

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 Stoekli-Evans et André Jacot-Guillarmod*

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

(23.III.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.

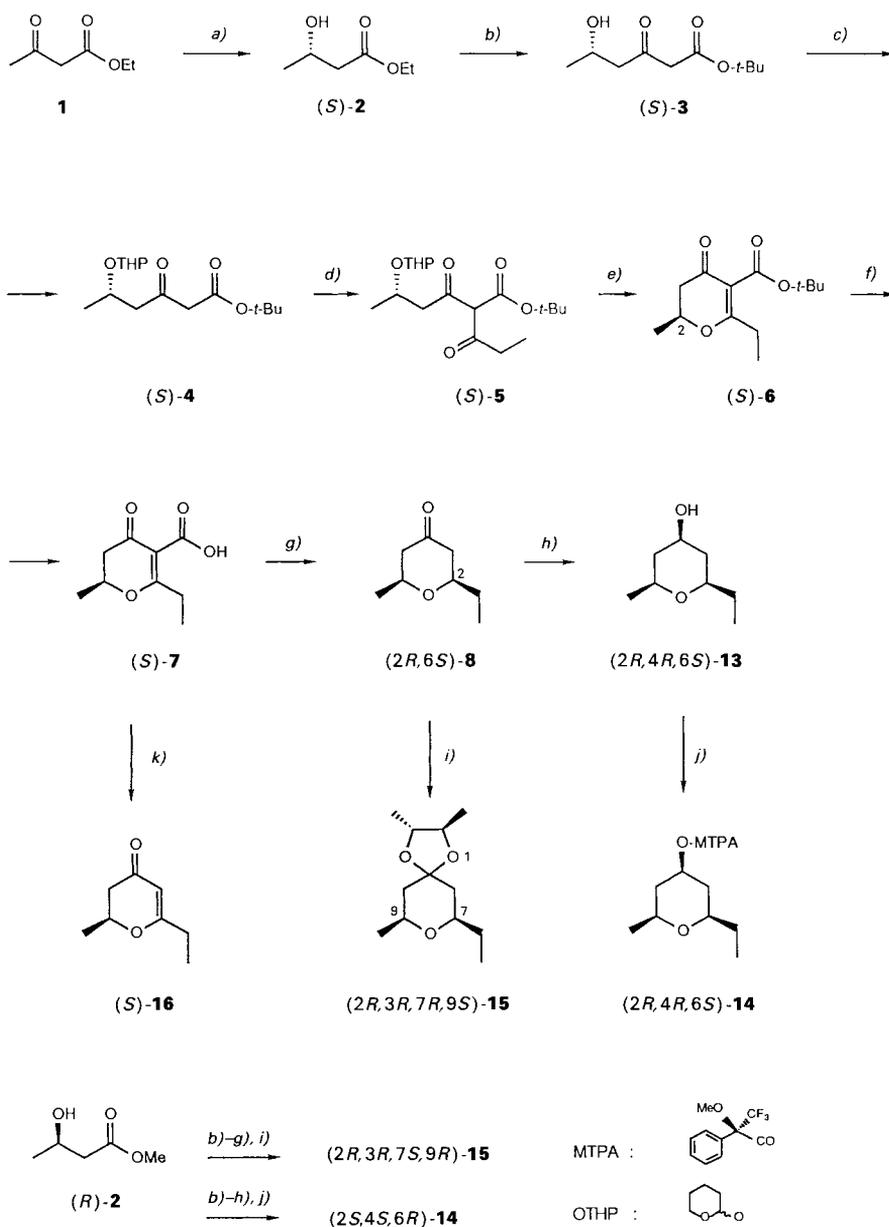
Résultats. – La stratégie adoptée pour la synthèse est résumée dans le *schéma 1*. Elle consiste d'abord dans la réduction énantiosélective d'un acétoacétate d'alkyle **1**, à l'aide de microorganismes, en (*S*)- ou (*R*)-**2**, selon les procédés connus [3]¹⁾. Les δ -hydroxy- β -céto-ester (*S*)- et (*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-3,4-2*H*-pyrane, 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.

