

1121

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Nouvelles voies de synthèse
énantiospécifique et diastéréosélective
pour l'obtention de δ -lactones

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

Florian Blaser

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

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Nouvelles voies de synthèses énantiospécifique
et diastéréosélective pour l'obtention de
 δ -lactones

de Monsieur Florian Blaser

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

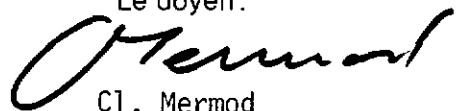
La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel
sur le rapport des membres du jury,

MM. les professeurs A. Jacot-Guillarmod,
R. Tabacchi, K.J. Boosen (Bâle) et H. Ramuz
(Fribourg)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 5 septembre 1991

Le doyen:



Cl. Mermod

Le présent travail a été effectué de mai 1987 à mai 1991 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 sa disponibilité, pour la confiance qu'il m'a accordée et pour son enthousiasme communicatif.

Je remercie Messieurs les Professeurs K.J. Boosen, H. Ramuz et R. Tabacchi d'avoir accepté d'être membres du jury auprès de Monsieur le Professeur A. Jacot-Guillarmod.

Je remercie M. le Dr. A. Huwiler et M. le Dr. C. Abächerli de LONZA SA de l'intérêt porté à ce travail.

Je remercie également M. le Dr. S. Claude et M. le Dr. T. Zesiger pour la réalisation des spectres RMN et MS, de même que pour l'enregistrement des chromatogrammes de GC sur phase chirale.

Je tiens à remercier mes collègues assistants, en particulier les Dr. Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et Michel Ferigo pour ces quelques années de collaboration fructueuse dans la bonne humeur.

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

Volumen 74
Fasciculus primus
1991

**14. Le (-)-(2S)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle, nouveau bloc chiral pour
la synthèse énantiospécifique**

par Florian Blaser, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos et Aodré Jacot-Guillarmod*
Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(10.X.90)

VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA
4002 BASEL, SCHWEIZ

SEPARATUM

14. Le (-)-(2*S*)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle, nouveau bloc chiral pour la synthèse énantiospécifique

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

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

(10.X.90)

The (-)-(2*S*)-Diethyl 2-Hydroxyhexanedioate, a New Chiral Building Block for Enantioselective Synthesis

(-)-(2*S*)-Diethyl 2-hydroxyhexanedioate ((2*S*)-3) has been obtained by enantioselective reduction of diethyl 2-oxohexanedioate (1) with baker's yeast. The key intermediate (-)-(5*S*)-ethyl 5,6-dihydroxyhexanoate ((5*S*)-5) is proved to be a useful synthon for the synthesis of chiral δ -lactones and a precursor of leukotriene LTB₄ ((5*S*)-13).

Introduction. - La réduction énantiosélective par la levure ('baker's yeast') de la fonction carbonyle, spécialement des esters α -, β - ou δ -cétoniques, a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années [1]. Nous avons expérimenté avec succès la réduction du 2-oxohexanedioate de diéthyle (1) pour la préparation du (-)-(2*S*)-2-hydroxyhexanedioate de diéthyle ((2*S*)-3), lequel est obtenu avec un excès énantiomérique de l'ordre de 99%.

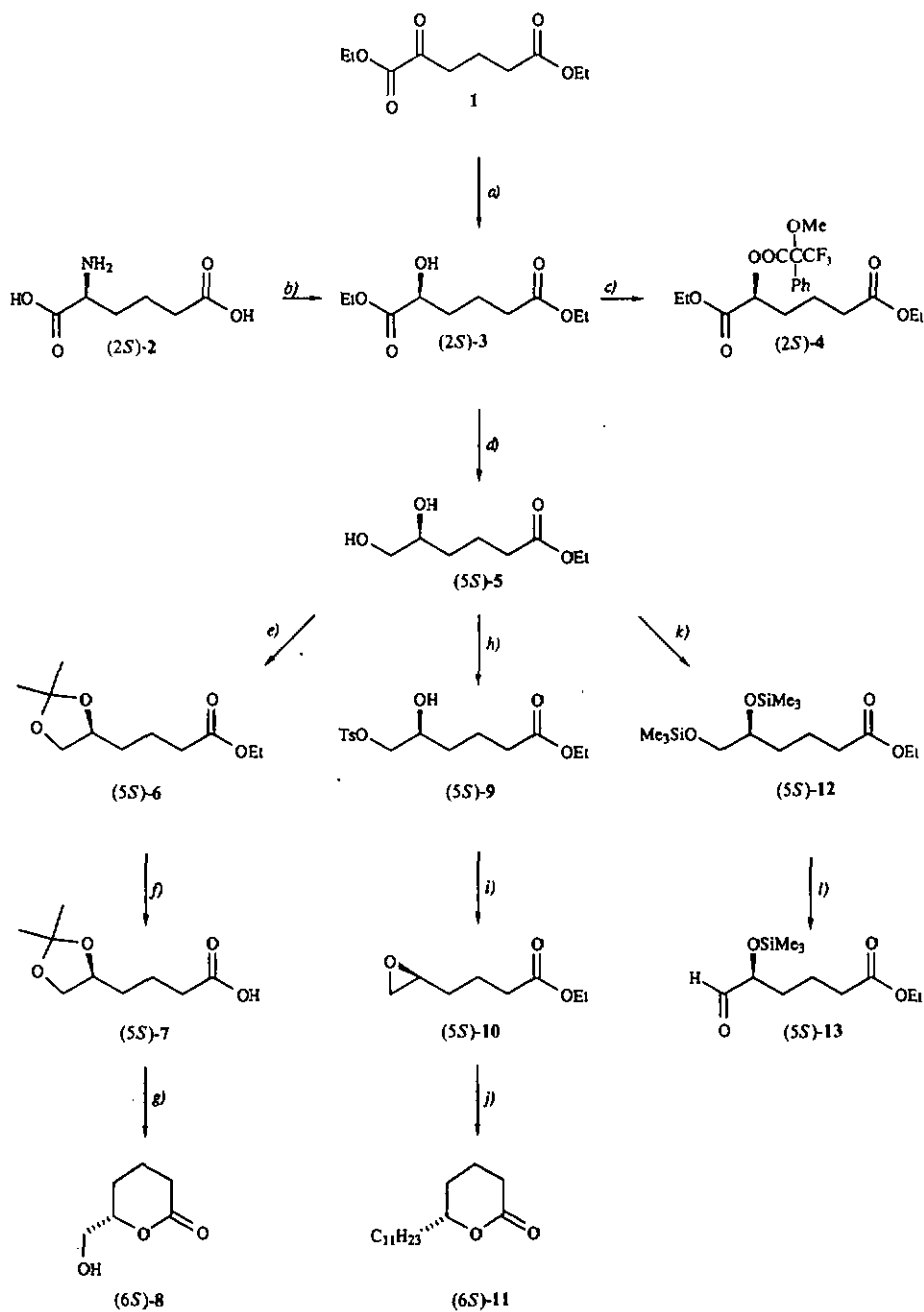
Dans le présent travail, nous décrivons quelques synthèses énantiospécifiques fondées sur l'utilisation de ce nouveau bloc chiral (voir schéma). Nous avons notamment préparé le (-)-(5*S*)-5,6-dihydroxyhexanoate d'éthyle ((5*S*)-5), structure qui est le point de départ pour l'obtention de la (-)-(6*S*)-tétrahydro-6-(hydroxyméthyl)-2*H*-pyran-2-one ((6*S*)-8), décrite pour la première fois en 1986 par Gerth et Giese [2], et de la (+)-(6*R*)-tétrahydro-6-undécyl-2*H*-pyran-2-one ((6*R*)-11), phéromone du frelon *Vespa orientalis* [3]. La synthèse de (6*R*)-11 passe par l'intermédiaire (-)-(5*S*)-5,6-époxyhexanoate d'éthyle ((5*S*)-10), lequel se révèle être un nouveau bloc chiral utile pour l'obtention de systèmes δ -lactoniques. Enfin, nous décrivons aussi la voie de préparation, toujours à partir de l'intermédiaire (5*S*)-5, du (-)-(5*S*)-5-formyl-5-(triméthylsilyloxy)pentanoate d'éthyle ((5*S*)-13), synthon utile pour l'obtention de leucotriènes [4].

