

0040-4020(94)00499-4

Synthèse Asymétrique et Configuration Absolue de Dihydropyranes substitués, par Hétérocycloaddition intermoléculaire d'éthers vinyliques chiraux¹

Gilles Dujardin, Sandrine Rossignol, Samira Molato et Eric Brown

Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS, Université du Maine, Avenue Olivier Messiaen, B.P. 535
F-72017 Le Mans (France)

Abstract : *The alkyl vinyl ethers 2b-8b (deriving from the alcohols 2a-8a) smoothly reacted with methyl E-benzylidenepyruvate 10 in the presence of catalytic amounts of Eu(fod)₃ or Yb(fod)₃ in refluxing hexane, thus leading to the dihydropyran *endo* adducts 13-19 in high yields (80-95%). The *endo*-cycloadducts 13-17 were obtained with diastereofacial selectivities (*ds*) ranging from 76/24 to 87.5/12.5. Asymmetric induction was found to culminate with the vinyl ether (-)-7b deriving from *n*-butyl (R)-(-)-mandelate : the best *ds* (92.5/7.5) was obtained for the corresponding adduct 18 after 6 days at room temperature. The absolute configurations of the major isomers of the dihydropyrans 16-18, 20 and 21 were established by oxydative degradation to optically active α -phenylsuccinic acid derivatives.*

La réaction hétérocyclique de Diels-Alder [4+2], à demande électronique inverse, entre un 1-oxabutadiène et un éther d'énol² est une voie de synthèse importante des 2-alcoxy-3,4-dihydro-2H-pyranes, intermédiaires utiles dans la synthèse totale de différents produits naturels ou biologiquement actifs³, tels notamment que des lignanes tétrahydropyraniques^{3b} ou différents carbohydrates désoxygénés 3c,d ou aminés.^{3e} Pourtant, dans sa forme originale,⁴ ce type de cycloaddition nécessite des températures élevées tout en restant fortement limité par l'encombrement stérique et le manque de sélectivité *endo/exo* dans le cas fréquent où la position 4 de l'hétérodiène est substituée. Face à ces limitations, de nombreux travaux ont montré que la présence d'un groupement électroattracteur tel que CO₂R,⁵ SPh,^{5d,6} SO₂R⁷ ou CF₃⁸ sur l'1-oxabutadiène permet de bonnes conversions en cycloadduit dans des conditions notablement adoucies, y compris lorsque l'hétérodiène est encombré ou diversement fonctionnalisé. Si ce mode d'activation favorise généralement la formation de l'isomère issu de l'état de transition *endo*, la sélectivité *endo/exo* reste néanmoins souvent très limitée et d'autres types d'activation ont été proposés pour améliorer, entre autres, cette sélectivité *endo* : l'utilisation des hautes pressions (6-13 kbar)⁹ et plus encore la catalyse par certains acides de Lewis.^{9b,10} Une des meilleures contributions dans ce domaine demeure l'utilisation des sels de lanthanides (Eu(fod)₃, Yb(fod)₃) par Danishefsky et coll. en 1984 :^{10a} ceux-ci ont ainsi décrit la cycloaddition totalement *endo*-sélective de l'éthyl vinyl éther et d'homologues cycliques avec différents 1-oxabutadiènes simples non activés. Curieusement pourtant, ce mode catalytique ne semble pas avoir été mis à profit à ce jour pour réaliser la synthèse, asymétrique notamment, de 2-alcoxy-3,4 dihydro [2 H]-pyranes plus élaborés.

En fait, dans ce domaine de la réaction hétérocyclique de Diels-Alder, seuls quelques exemples de synthèse asymétrique non catalytique sont décrits. Les cas d'induction par un auxiliaire chiral relargable concernent uniquement des 1-oxabutadiènes substitués en position 4 par des groupements alcoxy chiraux : 5c,¹¹ les sélectivités diastéréofaciales observées n'excèdent pas 3/1. Dans les cas où le substituant inducteur fait partie du squelette carboné de l'un des réactants, 3d,¹² de meilleures inductions (5/1) sont observées lorsque ce

substituant est en position 2 de l'hétérodiène,^{3d} des sélectivités plus élevées (10/1) exigeant en dernier lieu une double induction à partir des positions 2 et 4 précitées. Ces travaux mettent en relief les difficultés posées par la synthèse asymétrique de 2-alcoxy-3,4-dihydro-2H-pyranes, avec contrôle simultané de la sélectivité endo/exo et de la sélectivité diastérfaciale.

Nous décrivons ci-après la première étude stéréochimique systématique mettant en jeu un éther vinylique chiral¹³ et un hétérodiène oxygéné (en l'occurrence le benzylidène pyruvate de méthyle^{9b}) dans des conditions catalytiques propices au contrôle de la sélectivité endo. Dans les cas les plus significatifs, nous avons déterminé par RMN ¹H et dégradation chimique les configurations absolues des dihydropyranes ainsi formés.

Synthèse des éthers vinyliques

Nous avons préparé une série d'éthers vinyliques dérivés d'alcools secondaires par réaction avec l'éthyl vinyl éther (en large excès), catalysée au moyen de l'acétate mercurique.¹⁴ A l'exception du benzhydryol **1a** (choisi comme modèle), tous les alcools utilisés sont chiraux. Le benzhydryol **1a**, le (-)-menthol (-)-**2a**, le (±)-bornéol (±)-**3a**, le (S)-(-)-lactate d'éthyle (-)-**4a**, le (S)-(-)-malate de diméthyle (-)-**5a**, le (R)-(-)-mandélate de

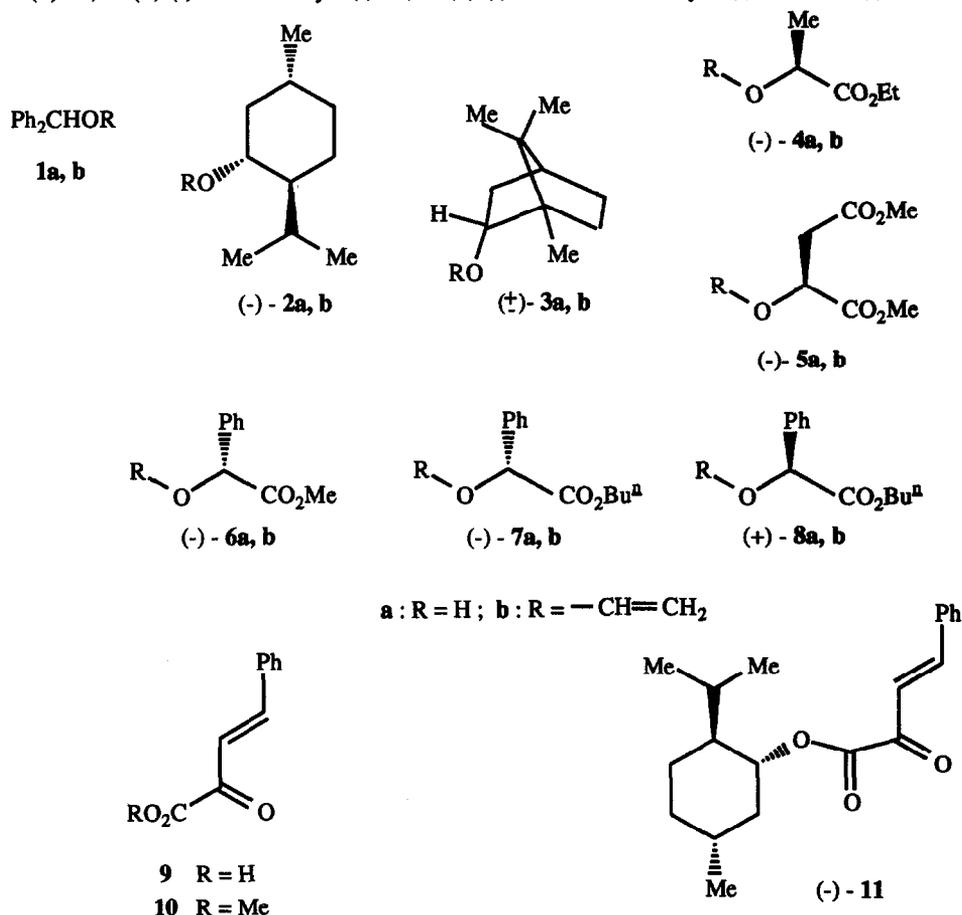


Schéma 1

méthyle (-)-**6a**, le (R)-(-)-mandélate de *n*-butyle (-)-**7a** et le (S)-(+)-mandélate de *n*-butyle (+)-**8a** ont ainsi fourni les éthers vinyliques **1b** à **8b** correspondants, avec des rendements variant entre 30 et 60% après purification chromatographique (Schéma 1).

