-C(6)-C(12). L'angle de torsion C(4)-C(5)-C(6)-O(1) vaut $8,1^\circ$. Par ailleurs, relevons qu'il existe un fort pont hydrogène entre la fonction carbonyle O(8) et la fonction hydroxyle O(11). Enfin, précisons que les molécules sont isolées dans la maille élémentaire.

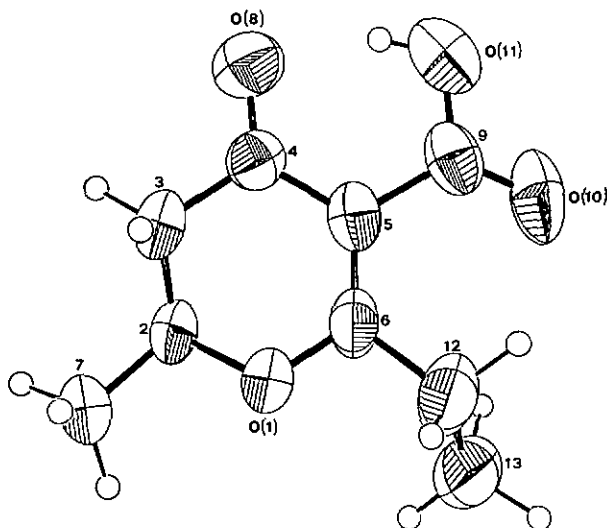


Figure. Vue de la molécule (*S*)-7 montrant le schéma (arbitraire) des atomes numérotés et les ellipsoïdes vibrationnelles (50% de la probabilité)

Tableau. Distances [Å] et angles [°] de (*S*)-7

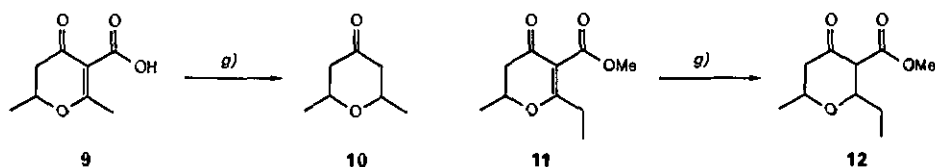
O(1)-C(2)	1,463(6)	C(5)-C(9)	1,489(6)	C(2)-C(1)-C(6)	117,3(4)	C(6)-C(5)-C(9)	120,4(4)
O(1)-C(6)	1,325(5)	C(6)-C(12)	1,532(8)	O(1)-C(2)-C(3)	108,9(5)	O(1)-C(6)-C(5)	123,4(4)
C(2)-C(3)	1,474(8)	C(9)-O(10)	1,192(6)	O(1)-C(2)-C(7)	105,6(4)	O(1)-C(6)-C(12)	108,4(5)
C(2)-C(7)	1,525(6)	C(9)-O(11)	1,329(7)	C(3)-C(2)-C(7)	115,4(5)	C(5)-C(6)-C(12)	127,1(5)
C(3)-C(4)	1,485(7)	C(12)-C(13)	1,413(10)	C(2)-C(3)-C(4)	111,3(4)	C(5)-C(9)-O(10)	125,8(5)
C(4)-C(5)	1,444(6)	O(11)···O(8)	2,531(6)	C(3)-C(4)-C(5)	116,7(4)	C(5)-C(9)-O(11)	115,0(5)
C(4)-O(8)	1,232(5)	H(O11)···O(8)	1,67(8)	C(3)-C(4)-O(8)	119,7(4)	O(10)-C(9)-O(11)	119,3(5)
C(5)-C(6)	1,335(7)	O(11)-H(O11)	0,91(7)	C(5)-C(4)-O(8)	123,4(4)	C(6)-C(12)-C(13)	113,7(6)
				C(4)-C(5)-C(6)	118,7(4)	C(9)-O(11)-H(O11)	107(4)
				C(4)-C(5)-C(9)	120,8(4)	O(11)-H(O11)···O(8)	156(5)

L'hydrogénation de la double liaison en 5,6 d'(*S*)-7 en présence de Pd/C conduit à l'acide tétrahydrooxopyranecarboxylique instable qui se décarboxyle, lors de la distillation, pour donner la tétrahydropyranone correspondante (2*R*,6*S*)-8.

Les positions relatives des substituants en 2 et 6 de (2*R*,6*S*)-8 ne peuvent pas être déterminées par l'analyse des spectres RMN-¹H, car il n'est pas possible d'établir les constantes de couplages des protons en 2 et 3 et respectivement en 5 et 6 (spectres *ABX* confondus). Toutefois, on peut préciser que ces substituants sont situés en position *cis* l'un par rapport à l'autre, par analogie au composé **10** préparé par une voie identique à partir de **9** (v. schéma 2) et dont le spectre RMN-¹H donne les constantes de couplages suivantes: $J(3ax, 3eq) = 14$, $J(3eq, 2ax) = 2,5$ et $J(3ax, 2ax) = 11$ Hz.

L'hydrogénation du mélange racémique **11** conduit à **12**, dans lequel les groupes Me et Et sont aussi situés en *cis* l'un par rapport à l'autre. Le spectre RMN-¹H indique une tautomérie céto-énolique, avec une prépondérance

Schéma 2



g) Voir schéma 1.

de forme cétonique de 80%. Les constantes de couplages des protons en 5 et 6 qui forment un spectre *ABX'* sont les suivantes: $J(5_{ax}, 5_{eq}) = 14$, $J(5_{eq}, 6_{ax}) = 2,5$, $J(5_{ax}, 6_{ax}) = 12$ Hz. La valeur de 12 Hz est significative d'un couplage axial-axial, confirmant la position équatoriale du groupe CH_3 . Le d d' $H-C(3)$ montre un couplage axial-axial avec $H-C(2)$: $J(2_{ax}, 3_{ax}) = 11$ Hz situant ainsi la position équatoriale du groupe Et et du groupe $COOMe^2$.

L'hydrogénation de la fonction carbonyle de (2*R*,6*S*)-**8** en présence de Pt/C conduit à (2*R*,4*R*,6*S*)-**13**. L'excès énantiomérique (ee) de ce dernier, qui est $\geq 93\%$, est déterminé par RMN- 1H du dérivé (*R*)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétate (2*R*,4*R*,6*S*)-**14** correspondant. L'action du (–)-(2*R*,3*R*)-butanediol-2,3 sur *rac*-**8** et (2*R*,6*S*)-**8** selon [8] conduit aux spiro-acétals '*rac*'-**15** et (2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-**15**.

La position équatoriale de la fonction OH de (2*R*,4*R*,6*S*)-**13** est déterminée sur la base des spectres RMN- 1H . Le signal d' $H-C(4)$ (3,80 ppm) représente un *t* ce qui implique un couplage axial-axial et un couplage axial-équatorial avec les quatre atomes d' H voisins³: $J(4_{ax}, 3_{ax}) = J(4_{ax}, 5_{ax}) = 8$ Hz, $J(4_{ax}, 3_{eq}) = J(4_{ax}, 5_{eq}) = 6$ Hz.

Dans le cas de *rac*-**13**, le $CH_3CH_2-C(2)$ du dérivé obtenu par réaction avec (–)-(*R*)-PhC(OMe)(CF₃)COCl correspond à 2 *t* de même intensité, distincts et parfaitement résolus, à 0,93 et 0,95 ppm. Le même dérivé, (2*R*,4*R*,6*S*)-**14**, obtenu à partir de (2*R*,4*R*,6*S*)-**13** ne donne qu'un seul et unique *t* à 0,93 ppm, alors que le dérivé provenant de son énantiomère n'a également qu'un seul et unique *t*, mais à 0,95 ppm. Le dérivé provenant de *rac*-**13** montre aussi 2 *d* de même intensité à 1,21 et 1,23 ppm pour $CH_3-C(6)$, mais de moins bonne résolution.

Le spectre RMN- ^{13}C , avec découplage de 1H , de '*rac*'-**15** montre que les quatre atomes de C du cycle pyranique donnent des signaux dédoublés. Le spectre correspond exactement à la superposition des spectres RMN- ^{13}C de (2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)- et (2*R*,3*R*,7*S*,9*R*)-**15** (voir partie exp^r).

Discussion. – Les composés **7**, **8** et **13** sont nouveaux. Il est intéressant de relever qu'une tentative récente de Bianchi [9] de préparer (*R*)-**7** à partir d'un homologue d'(*R*)-**6**, lequel a été obtenu par une voie différente de la nôtre, s'est traduite par une décarboxylation, suivie d'une racémisation totale de la molécule. Nous n'observons une racémisation, qui est partielle, que lors de la décarboxylation de (*R*)-**7**, tant par action de l'acide polyphosphorique que par chauffage à 130°. L'excès énantiomérique du produit (*R*)-**16** est au plus de 40%. Cette voie ne paraît donc pas utile pour la préparation de la phéromone de l'*Hepialus hecta* (*R*)-**16** [10].

Les auteurs remercient M. le Prof. K. J. Boosen, M. le Dr. A. Huwiler et M. le Dr. C. Abächerli de Lonza S.A. de l'intérêt porté à ce travail, M. le Dr. G. Tsoupras de ses conseils pour l'interprétation des spectres RMN et Mlle I. Muriset et M. D. Rimaz de leur aide technique.

²) Eskenazi et al. [6] ont obtenu un résultat analogue par hydrogénation d'un homologue d'11, le dihydro-3,4-diméthyl-2,6-oxo-4-2*H*-pyranecarboxylate-5 de méthyle.

³) Cette observation rejoint celle, récente, faite par Evans et al. [7], avec des alkyl-6-tétrahydro-hydroxy-4-2*H*-pyranones-2.

Partie expérimentale

Généralités. Les produits utilisés sont pour la plupart du commerce (*Fluka*), sauf pour le chlorure de (-)-(R)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétyl (*JPS Chimie*, CH-2022 Bevaix). $[\alpha]_D^{25}$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. Spectres IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides pour les huiles, pastilles KBr pour les solides. Spectres RMN-¹H et ¹³C: spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

(+)-(3S)-Hydroxy-3-butanoate d'éthyle ((S)-2). Préparé selon [3]; $[\alpha]_D^{25} = +40,5$ ($c = 1$, CHCl₃), 93% ee.

