

**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 (ee 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)-**3**¹⁾ qui mène à (R)-**2**. La β -hydroxy-alkylation par l'époxyde, pour l'obtention de (R)-**5**²⁾, 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].

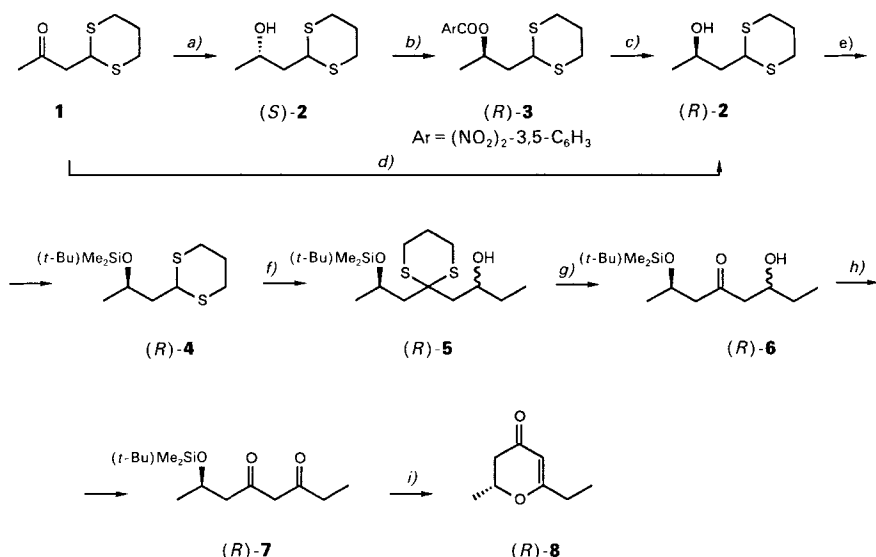
Les auteurs remercient M. le Prof. K. J. Boosen, M. le Dr A. Huwiler et M. le Dr C. Abächerli de Lonza S.A. de l'intérêt porté à ce travail et M. D. Rimaz de son aide technique.

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'ee 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]; [α]_D²⁴ = +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). [α]_D²³ = -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. [α]_D²³ = -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)-[(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%). [α]_D²³ = -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)-{ [(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, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 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''), $(\text{SCH}_2)_2\text{CH}_2$); 2,83 (m, $(\text{SCH}_2)_2\text{CH}_2$); 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 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 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 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 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, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 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 $(\text{COCl})_2$ 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 orangéeâtre. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -52,6$ ($c = 1,11$, CHCl_3). IR (film): 2860, 1730, 1610, 1250, 1125, 1000, 845, 805, 775. RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 0,02, 0,05 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 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 émol.).

(+)-(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. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +189$ ($c = 2,1$, pentane), 96,9% ee ([2]: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +195$ ($c = 2,17$, 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. I* **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.