Synthèse des hétérodiènes

Par condensation du benzaldéhyde avec le pyruvate de méthyle, en présence de potasse dans le méthanol, on obtient l'acide E-benzylidènepyruvique **9**. Ce dernier, estérifié par le méthanol et le (-)-menthol (-)-**2a**, fournit respectivement les esters **10**¹⁵ et (-)-**11**, lesquels sont utilisés comme hétérodiènes dans les réactions suivantes de cycloaddition.

Synthèse des 3,4-dihydro-2H-pyranes

Nous avons utilisé comme catalyseurs des chélates commerciaux de l'euprium et de l'ytterbium, à savoir Eu(fod)₃, Eu(hfc)₃ et Yb(fod)₃, à raison de 0,05 équivalent molaire par équivalent d'éther vinylique (ou d'hétérodiène), et en opérant dans l'hexane à froid ou à reflux. Dans ces conditions, le benzhydryl vinyl éther **1b** réagit sur l'hétérodiène **10** pour fournir l'adduit (±)-**12** sous une forme diastéréochimiquement pure et avec un rendement de 95% après chromatographie (Schéma 2). L'attribution de la configuration relative des centres d'asymétrie en position 2 et 4 de (±)-**12** a été établie en considérant les deux constantes de couplage vicinal ($J = 2,4$ Hz et $J = 6,5$ Hz) du proton acétalique en 2. Dans l'hypothèse d'une configuration relative *trans* de ces centres, la conformation la plus stable devrait correspondre à une position pseudo-équatoriale du groupement phényle et à une position pseudo-axiale du groupement alkoxy. Ceci impliquerait deux faibles valeurs pour J_{2-3} , le proton acétalique étant pseudo-équatorial, ce qui n'est pas observé dans le cas présent. Les valeurs observées sont par contre en accord avec une géométrie *cis* des substituants du cycle dans une conformation diéquatoriale. Ce résultat est en accord avec les observations de Danishefski qui a montré que la cycloaddition catalysée par les chélates de lanthanides est *endo*-sélective.^{10a} Nous avons ensuite fait réagir dans les mêmes conditions l'hétérodiène **10** avec chacun des éthers vinyliques (-)-**2b** à (+)-**8b**, ce qui a fourni les adduits correspondants **13** à **19** avec des rendements élevés, souvent même supérieurs à 90% après chromatographie. Exception faite de l'adduit **13** dérivé du (-)-menthol (-)-**2a**, tous les autres adduits sont obtenus sous forme d'un couple unique (> 97%) de diastéréomères *endo*, c'est-à-dire dans lesquels les substituants en positions 2 et 4 du dihydropyran sont *cis* diéquatoriaux. Dans le cas de l'adduit **13**, la sélectivité *endo* est un peu moins bonne, puisque le rapport isomères *cis* (*endo*) sur isomères *trans* (*exo*) est de 93/7 d'après la RMN ¹H. Dans tous les autres cas, les constantes de couplage entre les protons H₂ et H₃ sont comprises entre 1,0 et 2,5 Hz pour la plus faible (couplage équatorial/axial), et entre 5,3 et 7,3 Hz pour la plus élevée (couplage axial/axial). L'intégration, en RMN à haute résolution, des protons diastérotopiques acétalique (H₂) et vinylique (H₅) met en évidence une forte induction asymétrique dans le cas des adduits issus des éthers vinyliques chiraux **2b** à **8b** (voir Tableau 1). La sélectivité diastérotopique la plus élevée est observée dans le cas des éthers vinyliques **7b** et **8b** dérivés respectivement du (R)-(-)-et du (S)-(+)-mandélate de *n*-butyle (**7a** et **8a**) : le rapport des deux diastéréomères *endo* est ici de 89/11 après 3 jours au reflux de l'hexane. Une légère amélioration de cette induction (12/1 au lieu de 8/1) est observée lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, toutefois une conversion satisfaisante exige un prolongement important du temps de contact. Le dosage en RMN au niveau du produit brut est facilité par la présence du chélate d'euprium.

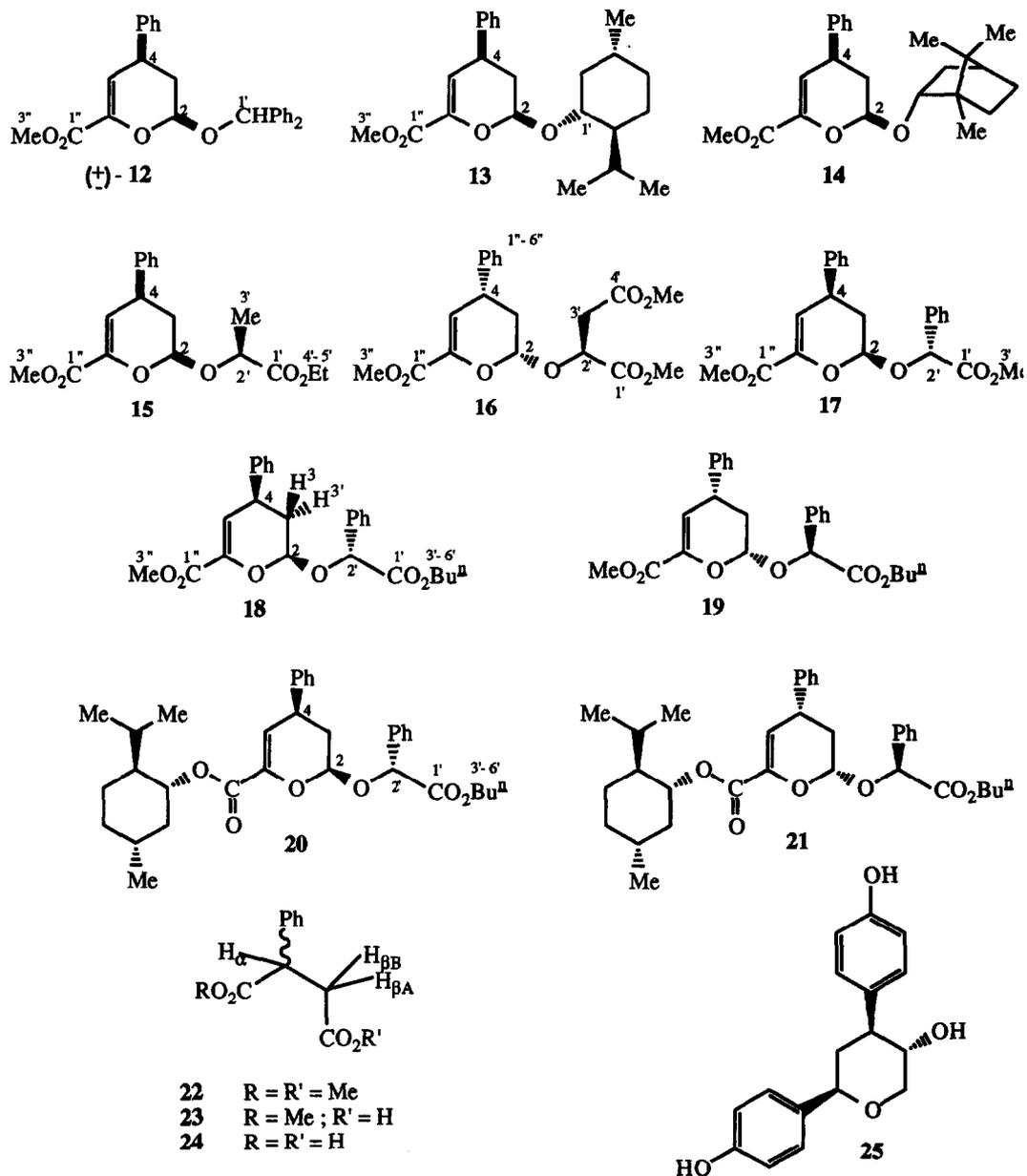


Schéma 2

Le plus souvent, les deux diastéréomères *endo* de l'adduit formé ne sont pas séparables par chromatographie. Toutefois nous avons obtenu par cette méthode un enrichissement significatif (rapport 85/15) dans le cas de l'adduit issu du (-)-menthyl vinyl éther (-)-2b. La chromatographie sur colonne nous a surtout