(-)-(3R)-Hydroxy-3-butanoate de méthyle ((R)-2). Produit du commerce (*Fluka*); $[\alpha]_D^{20} = -48,5$ ($c = 1$, CHCl₃), 99% ee.

(+)-(5S)-Hydroxy-5-oxo-3-hexanoate de tert-butyle ((S)-3). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à -75°, 14,77 g (127 mmol) d'AcO(*t*-Bu) à une soln. de diisopropylamide de lithium (LDA), formée de 12,87 g (127 mmol) d'(i-Pr)₂NH, 150 ml de THF sec et 79,5 ml de BuLi (1,6M dans hexane). Cette soln. est ajoutée, 20 min après la fin de l'addition, à une soln. de 5 g (42 mmol) de (S)-2 dans 40 ml de THF à -50°. Après 2 h d'agitation entre -50 et -30°, on hydrolyse avec 20 ml d'AcOH dans 60 ml d'H₂O et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée successivement avec une soln. sat. en NaHCO₃ et une soln. sat. en NaCl jusqu'à neutralité, puis séchée (MgSO₄) et évaporée sous vide à 40°. Une chromatographie 'flash' sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1) donne 3 (6,7 g, 79%) sous forme d'huile. $[\alpha]_D^{24} = +37,3$ ($c = 2,03$, CHCl₃). IR (film): 3460, 1735, 1715, 1370, 1325, 1255, 1150. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,23 (d, 3 H-C(6)); 1,47 (s, *t*-Bu); 2,70 (m, 2 H-C(4)); 2,95 (large OH-C(5)); 3,40 (s, 2 H-C(2)); 4,30 (m, H-C(5)).

L'énantiomère (R)-3 est obtenu de la même manière à partir de 4,96 g (42 mmol) d'(R)-2: 7,6 g (90%). $[\alpha]_D^{23} = -39,6$ ($c = 2$, CHCl₃). IR (film), RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): v. (S)-3.

(5S)-Oxo-3-[tétrahydro-2H-pyran(2-oxo)-5-hexanoate de tert-butyle ((S)-4). Un mélange de 10,1 g (50 mmol) de (S)-3, 8 g (95 mmol) de dihydro-3,4-2H-pyran et 0,70 g de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (Py·TsOH) dans 120 ml de CH₂Cl₂ sec est agité pendant 24 h à temp. amb. La soln. est lavée successivement avec 50 ml de Na₂CO₃ 0,5N et 3 × 50 ml de H₂O, séchée (CaCl₂) et évaporée. Une chromatographie 'flash' sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:7) donne (S)-4 (12,2 g, 85%) sous forme d'huile. IR (film): 1735, 1715, 1370, 1145, 1030, 1020, 995. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,22, 1,33 (2d, 3 H-C(6)); 1,47 (s, *t*-Bu); 1,50-1,85 (m, OCH₂(CH₂)₃CHO); 2,52-2,97 (m, 2 H-C(4)); 3,40, 3,45 (2s, 2 H-C(2)); 3,50, 3,75 (2m, OCH₂(CH₂)₃CHO); 4,30 (m, H-C(5)); 4,70 (m, OCH₂(CH₂)₃CHO).

L'énantiomère (R)-4 est obtenu de même à partir de 6,1 g (30,2 mmol) de (R)-3: 7,16 g (83%). IR, RMN-¹H: v. (S)-4.

(-)-(2S)-Éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2H-pyranecarboxylate-5 de tert-butyle ((S)-6). On ajoute à 3 g (10,5 mmol) de (S)-4 dans 40 ml de toluène sec 1,32 g (11,5 mmol) de Mg(OEt)₂ et l'on chauffe à reflux pendant 2 h. A la soln. refroidie (0°), on ajoute goutte à goutte 1,07 g (11,6 mmol) de chlorure de propionyle dans 10 ml de toluène. Après 4 h d'agitation à temp. amb., le produit est hydrolysé avec 70 ml d'une soln. sat. de NH₄Cl, extrait à l'Et₂O, lavé avec une soln. sat. de NaCl et séché (MgSO₄). Après évaporation, le résidu ((S)-5) est dissous dans 100 ml de MeOH. On ajoute 0,2 g de TsOH et la soln. est agitée pendant 3 h à temp. amb. Le produit est hydrolysé dans 50 ml de soln. sat. de NaHCO₃, extrait à l'Et₂O et lavé avec une soln. sat. de NaCl et séché (MgSO₄). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:3): (S)-6 (1,44 g, 60%), huile. $[\alpha]_D^{23} = -133,8$ ($c = 2,50$, CHCl₃). IR (film): 1725, 1675, 1600, 1455, 1390, 1340. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,20 (t, CH₃CH₂); 1,47 (d, CH₃-C(2)); 1,53 (s, *t*-Bu); 2,45 (m, CH₃CH₂, 2 H-C(3)); 4,53 (m, H-C(2)).

A partir de 1,65 g (4,82 mmol) d'(R)-5, 0,63 g (62%) d'(R)-6 sont obtenus. $[\alpha]_D^{23} = +141,0$ ($c = 2,07$, CHCl₃). IR, RMN-¹H: v. (S)-6.

Acide (-)-(2S)-éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2H-pyranecarboxylique-5 ((S)-7). On ajoute 0,4 g (2,1 mmol) de TsOH à 0,5 g (2,1 mmol) d'(S)-6 dans 10 ml de MeOH et on agite la soln. pendant 40 h à temp. amb. On ajoute alors 20 ml d'H₂O et on agite encore 15 min. Le produit est extrait au CH₂Cl₂, lavé avec 2 × 20 ml d'H₂O et séché (CaCl₂). Après évaporation, on obtient (S)-7 (0,34 g, 90%). P. f. 82-83° (cyclohexane). $[\alpha]_D^{24} = -184,2$ ($c = 4,78$, CHCl₃). IR: 2650, 1735, 1620, 1520, 1340, 1225. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,25 (t, CH₃CH₂); 1,58 (d, CH₃-C(2)); 2,70 (m, 2 H-C(3)); 3,15 (m, CH₃CH₂); 4,68 (m, H-C(2)); 13,3 (large, COOH).

Enantiomère (R)-7: $[\alpha]_D^{25} = +190,0$ ($c = 6,97$, CHCl₃). P. f. 82-84° (cyclohexane). IR, RMN-¹H: v. (S)-7.

(+)-(2R,6S)-Éthyl-2-tétrahydro-méthyl-6-4H-pyranone-4 ((2R,6S)-8). Une soln. de 0,5 g (2,7 mmol) de (S)-7 dans 180 ml de THF sec est hydrogénée en présence de 0,05 g de Pd/C à 10% sous 5 bar pendant 24 h à temp. amb. Après évaporation, le résidu est distillé (four à boules) pour donner (2R,6S)-8 (0,2 g, 52%), liquide incolore. P. e. 70-75°/12 Torr. $[\alpha]_D^{23} = +1,82$ ($c = 7,0$, CHCl₃). IR (film): 2970, 2860, 1720, 1460, 1320, 1160. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,98 (t, CH₃CH₂); 1,33 (d, CH₃-C(6)); 1,62 (m, CH₃CH₂); 2,15-2,45 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 3,53 (m, H-C(2)); 3,72 (m, H-C(6)).

A partir de 0,5 g (2,7 mmol) de (R)-7, 0,19 g (52%) de (2S,6R)-8 sont obtenus. $[\alpha]_D^{25} = -1,90$ ($c = 7,05$, CHCl_3). IR, RMN- ^1H : v. (2R,6S)-8.

(+)-(2R,4R,6S)-Ethyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranol-4 ((2R,4R,6S)-13). Une soln. de 0,5 g (3,5 mmol) de (2R,6S)-8 dans 50 ml d'hexane est hydrogénée en présence de 0,05 g de P1/C à 5% sous 1 bar pendant 12 h à temp. amb. Après évaporation, le résidu est distillé (four à boules) pour donner (2R,4R,6S)-13 (0,37 g, 73%), liquide incolore. P.e. 78-84°/12 Torr. $[\alpha]_D^{25} = +4,6$ ($c = 3,80$, CHCl_3). IR (film): 3370, 2970, 2860, 1455, 1370, 1145, 1040. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,95 (t, CH_3CH_2); 1,23 (d, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 1,40-1,65 (m, CH_3CH_2 , 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 1,70 (large, OH); 1,95 (m, 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 3,22 (m, H-C(2)); 3,45 (m, H-C(6)); 3,80 (tt, $J = 6, 8$, H-C(4)).

A partir de 0,5 g (3,5 mmol) de (2S,6R)-8, 0,35 g (70%) de (2S,4S,6R)-13 sont obtenus. $[\alpha]_D^{25} = -4,8$ ($c = 3,76$, CHCl_3). IR, RMN- ^1H : v. (2R,4R,6S)-13.

(2R,3R,7R,9S)-Ethyl-7-triméthyl-2,3,9-trioxa-1,4,8-spiro[4,5]décane ((2R,3R,7R,9S)-15). Sous N_2 , on ajoute à 0,5 g (3,5 mmol) de (2S,6R)-8 dans 15 ml de benzène, 0,38 g (4,2 mmol) de (-)-(2R,3R)-butanediol-2,3 et 0,02 g de TsOH. Le mélange réactionnel est refluxé en utilisant un séparateur d'azéotrope pendant 16 h. Le produit est hydrolysé dans 20 ml de soln. sat. en NaHCO_3 , extrait à l' Et_2O et lavé successivement avec 20 ml d'une soln. sat. en NaHCO_3 et 40 ml d'une soln. sat. en NaCl et séché (MgSO_4). Après évaporation du solvant, le résidu est distillé (four à boules). P.e. 100-115°/12 Torr. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,95 (t, CH_3CH_2); 1,25 (3d, 3 CH_3); 1,35-1,80 (m, CH_3CH_2 , 2 H-C(6), 2 H-C(10)); 3,47 (m, H-C(7)); 3,68 (m, H-C(2), H-C(3), H-C(9)). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,29 MHz): 9,82, 16,99, 17,08, 21,68, 29,08, 42,75, 44,25, 71,04, 76,06, 76,51, 77,15, 77,78, 78,05, 78,49, 106,86.