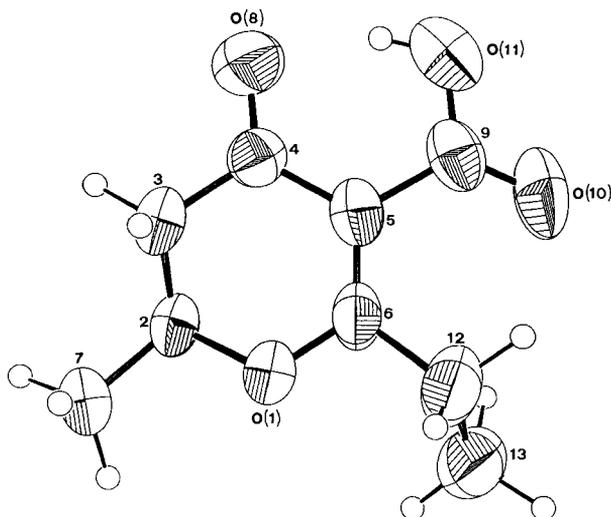


Figure. Vue de la molécule (*S*)-7 montrant le schéma (arbitraire) des atomes numérotés et les ellipsoïdes vibrationnelles (50% de la probabilité)

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

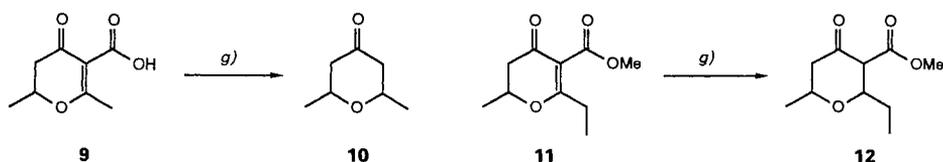
O(1)–C(2)	1,463(6)	C(5)–C(9)	1,489(6)	C(2)–C(1)–C(6)	117,3(4)	C(6)–C(5)–C(9)	120,4(4)
O(1)–C(6)	1,325(5)	C(6)–C(12)	1,532(8)	O(1)–C(2)–C(3)	108,9(5)	O(1)–C(6)–C(5)	123,4(4)
C(2)–C(3)	1,474(8)	C(9)–O(10)	1,192(6)	O(1)–C(2)–C(7)	105,6(4)	O(1)–C(6)–C(12)	108,4(5)
C(2)–C(7)	1,525(6)	C(9)–O(11)	1,329(7)	C(3)–C(2)–C(7)	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 tétrahydrooxypyranocarboxylique 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: $J(5ax, 6eq) = 14$, $J(5eq, 6ax) = 2,5$, $J(5ax, 6ax) = 12$ 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): $J(2ax, 3ax) = 11$ 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 *tt* ce qui implique un couplage axial-axial et un couplage axial-équatorial avec les quatre atomes d'H voisins³): $J(4ax, 3ax) = J(4ax, 5ax) = 8$ Hz, $J(4ax, 3eq) = J(4ax, 5eq) = 6$ 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-¹³C, 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-¹³C de (2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)- et (2*R*,3*R*,7*S*,9*R*)-**15** (voir *partie expér.*).

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.

(+)-(3*S*)-Hydroxy-3-butanoate d'éthyle ((*S*)-2). Préparé selon [3]; $[\alpha]_D^{24} = +40,5$ ($c = 1$, CHCl₃), 93% ee.

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

(+)-(5*S*)-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.

(5*S*)-Oxo-3-*l* (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 (95mmol) de dihydro-3,4-2H-pyrane 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.

(–)-(2*S*)-Ethyl-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 (–)-(2*S*)-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: $[\alpha]_D^{24} = +190,0$ ($c = 6,97$, CHCl₃). P. f. 82–84° (cyclohexane). IR, RMN-¹H: v. (*S*)-7.

(+)-(2*R*,6*S*)-Ethyl-2-tétrahydro-méthyl-6-4H-pyranone-4 ((2*R*,6*S*)-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 (2*R*,6*S*)-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 (2*S*,6*R*)-**8** sont obtenus. $[\alpha]_D^{25} = -1,90$ ($c = 7,05$, CHCl_3). IR, RMN-¹H: v. (2*R*,6*S*)-**8**.

