

SYNTHESES ASYMETRIQUES A L'AIDE D'OXAZOLIDINES CHIRALES DERIVEES DE L'EPHEDRINE.  
PREPARATION DE FORMYL CYCLOPROPANES CHIRaux.

Hassan ABDALLAH<sup>(1)</sup>, René GREE et Robert CARRIE<sup>(2)\*</sup>

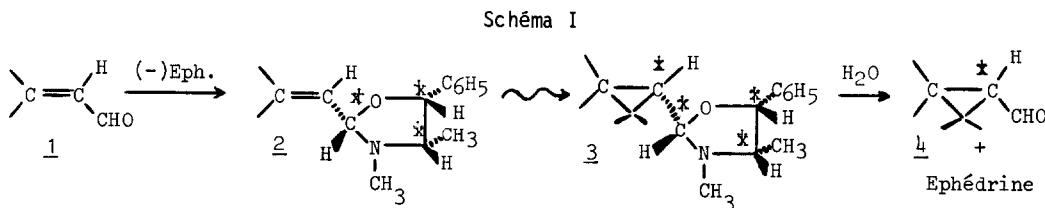
Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, E.R.A. n° 389 au C.N.R.S.,  
Laboratoire n° 3, Université de Rennes, 35042 RENNES CEDEX, FRANCE.

Summary : Chiral oxazolidines 2 are very simple and highly efficient inducing groups for asymmetric synthesis during cycloaddition reactions. Chiral formyl cyclopropanes are easily obtained in high enantiomeric excess ( $\geq 90\%$ ).

La synthèse asymétrique a fait l'objet de nombreux travaux<sup>(2)</sup>. Dans le domaine des cycloadditions, l'utilisation de groupes inducteurs donnant des excès énantiomériques élevés est relativement récente<sup>(3)</sup>. L'objet de cette note est de montrer l'intérêt des oxazolidines chirales dérivées de l'éphédrine, en prenant comme exemple la préparation de formylcyclopropanes chiraux, composés qui sont des intermédiaires de synthèse intéressants.

I - PRINCIPE GENERAL. INTERET DE LA METHODE

Le schéma I donne le principe général de la méthode. L'oxazolidine 2, obtenue directement par condensation de 1 avec la (-) éphédrine, conduit soit directement après cycloaddition soit après transformation d'un cycloadduit, au cyclopropane 3. Ce dernier permet d'obtenir, après hydrolyse, le formyl cyclopropane chiral 4. Les principaux avantages de ce nouveau groupe inducteur sont les suivants :



tion soit après transformation d'un cycloadduit, au cyclopropane 3. Ce dernier permet d'obtenir, après hydrolyse, le formyl cyclopropane chiral 4. Les principaux avantages de ce nouveau groupe inducteur sont les suivants :

- Les oxazolidines 2 sont d'un accès généralement aisé puisque la condensation de l'éphédrine sur un aldéhyde est stéréospécifique<sup>(4)(5)</sup> ou très hautement stéréosélective ( $\geq 95\%$ )<sup>(6)</sup>.
- Les deux éphédrines énantiomères sont commerciales. On peut donc partir au choix d'un carbone R ou S en  $\alpha$  de l'insaturation<sup>(7)</sup>.
- L'analyse du produit brut de la réaction à l'aide de la RMN permet la détermination du taux de synthèse asymétrique.

d) L'aldéhyde 4 est régénéré facilement à partir de 3, sans racémisation<sup>(8)</sup>, par chromatographie ou par traitement à la silice humide<sup>(9)</sup>, cette réaction pouvant même être effectuée en présence d'un groupement acétal comme il est montré dans la suite de l'exposé.

e) Ce groupe inducteur est très efficace : des taux de synthèse asymétrique supérieurs à 90 % ont été obtenus dans les trois premiers exemples décrits ci-dessous.

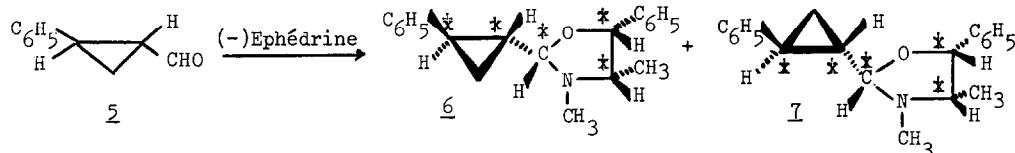
## II - SYNTHÈSE DES PHENYL-2 CYCLOPROPANE CARBOXALDEHYDE 1R, 2R et 1S, 2S

Le schéma II résume l'essentiel des résultats obtenus. Le cyclopropane *racémique* 5<sup>(10)</sup> conduit après réaction avec la (-) éphédrine au mélange 1/1 des deux oxazolidines diastéréoisomères 6 et 7 qui présentent des caractéristiques de RMN différentes. En RMN du <sup>13</sup>C par exemple, les écarts sont particulièrement notables au niveau des carbones 2 des oxazolidines (0,5 ppm) et des carbones cyclopropaniques : 1,7 ; 0,9 et 0,7 ppm.