(2R,3R,7S,9R)-Ethyl-7-triméthyl-2,3,9-trioxa-1,4,8-spiro[4,5]décane ((2R,3R,7S,9R)-15). Mode opératoire et RMN- ^1H identiques à ceux de (2R,3R,7R,9S)-15. RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,29 MHz): 9,86, 17,02, 17,08, 21,83, 29,02, 41,75, 45,25, 70,82, 76,39, 76,51, 77,14, 77,78, 78,06, 78,51, 106,86.

(2R,3R,7RS,9RS)-Ethyl-7-triméthyl-2,3,9-trioxa-1,4,8-spiro[4,5]décane (rac-15). Mode opératoire et RMN- ^1H identiques à ceux de (2R,3R,7R,9S)-15. RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50,29 MHz): 9,83, 17,00, 17,08, 21,69, 21,82, 29,02, 29,10, 41,85, 42,75, 44,26, 45,25, 70,79, 71,06, 76,08, 76,37, 76,52, 77,15, 77,79, 78,05, 78,49, 106,86.

Détermination de la pureté optique de (2R,4R,6S)-13: (R)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétate de (2R,4R,6S)-éthyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranyle-4 ((2R,4R,6S)-14). L'ester (2R,4R,6S)-14 est préparé selon la méthode classique [11], purifié par chromatographie prép. (AcOEt /hexane 1:9) et analysé par RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,93 (t, CH_3CH_2); 1,23 (d, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 1,30-1,70 (m, CH_3CH_2 , 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 3,32 (m, 1 H-C(2)); 3,55 (m, H-C(6)); 3,57 (s, CH_3O); 5,18 (tt, $J = 6, 8, 6$, H-C(4)); 7,45 (m, 3 H arom.); 7,58 (m, 2 H arom.). $ee \geq 93\%$.

Détermination de la pureté optique de (2S,4S,6R)-13: (R)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétate de (2S,4S,6R)-éthyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranyle-4 ((2S,4S,6R)-14). Mode opératoire classique [11], RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,95 (t, CH_3CH_2); 1,21 (d, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 1,30-1,70 (m, CH_3CH_2 , 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 2,05 (m, 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 3,32 (m, H-C(2)); 3,55 (m, H-C(6)); 3,57 (s, CH_3O); 5,18 (tt, $J = 6, 8, 6$, H-C(4)); 7,45 (m, 3 H arom. Ar); 7,58 (m, 2 H arom.). $ee \geq 99\%$.

Acide (2RS)-dihydro-3,4-diméthyl-2,6-oxo-4-2H-pyranecarboxylique-5 (9). On ajoute 2,24 g (11,8 mmol) de TsOH à 2,7 g (11,8 mmol) d'ester *tert*-butylique, préparé selon [12] à partir d'acétoacétate de *tert*-butyle et du chlorure de crotonyle, dans 50 ml de MeOH, et on agite la soln. pendant 40 h à temp. amb. On ajoute 100 ml de H_2O et l'on agite encore pendant 15 min. Le produit est extrait au CH_2Cl_2 , lavé avec 2×30 ml de H_2O et séché (CaCl_2). Après évaporation, on obtient 9 (1,87 g, 93%). P.f. 90-92° (cyclohexane). IR: 2620, 1725, 1615, 1515, 1375, 1335, 1235. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,57 (d, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,65 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(6)$); 2,67 (m, 2 H-C(3)); 4,67 (m, H-C(2)); 13,18 (large, COOH).

cis-Tétrahydro-diméthyl-2,6-2H-pyranone-4 (10). Une soln. de 5 g (29,4 mmol) de 9 dans 150 ml de THF sec est hydrogénée en présence de 0,5 g de Pd/C à 10% sous 5 bar pendant 24 h à temp. amb. Après évaporation, le résidu est distillé: 10 (2,3 g, 61%), liquide incolore. P.e. 53-55°/12 Torr (6): 53°/12 Torr. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,35 (2d, CH_3); 2,17-2,43 (ABX, $J_{AX} = 14$, $J_{BX} = 2,5$, $J_{BY} = 11$, 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 3,77 (m, H-C(2), H-C(6)).

(RS)-Ethyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2H-pyranecarboxylate-5 de méthyle (11). On ajoute 49,3 g (430 mmol) de $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ à 55 g (430 mmol) d'oxo-3-pentanoate de méthyle dans 400 ml de toluène sec; on chauffe à reflux pendant 2 h, puis on additionne goutte à goutte, à 0°, 52,4 g (500 mmol) de chlorure de crotonyle dans 100 ml de toluène, et l'on agite pendant 4 h à temp. amb. Le produit est hydrolysé avec 250 ml d' H_2SO_4 à 20% froid, extrait à l' Et_2O , lavé successivement avec une soln. sat. en NaHCO_3 et une soln. sat. en NaCl et séché (Na_2SO_4). Après évaporation, le résidu est distillé pour donner 11 (64,5 g, 76%), liquide jaunâtre. P.e. 97-103°/0,3 Torr. IR (film): 1730, 1675, 1595, 1460, 1110, 1065. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,20 (t, CH_3CH_2); 1,48 (d, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,45 (m, 2 H-C(3)); 2,50 (q, CH_3CH_2); 3,83 (s, CH_3O); 4,56 (m, H-C(2)).

Ethyl-2-tétrahydro-méthyl-6-oxo-4,2H-pyrimidocarbonylate-3 de méthyle (12). Une soln. de 5 g (25.2 mmol) de 11 dans 150 ml de THF sec est hydrogénée en présence de 0.5 g de Pd/C à 10% sous 5 bar pendant 50 h à temp. amb. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:2) pour donner 12 (3 g, 60%), liquide, IR: 1740, 1720, 1440, 1040, 995. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1.03 (t, CH₃CH₂); 1.33 (d, CH₃-C(6)); 1.62 (m, CH₃CH₂); 2.18, 2.53 (ABX, J_{AX} = 14, J_{AY} = 2.5, J_{BX} = 12, 2 H-C(5)); 3.27 (d, J = 10 H-C(3)); 3.78 (s, CH₂O), 3.83 (m, H-C(2), H-C(6)); 12.08 (s, HO-C=CCOO).

(-)-(S)-*Ethyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2,4H-pyrimidine-4* ((S)-16). On ajoute 0.5 g (2.7 mmol) d'(S)-7 à 2.1 g d'acide polyphosphorique à 130°. Après 10 min, on ajoute 30 g de glace et le produit est extrait au CHCl₃, lavé avec une soln. sat. en NaHCO₃, H₂O et séché (CaCl₂). Après évaporation, nous distillons le résidu bromaté obtenu: (S)-16 (10.26 g, 68%), liquide incolore, P.e. 100/105/20 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -77.9$ (c = 2.57, pentane), 40% ee ([10]: $[\alpha]_D^{25} = -195$ (c = 2.17, pentane), 100% ee). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1.13 (t, CH₃CH₂); 1.45 (d, CH₃-C(2)); 2.27 (q, CH₂CH₂); 2.40 (m, 2 H-C(3)); 4.50 (m, H-C(2)); 5.33 (s, H-C(5)).

Analyse aux rayons X. Des cristaux sous forme de fines aiguilles transparentes ont été obtenus à partir de CHCl₃/cyclohexane. Résultats cristallographiques: C₉H₁₄O₄, p.mol, 184, groupe spatial P2₁, n = 8.1818(1), b = 6.997(1), c = 8.455(1) Å, β = 106.49(1)°, V = 464.1 Å³, F(000) = 196, z = 2, D_x = 1.317 gcm⁻³, MoKα, λ = 0.71073 Å, μ_z = 0.65 cm⁻¹. Un cristal de dimension 0.46 × 0.27 × 0.19 mm a été utilisé pour la mesure des données. Des photographies préliminaires de Weissenberg et de précession ont indiqué que les cristaux sont monocliniques, de groupe spatial P2₁. Les valeurs des intensités avec comme index limites h -9 à 9, k 0 à 8, et l 9 à 10 avec h_{max} = 25 ont été mesurées sur un diffractomètre à quatre cycles *Stoe Siemens AED2* (radiation MoKα graphite monochromatique) utilisant un balayage ω/θ. Des corrections ont été effectuées pour une variation d'intensité de 4% de trois standards mesurés chaque h. Sur 860 réflexions uniques, 606 ont été considérées comme observées (F_o > 5σ(F_o)). Paramètres cellulaires à partir des valeurs ±σ de 19 réflexions et leurs équivalents dans le domaine 15° < 2θ < 30°. Aucune correction d'absorption ou d'extinction est appliquée.

La structure a été résolue en utilisant le système SHELXS-86 [13]. Le système SHELX-76 [14] a été utilisé pour l'affinement des moindres-carrés et tous les calculs ultérieurs. L'atome d'H de la fonction OH (011) a été localisé à partir d'une carte différentielle de Fourier et affiné isotropiquement, les autres atomes d'H ont été placés dans leur position idéale (C-H 1.08 Å, H-C-H 109.5°, U_{iso} global affiné, du type CH₂ et CH = 0.140, et du type CH₃ = 0.126). L'affinement des moindres-carrés à matière entière avec pondération, R = 0.053, R_w = 0.060 pour 600 réflexions (6 réflexions écartées dues à l'extinction), w⁻¹ = T²(F_o) + 0.000303 F_o², (ΔI/σ)_{max} = 0.34 (ΔI/σ)_{min} = 0.1; (Ap)_{max} = 0.20, (Ap)_{min} = -0.12 eÅ⁻³. Facteurs de diffusion des *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) [15]. Les coordonnées atomiques relatives et les facteurs de température isotropes équivalents sont déposés au *Cambridge Crystallographic Data Centre* et les longueurs et les angles des liaisons rassemblés dans le tableau. La figure dessinée avec ORTEP II [16] montre la molécule et la numérotation des atomes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] a) K. Uchino, Y. Yamagiwa, T. Kamikawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1319; b) J. S. Yadav, E. Sreenivasa Rao, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 2315.
- [2] K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4685.
- [3] a) J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* **1986**, 40, 172; b) D. Seebach, F. Giovannini, B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 958.
- [4] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 495.
- [5] J. E. Lynch, R. P. Volante, R. V. Watlley, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1385.
- [6] C. Eskenazi, H. Sliwa, P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2951.
- [7] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- [8] H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2183.
- [9] G. Bianchi, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, 118, 699.
- [10] K. Mori, H. Kisida, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5281.
- [11] J. A. Dale and H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
- [12] S. et R. Gelin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 288.
- [13] G. M. Sheldrick, 'SHELXS-86', Program for the Automatic Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, 1986.
- [14] G. M. Sheldrick, 'SHELX-76', Program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, 1976.
- [15] 'International Tables for X-Ray Crystallography', Kynoch Press, Birmingham, 1974, Vol. IV.
- [16] C. K. Johnson, 'ORTEP-II', Report 5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA, 1976.