Ether Vinylique	Adduit obtenu	Catalyseur	Conditions opératoires ^{a)}	Rdt (%) ^{b)}	Sélectivité endo	Sélectivité diastéréofaciale ^{d)}
(-)-2b	13	Eu(fod) ₃	60°C/3 j	91	93/7	71,5/28,5
		Eu(fod) ₃	20°C/7 j	> 95 ^{c)}	94/6	75/25
		Yb(fod) ₃	60°C/4,5 j	> 95 ^{c)}	93/7	76/24
(±)-3b	14	Eu(fod) ₃	60°C/3 j	95	>97/3	76/24
(-)-4b	15	Eu(fod) ₃	60°C/3 j	92	>97/3	80/20
		Yb(fod) ₃	60°C/4,5 j	>95 ^{c)}	>97/3	82,5/17,5
(-)-5b	16	Eu(fod) ₃	60°C/2,5 j	83	97/3	80/20
(-)-6b	17	Eu(fod) ₃	60°C/2,5 j	89	>97/3	86,5/13,5
		Eu(fod) ₃	20°C/7 j	74	>97/3	87,5/12,5
		Yb(fod) ₃	60°C/3 j	>95	>97/3	86/14
(-)-7b	18	Eu(fod) ₃	60°C/2,5 j	78	>97/3	89/11
		Eu(fod) ₃	20°C/6 j	72	>97/3	92,5/7,5
		Eu(hfc) ₃	60°C/3 j	>90 ^{c)}	>97/3	84/16
		sans catalys.	110°C/3 j ^{e)}	40-60	78/22	45/55
(+) -8b	19	Yb(fod) ₃	60°C/3 j	>90 ^{c)}	>97/3	87/13
		Eu(fod) ₃	20°C/6 j	>90 ^{c)}	>97/3	92,5/7,5
		Yb(fod) ₃	20°C/7 j	>96 ^{c)}	>97/3	91,5/8,5
		Eu(hfc) ₃	60°C/3 j	>90 ^{c)}	>97/3	78/22

Tableau 1. Hétérocycloadditions catalysées du benzylidènepyruvate de méthyle **10** avec les éthers vinyliques chiraux **2b** à **8b**. a) Le solvant est l'hexane sauf précision contraire; b) rendements en produit chromatographié sauf précision contraire; c) rendements en produit brut (RMN ¹H); d) concerne les diastéréomères *endo*; e) le solvant est le toluène.

permis d'isoler le diastéréomère majoritaire dans le meilleur cas d'induction observé, à savoir celui correspondant à l'adduit **18** issu du (-)-mandélate de *n*-butyle (**7b**). Cet isomère est ainsi obtenu avec une totale pureté diastéréomérique et énantiomérique et avec un rendement global de 60%. En RMN ¹H, une étude de l'effet NOE, réalisée sur le diastéréomère majoritaire de l'adduit **18**, a permis de confirmer dans ce cas particulier la configuration relative *cis* pseudo-équatoriale des deux substituants en position 2 et 4 du dihydropyrane. En effet, la forte exaltation des protons acétalique H₂ (9,4%) et benzylique H₄ (11%), consécutive à la saturation du proton H₃' (δ 2,48 ppm) indique que ces trois protons sont dans le même demi-espace (H₂ pseudo-axial, H₃' pseudo-équatorial et H₄ pseudo-axial). La saturation du proton H₃ (δ 2,22 ppm) entraîne une exaltation beaucoup plus faible des protons H₂ (2,9 %) et H₄ (0,5%), et met en évidence son caractère pseudo-axial dans le demi-espace opposé, par sa proximité plus grande du proton vinylique H₅ (1,1 % d'effet NOE), relativement au proton H₃'. Enfin, la relative proximité liée à la relation 1,3-diaxiale des 2

protons H₂ et H₄ s'exprime par une exaltation mutuelle assez marquée (3,2 et 3,7 % d'effet NOE respectivement).

En ce qui concerne le choix du catalyseur, l'examen du Tableau 1 montre que l'utilisation de Yb(fod)₃ n'apporte pas d'amélioration sensible par rapport à Eu(fod)₃. Danishefsky et coll. ayant par ailleurs montré en hétérocyclisation à demande électronique normale que l'utilisation du chélate chiral Eu(hfc)₃ conduisait à une certaine énantiosélectivité,¹⁶ nous avons effectué avec ce même catalyseur un essai de double induction vis-à-vis de chacun des deux éthers vinyliques antipodes (-)-**7b** et (+)-**8b**, mais les résultats ont été ici inférieurs à ceux obtenus avec l'homologue achiral Eu(fod)₃. Dans le même but d'augmenter encore par double induction la diastéréosélection déjà élevée (89/11) observée au départ des éthers vinyliques **7b** et **8b** dérivés des (R)-(-) et (S)-(+)-mandélates de *n*-butyle, nous avons étudié leur cycloaddition avec un hétérodiène également chiral, le benzylidènepyruvate de (-)-menthyle (**11**), et en utilisant le catalyseur Eu(fod)₃ au reflux de l'hexane pendant 4 jours. L'éther vinylique (R)-(-)-**7b** conduit ainsi au dihydropyrane 2,4-*cis* (2S, 4S)-**20** avec un rendement de 90% et une excellente sélectivité *endo* (> 97/3), la diastéréosélection étant dans le rapport 78/22. L'éther vinylique énantiomère (S)-(+)-**8b** fournit le dihydropyrane 2,4-*cis* (2R, 4R)-**21** (Rdt. = 67% et sélectivité *endo* >97/3), avec une sélectivité diastéréofaciale (85/15) légèrement supérieure à l'exemple précédent, mais inférieure toutefois à celle observée lors de la cyclisation du benzylidènepyruvate de méthyle **10**. Il semble donc que le remplacement dans l'ester **10** du groupement méthyle achiral par un groupement (-)-menthyle ait une influence négative sur la sélectivité diastéréofaciale de la cycloaddition.

Les résultats présentés ici montrent que l'association des deux facteurs d'activation, a) groupement ester sur la position 2 de l'hétérodiène et b) présence catalytique d'Eu(fod)₃, permet la cycloaddition d'éthers vinyliques α -chiraux avec d'excellents rendements, une totale sélectivité *endo* et une sélectivité diastéréofaciale élevée. Par des expériences complémentaires, nous avons mis en évidence le caractère indissociable de ces deux facteurs. En effet, dans les conditions catalytiques standard (5% d'Eu(fod)₃), le contact entre le cinnamaldéhyde et l'éther d'énol (-)-**7b** n'aboutit à aucune conversion significative en cycloadduit après 3 jours de reflux dans l'hexane. D'autre part, la réaction effectuée *sans catalyseur* (Tableau 1, ligne 14) entre le même éther d'énol (-)-**7b** et le benzylidènepyruvate de méthyle **10** donne lieu à une conversion partielle après 3 jours de reflux dans le toluène, ainsi qu'à une sélectivité *endo* limitée (<4/1) et à une absence de sélectivité diastéréofaciale.

Détermination de la configuration absolue des adduits **16** à **21**

La diastéréosélection élevée observée dans certains des cas précédents imposait de connaître la configuration absolue des dihydropyranes formés. Celle-ci n'étant pas accessible au moyen de la RMN, nous avons envisagé une dégradation oxydative des adduits **16** à **21** avec identification du (R)- ou (S)-phénylsuccinate de diméthyle **22**¹⁷ formé à partir du fragment C₂ à C₅ du cycle dihydropyrane. Au cours d'un premier essai, l'adduit **17** (excès diastéréomérique ed = 72%) a été oxydé par le permanganate de potassium dans un mélange eau/acétone. Après estérification au méthanol du produit brut d'oxydation, suivi de chromatographie, on isole le (R)-(-)-phénylsuccinate de diméthyle (R)-(-)-**22**¹⁷ avec un très faible rendement (<5%). En traitant l'adduit **17** par l'ozone puis par de la triéthylamine et de l'anhydride acétique,¹⁸ suivi d'oxydation de Jones et d'estérification au méthanol de l'hémiester **23** intermédiaire, on obtient le diester (R)-(-)-**22** avec un rendement de 36% en produit chromatographié, et avec un excès énantiomérique ee = 68%. Ces faits concordants montrent que l'adduit *endo* **17** majoritaire à la configuration absolue (2S,4S,2'R). Ce

protocole oxydatif a été ensuite utilisé pour déterminer les configurations absolues des autres adduits (2R,4R,2'S)-16, (2S,4S,2'R)-18 et (2R,4R,2'S)-21. Selon un autre protocole légèrement différent du précédent, mais qui s'est révélé inférieur du point de vue des rendements, l'adduit (2S,4S,2'R)-20 a été ozoné puis traité par du diméthylsulfure suivi d'oxydation de Jones et estérification au méthanol de l'acide (R)-(-)-phénylsuccinique (R)-(-)-24 intermédiaire, ce qui a fourni le diester (R)-(-)-22. L' ee (%) du diester (R)-(-) ou (S)-(+)-22, obtenu au cours des études précédentes, a été déterminé par la RMN 1H (400 MHz), en présence du réactif décalant $Eu(hfc)_3$, et ceci, par intégration et déconvolution des signaux correspondants aux deux groupements méthoxy (Tableau 2). Ces signaux subissent un effet déblindant plus fort pour l'énantiomère (R)-(-) que pour l'énantiomère (S)-(+). Les ee ainsi observés sont en bon accord avec les ed des adduits de départ, ce qui valide notre méthode de corrélation. Les faibles quantités de produit de dégradation 22 obtenues au terme de chaque expérience n'ont pas permis de confirmer avec exactitude ces excès énantiomériques par mesure polarimétrique. Néanmoins, les pouvoirs rotatoires de ces produits chromatographiés confirment sans ambiguïté, par leur signe, la configuration absolue de l'adduit majoritaire dont ils sont issus.