Résultats. - La réduction énantiosélective de 1 par la levure de boulanger, selon [5], permet d'obtenir (2*S*)-3 avec un excès énantiomérique (e.e.) estimé supérieur à 99%, le rendement chimique étant de l'ordre de 25-30%. L'excès énantiomérique a été déterminé d'une part par l'analyse RMN-¹H de l'ester de Mosher (= methoxy(phenyl)(trifluorométhyl)acetate) (2*S*)-4 et par GC de (2*S*)-3 sur phase chirale.

Le spectre RMN-¹H de *rac*-4 présente, pour le groupe MeO, 2s à 3,56 et 3,64 ppm. Seul le signal à 3,64 ppm est présent dans le spectre de (2*S*)-4 (e.e. estimé à $\geq 95\%$). La chromatographie sur phase chirale de *rac*-3 permet de déceler deux pics distincts d'égale importance. Un seul pic est visible dans (2*S*)-3 (e.e. estimé à $> 99\%$).

La configuration absolue de (2*S*)-3 a été déterminée à partir de (2*S*)-2, dont la désamination nitreuse, selon le procédé connu [6], s'effectue avec rétention de la configu-

Schéma



a) Levure de boulanger. *b*) HNO_2 . *c*) $(-)-(R)\text{-MeOC(Ph)(CF}_3\text{)COCl}$, pyridine. *d*) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, cat. NaBH_4 . *e*) TsOH , acétone. *f*) KOH , MeOH . *g*) Amberlyst 15 (H^+), MeCN , tamis moléculaire 4 Å. *h*) TsCl , pyridine, 0° . *i*) Amberlite IRA 410 (OH^-), EtOH . *j*) $(\text{decyl})_2\text{CuLi}$, Et_2O , -30° . *k*) Me_3SiCl , pyridine. *l*) $\text{CrO}_3 \cdot 2 \text{py}$, CH_2Cl_2 , 0° .

ration. Le composé (2*S*)-3 ainsi obtenu a un excès énantiomérique (e.e.) de l'ordre de 95% (déterminé par GC sur phase chirale et par étude du spectre RMN-¹H de son ester de Mosher (2*S*)-4).

La réduction régiosélective de (2*S*)-3, par le complexe borane-sulfure de diméthyle, avec une quantité catalytique de NaBH₄ [7], donne le dihydroxy-ester (5*S*)-5, lequel est transformé en acétonide (5*S*)-6 avant l'hydrolyse basique. L'acide (5*S*)-7 conduit à l'(hydroxyméthyl)pyranone (6*S*)-8, par traitement avec la résine Amberlyst 15 (H⁺), en présence de tamis moléculaire 4 Å dans MeCN.

L'action de TsCl sur (5*S*)-5 dans la pyridine, selon [8], mène au tosylate (5*S*)-9. L'époxyde (5*S*)-10 est alors obtenu par traitement avec la résine Amberlite IRA 410 (OH⁻) dans l'EtOH [9]. Son alkylation à l'aide du didécylcuprate de lithium [10] conduit à (6*R*)-11.

L'aldéhyde (5*S*)-13 est préparé par bis-silylation de (5*S*)-5, suivie d'une oxydation sélective de l'alcool primaire par le réactif de Collins [11].

Discussion. - La valeur d'e.e. obtenue pour (2*S*)-3 dépend essentiellement des conditions expérimentales, notamment du rapport levure/substrat, de la quantité d'eau et de sucre. L'optimum (e.e. > 99%) est atteint après 24 h à température ambiante (v. *partie expér.*).

A notre connaissance (2*S*)-3, qui présente l'intérêt d'un bloc chiral trifonctionnel, n'a pas été décrit jusqu'alors. Certes, Wadman et collaborateurs [12] ont préparé l'acide correspondant par désamination nitreuse de l'acide (-)-(2*S*)-2-aminohexanedioïque ((2*S*)-2), sans toutefois en donner des constantes physiques. Par ailleurs, Ziffer et collaborateurs [13] ont obtenu l'acide (-)-(2*S*)-2-acétoxyhexanedioïque, à partir du (+)-(1*S*)-tétralol, par ozonolyse et traitement au diazométhane. Précisons encore que Otzet et collaborateurs [14] ont décrit l'acide (+)-(2*R*)-2-méthoxyhexanedioïque par oxydation du (+)-(3*R*)-3-méthoxycyclohex-1-ène.