138. Synthèse énantiospécifique de la (+)-(R)-éthyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2-4H-pyranone-4, phéromone de la mite *Hepialus hecta* L.

par Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et André Jacot-Guillarmod*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(27. VI. 89)

Enantiospecific Synthesis of (+)-(R)-6-Ethyl-2,3-dihydro-2-methyl-4H-pyran-4-one, Sex-Pheromonal Component of the Male Swift Moth *Hepialus hecta* L.

A new synthesis of (+)-(R)-6-ethyl-2,3-dihydro-2-methyl-4H-pyran-4-one ((R)-8), sex-pheromonal component of the male swift moth *Hepialus hecta* L., has been performed from (-)-(R)-1-(1,3-dithian-2-yl)propan-2-ol with an enantiomeric excess of $\geq 97\%$.

Introduction. – Récemment, Francke et collaborateurs [1] ont identifié trois phéromones chez le mâle de la mite *Hepialus hecta* L., notamment la (+)-(R)-éthyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2-4H-pyranone-4 ((R)-8). La synthèse de celle-ci a été réalisée tout d'abord par Mori et Kisida [2] en 1986, puis par Bianchi [3] en 1988. Dans le présent travail, nous décrivons une nouvelle voie d'accès simple à cette phéromone (ce environ 97%).

Résultats. – La méthode proposée est résumée dans le schéma. Elle implique d'abord la préparation de (R)-2 qui peut être obtenu par réduction énantiosélective de 1 à l'aide d'*Aspergillus niger* [4]. Nous avons expérimenté la voie consistant d'abord à préparer (S)-2 par réduction de 1 à l'aide de la levure. Puis, par inversion de la configuration selon [5], on obtient (R)-3¹) qui mène à (R)-2. La β -hydroxy-alkylation par l'époxyde, pour l'obtention de (R)-5²), nécessite la protection de la fonction OH, par exemple par le groupe (*tert*-butyl)diméthylsilyle (\rightarrow (R)-4). Après hydrolyse oxydative de la fonction dithiane, l'oxydation de (R)-6 selon Swern conduit à la β -dicétone (R)-7 qui, après élimination du groupe protecteur, se cyclise en (R)-8 [2].

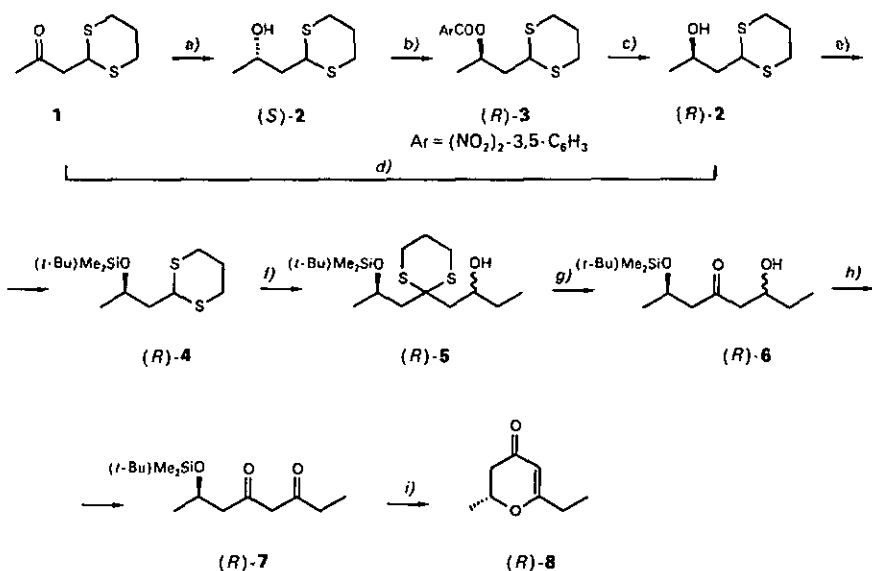
Les auteurs remercient M. le Prof. K. J. Boosen, M. le Dr A. Huwiler et M. le Dr C. Abächerli de Lonza S.A. de l'intérêt porté à ce travail et M. D. Rtmaz de son aide technique.

Partie expérimentale

Généralités. Les produits utilisés sont du commerce (*Fluka*). $[\alpha]_D$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. Spectres IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides pour les huiles, pastilles KBr pour les solides. Spectres RMN-¹H: spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

-
- 1) L'utilisation de l'acide dinitro-3,5-benzoïque conduit à un solide que l'on peut purifier par recristallisation. L'ce est de l'ordre de 99%.
- 2) Les deux diastéréoisomères peuvent être séparés par chromatographie.

Schéma



a) Levures. b) (NO₂)₂-3,5-C₆H₃CO₂H, Ph₃P, EtO₂CN=NCO₂Et, THF, temp. amb. c) KOH, THF/EtOH aq., temp. amb. d) Selon [4]. e) (t-Bu)Me₂SiCl, imidazole, DMF, temp. amb. f) BuLi, THF, 0°, époxybutane-1,2, -15° → 0°. g) HgCl₂, CaCO₃, 80% CH₃CN aq., reflux. h) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -70°. i) Cat. TsOH, MeOH, temp. amb.

(Dithiane-1,3-yl-2)-1-propanone-2 (1). Préparé selon [6].

(+)-(2S)-(Dithiane-1,3-yl-2)-1-propanol-2 ((S)-2). Préparé selon [7]: $[\alpha]_D^{24} = +24,0$ (c = 1, CHCl₃), 97% ee.

(-)-Dinitro-3,5-benzoate de (1R)-(dithiane-1,3-yl-2)-2-méthyl-1-éthyle ((R)-3). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à 0°, une soln. de 3,9 g (22,4 mmol) de EtO₂CN=NCO₂Et dans 17 ml de THF à 2 g (11,2 mmol) de (S)-2, 5,88 g (22,4 mmol) de triphénylphosphine et 4,76 g (22,4 mmol) d'acide dinitro-3,5-benzoïque dans 45 ml de THF. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant 35 h à temp. amb. La soln. est concentrée sous vide et le résidu chromatographié sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:2): (R)-3 (2,15 g, 51,2%). P.f. 116° (cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} = -55,2$ (c = 2,65, CHCl₃). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,47 (d, CH₃-C(1)); 1,90, 2,33 (2m, (SCH₂)₂CH₂); 2,12 (m, 2 H-C(2)); 2,85 (m, (SCH₂)₂CH₂); 4,17 (t, SCHS); 5,55 (m, H-C(1)); 9,20, 9,24 (m, 3 H arom.).

(-)-(2R)-(Dithiane-1,3-yl-2)-1-propanol-2 ((R)-2). On ajoute goutte à goutte 7 ml (7 mmol) de KOH 1N aqueux à une soln. de 2 g (5,38 mmol) de (R)-3 dans 30 ml de THF/EtOH 1:1. Après 1 h d'agitation à temp. amb., le produit est hydrolysé avec 10 ml de soln. sat. en NaHCO₃, extrait à l'Et₂O et lavé avec une soln. sat. en NaCl puis séché (MgSO₄). Après évaporation, le résidu est distillé (four à boules): (R)-2 (0,80 g, 84%). liquide incolore. P.e. 115-120°/0,2 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -24,5$ (c = 1, CHCl₃). IR (film): 3400, 2950, 1420, 1125, 1040, 905. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,23 (d, 3 H-C(3)); 1,90 (m, (SCH₂)₂CH₂); 2,10 (m, 2 H-C(1)); 2,90 (m, (SCH₂)₂CH₂); 2,13 (m, H-C(2)); 4,25 (dd, SCHS).

(-)-(2R)-f((tert-Butyl)diméthylsiloxy)-2-(dithiane-1,3-yl-2)-1-propane ((R)-4). On ajoute goutte à goutte 1,5 g (8,43 mmol) de (R)-2 dans 15 ml de DMF à une soln. de 1,9 g (12,6 mmol) de (t-Bu)Me₂SiCl et de 1,72 g (25,3 mmol) d'imidazole dans 32 ml de DMF. La soln. est agitée pendant 20 h à temp. amb. Le produit est hydrolysé dans 150 ml d'H₂O glacée, extrait à l'Et₂O, lavé avec une soln. sat. en NaCl et séché (MgSO₄). Après évaporation, on obtient (R)-4 (2,40 g, 97%). $[\alpha]_D^{25} = -27,5$ (c = 2,12, CHCl₃). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,07, 0,11 (2s, (CH₃)₂Si); 0,91 (s, t-Bu); 1,17 (d, 3 H-C(3)); 1,65-2,20 (m, 2 H-C(1), (SCH₂)₂CH₂); 2,85 (m, (SCH₂)₂CH₂); 4,13 (m, SCHS).