Adduit <i>endo</i>		Ester 22 obtenu					
Configuration absolue	ed (%)	Protocole oxydatif a)	Rdt brut (%)	Rdt pur (%) b)	$[\alpha]_D$ c)	Configuration absolue	ee (%) RMN d)
(2R,4R,2'S)-16	60	A	79	46	+42	(S)-(+)	58
(2S,4S,2'R)-17	72	A	74	36	-74	(R)-(-)	68
idem	72	B	20	<5	-65	(R)-(-)	
(2S,4S,2'R)-18	100	A	55	23	-101	(R)-(-)	99
idem	48	A	57	14	-22	(R)-(-)	19
(2S,4S,2'R)-20	56	C	25	8	-85	(R)-(-)	
(2R,4R,2'S)-21	70	A	82	36	+54	(S)-(+)	72

Tableau 2. Détermination de la configuration absolue des adduits *endo* 16-18 et 20-21. a) Protocole A : 1) $O_3/Et_3N/Ac_2O$, 2) oxydation de Jones et 3) estérification (MeOH) de l'hémiester 23 intermédiaire. Protocole B: $KMnO_4/H_2O/Me_2CO$ suivi d'estérification (MeOH) du diacide 24 intermédiaire. Protocole C : O_3/Me_2S suivi d'oxydation de Jones et d'estérification du diacide 24 intermédiaire. - b) Après chromatographie sur gel de silice. - c) Les $[\alpha]_D$ sont mesurés en solution dans MeOH ($c = 0,8$ g/100 mL). Diester (S)-(+)-22 optiquement pur, litt.¹⁷ $[\alpha]_D +124$ (c 0,5, MeOH). - d) Détermination en présence de $Eu(hfc)_3$ avec déconvolution.

Conclusion

L'hétérocycloaddition, catalysée par le chélate d'euprium $Eu(fod)_3$, du benzyldènepyruvate de méthyle 10 avec des éthers vinyliques dérivant d'alcools secondaires chiraux, fournit les 3,4-dihydro-2H-pyranes *endo* correspondants avec des rendements élevés et le plus souvent avec une excellente sélectivité diastéréofaciale. Cette induction est la plus marquée avec les éthers vinyliques d' α -hydroxyesters, composés non décrits à ce jour dans ce type de réaction. Ainsi, les résultats sont particulièrement intéressants avec les éthers vinyliques 7b ou 8b dérivés du (R)-(-) ou du (S)-(+)-mandélate de n -butyle, puisque les adduits 18 ou 19 obtenus sont constitués de plus de 90% du diastéréomère (2S,4S,2'R) dans le premier cas, et du diastéréomère (2R,4R,2'S)

dans le deuxième cas. Les faits qui précèdent tendent à indiquer qu'au cours de la cycloaddition du benzylidènepyruvate de méthyle **10** avec le α -vinyl (S)-(+)-mandélate de *n*-butyle (**8b**), par exemple, ces deux composés adoptent la position relative indiquée sur le Schéma 3, conduisant ainsi, à l'adduit (2R,4R,2'S)-19. Le rôle essentiel joué par le catalyseur Eu(fod)₃ dans la sélection diastéréofaciale pourrait s'expliquer par une chélation de l'euprium avec les fonctions carbonyle et/ou ester de (+)-**8b** et **10**, qui donnerait naissance à un système relativement rigide.

Nous comptons développer cette étude afin d'accéder de façon asymétrique aux lignanes tétrahydropyraniques du groupe du sugirésinol **25**, ^{3b} ainsi qu'à différents désoxysucres.

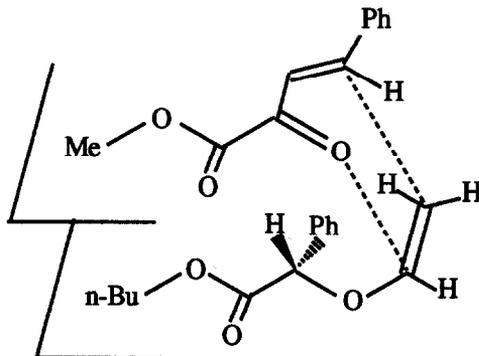


Schéma 3

Remerciements

Nous remercions F. Huet et M. Pateme pour leur aide et leurs conseils.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Shimadzu 435 et Mattson Genesis. Les spectres de RMN ¹H (400 MHz) et ¹³C (100 MHz) ont été réalisés avec un spectromètre Bruker AC 400, le TMS servant de référence. Les spectres de masse ont été enregistrés par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (Rennes). Les analyses élémentaires ont été effectuées à l'ICSN-CNRS (Gif-sur-Yvette). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un micropolarimètre Perkin-Elmer 241.

Dans la description des spectres de RMN ¹H des adduits, les diastéréomères majoritaires et minoritaires sont respectivement appelés dia I et dia II.

Abréviations utilisées : PR, pression réduite ; TA, température ambiante ; CCM, chromatographie sur couche mince.

Synthèse des éthers vinyliques chiraux

Dans un ballon de 100 mL, muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à silicagel, on introduit l'alcool secondaire (**1a** à **8a**) (15 mmol), l'éthyl vinyl éther purifié (45 mL) et de l'acétate mercurique (15 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement, il est transvasé dans une ampoule à décanter contenant de l'éther de pétrole (45 mL). Le mélange est lavé plusieurs fois avec une solution de KOH 1N jusqu'à l'impidité de la phase aqueuse ; la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 50 mL) puis séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous PR et le résidu huileux est chromatographié sur silice.

Benzhydryl vinyl éther 1b

Huile, Rdt = 47%, Rf = 0,71 (éluant AcOEt/cyclohexane 3/97). Analyse (C₁₅H₁₄O). Calc. : C 85,68 ; H 6,71. Tr. : C, 85,69 ; H 6,88. SM. M/e (%) : 210 (M⁺, 43) ; 167 (-OC₂H₃, 100). IR (film) : 1636, 1616 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4,08 (dd, 1H) ; 4,35 (dd, 1H) ; 5,85 (s, 1H) ; 6,48 (dd, 1H) ; 7,20-7,40 (m, 10H arom).

(-)-Menthyl vinyl éther (-)-2b^{13a-c}

Huile, Rdt = 60%, [α]_D²⁰ -76 (c 2,45, Et₂O). Rf = 0,87 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). SM M/e (%) : 182 (M⁺, 2) ; 139 (-OC₂H₃, 52). IR (film) : 1636, 1603 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,70 (d, 3H) ; 0,83 (t, 6H) ; 0,72-1,02 (m, 3H) ; 1,30 (m, 2H) ; 1,58 (m, 2H) ; 2,00 (m, 2H) ; 3,48 (m, 1H) ; 3,88 (dd, 1H) ; 4,22 (dd, 1H) ; 6,28 (dd, 1H).

(±)-Bornéyl vinyl éther (±)-3b^{13b}

Huile, Rdt = 54%, Rf = 0,60 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). IR (film) : 1636, 1610 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,88 (s, 6H) ; 0,89 (s, 3H) ; 1,08 (dd, 1H) ; 1,25 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,98 (m, 1H) ; 2,24 (m, 1H) ; 3,95 (dd, 1H vinyl) ; 4,05 (m, 1H) ; 4,15 (dd, 1H vinyl) ; 6,40 (dd, 1H vinyl).

(-)-2-Vinyloxypropionate d'éthyle (-)-4b

Huile, Rdt = 31%, [α]_D²⁰ -99 (c 1,25, Et₂O), Rf = 0,37 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). Analyse (C₇H₁₂O₃) : Calc. : C, 78,32 ; H, 8,39. Tr. : C, 78,45 ; H, 8,14. IR (film) : 1743 (C=O), 1643, 1623 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (t, 3H) ; 1,50 (d, 3H) ; 4,10 (dd, 1H vinyl) ; 4,22 (dd, 1H vinyl) ; 4,22 (q, 2H) ; 4,45 (q, 1H) ; 6,40 (dd, 1H vinyl).

Ether vinylique du (S)-(-)-malate de diméthyle (-)-5b

Huile, Rdt = 34%, [α]_D²⁴ -34 (c 1,12, MeOH), Rf=0,30 (éluant AcOEt/cyclohexane 5/95). Analyse (C₈H₁₂O₅) : Calc. : C, 51,06 ; H, 6,42. Tr. : C, 51,01 ; H, 6,27. IR (film) : 1736 (C=O), 1640, 1616 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,88 (dd, 2H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 4,15 (dd, 1H) ; 4,30 (dd, 1H) ; 4,75 (t, 1H) ; 6,40 (dd, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 37,0 ; 52,2 ; 52,6 ; 73,4 ; 89,7 ; 150,3 ; 170,0 ; 170,5.