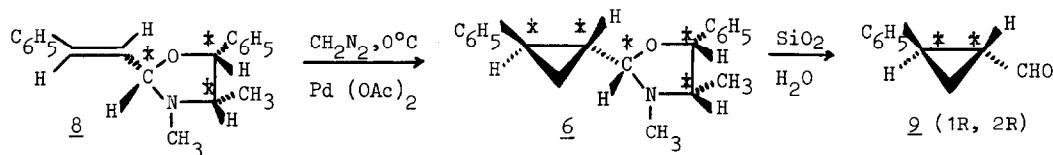
L'oxazolidine 8 ( $F = 86^\circ$ ) obtenue par condensation du cinnamaldéhyde E avec la (-) éphédrine<sup>(5)</sup> réagit avec le diazométhane en excès (10 eq.) en présence d'une quantité catalytique de  $Pd(OAc)_2$ <sup>(11)</sup> dans l'éther à 0° pour conduire de façon quasi quantitative à 6. Les contrôles RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C effectués sur le produit brut de réaction ne mettent en évidence aucune trace de l'autre diastéréoisomère 7. En considérant pour la RMN, dans ces conditions, une limite de détection de 5 %, on peut déduire que la synthèse asymétrique s'est effectuée avec un excès énantiomérique *minimum* de 90 %.

Schéma II

### Racémique



### Oxazolidine(-) Ephédrine



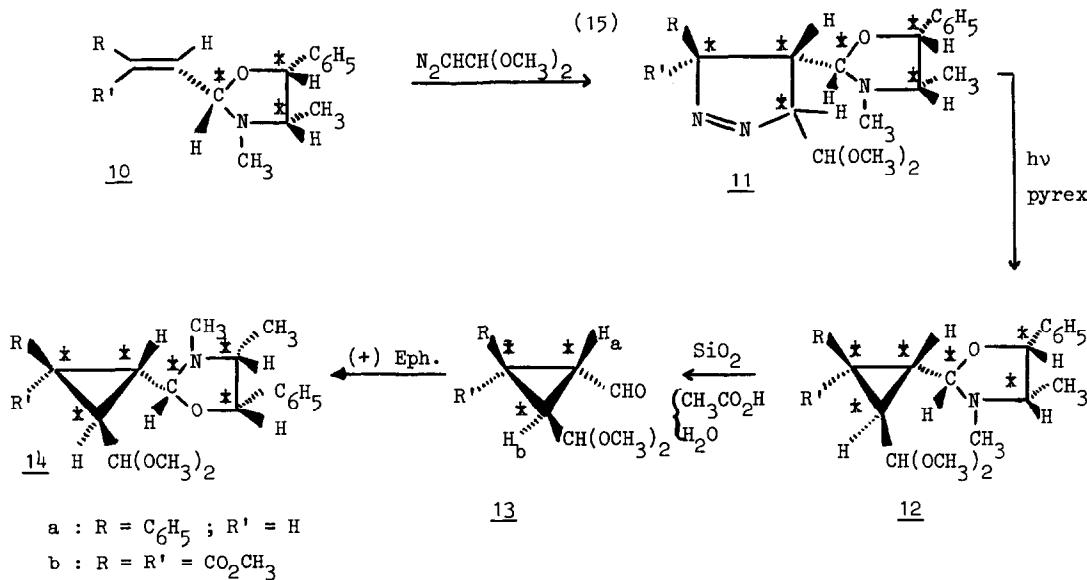
L'hydrolyse à la silice humide de 6 conduit à 9,  $(\alpha)_D^{25} = -340^\circ$  ( $C = 0,363; CHCl_3$ ), dont la configuration absolue a été établie par corrélation (oxydation :  $Ag_2O$ , NaOH diluée) avec l'acide correspondant de configuration 1R, 2R connue<sup>(12)</sup>.

La même série de réactions, effectuée cette fois à partir de la (+) éphédrine, conduit aux composés 6' et 9' énantiomères des précédents.

## III - SYNTHESE DE CYCLOPROPANES BIFONCTIONNELS CHIRaux

Le schéma III illustre l'essentiel des résultats obtenus dans le cas des oléfines 10<sup>(13)</sup>, préparées à partir de la (-) éphédrine. Les réactions sont stéréospécifiques et les cyclopropanes chiraux 13a ( $\alpha_D^{25} = -180^\circ$  ( $C = 0,554$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) et 13b ( $\alpha_D^{25} = -48^\circ$  ( $C = 0,155$ ;  $\text{CHCl}_3$ )) sont obtenus avec des rendements respectivement de 55 % à partir de 10a et 65 % à partir de 10b. Les oxazolidines 14 aisément obtenues à partir de 13 (par réaction avec la (+) éphédrine) ont des caractéristiques de RMN différentes de leurs diastéréoisomères 12<sup>(14)</sup>. L'absence de signaux correspondant à 14 dans le spectre RMN du produit brut de photolyse de 11 montre qu'il y a eu synthèse asymétrique avec un excès énantiomérique d'au moins 90 %.