(-)-(2° R, 2RS)-{f((tert-Butyl)diméthylsiloxy)-2°-propyl}-2°-dithiane-1',3'-yl-2°-2-butanol-2 ((R)-5). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à -20°, 5,1 ml (8,2 mmol) de BuLi (1,6M dans hexane) à une soln. de 2 g (6,8 mmol) de (R)-4 dans 40 ml de THF. On agite la soln. pendant 3 h à 0°, puis on ajoute goutte à goutte, à -15°, 0,6 g (8,3

mmol) d'époxybutane-1,2. Après 1 jour d'agitation à -15° et 2 jours à 0° , le produit est hydrolysé avec 30 ml d' H_2O , extrait à l' Et_2O et lavé successivement avec 20 ml d' H_2O , 20 ml de KOH 10%, 4×20 ml d'une soln. sat. en NaCl et séché ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:4): (*R*)-5 (1,69 g, 68%), huile. IR (film): 3460, 2950, 2850, 1250, 830, 800, 770. RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 0,08, 0,12 (4s, $(CH_3)_2Si$); 0,91 (2s, *t*-Bu); 0,95 (2t, 3 H-C(4)); 1,25 (2d, 3 H-C(3'')); 1,47 (m, 2 H-C(3)); 1,90-2,50 (m, 2 H-C(1), 2 H-C(1')), $(SCH_2)_2CH_2$; 2,83 (m, $(SCH_2)_2CH_2$); 3,47 (large, OH-C(2)); 3,95 (m, H-C(2)); 4,25 (m, H-C(2')).

(-)-(2*R*,6*RS*)-/-(*tert*-Butyl)diméthylsiloxyl]-2-hydroxy-6-octanone-4 ((*R*)-6). On ajoute 0,36 g (1 mmol) de (*R*)-5 dans 10 ml de CH_3CN/H_2O 4:1 à une suspension agitée de 0,6 g (2,2 mmol) de $HgCl_2$ et de 0,25 g (2,5 mmol) de $CaCO_3$ dans 15 ml de CH_3CN/H_2O 4:1. On chauffe à reflux pendant 6 h. La suspension refroidie est filtrée sur *Celite* et lavée avec 3×50 ml de CH_2Cl_2 /hexane 1:1. La phase org. du filtrat est lavée successivement avec 3×20 ml d'une soln. d' $AcONH_4$ 5*M*, 2×20 ml d' H_2O et 3×20 ml d'une soln. sat. en NaCl et séchée ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est filtré sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:4): (*R*)-6 (0,26 g, 95%), huile. IR (film): 3450, 2940, 2850, 1705, 1250, 840, 800, 770. RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 0,05, 0,07 (2s, $(CH_3)_2Si$); 0,87 (s, *t*-Bu); 0,95 (t, 3 H-C(8)); 1,18 (d, 3 H-C(1)); 1,48 (m, 2 H-C(7)); 2,35-2,75 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(5)); 3,10 (large, OH-C(6)); 3,97 (m, H-C(6)); 4,33 (m, H-C(2)).

(-)-(7*R*)-/-(*tert*-Butyl)diméthylsiloxyl]-7-octanedione-3,5 ((*R*)-7). On ajoute goutte à goutte, à -70° , 82 mg (1,05 mmol) de DMSO dans 0,3 ml de CH_2Cl_2 sec à 67 mg (0,52 mmol) de $(COCl)_2$ dans 1,5 ml de CH_2Cl_2 , suivi après 10 min d'agitation, par 0,12 g (0,44 mmol) de (*R*)-6 dans 0,3 ml de CH_2Cl_2 . La soln. est agitée pendant 90 min à -70° , puis on ajoute goutte à goutte 0,46 g (3,56 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine et on laisse la temp. remonter jusqu'à temp. amb. Le produit est hydrolysé avec 1,5 ml d' H_2O , extrait au CH_2Cl_2 , lavé à l' H_2O et séché ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:4): (*R*)-7 (43 mg, 36%), huile orangeâtre. $[\alpha]_D^{25} = -52,6$ ($c = 1,11$, $CHCl_3$). IR (film): 2860, 1730, 1610, 1250, 1125, 1000, 845, 805, 775. RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 0,02, 0,05 (2s, $(CH_3)_2Si$); 0,86 (s, *t*-Bu); 1,13 (t, 3 H-C(1)); 1,20 (d, 3 H-C(8)); 2,27-2,60 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(6)); 3,60 (s, ca. 0,3 H-C(4)); 4,25 (m, H-C(7)); 5,54 (s, ca. 0,7 H-C(4)); 15,48 (large, OH éno.).

(+)-(2*R*)-Ethyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2,4H-pyranone-4 ((*R*)-8). On ajoute 10 mg (0,05 mmol) de TsOH à 0,12 g (0,44 mmol) de (*R*)-7 dans 4 ml de MeOH et on agite la soln. pendant 6 h à temp. amb. Le produit est hydrolysé dans 10 ml d'une soln. sat. en $NaHCO_3$, extrait à l' Et_2O , lavé avec une soln. sat. en NaCl et séché ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO_2 (AcOEt/hexane 1:4) et distillé (four à boules): (*R*)-8 (40 mg, 65%), liquide incolore. P.e. $105^{\circ}/20$ Torr. $[\alpha]_D^{22} = +189$ ($c = 2,1$, pentane), 96,9% ee ([2]: $[\alpha]_D^{22} = +195$ ($c = 2,17$, pentane), 100% ee). RMN- 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,13 (t, CH_3CH_2); 1,45 (d, $CH_3-C(2)$); 2,27 (q, CH_3CH_2); 2,40 (m, 2 H-C(3)); 4,50 (m, H-C(2)); 5,33 (s, H-C(5)).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Sinnwell, S. Schulz, W. Francke, R. Kittman, D. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1707.
- [2] K. Mori, H. Kisida, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5281.
- [3] G. Bianchi, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, 118, 699.
- [4] R. Bernardi, R. Cardillo, D. Ghiringhelli, O. Vanjna de Pava, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1607.
- [5] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [6] D. L. Coffen, K. C. Bank, P. E. Garrett, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 605.
- [7] D. Ghiringhelli, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 287.

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

Volumen 72
Fasciculus sextus
1989

**142. Synthèse énantiospécifique du
(-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane**

par **Claudio Masoni, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et André Jacot-Guillarmod***

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(27.VII.89)

VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA
4002 BASEL, SCHWEIZ

SEPARATUM

142. Synthèse énantiospécifique du (-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane

par Claudio Masoni, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et André Jacot-Guillarmod*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(27. VII. 89)

Enantiospecific Synthesis of (-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane

The isomer (-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-*endo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane ((1*R*,3*R*,5*S*)-**8**) has been synthesized from (-)-(3*R*)-methyl 3-hydroxybutanoate. The key intermediate (3*R*,5*R*)-**5** is proved to be a useful synthon for EPC syntheses.

Introduction. - L'*endo*-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane a été isolé pour la première fois en 1976 à partir de l'épicéa de Norvège, infesté par le scarabée *Trypodendron lineatum oliv.* [1]. La configuration relative de cette substance naturelle a été établie sur la base d'une comparaison du spectre RMN-¹H des composés racémiques *endo* et *exo* [2]. Toutefois, la configuration absolue de la molécule ne paraît pas encore avoir été définie, bien que tous les stéréoisomères aient été préparés par synthèse, à partir du glucose, par Redlich *et al.* en 1980 [3].

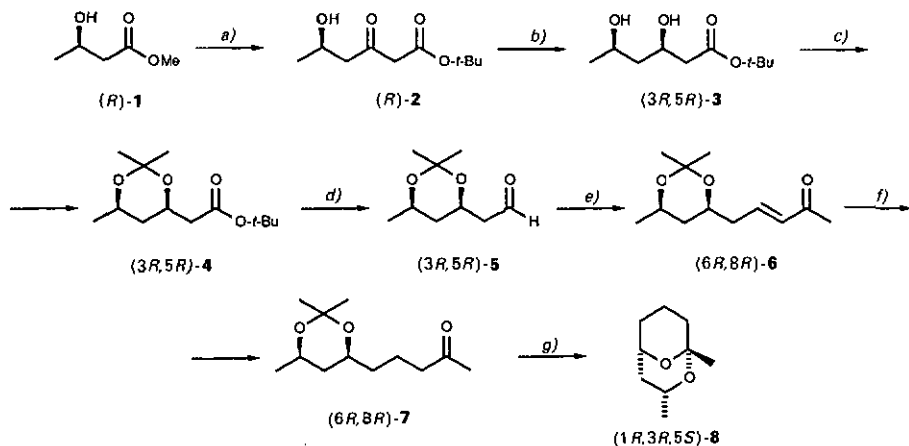
L'intérêt pour cette substance paraît évident, en regard des travaux récents consacrés à la synthèse tant racémique que énantiosélective [4]. Ainsi, en 1987, Ghiringhelli *et collaborateurs* [5] ont synthétisé les isomères *endo* (1*S*,3*S*,5*R*)-**8** et (1*R*,3*R*,5*S*)-**8** à partir respectivement des (+)-(2*S*)- et (-)-(2*R*)-(dithiane-1,3-yl-2)-1-propanol-2. Les produits finals contiennent les isomères *exo* (1*S*,3*R*,5*R*)-**8** ou (1*R*,3*S*,5*S*)-**8** qui sont séparés par chromatographie.

Dans le présent travail, nous décrivons une méthode de synthèse alternative simple, à partir du (-)-(3*R*)-hydroxy-3-butanoate de méthyle (*R*-**1**). Comme modèle, nous avons choisi de préparer l'isomère (1*R*,3*R*,5*S*)-**8**. La voie suivie passe par l'intermédiaire (3*R*,5*R*)-**5** qui, bien que peu stable, présente un grand intérêt pour la genèse d'autres blocs chiraux utiles pour la synthèse asymétrique.

Résultats. - La stratégie mise en œuvre est illustrée par le Schéma. Elle implique d'abord la synthèse du δ -hydroxy- β -céto-ester (*R*)-**2**, à partir du β -hydroxy-ester (*R*)-**1**, selon le mode opératoire que nous avons décrit précédemment [6]. La réduction par NaBH₄, en présence de Et₃BOMe [7], conduit au diol (3*R*,5*R*)-**3**. Après la préparation de l'acétonide¹⁾ (3*R*,5*R*)-**4**, on procède à une réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH) pour l'obtention de (3*R*,5*R*)-**5**. Une réaction selon Wittig avec la (triphenylphosphoranylidène)-1-propanone-2 mène à (6*R*,8*R*)-**6**, lequel est transformé en

¹⁾ La protection des fonctions hydroxy par *O*-silylation ne permet pas d'obtenir la transformation ultérieure en (3*R*,5*R*)-**5**.