(R)-(-)-2-Vinyloxyphénylacétate de méthyle (-)-6b

Huile, Rdt = 50%, Rf = 0,37 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94), [α]_D²⁰ -106 (c 1,43, MeOH). Analyse (C₁₁H₁₂O₃) : Calc. : C, 68,73 ; H, 6,29. Tr. : C, 68,63 ; H, 6,06. SM M/e (%) : 149 (M⁺-OC₂H₃, 43) ; 133 (-CO₂Me, 17) ; 121 (-CH, 100) ; 105 (42) ; 91 (32) ; 77 (56). IR (film) : 1745 (C=O), 1642, 1615 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,75 (s, CH₃) ; 4,15 (dd, 1H vinyl) ; 4,32 (dd, 1H vinyl) ; 5,32 (s, 1H) ; 6,50 (dd, 1H vinyl) ; 7,38 (m, 3H arom.) ; 7,48 (m, 2H arom.).

(R)-(-)-Mandélate de n-butyle (-)-7a

On porte à reflux un mélange d'acide (R)-(-)-mandélique (20 mmol ; 3,05 g), de n-butanol (22 mmol ; 1,68 g), d'acide *para*-toluène sulfonique (20 mg) et de toluène (20 mL). L'eau, issue de la réaction d'estérification, est éliminée par distillation azeotropique. Le mélange est ensuite traité par H₂O (= 40 mL), par une solution de bicarbonate de potassium à 10% (40 mL), puis par une solution de NaCl saturée (40 mL). La solution organique, séchée sur MgSO₄ et évaporée sous PR, fournit des cristaux blancs (3,52 g ; 85%), F = 31-33°C, [α]_D²⁶ -91,3 (c 1,24, MeOH). Litt.¹⁹ : F = 38,5°C, [α]_D²⁶ -91,3.

(S)-(+)-Mandélate de n-butyle (+)-8a

Rdt = 85%, [α]_D²⁴ +89 (c 1,44, MeOH).

(R)-(-)-2-Vinyloxyphénylacétate de n-butyle (-)-7b

Huile, Rdt = 43%, [α]_D²⁰ -61,9 (c 1,33, CH₂Cl₂). Analyse (C₁₄H₁₈O₃) : Calc. : C, 71,8 ; H, 7,75. Tr. : C, 71,72 ; H, 7,73. IR (film) : 1758 (C=O), 1641, 1621 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,85 (t, 3H) ; 1,30 (qt, 2H) ; 1,60 (tt, 2H) ; 4,15 (t, 2H) ; 4,15 (dd, 1H) ; 4,30 (dd, 1H) ; 5,30 (s, 1H) ; 6,52 (dd, 1H) ; 7,38 (m, 3H arom.) ; 7,48 (m, 2H arom.).

(S)-(+)-2-Vinyloxyphénylacétate de n-butyle (+)-8b

Rdt = 30%, [α]_D²⁰ +57,4 (c 0,97, CH₂Cl₂).

Synthèse des hétérodiènes

Benzylidène pyruvate de méthyle 10

Dans un ballon de 500 mL muni d'une agitation magnétique et d'une ampoule à addition, on introduit du pyruvate de méthyle (20,4 g ; 0,2 mol), du benzaldéhyde (21,2 g ; 0,2 mol) et du méthanol (10 mL). Le ballon étant placé dans un bain de glace, on additionne lentement les 2/3 d'une solution de KOH (16,2 g ; 0,3 mol) dans 50 mL de méthanol, on retire le bain et on ajoute le 1/3 restant très rapidement. On laisse sous agitation une nuit à 10°C et le précipité obtenu est essoré sur Büchner, lavé avec du méthanol anhydre puis avec de l'éther. Le solide est dissous dans un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle et de HCl 1,6 N. La phase organique est lavée par H₂O (2 x 50 mL) et par une solution de NaCl saturée (2 x 50 mL) puis elle est évaporée sous PR. On obtient l'acide 9 sous forme d'un solide jaune. L'ester 10 correspondant est obtenu en traitant l'acide 9 par du méthanol à reflux pendant quelques minutes sous barbotage de HCl sec. Après refroidissement et évaporation sous PR, on obtient un solide vert (20 g) lequel, par recristallisation dans l'éther de pétrole, fournit des cristaux jaunes (15 g ; 41%), F = 73-74°C. Litt.¹⁵ : F = 73,5°C.

E(-)-Benzylidènepyruvate de menthyle (-)-11

Une solution d'acide E-benzylidène pyruvique 9 (1,74 g ; 8,5 mmol), de (1R,2S,5R)-(-)-menthol (1,56 g ; 10 mmol) et d'acide *para*-toluènesulfonique (0,045 g) dans 10 mL de toluène est portée à reflux durant 3 h dans un appareillage comprenant un séparateur de Dean-Stark. A la fin de la réaction, la solution est lavée par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis par de la saumure, et enfin séchée (MgSO₄) et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant : Et₂O/cyclohexane, 1/20), conduisant à une huile jaune (2,20 g ; Rdt = 79%), cristallisant après une seconde chromatographie, F = 44°C et [α]_D -57 (c 0,96, Et₂O). Analyse (C₂₀H₂₆O₃). Calc. : C, 76,37 ; H, 8,36. Tr. : C, 76,22 ; H, 8,29. IR (CDCl₃) : 1720, 1691, 1662, 1608 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80 (d, J = 7 Hz, 3H) ; 0,90 (m, 1H) ; 0,92 (d, J = 7 Hz, 3H) ; 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 1,05-1,25 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,73 (m, 2H) ; 1,91 (m, 1H) ; 2,08 (m, 1H) ; 4,96 (dt, J = 4,5 et 10,9 Hz, 1H) ; 7,32 (d, J = 16,2 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,42 (d, J = 5,3 Hz, 2H) ; 7,62 (dd, J = 1,5 et 7,4 Hz, 2H) ; 7,82 (d, J = 16,2 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 16,1 ; 20,5 ; 21,8 ; 23,2 ; 26,0 ; 31,3 ; 33,9 ; 40,3 ; 46,6 ; 76,8 ; 120,8 ; 128,8 (x 2) ; 128,9 (x 2) ; 131,4 ; 133,9 ; 148,1 ; 162,6 ; 182,4.

Synthèse des 3,4-dihydro-2H-pyranes (Mode opératoire général)

Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à silicagel, on introduit l'éther vinylique (1 mmol), l'hétérodiène (1 mmol), le catalyseur Eu(fod)₃ (0,05 mmol) et 5 mL d'hexane. Le mélange est porté à reflux pendant le temps indiqué dans le tableau 1. Après refroidissement et évaporation, on obtient l'adduit, lequel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Dihydropyrane (±)-12

Huile très épaisse, Rdt = 95%, Rf = 0,33 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). SM (C₂₆H₂₄O₄) : Calc. 400,1674 ; Tr. 400,1660. SM (basse résolution) : 400 (M⁺, 1) ; 167 (Ph₂CH⁺, 100) ; 105 (25). IR (film) : 1736 (C=O), 1623 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,18 (m, 1H, sur C-3) ; 2,35 (m, 1H, sur C-3) ; 3,58 (m, 1H, sur C-4) ; 3,80 (s, 3H, sur C-3") ; 5,22 (dd, J = 2,4 et 6,5 Hz, 1H, sur C-2) ; 6,00 (s, 1H, sur C-1') ; 6,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H, sur C-5) ; 7,10-7,40 (m, 15H arom.).

Dihydropyrane 13

Huile épaisse, Rdt = 91%, rapport diastéréomérique I cis / I trans / II cis / II trans : 68/5/25/2, [α]_D -33 (c, 1,25, Et₂O), Rf = 0,37 (éluant AcOEt/cyclohexane 5/95). SM (C₂₃H₃₂O₄) : Calc. : 372,2300 ; Tr. : 372,2323. SM (basse résolution) : 372 (M⁺, 1) ; 234 (M⁺-menthyl, 10) ; 216 (8) ; 173 (M⁺-menthyl-CO₂Me, 50) ; 138(40) ; 105 (80) ; 95 (48) ; 83 (100). IR (film) : 1736 (C=O), 1650 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,70-1,40 (m, 14H) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,90-2,40 (m, 2H) ; 3,45 (dt, J = 4,4 et 10,6 Hz, 1H, dia I, sur C-1') ; 3,67 (dt, J = 4,2 et 10,6 Hz, 1H, dia II, sur C-1') ; 3,72 (m, 1H, sur C-4) ; 3,80 (s, 3H, dia II, sur C-3") ; 3,82 (s, 3H, dia I, sur C-3") ; 5,20 (dd, J = 2,0 et 6,1 Hz, 1H, dia I, sur C-2) ; 5,31 (dd, J = 2,0 et 6,1 Hz, 1H, dia II, sur C-2) ; 6,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H, dia I, sur C-5) ; 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H, dia II, sur C-5) ; 7,20-7,40 (m, 5H arom.).