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. le Dr S. Claude pour l'exécution des analyses chromatographiques sur phase chirale.

Partie expérimentale

Généralités. Tous les réactifs utilisés proviennent du commerce (Fluka, Aldrich). Le chlorure de (-)-(R)-2-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)acétyle provient de JPS Chimie, CH-2022 Bevaix. La levure de boulanger utilisée provient de la firme Klipfel AG, CH-4310 Rheinfelden. [α]_D: polarimètre Perkin-Elmer 241. Spectres IR: spectrographe Perkin-Elmer 521; films liquides. EI-MS (*m/z* (%)): Nermag R 30.10. Spectres RMN-¹H: spectrographe Bruker WP 200; TMS comme standard interne (= 0 ppm). GC capillaire: chromatographe GC Hewlett-Packard HP-5890 avec colonne capillaire (25 m × 0,35 mm); phase stationnaire, β-cyclodextrine perméthylée.

2-Oxo-hexanedioate de diéthyle (1). L'acide 2-oxo-hexanedioïque est synthétisé par un procédé connu [15], puis estérifié pour donner 1 avec un rendement de 65%. P.e. 90-95°/0,25 Torr. $n_D^{20} = 1,438$. IR (film): 1730. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,26 (*t*, CH₃CH₂OOC(6)); 1,37 (*t*, CH₃CH₂OOC(1)); 1,97 (*m*, 2 H-C(4)); 2,37 (*t*, 2 H-C(5)); 2,94 (*t*, 2 H-C(3)); 4,14 (*q*, CH₃CH₂OOC(6)); 4,32 (*q*, CH₃CH₂OOC(1)).

Acide (S)-2-amino-hexanedioïque ((2*S*)-2). Produit du commerce (Fluka) > 98%. [α]_D²⁰ = +24,5 (*c* = 5, HCl 6*N*).

(-)-(2*S*)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle ((2*S*)-3). A une suspension constituée de 42 g de levure de boulanger, 1500 ml d'H₂O et 50 g de (+)-D-glucose, on ajoute après 30 min, sous agitation, 4,32 g (2 mmol) de 1.

Après 24 h à temp. amb., on filtre la suspension et on extrait le filtrat à l'Et₂O. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (Et₂O/hexane 4:1): 0,96 g (22%) de (2S)-3. Huile jaune pâle. $[\alpha]_D^{25} = -3,46$ ($c = 4,38$, EtOH). IR (film): 3490, 1740, 1725. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,23 (t, CH₃CH₂OOC(6)); 1,28 (t, CH₃CH₂COOC(1)); 1,60-1,90 (m, (CH₂)₂); 2,35 (t, 2 H-C(5)); 2,83 (d, OH-C(2)); 4,13 (q, CH₃CH₂OOC(6)); 4,25 (q, CH₃CH₂OOC(1)); 4,20 (m, H-C(2)).

Détermination de l'excès énantiomérique de (2S)-3: a) (2S)-2-[(R)-2-Méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)acétoxy]hexanedioate de diéthyle ((2S)-4): Mode opératoire classique [16]. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,24 (t, CH₃CH₂OOC(6)); 1,30 (t, CH₃CH₂OOC(1)); 1,50-1,75 (m, 2 H-C(3)); 1,80-2,05 (m, 2 H-C(4)); 2,25 (t, 2 H-C(5)); 3,67 (s, MeO); 4,10 (q, CH₃CH₂OOC(6)); 4,25 (q, CH₃CH₂OOC(1)); 5,16 (t, 1 H-C(2)); 7,42 (m, 3 H arom.); 7,67 (m, 2 H arom.); e.e. ≥ 95%.

b) GC capillaire sur colonne chirale de (2S)-3 et de rac-3: e.e. de (2S)-3 > 99%.

(2S)-3 par désamination de (2S)-2. A une soln. de 1 g (6,2 mmol) d'acide (S)-2-aminohexanedioïque ((2S)-2) dans 7,5 ml de HCl 6N, on ajoute à -5° une soln. de 0,64 g (9,24 mmol) de NaNO₂ dans 1,4 ml d'H₂O. Après une nuit à temp. amb., on évapore la soln. sous vide et on reprend le résidu à l'AcOEt chaud. Après évaporation, l'acide obtenu est estérifié avec de l'EtOH en milieu acide. L'ester brut est ensuite purifié par chromatographie sur SiO₂ (Et₂O/hexane 1:1): (2S)-3 (200 mg; 15%). $[\alpha]_D^{25} = -4,35$ ($c = 4,36$, EtOH). GC capillaire: e.e. 95,2%. IR et RMN-¹H: identiques à (2S)-3 obtenu par réduction de 1 par la levure.

(-)-(5S)-5,6-Dihydroxyhexanoate d'éthyle ((5S)-5). A une soln. de 2,18 g (10 mmol) de (2S)-3 dans 20 ml de THF sec sous Ar, on ajoute 1 ml (10 mmol) de borane-sulfure de diméthyle (Janssen Chimica). On agite magnétiquement à temp. amb. pendant 30 min. On ajoute ensuite à la soln. 20 mg (0,5 mmol) de NaBH₄ et on poursuit l'agitation pendant 30 min. La réduction est stoppée par l'addition de 6,3 ml de MeOH sec. Après 30 min, on évapore la soln. et on purifie le résidu par chromatographie sur SiO₂ (AcOEt): 1,07 g (61%) de (5S)-5. $[\alpha]_D^{25} = -14,7$ ($c = 4,85$, EtOH). IR (film): 3400, 1725. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,25 (t, CH₃CH₂O); 1,37-1,53 (m, CH₂); 1,53-1,88 (m, CH₂, OH-C(5)); 2,35 (t, 2 H-C(2)); 2,65 (s large, OH-C(6)); 3,43 (m, 1 H-C(5)); 3,58-3,68 (m, 2 H-C(6)); 4,13 (q, CH₃CH₂O). SM: 177 (1, [M + 1]⁺), 145 (18), 113 (21), 99 (100), 88 (8), 71 (35), 55 (26).