(+)-(2*R*,4*R*,6*S*)-*Ethyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranol-4* ((2*R*,4*R*,6*S*)-**13**). Une soln. de 0,5 g (3,5 mmol) de (2*R*,6*S*)-**8** dans 50 ml d'hexane est hydrogénée en présence de 0,05 g de Pt/C à 5% sous 1 bar pendant 12 h à temp. amb. Après évaporation, le résidu est distillé (four à boules) pour donner (2*R*,4*R*,6*S*)-**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*, $J = 6, 8$, 6, H–C(4)).

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

(2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-*Ethyl-7-triméthyl-2,3,9-trioxa-1,4,8-spiro[4.5]décane* ((2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-**15**). Sous N_2 , on ajoute à 0,5 g (3,5 mmol) de (2*S*,6*R*)-**8** dans 15 ml de benzène, 0,38 g (4,2 mmol) de (–)-(2*R*,3*R*)-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 (3*d*, 3 CH_3); 1,35–1,80 (*m*, CH_3CH_2 , 2 H–C(6), 2H–C(10)); 3,47 (*m*, H–C(7)); 3,68 (*m*, H–C(2), H–C(3), H–C(9)). RMN-¹³C (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.

(2*R*,3*R*,7*S*,9*R*)-*Ethyl-7-triméthyl-2,3,9-trioxa-1,4,8-spiro[4.5]décane* ((2*R*,3*R*,7*S*,9*R*)-**15**). Mode opératoire et RMN-¹H identiques à ceux de (2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-**15**. RMN-¹³C (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, 106,88.

(2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-*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 (2*R*,3*R*,7*R*,9*S*)-**15**. RMN-¹³C (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 (2*R*,4*R*,6*S*)-**13**: (*R*)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétate de (2*R*,4*R*,6*S*)-éthyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranyle-4 ((2*R*,4*R*,6*S*)-**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)); 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.); 7,58 (*m*, 2 H arom.). ee $\geq 93\%$.

Détermination de la pureté optique de (2*S*,4*S*,6*R*)-**13**: (*R*)-méthoxy-2-phényl-2-(trifluorométhyl)-2-acétate de (2*S*,4*S*,6*R*)-éthyl-2-tétrahydro-méthyl-6-2H-pyranyle-4 ((2*S*,4*S*,6*R*)-**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 (2*RS*)-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-Tetrahydro-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 ($[6]: 53^\circ/12$ Torr). RMN-¹H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,35 (2*d*, CH_3); 2,17–2,43 (*ABX*, $J_{AB} = 14$, $J_{AX} = 2,5$, $J_{BX} = 11$, 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-pyranecarboxylate-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*_{AB} = 14, *J*_{AX} = 2,5, *J*_{BX} = 12, 2 H-C(5)); 3,27 (*d*, *J* = 10, H-C(3)); 3,78 (*s*, CH₃O); 3,83 (*m*, H-C(2), H-C(6)); 12,08 (*s*, HO-C=CCOO).

(-)-(*S*)-*Ethyl-6-dihydro-2,3-méthyl-2-4H-pyranone-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 brunâtre obtenu: (*S*)-**16** (0,26 g, 68%), liquide incolore. P.e. 100–105°/20 Torr. [α]_D²⁵ = -77,9 (*c* = 2,57, pentane), 40% ee ([10]: [α]_D²⁵ = -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*, CH₃CH₂); 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 spacial P2₁, *a* = 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*_c = 1,317 gcm⁻³, MoK α , λ = 0,71073 Å, μ_x = 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 spacial P2₁. Les valeurs des intensités avec comme index limites *h* -9 à 9, *k* 0 à 8, et *l* 0 à 10 avec θ_{\max} = 25° ont été mesurées sur un diffractomètre à quatre cycles *Stoe Siemens AED2* (radiation MoK α 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 > 5 σ (*F*_o)). Paramètres cellulaires à partir des valeurs $\pm\omega$ de 19 réflexions et leurs équivalents dans le domaine 15° < 2 θ < 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), $w^{-1} = T^2(F_o) + 0,000303 F_o^2$, (Δ/σ)_{max} = 0,34 (Δ/σ)_{moyen} 0,1; ($\Delta\rho$)_{max} = 0,20, ($\Delta\rho$)_{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. Sveenivasa 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. Wattley, 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.