Dihydropyrane 14

Huile, Rdt = 95%, rapport diastéréomérique I/II : 76/24, Rf = 0,55 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). SM (C₂₃H₃₀O₄) : Calc. 370,2144 ; Tr. 370,2139. SM (basse résolution) : 370 (M⁺, 2) ; 234 (M⁺-bornéyl, 4) ; 216 (12) ; 157 (M⁺-OR⁺-CO₂Me, 8) ; 137 (bornéyl-H⁺, 86) ; 131(11) ; 95(18) ; 81(100). IR (film) : 1743 (C=O), 1643 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,77 (s, 6H) ; 0,80 (s, 3H) ; 0,95 (dd, 1H) ; 1,15 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 2,25 (m, 1H, sur C-3) ; 2,35 (m, 1H, sur C-3) ; 3,70 (m, 1H, sur C-4) ; 3,85

(s, 3H, dia I, sur C-3"); 3,88 (s, 3H, dia II, sur C-3"); 3,90 (m, 1H, sur C-1'); 5,25 (dd, J = 2,0 et 6,0 Hz, 1H, dia I, sur C-2); 5,28 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H, dia II, sur C-2); 6,30 (d, J = 3,5 Hz, 1H, dia I, sur C-5); 6,35 (d, J = 3,8 Hz, 1H, dia II, sur C-5); 7,10-7,40 (m, 5H arom). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ (dia I) : 13,6; 18,8; 19,7; 26,5; 28,2; 35,4; 36,4; 45,1; 47,3; 49,4; 52,2; 86,5 (C-1'); 101,0 (C-2); 114,2 (C-5); 126,5; 127,8; 128,4; 142,6; 143,5; 163,9 (C-1").

Dihydropyrane 15

Huile épaisse, Rdt = 92%, rapport diastéréomérique I/II : 80/20, $[\alpha]_D$ -22 (c 2,40, Et $_2$ O), Rf = 0,25 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). SM (C $_{18}$ H $_{22}$ O $_6$) : Calc. 334, 1416; Tr. 334, 1401. SM (basse résolution) : 334 (M $^+$, 1); 275 (M $^+$ -CO $_2$ Me, 3); 217 (M $^+$ -OR, 29); 173 (M $^+$ -CHMeCO $_2$ Et-CO $_2$ Me, 12); 157 (M $^+$ -OR-CO $_2$ Me, 58); 131 (100). IR (film) : 1743 (C=O), 1643 (C=C) cm $^{-1}$. RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,25 (t, 3H, sur C-5'); 1,48 (d, 3H, sur C-3'); 2,10 (m, 1H, sur C-3); 2,45 (m, 1H, sur C-3); 3,78 (m, 1H, sur C-4); 3,85 (s, 3H, sur C-3"); 4,25 (m, 2H, sur C-4'); 4,72 (q, 1H, sur C-2'); 5,45 (dd, J = 1,0 et 6,0 Hz, 1H, dia I, sur C-2); 5,52 (dd, J = 1,0 et 6,8 Hz, 1H, dia II, sur C-2); 6,18 (d, J = 3 Hz, 1H, dia I, sur C-5); 6,28 (d, J \leq 3 Hz, 1H, dia II, sur C-5); 7,20-7,50 (m, H arom). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ : 14,1 (C-5', dia I); 14,2 (C-5', dia II); 18,2 (C-3', dia I); 18,6 (C-3', dia II); 35,1 (C-3, dia I); 35,6 (C-3, dia II); 36,9 (C-4, dia I); 37,4 (C-4, dia II); 52,2 (C-3"); 60,9 (C-4'); 71,6 (C-2', dia I); 74,0 (C-2', dia II); 98,7 (C-2, dia I); 98,9 (C-2, dia II); 114,4 (C-5, dia I); 114,8 (C-5, dia I); 126,7; 126,8; 127,5; 127,9; 128,4; 128,6; 142,1; 142,7; 163,0 (C-1"); 172,6 (C-1').

Dihydropyrane 16

Huile, Rdt = 83%, rapport diastéréomérique I/II : 80/20, éluants : CCM, cyclohexane/AcOEt 6/4 (Rf = 0,46). Chromatographie, cyclohexane/AcOEt 8/2. Analyse (C $_{19}$ H $_{22}$ O $_8$). Calc. : C, 60,31; H, 5,86. Tr. : C, 61,05; H, 6,01. RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,10 (m, 1H, sur C-3); 2,32 (m, 1H, dia II, sur C-3); 2,40 (m, 1H, dia I, sur C-3); 2,80 (ddd, 2H, sur C-3'); 3,65 (s, 3H, dia II); 3,68 (m, 1H, sur C-4); 3,70 (s, 3H, dia I); 3,75 (s, 3H, dia I); 3,79 (2s, 2 x 3H, dia II); 3,83 (s, 3H, dia I); 4,62 (dd, J = 5,4 et 7,7 Hz, 1H, dia II, sur C-2'); 4,88 (dd, J = 5,0 et 6,8 Hz, 1H, dia I, sur C-2'); 5,35 (dd, J = 2,4 et 6,4 Hz, 1H, dia II, sur C-2); 5,42 (dd, J = 2,5 et 6,2 Hz, 1H, dia I, sur C-2); 6,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H, dia II, sur C-5); 6,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H, dia I, sur C-5); 7,15-7,40 (m, 5H arom). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ : 34,4, 35,9, 37,2 (dia I, C-3, C-4, C-3'); 34,6, 36,2, 37,1 (dia II, C-3, C-4, C-3'); 51,6, 51,9, 52,0 (3 Me); 71,1 (dia I, C-2'); 74,4 (dia II, C-2'); 97,6 (dia I, C-2); 99,8 (dia II, C-2); 114,2 (dia II, C-5); 114,5 (dia I, C-5); 126,4 (C-4"); 127,3 et 128,1 (C-2" et C-3"); 141,4 (C-1"); 142,5 (C-6); 162,7 (C-7); 170,0 et 170,9 (C-4' et C-1').

Dihydropyrane 17

Huile, Rdt = 89%, $[\alpha]_D$ -27 (c 0,9, MeOH), rapport diastéréomérique I/II : 86,5/13,5, Rf = 0,13 (éluant AcOEt/cyclohexane 6/94). Analyse (C $_{22}$ H $_{22}$ O $_6$). Calc. : C, 69,10; H, 5,80. Tr. C, 68,01; H, 5,95. SM (C $_{22}$ H $_{22}$ O $_6$), Calc. 382,1416. Tr. 382,1418. SM (basse résolution) : 382 (M $^+$, 3); 323 (M $^+$ -CO $_2$ Me, 2); 233 (M $^+$ -CHPhCO $_2$ Me, 7); 217 (M $^+$ -OR, 31); 173 (M $^+$ -CHPhCO $_2$ Me-CO $_2$ Me, 22); 157 (M $^+$ -OR-CO $_2$ Me, 22); 149 (CHPhCO $_2$ Me, 100); 121(81). IR (film) : 1740 (C=O), 1640 (C=C) cm $^{-1}$. RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2,20 (m, 1H, sur C-3); 2,50 (m, 1H, sur C-3); 3,70 (s, 3H, sur C-3'); 3,72 (m, 1H, sur C-4); 3,80 (s, 3H, dia I, sur C-3"); 3,83 (s, 3H, dia II sur C-3"); 5,18 (dd, J = 2,4 et 6,0 Hz, 1H, dia I, sur C-2); 5,40 (dd, J = 2,4 et 6,0 Hz, 1H, dia II, sur C-2); 5,30 (s, 1H, dia I, sur C-2'); 5,60 (s, 1H, dia II, sur C-2'); 6,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H, dia I, sur C-5); 6,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H, dia II, sur C-5); 7,10-7,40 (m, 10H arom). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ : 34,9 (C-3); 36,4 (C-4, dia I); 36,5 (C-4, dia II); 52,2 (C-3'); 52,2 (C-3"); 77,0 (C-2', dia I); 78,9 (C-2', dia I); 97,6 (C-2, dia I); 97,9 (C-2, dia II); 114,6 (C-5, dia II); 114,9 (C-5, dia I); 126,6; 126,7; 127,4; 127,4; 127,7; 127,8; 128,4; 128,5; 128,5; 128,6; 128,8; 135,8; 141,7; 142,7; 162,9 (C-1"); 171,1 (C-1').