(+)-(5S)-5,6-(Isopropylidènedioxy)hexanoate d'éthyle ((5S)-6). A une soln. de 1,1 g (6,2 mmol) de (5S)-5 dans 50 ml d'acétone, on ajoute 10 mg de TsOH. Après 24 h d'agitation à temp. amb. on neutralise avec NaHCO₃, puis on filtre et on évapore. Le résidu est chromatographié sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:3): 1 g (74%) de (5S)-6. $[\alpha]_D^{25} = +5,85$ ($c = 4,83$, EtOH). IR (film): 1735. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,25 (t, CH₃CH₂O); 1,35 (s, 3 H, i-Pr); 1,40 (s, 3 H, i-Pr); 1,45-1,90 (m, (CH₂)₂); 2,35 (t, 2 H-C(2)); 3,5 (m, 1 H-C(5)); 4,00-4,05 (m, 2 H-C(6)); 4,1 (q, CH₃CH₂O). SM: 201 (68, [M + 1]⁺), 171 (29), 141 (72), 113 (99), 101 (40), 99 (100), 95 (25), 85 (44), 72 (77), 71 (41), 55 (41).

(+)-(6S)-Tétrahydro-6-(hydroxyméthyl)-2H-pyran-2-one ((6S)-8). A une soln. de 390 mg (7,0 mmol) de KOH dans 5 ml d'EtOH 95%, on ajoute 1 g (4,6 mmol) de (5S)-6. On agite le mélange pendant 3 h à temp. amb. On acidifie ensuite avec HCl 2N jusqu'à pH 3, et on extrait 3 × avec CH₂Cl₂. Après évaporation, on obtient 0,83 g (95%) de (6S)-7 brut. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,35 (s, 3 H, i-Pr); 1,40 (s, 3 H, i-Pr); 1,45-1,90 (m, (CH₂)₂); 2,35 (t, 2 H-C(2)); 3,45 (m, 1 H-C(5)); 3,95-4,10 (m, 2 H-C(6)).

L'acide brut (5S)-7 dans 70 ml de MeCN sec est agité magnétiquement en présence de 1 g de tamis moléculaire 4 Å en poudre et 125 mg de résine Amberlyst 15 (H⁺) pendant 4,5 h à temp. amb. Après filtration et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (AcOEt): 0,41 g (68%) de (6S)-8. $[\alpha]_D^{25} = +32,54$ ($c = 1,28$, CHCl₃); [17]: $[\alpha]_D = +34,68$ ($c = 1,3$, CHCl₃). GC sur colonne capillaire chirale: e.e. 95,8%. IR (film): 3400, 1725. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,60-2,05 (m, (CH₂)₂); 2,35-2,70 (m, 2 H-C(2)); 3,60-3,85 (m, 2 H-C(6)); 4,35-4,50 (m, 1 H-C(5)).

(-)-(5S)-5-Hydroxy-6-(tolylsulfonyloxy)hexanoate d'éthyle ((5S)-9). A une soln. de 1,05 g (6 mmol) de (5S)-5 dans 15 ml de pyridine sèche, on ajoute à 0° 1,38 g (72 mmol) de TsCl en soln. dans 5 ml de pyridine sèche. Après une nuit au réfrigérateur, le mélange est versé dans 125 g de glace pilée et extrait avec CH₂Cl₂. La pyridine est éliminée par distillation azéotropique avec du toluène sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:1): 1,04 g (53%) de (5S)-9. $[\alpha]_D^{25} = -4,65$ ($c = 4,65$, EtOH). IR (film): 3480, 1725. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,25 (t, 3 H, CH₃CH₂O); 1,35-1,50 (m, CH₂); 1,55-1,85 (m, CH₂, OH-C(5)); 2,28 (t, 2 H-C(2)); 2,43 (s, CH₃C₆H₄); 3,8-4,05 (m, H-C(5), 2 H-C(6)); 4,1 (q, CH₃CH₂O); 7,35 (d, 2 H arom.); 7,80 (d, 2 H arom.). SM: 331 ((1, [M + 1]⁺), 285 (3), 257 (2), 215 (0,5), 155 (10), 145 (11), 113 (4), 99 (88), 91 (100), 71 (38), 65 (23).

(-)-(5S)-5,6-Epoxyhexanoate d'éthyle ((5S)-10). A une suspension de 0,75 g résine Amberlite IRA 410 (OH⁻) dans 7,5 ml d'EtOH abs., on ajoute 165 mg (0,5 mmol) de (5S)-9 dans 2,5 ml d'EtOH abs. Après une nuit d'agitation à temp. amb., on filtre la suspension et on évapore le filtrat: 100% de (5S)-10. $[\alpha]_D^{25} = -12,70$ ($c = 4,40$,

EtOH). GC capillaire sur colonne chirale: e.e. 99,5%. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,25 (t, CH₃CH₂O); 1,58 (m, CH₂); 1,80 (m, CH₂); 2,37 (t, 2 H-C(2)); 2,47 (m, 1 H); 2,75 (t, 1 H); 2,91 (m, 1 H); 4,15 (q, CH₃CH₂O). SM: 129 (3, [M⁺ - 29]), 113 (8), 99 (18), 97 (25), 84 (100), 71 (43), 69 (52), 67 (33), 58 (30), 55 (98).

(+)-(6R)-Tétrahydro-6-undécyl-2H-pyran-2-one ((6R)-11). A une suspension de 570 mg (3 mmol) de CuI dans 30 ml d'Et₂O sec, on ajoute à -45° 6 ml de décylolithium 0,5M. Après 30 min à -40°, on ajoute 330 mg (2 mmol) de (5S)-10 dans 5 ml d'Et₂O. Après 2 h à -40°, on hydrolyse avec 15 ml de NH₄Cl sat. et 15 ml de NH₃ 25%. On extrait à l'Et₂O, et après évaporation on purifie le résidu par chromatographie sur SiO₂ (hexane, puis CH₂Cl₂ avec 2% EtOH): 190 mg (38%) de (6R)-11. P.f. 39-40° (hexane); [18]: 37° (hexane). [α]_D²² = +39,9 (c = 1,77, THF); [18]: [α]_D^{21,5} = +40,3 (c = 1,76, THF); e.e. ca. 100%. Pureté optique > 99%. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,88 (t, CH₃(CH₂)₉); 1,06-1,60 (m, s à 1,26, (CH₂)₉); 1,60-2,00 (m, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 2,44-2,59 (m, 2 H-C(3)); 4,20-4,35 (m, 1 H-C(6)). SM: 255 (6, [M⁺ + 1]⁺), 235 (2), 192 (2), 151 (1), 134 (2), 123 (3), 114 (13), 99 (100), 84 (24), 70 (35), 55 (40). Anal. calc. pour C₁₆H₃₀O₂ (254,41): C 75,54, H 11,89; tr.: C 75,64, H 11,85.