Schéma



a) LDA, AcO(*t*-Bu), THF, -30° . *b)* Et₂BOMe, NaBH₄, THF/MeOH, -70° . *c)* Cat. TsOH, acétone, temp. amb.
d) DIBALH, hexane, -78° . *e)* Ph₃PCHCOCH₃, MeCN, reflux. *f)* H₂, cat. Pd/C, MeOH/Et₃N, temp. amb.
g) Cat. Amberlyst-15, CHCl₃, temp. amb.

(6*R*,8*R*)-7 par hydrogénation sélective, à l'aide de Pd/C. La cyclisation en (1*R*,3*R*,5*S*)-8, après déprotection des fonctions hydroxy, est réalisée par catalyse acide au moyen de la résine cationique Amberlyst-15 [5].

Discussion. - (1*R*,3*R*,5*S*)-8 est obtenu exempt de l'isomère *exo* (1*S*,3*R*,5*R*)-8, comme en témoigne l'étude du spectre RMN-¹H [3]. La pureté optique ($[\alpha]_D^{25} = -42.6$ ($c = 0,62$, pentane)) est excellente, comparée à celle donnée par Ghiringhelli et collaborateurs [5] ($[\alpha]_D^{20} = -41$ ($c = 1$, pentane)). Il est intéressant de révéler que ces auteurs obtiennent une valeur un peu supérieure pour l'énantiomère (1*S*,3*S*,5*R*)-8 ($[\alpha]_D^{20} = +45,7$ ($c = 1$, pentane)). Ces valeurs sont plus élevées comparées à celles citées dans les autres travaux ($[\alpha]_D \approx \pm 37$ (pentane)) [4]. Selon certains de leurs auteurs, elles correspondent pourtant à un *ee* $\geq 95\%$, cela sur la base d'études par chromatographie sur phase chirale [4a] ou spectroscopiques [4b] d'intermédiaires avant la cyclisation.

Enfin, précisons que Redlich *et al.* [3] ont obtenu le même intermédiaire (6*R*,8*R*)-7; la valeur de la rotation spécifique est semblable à la nôtre. Pour la cyclisation, ces auteurs utilisent TsOH, alors que nous avons mis en œuvre l'Amberlyst-15. Pour (1*R*,3*R*,5*S*)-8, ils obtiennent $[\alpha]_D^{22} = -37,3$ ($c = 0,9$, pentane).

Les auteurs remercient M. le Prof. K. J. Boosen, M. le Dr A. Huwiler et M. le Dr C. Abächerli de Lonza SA de l'intérêt porté à ce travail, et M. le Dr M. Ferigo de ses conseils pour l'interprétation des spectres RMN.

Partie expérimentale

Généralités. Tous les produits utilisés proviennent du commerce (*Fluka, Aldrich Chem. Comp.*). $[\alpha]_D$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. Spectres IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides. EI-MS: *Nermag R 30.10*. Spectres RMN- ^1H et ^{13}C : spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

(-)-(3*R*)-Hydroxy-3-butanoate de méthyle ((*R*)-1). Produit du commerce (*Fluka*). $[\alpha]_D^{20} = -48,5$ ($c = 1$, CHCl_3), 99% ee.

(-)-(5*R*)-Hydroxy-5-oxo-3-hexanoate de tert-butyle ((*R*)-2). Préparé selon [6]. $[\alpha]_D^{23} = -39,6$ ($c = 2$, CHCl_3).

(-)-(3*R*,5*R*)-Dihydroxy-3,5-hexanoate de tert-butyle ((3*R*,5*R*)-3). On ajoute goutte à goutte, sous N_2 , à -70° , 4,4 ml d'Et₂BOMe (1,0M dans THF) à une soln. de 0,81 g (4,0 mmol) de (*R*)-2 dans 32 ml de THF sec et 8 ml de MeOH sec. Après 35 min d'agitation, on ajoute 0,17 g (4,4 mmol) d'NaBH₄, et on laisse réagir 22 h à -70° sous agitation. On hydrolyse le produit avec 4 ml d'AcOH et, après adjonction de 100 ml d'AcOEt, la phase org. est lavée successivement avec une soln. sat. en NaHCO₃ et une soln. sat. en NaCl jusqu'à neutralité. Après séchage (MgSO₄), la soln. est évaporée. Le résidu est dissous dans 10 ml de MeOH et concentré à nouveau (opération effectuée 4 fois). Une chromatographie sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1) donne (3*R*,5*R*)-3 (0,57 g, 70%) sous forme d'huile. $[\alpha]_D^{25} = -31,6$ ($c = 1,20$, CHCl_3). IR (film): 3420, 1725, 1370. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,19 (*d*, 3 H-C(6)); 1,46 (*s*, *t*-Bu); 1,50-1,75 (*m*, 2 H-C(4)); 2,39 (*d*, 2 H-C(2)); 3,49 (large, OH-C(5)); 3,84 (large, OH-C(3)); 4,08 (*m*, 1 H-C(5)); 4,23 (*m*, 1 H-C(3)). RMN- ^{13}C (CDCl₃, 50,29 MHz): 23,81; 28,23; 42,91; 44,46; 68,17; 69,14; 76,48; 77,12; 77,75; 81,56; 172,18. EI-MS (70 eV): 160 (1), 145 (3), 131 (1), 113 (25), 104 (15), 97 (6), 89 (39), 86 (20), 71 (19), 57 (100).

(+)-(3*R*,5*R*)-(Isopropylidènedioxy)-3,5-hexanoate de tert-butyle ((3*R*,5*R*)-4). A une soln. de 1,70 g (8,3 mmol) de (3*R*,5*R*)-3 dans 25 ml d'acétone, on ajoute 8 mg de TsOH. Après 6 h d'agitation à temp. amb., la soln. est neutralisée avec du NaHCO₃ solide, filtrée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1): (3*R*,5*R*)-4 (1,84 g, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +2,0$ ($c = 1,5$, CHCl_3). IR (film): 1730, 1380, 1370. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,16 (*d*, 3 H-C(6)); 1,41 (2*s*, *i*-Pr); 1,45 (*s*, *t*-Bu); 1,58 (*m*, 2 H-C(4)); 2,36 (*m*, 2 H-C(2)); 4,00 (*m*, 1 H-C(5)); 4,25 (*m*, 1 H-C(3)). EI-MS (70 eV): 230 (9), 229 (70), 173 (18), 131 (15), 113 (94), 71 (40), 59 (75), 57 (100).

(3*R*,5*R*)-Isopropylidènedioxy-3,5-hexanal ((3*R*,5*R*)-5). On ajoute goutte à goutte, sous N_2 , à -78° , 2,5 ml de DIBAH (1,1M dans toluène) à une soln. de 0,58 g (2,4 mmol) de (3*R*,5*R*)-4 dans 50 ml d'hexane sec. Après 1 h d'agitation, on ajoute 2,5 ml de MeOH et on laisse revenir la soln. à temp. amb. Le produit est hydrolysé avec 15 ml de soln. de KNa tartrate 0,5M (30 min d'agitation), extrait au pentane et séché (MgSO₄). Après évaporation, on obtient (3*R*,5*R*)-5 (0,41 g, 100%) sous forme d'huile. Vu l'instabilité de (3*R*,5*R*)-5, le produit brut est engagé dans la prochaine étape. IR (film): 2710, 1720, 1370. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(6)); 1,43 (2*s*, *i*-Pr); 1,58 (*m*, 2 H-C(4)); 2,55 (*m*, 2 H-C(2)); 4,03 (*m*, 1 H-C(5)); 4,40 (*m*, 1 H-C(3)); 9,78 (*t*, 1 H-C(1)).

(-)-(6*R*,8*R*)-(Isopropylidènedioxy)-6,8-nonène-3-one-2 ((6*R*,8*R*)-6). On ajoute 0,75 g (2,4 mmol) de (triphenylphosphoranylidène)-1-propanone-2 à une soln. de 0,41 g (2,3 mmol) de (3*R*,5*R*)-5 dans 30 ml de MeCN et l'on chauffe à reflux pendant 6 h. Après évaporation du solvant, on dissout le résidu dans 10 ml d'Et₂O et on filtre cette soln. (élimination de Ph₃PO). Une chromatographie sur SiO₂ (Et₂O/hexane 2:3) donne (6*R*,8*R*)-6 (0,28 g, 57%) sous forme d'huile. $[\alpha]_D^{25} = -8,3$ ($c = 3,88$, CHCl_3). IR (film): 1675, 1630, 1380. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(9)); 1,43 (2*s*, *i*-Pr); 1,48 (*m*, 2 H-C(5)); 2,26 (*s*, 3 H-C(1)); 2,38 (*dd*, 2 H-C(7)); 3,99 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(8)); 6,13 (*d*, 1 H-C(3)); 6,81 (*dt*, 1 H-C(4)). EI-MS (70 eV): 198 (5), 197 (39), 137 (10), 129 (15), 113 (11), 95 (42), 71 (21), 67 (16), 59 (82), 43 (100).

(-)-(6*R*,8*R*)-(Isopropylidènedioxy)-6,8-nonanone-2 ((6*R*,8*R*)-7). Une soln. contenant 0,20 g (0,9 mmol) de (6*R*,8*R*)-6 et 1 ml de Et₃N dans 20 ml de MeOH sec est agitée en présence de 0,04 g de Pd/C à 10% sous H₂ pendant 45 min à temp. amb. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur SiO₂ (Et₂O/hexane 3:2): (6*R*,8*R*)-7 (0,18 g, 90%), huile. $[\alpha]_D^{25} = -13,7$ ($c = 2,87$, pentane); [3]: $[\alpha]_D^{25} = -13,6$ ($c = 2,56$, pentane). IR (film): 1715, 1375. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,16 (*d*, 3 H-C(9)); 1,41 (2*s*, *i*-Pr); 1,3-1,9 (*m*, (CH₂)₃CO); 2,15 (*s*, 3 H-C(1)); 2,45 (*dd*, 2 H-C(7)); 3,80 (*m*, H-C(8)); 3,98 (*m*, H-C(6)). EI-MS (70 eV): 199 (21), 139 (18), 121 (12), 97 (15), 95 (14), 81 (77), 71 (16), 59 (54), 58 (17), 43 (100).