Dihydropyrane 18

Huile, Rdt = 78%, rapport diastéréomérique I/II : 89/11; éluants : CCM, cyclohexane/AcOEt 95/5 (Rf = 0,27). Chromatographie, cyclohexane/AcOEt 95/5. Diastéréomères obtenus sous une forme considérablement enrichie par une seconde chromatographie (éluant : toluène/AcOEt 98/2) (Rf dia I > Rf dia II)

a) Diastéréomère majoritaire I (pureté diastéréomérique I/II = 97/3), Analyse (C $_{25}$ H $_{28}$ O $_6$). Calc. : C, 70,74; H, 6,65. Tr. : C, 70,74; H, 6,83. SM (C $_{25}$ H $_{28}$ O $_6$) : Calc. 424,1880; Tr. 424,1886. SM (basse résolution) M/e (%) : 323 (M $^+$ -CO $_2$ nBu, 2); 233 (M-PhCH=CHCO $_2$ Me-H, 13); 216(72); 191(32); 173(27); 157(25); 135(62); 131(43); 107(85); 91(100). IR (CDCl $_3$) : 1720 (C=O), 1590 (C=C) cm $^{-1}$. RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H, sur C-6'); 1,25 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 2,22 (dt, J = 6,7 et 13,8 Hz, 1 H axial, sur C-3); 2,48 (ddd, J = 2,3, 7,5 et 13,8 Hz, 1H éq., sur C-3); 3,70 (dt, 1H, sur C-4); 3,80 (s, 3H, sur MeO); 4,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H, sur C-3'); 5,42 (dd, J = 2,4 et 6,1 Hz, 1H, sur C-2); 5,49 (s, 1H, sur C-2'); 6,31 (d, J = 3,5 Hz, 1H, sur C-5); 7,15-7,35 (m, 10H arom). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ : 13,5 (C-6'); 18,8 (C-5');

30,3 (C-4') ; 34,8 (C-3) ; 36,2 (C-4) ; 52,1 (OMe) ; 65,0 (C-3') ; 77,0 (C-2') ; 97,5 (C-2) ; 114,8 (C-5) ; 126-130 (CH arom) ; 135,8, 141,6, 142,6 (2C arom. et C-6) ; 162,9 (C-1'') ; 170,6 (C-1').

b) *Diastéréomère minoritaire II* (pureté diastéréomérique I/II = 7/93), RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H, sur C-6') ; 1,25 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 2,18 (dt, J = 6,8 et 13,8 Hz, 1H axial, sur C-3) ; 2,35 (ddd, J = 2,3, 7,5 et 13,8 Hz, 1 H équ. sur C-3) ; 3,65 (dt, 1H, sur C-4) ; 3,82 (s, 3H, sur MeO) ; 4,00-4,20 (m, 2H, sur C-3') ; 5,16 (dd, J = 2,3 et 6,4 Hz, 1H, sur C-2) ; 5,32 (s, 1H, sur C-2') ; 6,36 (d, J = 3,5 Hz, 1H, sur C-5) ; 7,15-7,35 (m, 10H arom). RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 13,6 (C-6') ; 18,9 (C-5') ; 30,4 (C-4') ; 35,0 (C-3) ; 36,5 (C-4) ; 52,2 (OMe) ; 65,1 (C-3') ; 78,8 (C-2') ; 97,7 (C-2) ; 114,7 (C-5) ; 126-130 (CH arom) ; 135,7, 141,7 et 142,8 (2C arom et C-6) ; 162,9 (C-1'') ; 170,1 (C-1').

c) *Remarque* : Une autre réaction de cycloaddition effectuée à TA pendant 6j a fourni l'adduit **18** avec un rapport diastéréomérique 92/8 (Rdt = 72%). Par chromatographie (éluant cyclohexane/AcOEt 95/5, et en utilisant 100 g de silice pour 1g de produit), le diastéréomère majoritaire a été obtenu à l'état pur, [α]_D -2,18 (c 1,22, MeOH), Rdt = 60%.

Dihydropyrane 19

Préparation identique à celle de **18**, mais en utilisant l'énantiomère (S)-(-)-**8b** du vinyloxyphénylacétate de *n*-butyle.

Dihydropyrane 20

Huile, Rdt = 90% [α]_D -30,7 (c 0,97, MeOH). Rapport diastéréomérique I/II : 78/22. Eluants : CCM, cyclohexane/AcOEt 8/2 (Rf = 0,40). Chromatographie, cyclohexane/AcOEt 97/3. Analyse (C₃₄H₄₄O₆). Calc. : C, 74,42 ; H, 8,08. Tr. : C, 74,33 ; H, 8,17. IR (CDCl₃) : 1747 (C=O), 1722 (C=O), 1648 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80 (d, 3H) ; 0,85 (t, 3H sur C-6') ; 0,90 (m, 1H) ; 0,92 (d, 3H) ; 0,96 (d, 3H) ; 1,00-1,15 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,73 (m, 2H) ; 1,90 (m, 1H) ; 2,08 (m, 1H) ; 2,15 (m, dia I+II, 1H, sur C-3) ; 2,35 (ddd, 1H, dia II, sur C-3) ; 2,50 (ddd, J = 2,2, 7,4 et 13,7 Hz, 1H, dia I, sur C-3) ; 3,65 (dt, J = 3,9 et 7,3 Hz, 1H, dia II, sur C-4) ; 3,72 (dt, J = 3,4 et 7,6 Hz, 1H, dia I, sur C-4) ; 4,10 (t, 2H, sur C-3') ; 4,80 (dt, 1H) ; 5,13 (dd, J = 2,4 et 6,6 Hz, 1H, dia II, sur C-2) ; 5,36 (s, 1H, dia II, sur C-2') ; 5,41 (dd, J = 2,4 et 6,6 Hz, 1H, dia I, sur C-2) ; 5,51 (s, 1H, dia I, sur C-2') ; 6,15 (d, 1H, dia II, sur C-5) ; 6,18 (d, J = 3,3 Hz, 1H, dia I, sur C-5) ; 7,10-7,40 (m, H arom).

Dihydropyrane 21

Huile, Rdt = 67% [α]_D -25,4 (c 0,965, MeOH). Rapport diastéréomérique I/II : 85/15. Eluants : CCM, cyclohexane/AcOEt 8/2. Chromatographie, cyclohexane/AcOEt 97/3. Analyse (C₃₄H₄₄O₆). Calc. : C, 74,42 ; H, 8,08. Tr. : C, 74,26 ; H, 8,05. IR (CDCl₃) : 1741 (C=O), 1716 (C=O), 1654 (C=C) cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80 (d, 3H) ; 0,85 (t, 3H, sur C-6') ; 0,90 (m, 1H) ; 0,92 (d, 3H) ; 0,96 (d, 3H) ; 1,00-1,15 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,92 (m, 1H) ; 2,09 (m, 1H) ; 2,21 (m, dia I + dia II, 1H, sur C-3) ; 2,35 (ddd, 1H, dia II, sur C-3) ; 2,50 (ddd, J = 2,5-7,6 et 13,8 Hz, 1H, dia I, sur C-3) ; 3,64 (dt, 1H, dia II, sur C-4) ; 3,72 (dt, J = 3,6 et 7,1 Hz, 1H, dia I, sur C-4) ; 4,10 (t, 2H, sur C-3') ; 4,80 (dt, 1H) ; 5,10 (dd, 1H, dia II, sur C-2) ; 5,38 (s, 1H, dia II, sur C-2') ; 5,45 (dd, J = 2,5 et 5,9 Hz, 1H, dia I, sur C-2) ; 5,50 (s, 1H, dia I, sur C-2') ; 6,18 (d, 1H, dia II, sur C-5) ; 6,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H, dia I, sur C-5) ; 7,10-7,40 (m, H arom.).