(-)-(5S)-5,6-Bis(triméthylsilyloxy)hexanoate d'éthyle ((5S)-12). A une soln. de 2,25 g (12,8 mmol) de (5S)-5 dans 5,2 ml de pyridine sèche, on ajoute 3,9 ml de Me₃SiCl (30,7 mmol). Après 3 h à temp. amb., on dilue le mélange à l'Et₂O et on lave à l'H₂O. Après séchage et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (hexane/AcOEt 10:1): 3,03 g de (5S)-12 (74%). [α]_D²² = -10,62 (c = 4,61, EtOH). IR (film): 1740, 1090, 840. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,12 (s, 2 Me₃Si); 1,30-1,85 (m, (CH₂)₂); 2,3 (t, CH₃CH₂O); 3,4 (m, 2 H-C(6)); 3,63 (m, 1 H-C(5)); 4,1 (q, CH₃CH₂O). SM: 217 (51, [M⁺ + 1]⁺), 171 (26), 147 (27), 129 (48), 99 (26), 85 (41), 75 (27), 73 (100).

(-)-(5S)-5-Formyl-5-(triméthylsilyloxy)pentanoate d'éthyle ((5S)-13). Dans une soln. de 1 ml (12 mmol) de pyridine sèche dans 20 ml de CH₂Cl₂ sec, on suspend 0,7 g (6 mmol) de CrO₃ pulvérisé sec. On agite 30 min à temp. amb., puis on refroidit à 0° et on ajoute 320 mg (1 mmol) de (5S)-12 dans 1,5 ml de CH₂Cl₂ sec. On laisse se poursuivre la réaction pendant 1 h à 0°. Après filtration sur SiO₂ et évaporation, on élimine la pyridine et on chromatographie le résidu sur SiO₂ (AcOEt/hexane 1:3): 85 mg (33%) de (5S)-13. [α]_D = -19,20 (c = 4,08, EtOH). GC capillaire sur colonne chirale: e.e. 99,5%. IR (film): 1730, 840. RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): 0,16 (s, Me₃Si); 1,26 (t, CH₃CH₂O); 1,50-1,85 (m, (CH₂)₂); 2,33 (t, 2 H-C(2)); 4,08 (m, 1 H-C(5)); 4,15 (q, CH₃CH₂O); 9,58 (d, CHO).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Servi, *Synthesis* 1990, 1, 1.
- [2] D. B. Gerth, B. Giese, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3726.
- [3] S. Chattopadhyay, V. R. Mamdapur, M. S. Chadha, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1990, 127, 108 et réf. citées.
- [4] a) Y. Le Merrer, C. Gravier-Pelletier, D. Micas-Languin, F. Mestre, A. Duréault, J. C. Depezay, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2409; b) H. Maehr, A. Perrotta, J. Smallheer, *ibid.* 1988, 53, 832; c) Y. Guindon, D. Delorme, C. K. Lau, R. Zamboni, *ibid.* 1988, 53, 267; d) Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, R. Zamboni, J. Rokach, *ibid.* 1988, 53, 265; e) C. Q. Han, D. Di Tullio, Y. F. Wang, C. J. Sih, *ibid.* 1986, 51, 1253.
- [5] K. Nakamura, K. Ynoue, K. Ushio, S. Oka, A. Ohno, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2589.
- [6] P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold, P. A. D. S. Rao, *Nature (London)* 1950, 166, 179.
- [7] S. Saito, T. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fujii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.* 1984, 1389.
- [8] Cf. [2].
- [9] M. C. Trinh, J. C. Florent, C. Monneret, *Tetrahedron* 1988, 44, 6633.
- [10] G. H. Posner, *Org. React.* 1975, 22, 253.
- [11] R. Mahrwald, F. Theil, H. Schick, S. Schwarz, H. J. Palme, G. Weber, *J. Prakt. Chem.* 1986, 328, 777.
- [12] J. P. Kamerling, M. Duran, G. J. Gerwig, D. Ketting, L. Bruinvis, J. F. G. Vliegthart, S. K. Wadman, *J. Chromatogr.* 1981, 222, 276.
- [13] K. Kabuto, M. Imuta, E. S. Kempner, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2357.
- [14] a) L. Otzet, J. Pascual, J. Sistare, *An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim., Ser. B* 1966, 62 (9-10), 965; b) L. Otzet, J. Pascual, J. Sistare, J. Viader, *ibid.* 1967, 63 (6), 679.
- [15] G. W. Gribble, R. B. Nelson, *Org. Prep. Proced., Int.* 1973, 5, 55.
- [16] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 512.
- [17] E. J. Corey, S. G. Pyne, W. Su, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4883.
- [18] K. Mori, T. Otsuka, *Tetrahedron* 1985, 41, 547.

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

Volumen 74
Fasciculus quartus
1991

**76. Synthèse des (-)-(6*R*)-
et (+)-(6*S*)-tétrahydro-6-[(*Z*)-pent-2-ényl]-2*H*-pyran-2-one,
lactones de *Jasminum grandiflorum* L. et de *Polianthes tuberosa* L.**

Par Florian Blaser, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos¹⁾ et André Jacot-Guillarmod*
Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

(2. V. 91)

VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA
4002 BASEL, SCHWEIZ

SEPARATUM

76. Synthèse des (-)-(6R)- et (+)-(6S)-tétrahydro-6-[(Z)-pent-2-ényl]-2H-pyran-2-one, lactones de *Jasminum grandiflorum* L. et de *Polianthes tuberosa* L.

Par Florian Blaser, Pierre-François Deschenaux, Thomas Kallimopoulos¹⁾ et André Jacot-Guillarmod*

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

(2.V.91)

Synthesis of (-)-(6R)- and (+)-(6S)-Tetrahydro-6-[(Z)-pent-2-enyl]-2H-pyran-2-one,
lactones from *Jasminum grandiflorum* L. and from *Polianthes tuberosa* L.

