

**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)

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

(–)-(2*S*)-Ethyl 2-hydroxyhexanedioate ((2*S*)-**2**) was obtained by kinetic resolution of racemic ethyl 2-hydroxyhexanedioate with baker's yeast. The key intermediates (+)-(5*R*)- and (–)-(5*S*)-ethyl 5,6-epoxyhexanoate ((5*R*)- and (5*S*)-**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 ((6*R*)- and (6*S*)-**10**, resp.).

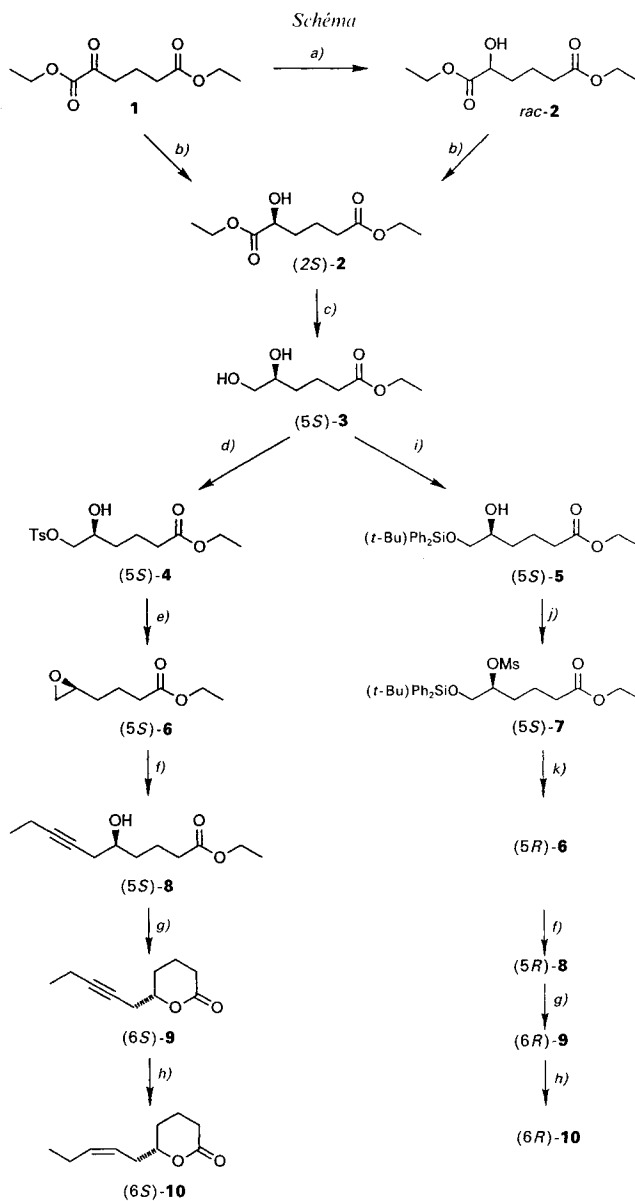
Introduction. – La (–)-tétrahydro-6-[(*Z*)-pent-2-ényl]-2*H*-pyran-2-one est un composé odorant isolé en 1962 par Winter *et al.* [1], à partir de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.). Selon Kaiser et Lamparski [2], l'énantiomère (+) est présent dans l'absolue des fleurs de *Polianthes tuberosa*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

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 (+)-(6*S*)-**10** et (–)-(6*R*)-**10**.

Résultats. – La stratégie mise en œuvre est illustrée par le schéma. Elle implique d'abord la synthèse du (–)-(2*S*)-2-hydroxyhexanedioate de diéthyle ((2*S*)-**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 (ce $\geq$ 99%) est atteint après 26 h (rendement, 25–30%).

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

Les deux antipodes de la lactone de jasmin ($6R$)- et ($6S$)-10 sont préparés de façon identique, par alkylation respectivement de ($5R$)- et de ($5S$)-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 ($5R$)- et ($5S$)-8 sont saponifiés au moyen de KOH/EtOH . La lactonisation des δ -hydroxyacides bruts en ($6R$)- et ($6S$)-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 ($6R$)- et ($6S$)-10.

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

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

Enfin, contrairement aux conclusions de *Kaiser* et *Lamparsky* [2], nous proposons la configuration absolue $6S$ pour la (+)-tétrahydro-6-[(*Z*)-pent-2-ényl]-2*H*-pyran-2-one (($6S$)-10) et la configuration $6R$ 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 RMN- ^1H : spectrographe *Bruker WP 200* et *Bruker AMX 400*.

(–)-($2S$)-2-Hydroxyhexanedioate de diéthyle (($2S$)-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 , Et_2O /hexane 4:1): 1,09 g (25%) de ($2S$)-2. $[\alpha]_{\text{D}} = -3,73$ ($c = 4,28$, EtOH). IR (film): 3490, 1740. RMN- ^1H (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, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$).

(–)-($5S$)-5-[(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxy]-5-hydroxyhexanoate d'éthyle (($5S$)-5). A une soln. de 3,95 g (22,4 mmol) de ($5S$)-3 dans 36 ml de CH_2Cl_2 sec, nous avons ajouté 3,6 ml de pyridine sèche et 143 mg de 4-(diméthyl-amino)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 ($5S$)-5. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,94$ ($c = 4,18$, EtOH). RMN- ^1H (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.).

(–)-($5S$)-6-[(*tert*-Butyl)diphénylsilyloxy]-5-(méthanesulfonyloxy)hexanoate d'éthyle (($5S$)-7). A une soln. de 1,74 g (84,2 mmol) de ($5S$)-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 ($5S$)-7. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,93$ ($c = 4,31$, EtOH). RMN- ^1H (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.).

(+)-($5R$)-5,6-Epoxyhexanoate d'éthyle (($5R$)-6). A 9,67 g (19,6 mmol) de ($5S$)-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 ($5R$)-6.

$[\alpha]_D = +13,38$ ($c = 4,01$, EtOH). RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,26 (*t*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}(1)$); 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-Hydroxyd  c-7-ynoate d  thyle ((5*S*)-8). A 40 ml de THF sec refroidis    -78° , on ajoute *via* une ampoule    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    -78° . On ajoute encore 2,7 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20,8 mmol) et on agite    nouveau 10 min    -78° . Enfin (5*S*)-6 [6] (2,12 g, 13,4 mmol) en soln. dans 8 ml de THF sec est ajouté goutte    goutte    -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    95%, on ajoute goutte    goutte une soln. de (5*S*)-8 (1,24g, 5,85 mmol) dans 25 ml d'EtOH. Après 3 h, on acidifié    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 lactonis   dans 100 ml de MeCN en présence de 165 mg d'Amberlyst 15 (H^+) et de tamis moléculaire 4    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, $[\text{M} + \text{I}]^+$), 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  nyl)-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/ BaSO_4 ; 200 mg). Après l'absorption d'1-mol-équiv. d' H_2 , la suspension est filtrée sur *Celite* et le filtrat lavé avec HCl    5% (aq.) froid. La phase aq. est extraite    l' Et_2O , la phase org. rassembl  e 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    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  nyl)-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    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. Kaiser, 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 r  f. 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. R  sslein, 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.