(-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-Diméthyl-1,3-dioxo-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane ((1*R*,3*R*,5*S*)-8). On ajoute 0,3 g de résine Amberlyst-15 à 0,120 g (0,56 mmol) de (6*R*,8*R*)-7 dans 5 ml de CHCl₃ et on agite la soln. pendant 45 min à temp. amb. Après évaporation (35°/100 Torr), le résidu est chromatographié sur SiO₂ (Et₂O/hexane 1:4): (1*R*,3*R*,5*S*)-8 (0,080 g, 92%). $[\alpha]_D^{25} = -42,6$ ($c = 0,62$, pentane); [5]: $[\alpha]_D^{25} = -41$ ($c = 1$, pentane). IR (film): 1460, 1440. RMN- ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 1,20 (*d*, CH₃-C(3)); 1,28 (*s*, CH₃-C(1)); 1,3-1,9 (*m*, (CH₂)₃); 2,0-2,2 (*m*, 2 H-C(4)); 3,95 (*m*, H-C(3)); 4,28 (*m*, H-C(5)). EI-MS (70 eV): 156 (4, M⁺), 114 (24), 97 (7), 87 (51), 81 (19), 71 (17), 68 (12), 58 (16), 55 (8), 43 (100).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Heemann, W. Francke, *Naturwissenschaften* **1976**, *63*, 344.
- [2] H. Gerlach, P. Künzler, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 638.
- [3] H. Redlich, B. Schneider, R. W. Hoffmann, K. J. Geueke, *Angew. Chem.* **1983**, 393.
- [4] a) G. Dauphin, A. Fauve, H. Veschambre, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2238; b) P. C. Bulman Page, C. M. Rayner, I. O. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3535; c) R. L. Funk, G. L. Bolton, *ibid.* **1988**, *29*, 1111 et réf. citées.
- [5] R. Bernardi, D. Ghiringhelli, *J. Org. Chem.* **1987** *52*, 5021.
- [6] P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, H. Stoeckli-Evans, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 731.
- [7] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.

169. Synthèse énantiospécifique du (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydrononactate de méthyle

par Pierre-François Deschenaux et André Jacot-Guillarmod*

Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Belleaux, CH-2000 Neuchâtel

(17. VIII. 90)

Enantiospecific Synthesis of (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-Methyl 2,3-Didehydrononactate

(+)-(6*S*,8*R*,*E*)-Methyl 2,3-didéhydrononactate (**7**) has been synthesised from (–)-(3*R*)-methyl 3-hydroxybutanoate with an enantiomeric excess $\geq 95\%$. The known stereoselective hydrogenation of **7** affords (–)-(2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-methyl nonactate (**8**) as the major isomer, a chiral synthon for the synthesis of nonactin.

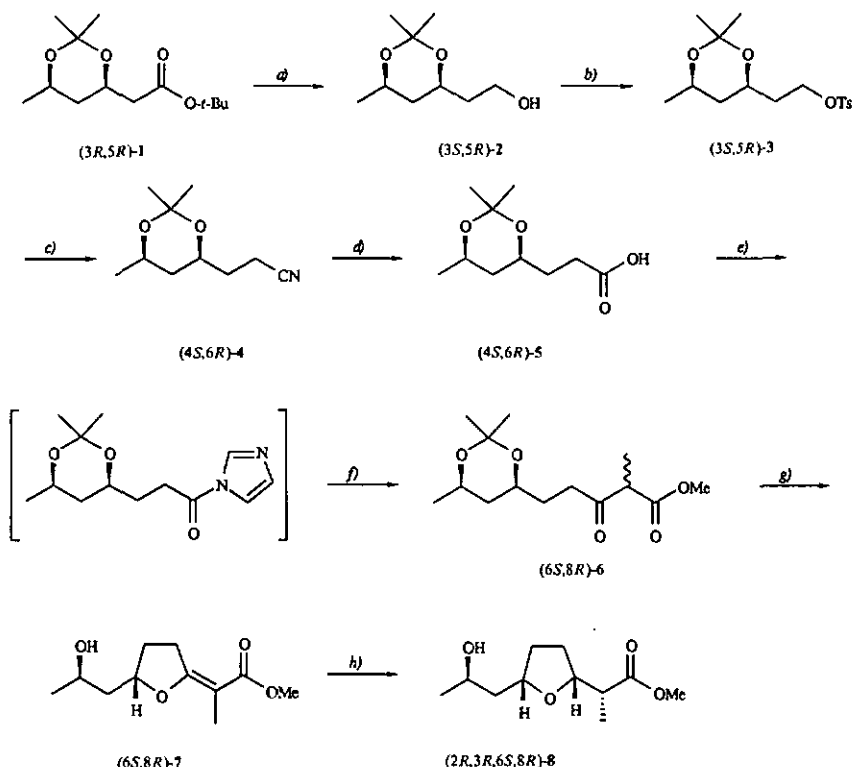
Introduction. – Les nactines sont des macrotétramères produits par plusieurs cultures de *Streptomyces* [1] et dont les activités antibiotiques et ionophoriques sont reconnues [2]. Parmi tous ces homologues, la nonactine présente notamment la particularité d'un système symétrique comprenant alternativement deux unités d'acide (+)-nonactique et deux unités d'acide (–)-nonactique.

La synthèse de ces deux maillons, sous forme d'esters méthyliques, a fait l'objet de nombreuses études [3]. En ce qui concerne le (–)-nonactate de méthyle, la plupart des schémas synthétiques passent par un intermédiaire commun: le (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydrononactate de méthyle ((6*S*,8*R*)-**7**), cela suite aux travaux de *Bartlett et al.* [4] montrant une bonne stéréosélectivité lors de l'hydrogénation de ce composé en (–)-nonactate de méthyle (**7**→**8**).

Dans le présent travail, nous proposons une nouvelle voie de synthèse du (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydrononactate de méthyle ((6*S*,8*R*)-**7**), à partir de l'ester acétylacétique.

Resultats. – La stratégie mise en œuvre est illustrée par le schéma. Elle implique la préparation du (+)-(3*R*,5*R*)-3,5-(Isopropylidènedioxy)hexanoate de *tert*-butyle ((3*R*,5*R*)-**1**), que l'on obtient aisément à partir de l'ester acétylacétique selon le procédé que nous avons décrit récemment [5]. La réduction de (3*R*,5*R*)-**1** par LiAlH₄ conduit à l'alcool (3*S*,5*R*)-**2**. Après tosylation (→(3*S*,5*R*)-**3**), on procède à une substitution nucléophile à l'aide du cyanure de tétrabutylammonium (Bu₄N⁺CN[–]) pour obtenir (4*S*,6*R*)-**4** [6]. Une hydrolyse basique donne l'acide (4*S*,6*R*)-**5** qui est un solide stable. L'acylation selon *Masamune* [7] de l'imidazolidé préparé *in situ*, avec le sel de magnésium neutre du monométhylester de l'acide méthylmalonique mène à (6*S*,8*R*)-**6**. La cyclisation en (6*S*,8*R*)-**7**, après déprotection des fonctions OH, est réalisée par catalyse acide au moyen de la résine sulfonique *Amberlyst 15* [8]. Enfin, l'hydrogénation stéréosélective, effectuée selon *Bartlett et al.* [4], à l'aide de Rh/Al₂O₃, donne en majorité (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-**8**.

Schéma



a) LiAlH_4 , Et_2O , 0° . *b*) TsCl , pyridine, 0° . *c*) Bu_4NCN , CH_2Cl_2 , temp. amb. *d*) NaOH 2M aq., reflux. *e*) $\text{CO}(\text{im})_2$, THF, temp. amb. *f*) $(\text{MeO}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2)_2\text{Mg}$, THF. *g*) *Ambertyst-15*, CHCl_3 , temp. amb. *h*) H_2 , cat. $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, MeOH, temp. amb.

Discussion. - Le (*E*)-2,3-didéhydro-nonactate (6*S*,8*R*)-7 est obtenu valablement à partir de l'ester acétylacétique. Sa pureté optique est supérieure à 95%, comparée à celle donnée par *Bartlett et al.* [4] (v. *partie expér.*). Ces auteurs avaient déterminé l'excès énantiomérique après dérivation de la fonction OH en C(8) par le réactif de *Mosher* [9]; il a été jugé supérieur à 98%, sur la base des spectres ^1H - et ^{19}F -RMN.

L'introduction des deux centres asymétriques en C(2) et C(3) par hydrogénation stéréosélective de (6*S*,8*R*)-7 conduit essentiellement à (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-8. L'angle de rotation spécifique est semblable à celui donné par *Bartlett et al.* (v. *partie expér.*). Rappelons que ces auteurs [4] ont montré que (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-8 est accompagné d'autres stéréoisomères dans une proportion d'environ 15%. Nous avons confirmé ce résultat en observant par chromatographie sur phase chirale¹⁾, la présence au total de 4 stéréoisomères.

Les auteurs remercient M. le Prof. *K. J. Boosen*, M. le Dr. *A. Hwiler* et M. le Dr. *C. Abächerli* de *Lonza S.A.* de l'intérêt porté à ce travail, M. le Dr. *S. Claude* pour l'exécution des analyses chromatographiques sur phase chirale et M. *D. Sheikhzadeh* pour son aide technique.

¹⁾ Colonne capillaire (25 m × 0,35 mm); phase stationnaire β-cyclodextrine perméthylée.

Partie expérimentale

Généralités. Les produits utilisés sont pour la plupart du commerce (*Fluka*). $[\alpha]_D$: polarimètre *Perkin-Elmer 241*. P.f.: appareil *Büchi 510*; non corrigé. Spectre IR: spectrographe *Perkin-Elmer 521*; films liquides pour les huiles, pastilles KBr pour les solides. Spectre RMN-¹H: spectrographe *Bruker WP 200*; TMS comme standard interne.

(-)-(3*R*,5*R*)-3,5-(*Isopropylidènedioxy*)hexanoate de tert-butyle ((3*R*,5*R*)-1). Préparé selon [5].