(-)-(2S)-Ethyl 2-hydroxyhexanedioate ((2S)-2) was obtained by kinetic resolution of racemic ethyl 2-hydroxyhexanedioate with baker's yeast. The key intermediates (+)-(5R)- and (-)-(5S)-ethyl 5,6-epoxyhexanoate ((5R)- and (5S)-6, resp.) are proved to be useful synthons for the total synthesis of chiral 6-alkyl- δ -lactones, as exemplified by the preparation of both enantiomers of jasmine lactone ((6R)- and (6S)-10, resp.).

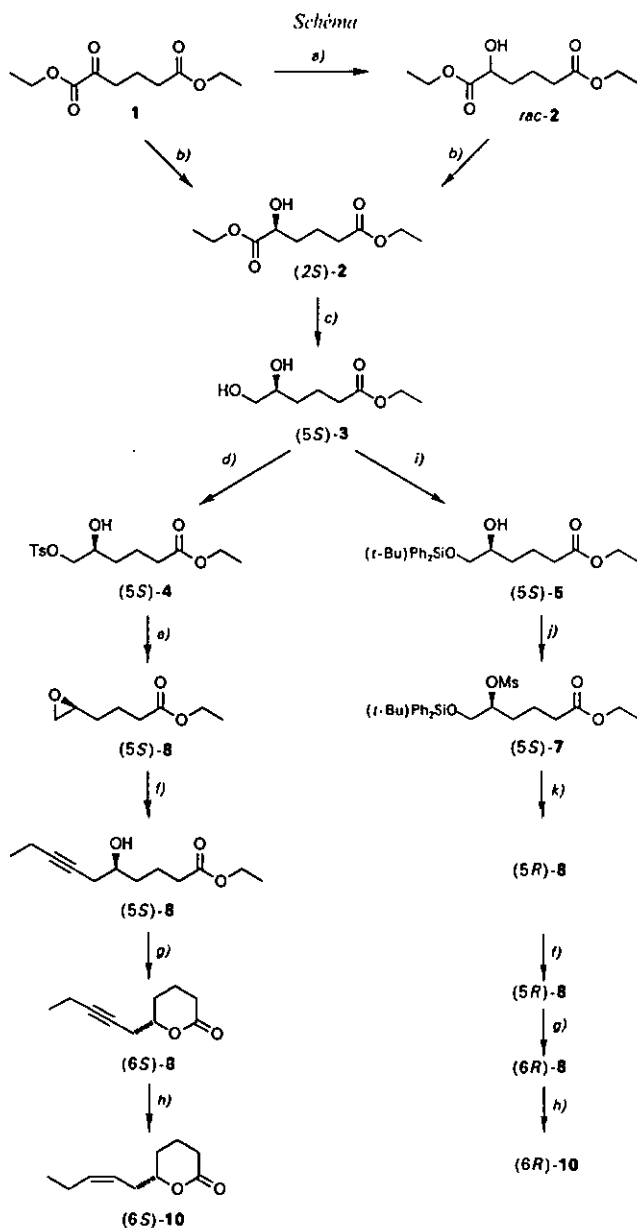
Introduction. – La (-)-tétrahydro-6-[(Z)-pent-2-ényl]-2H-pyran-2-one est un composé odorant isolé en 1962 par Winter *et al.* [1], à partir de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.). Selon Kaiser et Lamparski [2], l'énantiomère (+) est présent dans l'absolue des fleurs de *Polianthes tuberosa* L. Ces auteurs lui attribuent la configuration 6R, sur la base des travaux de Tuynenburg Muys *et al.* [3] et ceux de Korver [4]. La lactone provenant de *Jasminum grandiflorum* L. serait donc de configuration 6S.

Aucune confirmation de la structure n'a été donnée par synthèse de ces deux énantiomères, alors que de nombreuses méthodes sont proposées pour la préparation de *rac*-10 [5]. Dans le présent travail, nous décrivons une voie d'accès à ces deux composés, à savoir à (+)-(6S)-10 et (-)-(6R)-10.

Résultats.– La stratégie mise en œuvre est illustrée par le schéma. Elle implique d'abord la synthèse du (-)-(2S)-2-hydroxyhexanedioate de diéthyle ((2S)-2), lequel est obtenu par réduction du 2-oxohexanedioate de diéthyle (1) avec de la levure de boulanger ('baker's yeast'), selon le procédé que nous avons décrit récemment [6]. Dans le cas présent, nous avons aussi effectué avec succès la résolution cinétique de *rac*-2 (obtenue par hydrogénation de 1 sur Pt/C dans l'EtOH), à l'aide de la levure de boulanger, dans les mêmes conditions. L'optimum (ee \geq 99%) est atteint après 26 h (rendement, 25–30%).

Les intermédiaires clefs de synthèse sont les époxydes (5S)- et (5R)-6 (ee respectifs \geq 99%, déterminés par GC sur phase chirale). Nous avons déjà décrit la voie d'accès pour le premier [6] ((2S)-2 \rightarrow (5S)-3 \rightarrow (5S)-4 \rightarrow (5S)-6). L'époxyde (5R)-6 est préparé par la séquence de réactions suivantes. L'alcool primaire du diol (5S)-3 est protégé par silylation au moyen de (*t*-Bu)Ph₂SiCl (\rightarrow (5S)-5), puis la fonction alcool secondaire est transformée en mésylate (5S)-7. Pour l'inversion de la configuration, on procède selon [7]

¹⁾ Adresse actuelle: Givaudan SA, CH-1214 Vernier.



a) H₂, Pt/C, EtOH. *b)* Levure de boulanger. *c)* BH₃·Me₂S, cat. NaBH₄, THF. *d)* TsCl, py. *e)* Amberlite IRA 410 (OH⁻), EtOH. *f)* But-1-yne, BuLi, BF₃·Et₂O, THF, -78°. *g)* KOH/EtOH, puis Amberlyst 15, tamis moléculaire 4 Å, MeCN. *h)* H₂, Pd/BaSO₄, hexane/quinoléine. *i)* (*t*-Bu)Ph₂SiCl, py (diméthylamino)pyridine. *j)* MsCl, CH₂Cl₂, Et₃N. *k)* Bu₄NF/gel de silice, THF.

par traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium (Bu_4NF) sur gel de silice dans du THF sec (\rightarrow (5*R*)-6).