Dégradation oxydative des dihydropyranes **16-18**, **20** et **21** (voir Tableau 2)

Protocole A¹⁸

a) *Ozonolyse*. Le dihydropyrane **16-18**, **21** (1 équ.), 0,1 équivalent de NaHCO₃ et 2,5 équivalents de méthanol, sont mis en solution dans 25 mL de chlorure de méthylène. Ce mélange est ozoné à -78°C, puis traité par 2 mL de triéthylamine et 2 mL d'anhydride acétique et on agite à TA pendant 12 h. Ensuite, on lave la solution organique par 3 x 15 mL d'eau. Après séchage (MgSO₄), la phase organique est évaporée, abandonnant un résidu qui contient de l'α-(formylméthyl)phénylacétate de méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,82 (dd, 1H, H_βA) ; 3,35 (dd, 1H, H_βB) ; 3,70 (s, 3H, CH₃) ; 4,10 (dd, 1H, H_α) ; 7,20-7,35 (m, H arom.) ; 9,8 (s, 1H).

b) *Oxydation de Jones*. Le produit brut obtenu est repris dans l'acétone (20 mL) et on refroidit à -10°C. On ajoute alors goutte à goutte 1,33 équ. de réactif de Jones. Après une nuit sous agitation, on évapore l'acétone, on additionne 5 mL d'H₂SO₄ à 2%. La phase aqueuse acide est extraite par AcOEt (3 x 5 mL). La phase organique obtenue est extraite par de la soude 0,5 M froide (3 x 5 mL). La phase aqueuse basique est acidifiée par HCl 3N à 0°C, et l'on extrait avec AcOEt (4 x 5 mL). On obtient l'hémicéster **23** qui cristallise après une nuit à TA. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,72 (dd, 1H, H_βA) ; 3,30 (dd, 1H, H_βB) ; 3,70 (s, 3H, CH₃) ; 4,10 (dd, 1H, H_α) ; 7,20-7,35 (m, H arom.).

c) *Estérification de l'hémiester 23*. Le produit brut obtenu précédemment est repris dans 1 mL de méthanol. On ajoute 1 mL d'une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol (1,65 g/10 mL) et on porte le mélange à reflux pendant quelques minutes. Après refroidissement, le méthanol est évaporé. Le diester **22** pur est ensuite obtenu par chromatographie du résidu (éluants : CCM, EP/Et₂O 8/2 (R_f = 0,26) ; chromatographie, EP/Et₂O 95/5). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,69 (dd, 1H, H_{βA}) ; 3,20 (dd, 1H, H_{βB}) ; 3,68 (2s, 6H, CH₃) ; 4,10 (dd, 1H, H_α) ; 7,20-7,35 (m, H arom.). ; J_{Hα-HβB} = 10,1 Hz ; J_{Hα-HβA} = 5,2 Hz ; J_{HβA-HβB} = 17Hz.

Protocole B

Une solution aqueuse 0,4 M de permanganate de potassium (5 mL ; 2 mmol) est ajoutée à 0,255 g (0,66 mmol) d'adduit **17** (rd. 86/14) en solution dans 5 mL d'acétone. Le mélange est porté à reflux durant 3 h, puis refroidi et traité par une solution d'hydrogénosulfite de sodium. Après addition de dichlorométhane et décantation, la phase organique est extraite par de la soude à 15%. La phase aqueuse est acidifiée par HCl 3N et extraite à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, le produit brut obtenu, [α]_D -45 (c 0,7, MeOH), contient d'après la RMN ¹H de l'acide phénylsuccinique **24** en mélange avec d'autres acides (mandélique/oxalique). Ce mélange d'acides est traité durant 12 h par 6 équivalents de chlorure d'hydrogène anhydre en solution 1M dans le méthanol anhydre. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/Et₂O, 1/9) ce qui fournit le phénylsuccinate de diméthyle (R)-(-)-**22** (5 mg ; 3%) chimiquement pur à 70%, [α]_D -65 (c 0,8, MeOH). Lit.¹⁷ [α]_D +124 (c 0,5, MeOH) pour (S)-(+)-**22**.

Protocole C 18

Le dihydropyrane **20** (1 équ.), 0,1 équivalent de NaHCO₃ et 2,5 équivalents de méthanol, sont mis en solution dans 25 mL de chlorure de méthylène. Le mélange est ozoné à -78°C et on ajoute 2 mL de Me₂S, puis on agite à TA pendant 12 h. On ajoute 25 mL d'acétate d'éthyle et on distille sous pression atmosphérique le chlorure de méthylène. Le résidu est évaporé et lavé 3 fois par 15 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est évaporée. Le résidu obtenu est ensuite oxydé au moyen du réactif de Jones (voir Protocole A), suivi d'un traitement alcalin du produit de réaction dans un mélange de 5,3 mL de MeOH, 2,65 mL de H₂O et 0,21 g de KOH, reflux 15 h. On évapore le méthanol et on lave la solution résiduelle par CHCl₃. On acidifie la phase aqueuse par HCl dilué puis on extrait à l'éther. Par évaporation de l'éther, on obtient un résidu jaune contenant de l'acide phénylsuccinique **24**. Par estérification au méthanol (Protocole A) suivie de chromatographie, on isole le diester (R)-(-)-**22** purifié avec un rendement de 8% (voir Tableau 2).

Détermination de la pureté énantiomérique du phénylsuccinate de diméthyle **22** issu de la dégradation oxydante des adduits 16-21

Un échantillon du diester **22** est dissous dans du deutérochloroforme contenant 0,35 équivalent molaire d'Eu(hfc)₃. Les signaux singulet des deux groupements méthoxy (dont les déplacements chimiques sans réactif décalant sont tous deux égaux à δ 3,62 ppm), se retrouvent au delà de δ 4,5 ppm avec un déblindage plus important et plus différencié pour les 2 signaux de l'énantiomère (R)-(-). La position des signaux majoritaires permet l'attribution de la configuration absolue majoritaire (R)-(-) s'ils sont à gauche et (S)-(+) s'ils sont à droite. L'intégration des 4 signaux déconvolués permet la détermination de l'excès énantiomérique.

Références et notes

1. Communication préliminaire : Dujardin G. ; Molato S. ; Brown E., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1993**, *4*, 193-196.
2. a) Tietze, L.F. ; Glüsenskamp, K.H. ; Harms, K. ; Remberg, G. ; Sheldrick, G.M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1147-1150 ; b) "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", Boger, D.L. ; Weinreb, S.N. ; Academic Press, **1987**.
3. a) Kametani, T. ; Hibino, S., The Synthesis of Natural Heterocyclic Products by Hetero Diels-Alder Cycloaddition Reactions, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol 42, p. 321-325, Academic Press, **1987** ; b) Whiting, D.A., *Natural Product Reports*, **1987**, 499-525 ; Muraoka, O. ; Fujiwara, N. ; Tanabe, G. ; Momose, T., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, *2*, 357-358, et références citées ; c) Boger, D.L. ; Robarge, K.D., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5793-5796 ; d) De Gaudenzi, L. ; Apparao, S. ; Schmidt, R.R., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 277-290 et références citées ; e) Tietze, L.F. ; Hartfield, U. ;

- Hubsch, T. ; Voss, E. ; Bodgenowicz-Szwed, K. ; Wichmann, J., *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 275-281 et références citées.
4. Longley, R.I. ; Emerson, W.S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3079-3081.
 5. a) Snider, B.B., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1133-1136 ; b) Schmidt, R.R. ; Maier, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1789-1792 ; c) Tietze, L.F. ; Voss, E. ; Harms, K. ; Sheldrick, G.M., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5273-5276 ; d) Tietze, L.F. ; Voss, E., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 6181-6184.
 6. a) Schmidt, R.R. ; Maier, M., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2065-2068 ; c) Apparao, S. ; Maier, M. ; Schmidt, R.R., *Synthesis*, **1987**, 900-904.
 7. Weichert, A. ; Hoffmann, H.M.R., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4098-4112.
 8. Hojo, M. ; Masuda, R. ; Okada, E., *Synthesis*, **1989**, 215-217.
 9. a) Dauben, W.G. ; Krabbenhoft, H.O., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 282-287 ; b) Boger, D.L. ; Robarge, K.D., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3373-3377 ; c) Tietze, L.F. ; Hübsch, T. ; Oelze, J. ; Ott, C. ; Tost, W. ; Wörner, G. ; Buback, M., *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 2249-2258.
 10. a) Danishefsky, S. ; Bednarski, M., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 721-724 ; b) Tietze, L.F. ; Schneider, C., *Synlett*, **1992**, 755-756.
 11. Tietze, L.F. ; Glusenkamp, K.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 887-890.
 12. Tietze, L.F. ; Schneider, C., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2476-2481.
 13. Pour une étude comparable avec d'autres types de diènes électrodéficients, voir a) (α -nitrosostyrènes) : Arnold, T. ; Reissig, H.V., *Synlett*, **1990**, 514-516 ; Denmark, S.E. ; Senanayaka, C.B.W. ; Ginny-Dai Ho, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4857-4876. b) (2-Arylsulfényl-1,3 diènes) : Posner, G.H. ; Wettlaufer, D.G., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 667-670. Backvall, J.E. ; Rise, F., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5347-5348. c) (Sels d'isoquinolinium) ; Choudury, A. ; Franck, R.W. ; Gupta, R.B. ; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4921-4924.
 14. Watanabe, W. ; Conlon, E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2828-2833.
 15. Stecher, E.D. ; Ryder, H.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4392-4395.
 16. Bednarski, M. ; Danishefsky, S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7060-7062 et références citées.
 17. Bettoni, G. ; Cellucci, C. ; Tortorella, V., *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, 13, 1053-1055.
 18. a) Hillers, S. ; Niklau, A. ; Reiser, O., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3169-3171. b) Schreiber, S. ; Claus, R. ; Reagan, J., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3867-3870.
 19. Wood, C.N., *J. Chem. Soc.*, **1928**, 2187-2191.

(Received in Belgium 1 March 1994; accepted 20 April 1994)