(-)-(3*S*,5*R*)-3,5-(*Isopropylidènedioxy*)hexan-1-ol ((3*S*,5*R*)-2). On ajoute goutte à goutte, sous N₂, à 0°, une soln. de 1,5 g (6,1 mmol) de (3*R*,5*R*)-1 dans 5 ml d'Et₂O à une suspension de 0,467 g (12 mmol) de LiAlH₄ dans 10 ml d'Et₂O. Après 15 h d'agitation à temp. amb., l'excès de LiAlH₄ est détruit par l'addition successive, à 0°, de 0,47 ml d'H₂O, 1,40 ml de NaOH à 15% aq. et 0,47 ml d'H₂O. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 2 h à temp. amb. et filtré. Le filtrat est séché (MgSO₄) et évaporé: (3*S*,5*R*)-2 (1,02 g, 96%), huile. $[\alpha]_D = -23,3$ (*c* = 2,063, CHCl₃). IR (film): 3420, 2940, 1375, 1200, 1170. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(6)); 1,40, 1,47 (2*s*, i-Pr); 1,20–1,80 (*m*, 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 3,55 (large, OH-C(1)); 4,77 (*m*, 2 H-C(1)); 3,90–4,20 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(5)).

(-)-(3*S*,5*R*)-p-Toluènesulfonate de 3,5-(*isopropylidènedioxy*)hexyle ((3*S*,5*R*)-3). On ajoute goutte à goutte sous N₂, à 0°, une soln. de 1,31 g (6,87 mmol) de TsCl dans 1,7 ml de pyridine à une soln. de 1 g (5,7 mmol) de (3*S*,5*R*)-2 dans 0,7 ml de pyridine. Après 14 h d'agitation à 0°, le produit est hydrolysé dans 25 ml de soln. sat. en NH₄Cl et extrait au CH₂Cl₂. La phase org. est lavée successivement avec 10 ml d'H₂O, 6 × 10 ml d'une soln. sat. en CuSO₄, 2 × 10 ml d'H₂O, 3 × 20 ml de soln. sat. en NaHCO₃ et 5 × 20 ml d'H₂O, séchée (MgSO₄) et évaporée: (3*S*,5*R*)-3 (1,76 g, 93%), solide. P.f. 86–87°. $[\alpha]_D = -21,0$ (*c* = 1,484, CHCl₃). IR (film): 2996, 1600, 1446. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,14 (*d*, 3 H-C(6)); 1,30, 1,33 (2*s*, i-Pr); 1,35–1,77 (*m*, 2 H-C(2), 2 H-C(5)); 2,45 (*s*, CH₃-Ar); 3,93 (*m*, 2 H-C(1)); 4,13 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(5)); 7,33 (*d*, 2 arom. H); 7,78 (*d*, 2 arom. H).

(-)-(4*S*,6*R*)-4,6-(*Isopropylidènedioxy*)heptanenitrile ((4*S*,6*R*)-4). On ajoute, sous N₂, une soln. de 1,56 g (5,6 mmol) de Bu₄NCN dans 17 ml de CH₂Cl₂ à une soln. de 1,83 g (5,6 mmol) de (3*S*,5*R*)-3 dans 17 ml de CH₂Cl₂ et on agite la soln. à temp. amb. pendant 6 h. La soln. rougeâtre est évaporée et le résidu purifié partiellement par chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂), puis distillé (four à boules): (4*S*,6*R*)-4 (0,82 g 80%), liquide incolore. IR (film): 2930, 2240, 1380, 1200. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(7)); 1,38, 1,45 (2*s*, i-Pr); 1,30–1,77 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(3)); 2,47 (*m*, 2 H-C(2)); 3,97 (*m*, 1 H-C(4), 1 H-C(6)).

Acide (-)-(4*S*,6*R*)-4,6-(*isopropylidènedioxy*)heptanoïque ((4*S*,6*R*)-5). Une suspension de 0,455 g (1,93 mmol) de (4*S*,6*R*)-4 dans 10 ml de NaOH 2*M* aq. est chauffée à reflux pendant 24 h. La soln. refroidie est lavée au CH₂Cl₂, puis acidifiée (pH 6) à l'aide d'AcOH et extraite au CH₂Cl₂ et séchée (MgSO₄). Après évaporation, on obtient (4*S*,6*R*)-5 (0,27 g, 70%), solide. P.f. 63–64°. $[\alpha]_D = -23,5$ (*c* = 1,108, CHCl₃). IR (film): 3420, 2940, 1710, 1385, 1190. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,18 (*d*, 3 H-C(7)); 1,43, 1,40 (2*s*, i-Pr); 1,40–1,90 (*m*, 2 H-C(6), 2 H-C(3)); 2,48 (*t*, 2 H-C(2)); 3,93 (*m*, 1 H-C(4), 1 H-C(6)). Anal. calc. pour C₁₉H₁₈O₄ (292,25): C 59,39, H 8,97; tr.: C 59,57, H 9,03.

(-)-(6*S*,8*R*)-6,8-(*Isopropylidènedioxy*)-2-méthyl-3-oxononoate de méthyle ((6*S*,8*R*)-6). On ajoute, sous N₂, 0,123 g (0,7 mmol) de *N,N*-carbonyldiimidazole à une soln. de 0,140 g (0,69 mmol) de (4*S*,6*R*)-5 dans 5 ml de THF, et on agite la soln. pendant 6 h à temp. amb. On ajoute ensuite 0,240 g (0,83 mmol) de bis(méthylmalonate de monométhyle) de magnésium. Après 24 h d'agitation à temp. amb., on hydrolyse avec 20 ml d'une soln. sat. en NH₄Cl et extrait à l'Et₂O. La phase org. est lavée avec une soln. sat. en NaCl et séchée (MgSO₄). Après évaporation, le résidu est chromatographié (SiO₂, AcOEt/hexane 1:3): (6*S*,8*R*)-6 (0,166 g, 88%), huile. $[\alpha]_D = -24,0$ (*c* = 1,265, CHCl₃). IR (film): 2940, 1740, 1720, 1375, 1200. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,17 (*d*, 3 H-C(9)); 1,33 (*d*, CH₃-C(2)); 1,40, 1,35 (2*s*, i-Pr); 1,35–1,90 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,63 (*m*, 2 H-C(4)); 3,55 (*m*, 1 H-C(2)); 3,73 (*s*, CH₃O); 3,75–4,05 (*m*, 1 H-C(6), 1 H-C(8)).

(+)-(6*S*,8*R*,E)-2,3-Didéhydrononoate de méthyle (= (+)-(5*S*,2*R*)-2-[tétrahydro-5'-(2"-hydroxypropyl)furan-2"-ylidène]propanoate de méthyle: (6*S*,8*R*)-7). On ajoute 0,3 g de résine *Amberlyst-15* à 0,15 g (0,55 mmol) de (6*S*,8*R*)-6 dans 6 ml de CHCl₃ sec et on agite la soln. pendant 45 min à temp. amb. Après filtration et évaporation, le résidu est purifié par CCM prép. (SiO₂, AcOEt/hexane 2:1; double migration): (6*S*,8*R*)-7 (0,78 g, 66%), huile. $[\alpha]_D = +43,8$ (*c* = 1,337, acétone), 95% ee. Cf. [4]: $[\alpha]_D^{25} = +45,1$ (*c* = 1,165, acétone), 98% ee. IR (film): 3440, 2940, 1685, 1630. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,26 (*d*, 3 H-C(9)); 1,6–1,9 (*m*, CH₃-C(2), 1 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,25 (*m*, 1 H-C(5)); 2,42 (large, OH-C(8)); 2,8–3,0 (*m*, 1 H-C(4)); 3,15–3,37 (*m*, 1 H-C(4)); 3,70 (*s*, CH₃O); 4,08 (*m*, 1 H-C(8)); 4,53 (*m*, 1 H-C(6)).

(-)-(2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-Nonoate de méthyle (= (-)-(α*R*,2*R*,5*S*,2'*S*)-tétrahydro-5-(2'-hydroxypropyl)-α-méthylfuran-2-acétate de méthyle: (2*R*,3*R*,6*S*,8*R*)-8). Une soln. de 0,040 g (0,19 mmol) de (6*S*,8*R*)-7 dans 5 ml de MeOH abs. est hydrogénée en présence de 0,069 g de Rh à 5% sur Al₂O₃ sous 4 bar pendant 4 jours à temp. amb.

Après évaporation, on obtient (2*R*,3*R*,6*S*8*R*)-**8** (0,038 g, 95%), huile. $[\alpha]_D = -23.7$ ($c = 1,759$, CHCl_3); [4]: $[\alpha]_D = -23,1$ ($c = 1,07$, CHCl_3). RMN-¹H: 1,13 (*d*, 3 H-C(9)); 1,17 (*d*, CH_3 -C(2)); 1,5-2,1 (*m*, 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,55 (*m*, 1 H-C(2)); 3,70 (*s*, CH_3O); 3,9-4,2 (*m*, 1 H-C(3), 1 H-C(6), 1 H-C(8)).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W. Keller-Schierlein, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1973**, *30*, 313.
- [2] S. Graven, H. Hardy, D. Johnson, A. Rutler, *Biochemistry* **1966**, *5*, 1729.
- [3] R. D. Walkup, G. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1597 et réf. citées.
- [4] P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.
- [5] C. Masoni, P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1284.
- [6] L. Rösslein, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 47.
- [7] D. W. Brooks, D. L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1979**, *18*, 72.
- [8] M. C. Trinh, J. C. Florent, C. Monneret, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6633.
- [9] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

PUBLICATIONS

1. Synthèse énantiospécifique des acides (+)-(2*R*)- et (-)-(2*S*)-éthyl-6-dihydro-3,4-méthyl-2-oxo-4-2*H*-pyranecarboxylique-5. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 731.
2. Synthèse énantiospécifique de la (+)-(2*R*)-éthyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2-4*H*-pyranone-4, phéromone de la mite *Hepialus hecta* L., *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 1259.
3. Synthèse énantiospécifique du (-)-(1*R*,3*R*,5*S*)-diméthyl-1,3-dioxo-2,9-bicyclo[3.3.1]nonane. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 1284.
4. Synthèse énantiospécifique du (+)-(6*S*,8*R*,*E*)-2,3-didéhydrononactate de méthyle. *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 1861.

Le texte complet de la thèse est déposé à la bibliothèque de l'Université de Neuchâtel.