Les deux antipodes de la lactone de jasmin (6*R*)- et (6*S*)-10 sont préparés de façon identique, par alkylation respectivement de (5*R*)- et de (5*S*)-6, à l'aide de but-1-yne, BuLi et $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans du THF sec par analogie avec [8]. Les δ -hydroxyesters (5*R*)- et (5*S*)-8 sont saponifiés au moyen de KOH/EtOH . La lactonisation des δ -hydroxyacides bruts en (6*R*)- et (6*S*)-9 est réalisée dans MeCN en présence d'*Amberlyst 15* (H^+) et de tamis moléculaire 4 Å [9]. L'hydrogénation dans l'hexane sur Pd/BaSO_4 empoisonné par la quinoléine [10] donne respectivement (6*R*)- et (6*S*)-10.

Discussion. – Il convient de relever l'excellente valeur e.e. ($\geq 99\%$) obtenue dans la préparation de (2*S*)-2 cela par résolution cinétique de *rac*-2 l'aide de la levure de boulanger.

Par ailleurs, (2*S*)-2 se révèle être un bloc chiral intéressant pour la synthèse de δ -lactones alkylées 6*S* ou 6*R*.

Enfin, contrairement aux conclusions de *Kaiser* et *Lamparsky* [2], nous proposons la configuration absolue 6*S* pour la (+)-tétrahydro-6-[(*Z*)-pent-2-ényl]-2*H*-pyran-2-one ((6*S*)-10) et la configuration 6*R* pour l'énantiomère (–).

Les auteurs remercient M. le Prof. *K. J. Boosen* de *Lonza S.A.*, M. le Prof. *P. Vaudano* et M. le Dr. *P. Oberhänsli* de *Givaudan S.A.* de l'intérêt porté à ce travail et M. le Dr. *S. Claude* pour l'exécution des analyses chromatographiques sur phase chirale.

Partie expérimentale

Généralités. V. [6]. En outre: Spectres $\text{RMN-}^1\text{H}$: spectrographe *Bruker WP 200* et *Bruker AMX 400*.

(–)-(2*S*)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle ((2*S*)-2). A une suspension constituée de 42 g de levure de boulanger, 1500 ml d' H_2O et 50 g de (+)-*D*-glucose, on ajoute après 30 min, sous agitation, 4.32 g (20 mmol) de *rac*-2 obtenu par hydrogénation catalytique de 1 (10% Pt/C ; EtOH). Après 26 h à temp. amb., on filtre la suspension et on extrait le filtrat à l' Et_2O . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O/hexane}$ 4:1); 1.09 g (25%) de (2*S*)-2. $[\alpha]_{\text{D}} = -3.73$ ($c = 4.28$, EtOH). IR (film): 3490, 1740. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.23 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(6)$); 1.28 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 1.60–1.90 (m, $(\text{CH}_2)_2$); 2.35 (t, 2 H–C(5)); 2.83 (d, OH–C(2)); 4.13 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(6)$); 4.20 (m, H–C(2)); 4.25 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$).

(–)-(5*S*)-[*t*-(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxy]-5-hydroxyhexanoate d'éthyle ((5*S*)-5). A une soln. de 3.95 g (22.4 mmol) de (5*S*)-3 dans 36 ml de CH_2Cl_2 sec, nous avons ajouté 3.6 ml de pyridine sèche et 143 mg de 4-(diméthylamino)pyridine. Le mélange est refroidi dans la glace, et nous avons ajouté 8 ml (29.1 mmol, 1.3 équiv.) de (*t*-Bu) Ph_2SiCl . Le mélange résultant est ensuite agité 24 h à temp. amb., puis hydrolysé. Après évaporation de la phase org., le résidu est purifié par chromatographie (SiO_2 , AcOEt/hexane 1:4); 8.14 g (87%) de (5*S*)-5. $[\alpha]_{\text{D}} = -9.94$ ($c = 4.18$, EtOH). $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.08 (s, *t*-Bu); 1.24 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 1.42 (m, CH_2); 1.61 (m, 1 H, CH_2); 1.75 (m, 1 H, CH_2); 2.30 (t, 2 H–C(2)); 2.53 (d, OH–C(5)); 3.50 (m, H–C(6)); 3.64 (m, H–C(6)); 3.71 (m, H–C(5)); 4.11 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 7.40 (m, 6 H arom.); 7.65 (m, 4 H arom.).

(–)-(5*S*)-6-[(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxy]-5-(méthanesulfonyloxy)hexanoate d'éthyle ((5*S*)-7). A une soln. de 1.74 g (84.2 mmol) de (5*S*)-5 dans 30 ml de CH_2Cl_2 sec et 1 ml de Et_3N sèche, nous avons ajouté goutte à goutte 624 mg (1.3 équiv.) de MsCl dans 5 ml de CH_2Cl_2 sec entre -10 et -5° . Le mélange est agité 30 min à -5° , puis à nouveau 30 min à temp. amb. Après une nuit au frigo, le mélange est hydrolysé dans 100 g de glace pilée et extrait avec CH_2Cl_2 . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 , AcOEt/hexane 1:5); 2.14 g (100%) de (5*S*)-7. $[\alpha]_{\text{D}} = -9.93$ ($c = 4.31$, EtOH). $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.06 (s, *t*-Bu); 1.24 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 1.70 (m, $(\text{CH}_2)_2$); 2.31 (t, 2 H–C(2)); 2.98 (s, Ms); 3.71–3.82 (m, 2 H–C(6)); 4.11 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 7.42 (m, 6 H arom.); 7.65 (m, 4 H arom.).

(+)-(5*R*)-5-6-Epoxyhexanoate d'éthyle ((5*R*)-6). A 9.67 g (19.6 mmol) de (5*S*)-7 dans 400 ml de THF sec, nous avons ajouté en deux fois 50 g de Bu_4NF sur gel de silice. Après une nuit, la suspension est filtrée, puis le filtrat évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie (SiO_2 , AcOEt/hexane 1:2); 1.42 g (46%) de (5*R*)-6.

$[\alpha]_D = +13,38$ ($c = 4,01$, EtOH). RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,26 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 1,56 (*m*, CH_2); 1,80 (*m*, CH_2); 2,37 (*t*, 2 H-C(2)); 2,48 (*m*, 1 H); 2,76 (*m*, 1 H); 2,92 (*m*, 1 H); 4,14 (*q*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$).

