

**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 Kallimopoulos<sup>1</sup>) 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- $\delta$ -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.

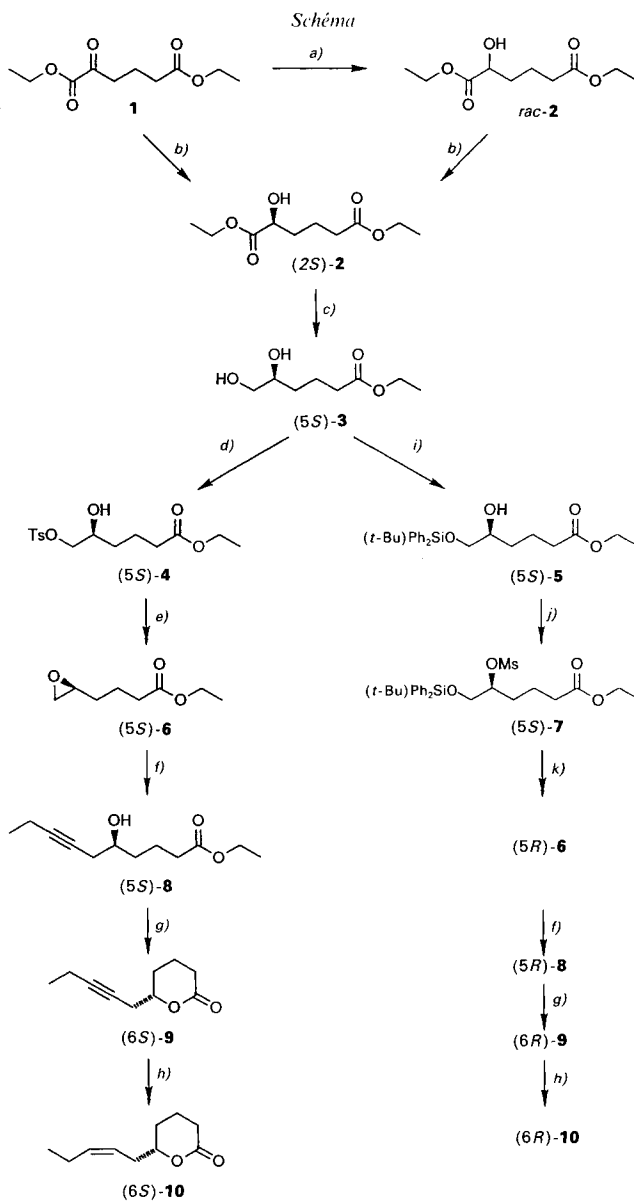
Aucune confirmation de la structure n'a été donnée par synthèse de ces deux énantiomères, alors que de nombreuses méthodes sont proposées pour la préparation de *rac*-10 [5]. Dans le présent travail, nous décrivons une voie d'accès à ces deux composés, à savoir à (+)-(6S)-10 et (–)-(6R)-10.

**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)Ph<sub>2</sub>SiCl ( $\rightarrow$ (5S)-5), puis la fonction alcool secondaire est transformée en mésylate (5S)-7. Pour l'inversion de la configuration, on procède selon [7]

---

<sup>1</sup>) Adresse actuelle: Givaudan SA, CH-1214 Vernier.



*a*) H<sub>2</sub>, Pt/C, EtOH. *b*) Levure de boulanger. *c*) BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, cat. NaBH<sub>4</sub>, THF. *d*) TsCl, py. *e*) Amberlite IRA 410 (OH<sup>-</sup>), EtOH. *f*) But-1-yne, BuLi, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, THF, -78°. *g*) KOH/EtOH, puis Amberlyst 15, tamis moléculaire 4 Å, MeCN. *h*) H<sub>2</sub>, Pd/BaSO<sub>4</sub>, hexane/quinoléine. *i*) (*t*-Bu)Ph<sub>2</sub>SiCl, py (diméthylamino)pyridine. *j*) MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N. *k*) Bu<sub>4</sub>NF/gel de silice, THF.

par traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{NF}$ ) sur gel de silice dans du THF sec ( $\rightarrow(5R)$ -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,  $\text{BuLi}$  et  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dans du THF sec par analogie avec [8]. Les  $\delta$ -hydroxyesters (5*R*)- et (5*S*)-8 sont saponifiés au moyen de  $\text{KOH/EtOH}$ . La lactonisation des  $\delta$ -hydroxyacides bruts en (6*R*)- et (6*S*)-9 est réalisée dans  $\text{MeCN}$  en présence d'*Amberlyst 15* ( $\text{H}^+$ ) et de tamis moléculaire 4 Å [9]. L'hydrogénation dans l'hexane sur  $\text{Pd/BaSO}_4$  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  $\delta$ -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 RMN-<sup>1</sup>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' $\text{H}_2\text{O}$  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' $\text{Et}_2\text{O}$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 4:1): 1,09 g (25%) de (2*S*)-2.  $[\alpha]_{\text{D}} = -3,73$  ( $c = 4,28$ , EtOH). IR (film): 3490, 1740. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 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*)-[*(tert-Butyl)diphénylesilyloxy*]-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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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) $\text{Ph}_2\text{SiCl}$ . 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 ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/hexane 1:4): 8,14 g (87%) de (5*S*)-5.  $[\alpha]_{\text{D}} = -9,94$  ( $c = 4,18$ , EtOH). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,08 (*s*, *t*-Bu); 1,24 (*t*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC}(1)$ ); 1,42 (*m*,  $\text{CH}_2$ ); 1,61 (*m*, 1 H,  $\text{CH}_2$ ); 1,75 (*m*, 1 H,  $\text{CH}_2$ ); 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)diphénylesilyloxy*]-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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec et 1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  sèche, nous avons ajouté goutte à goutte 624 mg (1,3 équiv.) de  $\text{MsCl}$  dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec entre  $-10$  et  $-5^\circ$ . Le mélange est agité 30 min à  $-5^\circ$ , 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/hexane 1:5): 2,14 g (100%) de (5*S*)-7.  $[\alpha]_{\text{D}} = -9,93$  ( $c = 4,31$ , EtOH). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 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  $\text{Bu}_4\text{NF}$  sur gel de silice. Après une nuit, la suspension est filtrée, puis le filtrat évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/hexane 1:2): 1,42 g (46%) de (5*R*)-6.

$[\alpha]_D = +13,38$  ( $c = 4,01$ , EtOH). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,26 (*t*,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}(1)$ ); 1,56 (*m*,  $\text{CH}_2$ ); 1,80 (*m*,  $\text{CH}_2$ ); 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  $-78^\circ$ , on ajoute *via* une ampoule à brome réfrigérée ( $-30^\circ$ ) 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  $-78^\circ$ . 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  $-78^\circ$ . 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  $-78^\circ$ . Après 30 min, le mélange est hydrolysé avec 30 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., puis repris avec 65 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. et 130 ml d'AcOEt. Après extraction, le résidu est purifié par chromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ /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 (1,24 g, 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., puis extrait avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'acide brut, obtenu avec un rendement quantitatif, est lactonisé dans 100 ml de MeCN en présence de 165 mg d'Amberlyst 15 ( $\text{H}^+$ ) 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 ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/hexane 1:1): 0,69 g (71%) de (6*S*)-9.  $[\alpha]_D = -16,10$  ( $c = 1,11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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*,  $\text{CH}_2$ ); 2,56-2,68 (*m*,  $\text{CH}_2$ ); 4,38 (*m*, H-C(6)). SM: 167 (2,  $[M + 1]^+$ ), 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/ $\text{BaSO}_4$ ; 200 mg). Après l'absorption d'1-mol-équ. d' $\text{H}_2$ , la suspension est filtrée sur *Celite* et le filtrat lavé avec HCl à 5% (aq.) froid. La phase aq. est extraite à l' $\text{Et}_2\text{O}$ , la phase org. rassemblée est séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), évaporée et le produit brut purifié par chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt/hexane 1:1): 0,86 g (84%) de (6*S*)-10.  $[\alpha]_D = +18,24$  ( $c = 0,57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); [2]:  $[\alpha]_D = +18,5$  ( $c = 0,368$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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).  $[\alpha]_D = +15,14$  ( $c = 1,12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$ : 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.  $[\alpha]_D = -17,16$  ( $c = 0,58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$ : 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 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.