(5*S*)-5-Hydroxydèc-7-ynoate d'éthyle ((5*S*)-8). A 40 ml de THF sec refroidis à -78° , on ajoute *via* une ampoule à brome réfrigérée (-30°) un excès de but-1-yne (env. 7 ml). On ajoute ensuite 12,6 ml de BuLi 1,6*M* dans l'hexane (20,1 mmol) et on agite 10 min à -78° . On ajoute encore 2,7 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20,8 mmol) et on agite à nouveau 10 min à -78° . Enfin (5*S*)-6 [6] (2,12 g, 13,4 mmol) en soln. dans 8 ml de THF sec est ajouté goutte à goutte à -78° . Après 30 min, le mélange est hydrolysé avec 30 ml de NH_4Cl sat., puis repris avec 65 ml de NH_4Cl sat. et 130 ml d'AcOEt. Après extraction, le résidu est purifié par chromatographie (SiO_2 , Et_2O /hexane 1:1): 0,32 g de (6*S*)-9 et 1,24 g de (5*S*)-8, soit 58% de rendement global.

(-)-(6*S*)-Tétrahydro-6-(pent-2-ynyl)-2H-pyran-2-one ((6*S*)-9). A une soln. de 0,5 g de KOH (8,8 mmol) dans 10 ml d'EtOH à 95%, on ajoute goutte à goutte une soln. de (5*S*)-8 (1,24g, 5,85 mmol) dans 25 ml d'EtOH. Après 3 h, on acidifie à pH 3 avec HCl 2*N* et on évapore. Le résidu est repris avec NH_4Cl sat., puis extrait avec CH_2Cl_2 . L'acide brut, obtenu avec un rendement quantitatif, est lactonisé dans 100 ml de MeCN en présence de 165 mg d'Amberlyst 15 (H^+) et de tamis moléculaire 4 Å activé en poudre pendant 4,5 h. Après filtration de la suspension sur *Celite* et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie (SiO_2 , AcOEt/hexane 1:1): 0,69 g (71%) de (6*S*)-9. $[\alpha]_D = -16,10$ ($c = 1,11$, CHCl_3). RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,11 (*t*, 3 H-C(5')); 1,66 (*m*, 1 H); 1,87-2,02 (*m*, 2 H); 2,08-2,20 (*m*, 3 H); 2,40-2,52 (*m*, CH_2); 2,56-2,68 (*m*, CH_2); 4,38 (*m*, H-C(6)). SM: 167 (2, $[\text{M} + 1]^+$), 151 (2), 123 (1), 107 (1), 99 (100), 91 (2), 79 (4), 71 (63), 67 (4), 55 (35), 43 (18).

(+)-(6*S*)-Tétrahydro-6-((*Z*)-pent-2-ényl)-2H-pyran-2-one ((6*S*)-10). Une soln. de 1,01 g de (6*S*)-9 dans 50 ml d'hexane et 4 gouttes de quinoléine est hydrogénée sur le catalyseur de Lindlar (5% Pd/BaSO₄; 200 mg). Après l'absorption d'1-mol-équ. d' H_2 , la suspension est filtrée sur *Celite* et le filtrat lavé avec HCl à 5% (aq.) froid. La phase aq. est extraite à l' Et_2O , la phase org. rassemblée est séchée (MgSO_4), évaporée et le produit brut purifié par chromatographie (SiO_2 , AcOEt/hexane 1:1): 0,86 g (84%) de (6*S*)-10. $[\alpha]_D = +18,24$ ($c = 0,57$, CHCl_3); [2]: $[\alpha]_D = +18,5$ ($c = 0,368$, CHCl_3). RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,98 (*t*, 3 H-C(10)); 1,55 (*m*, 1 H); 1,73-2,00 (*m*, 3 H); 2,05 (*m*, 2 H); 2,27-2,56 (*m*, 4 H); 4,30 (*m*, H-C(5)); 5,20 (*m*, 1 H); 5,38 (*m*, 1 H).

(+)-(6*R*)-Tétrahydro-6-(pent-2-ynyl)-2H-pyran-2-one ((6*R*)-9). Selon la même procédure que pour (6*S*)-9, nous avons obtenu 0,66 g de (6*R*)-9 à partir de 1,42 g de (5*R*)-6 (57% rdt. de l'alkylation, 77% rdt. de la lactonisation). $[\alpha]_D = +15,14$ ($c = 1,12$, CHCl_3). RMN- ^1H : v. (6*S*)-9.

(-)-(6*R*)-Tétrahydro-6-((*Z*)-pent-2-ényl)-2H-pyran-2-one ((6*R*)-10). Selon le même mode opératoire que pour (6*S*)-10, nous avons obtenu 0,40 g (60%) de (6*R*)-10 à partir de 0,66 g de (6*R*)-9. $[\alpha]_D = -17,16$ ($c = 0,58$, CHCl_3). RMN- ^1H : v. (6*S*)-10.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Winter, G. Malet, M. Pfeiffer, E. Demole, *Helv. Chim. Acta* 1962, 45, 1250.
- [2] R. Kuiser, D. Lamparsky, *Tetrahedron Lett.* 1976, 20, 1659.
- [3] G. Tuynenburg Muys, B. van der Ven, A. P. de Jonge, *Appl. Microbiol.* 1963, 11, 389.
- [4] O. Korver, *Tetrahedron* 1970, 26, 2391.
- [5] M. Utaka, H. Kuriki, T. Sakai, A. Takeda, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 935 et réf. cit.
- [6] F. Blaser, P. F. Deschenaux, T. Kallimopoulos, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 141.
- [7] R. E. Ireland, D. M. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1273.
- [8] a) M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 391; b) L. Rösslein, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 47.
- [9] D. B. Gerth, B. Giese, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3726.
- [10] C. Fehr, J. Galindo, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1247.

PUBLICATIONS

1. Le (-)-(2*S*)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle, nouveau bloc chiral pour la synthèse énantiospécifique, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 141.
2. Synthèse des (-)-(6*R*)- et (+)-(6*S*)-tétrahydro-6-[(*Z*)-pent-2-ényl]-2*H*-pyran-2-one, lactones de *Jasminum grandiflorum* L. et de *Polianthes tuberosa* L., *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 787.

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