Schéma III



Si la configuration relative des carbones cyclopropaniques est aisément déterminée à l'aide de la RMN<sup>(16)</sup>, les configurations *absolues* de ces composés n'ont pas été établies avec certitude. Nous avons admis qu'il y avait, comme dans le cas précédent, création de carbones de configuration R en  $\alpha$  de l'oxazolidine.

Le passage 12 → 13 ( $\text{SiO}_2$  avec un mélange  $\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) montre qu'il est possible de libérer sélectivement l'aldéhyde de l'oxazolidine sans transformer le groupement acétal<sup>(17)</sup>.

L'utilisation, au départ, de la (+) éphédrine conduit naturellement aux composés énantiomères des précédents.

En conclusion, les oxazolidines chirales dérivées de l'éphédrine constituent un moyen simple et efficace de synthèse asymétrique. Nous étudions actuellement leurs possibilités et limites dans différents types de cycloaddition ainsi que l'utilisation en synthèse des composés chiraux obtenus.

Références et Notes

- (1) Boursier du Conseil National de la Recherche Scientifique Libanais.
- (2) J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall, N.J. (1971); H.B. KAGAN et J.C. FIAUD, Top. Stereochem. 10, 175 (1978) ; D. VALENTINE et J.W. SCOTT, Synthesis, 329 (1978) ; J.W. APSIMON et R.P. SEGUIN, Tetrahedron, 35, 2797 (1979) ; B. FRASER REID et R.C. ANDERSON, Forsch. Chem. Org. Naturst. 39, 2 (1980).
- (3) Pour des travaux récents concernant les réactions intermoléculaires voir : T. MUKAIYAMA, K. FUJIMOTO et T. TAKEDA, Chem. Lett. 1207 (1979) ; C. BELZECKI et I. PANFIL, J. Org. Chem. 44, 1212 (1979) ; S. DAVID et J.J. EUSTACHE, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2230 (1979) ; L.A. PAQUETTE et R.F. DOEHNER Jr, J. Org. Chem. 45, 5105 (1980) ; B.M. TROST, D. O'KRONOLY et J.L. BELLETIRE, J. Amer. Chem. Soc., 102, 7595 (1980) ; D. HORTON et T. MACHINAMI, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 88 (1981) ; D.J. ROBINS et S. SAKDARAT, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 909 (1981) ; A. MONPERT, J. MARTELLI, R. GRÉE et R. CARRIÉ, Tetrah. Lett., 22, 1961 (1981) ; G. HELMCHEN et R. SCHMIERER, Angew. Chem. Int. Ed., 20, 205 (1981) ; L.M. TOLBERT et M.B. ALI, J. Amer. Chem. Soc., 103, 2104 (1981) ; W. OPPOLZER, M. KURTH, D. REICHLIN et F. MOFFATT, Tetrah. Lett. 22, 2545 (1981).
- (4) L. NEELAKANTAN, J. Org. Chem., 36, 2256 (1971).
- (5) R.J. DE NEALE, Ph. D. Ohio State University (1973) ; Diss. Abst. Int. B 34 (5), 2119 B.
- (6) A.H. BECKETT et G.R. JONES, Tetrahedron, 33, 3313 (1977) ; M. BAUDET et M. GELCKE, Anal. Lett. 12 (B6), 641 (1979) ; G. JUST et H. OH, Tetrah. Lett., 21, 3667 (1980).
- (7) Nous avons attribué au carbone 2 des oxazolidines 8 et 10 une configuration S en accord avec les travaux de la réf. 5 ; deux structures aux rayons X (L. TOUPET et J. MEINNEL, travaux non publiés) établies très récemment sur d'autres oxazolidines chirales de ce type, ont confirmé cette attribution. Nous admettons que cette configuration se conserve au cours de la réaction.
- (8) R. KELLY et V. VAN RHEENEN, Tetrah. Lett., 1709 (1973) ; J.M. RUXER et G. SOLLADIE, J. Chem. Res. (S), 408 (1978).
- (9) F. HUET, A. LE CHEVALLIER, M. PELLET et J.M. CONIA, Synthesis, 63 (1978).
- (10) P. SCRIBE et J. WIEMAN, Bull. Soc. Chim. Fr., 2268 (1971).
- (11) R. PAULISSEN, A.J. HUBERT et Ph. TEYSSIE, Tetrah. Lett. 1465 (1972).
- (12) Y. INOUYE, T. SUGITA et H.M. WALBORSKY, Tetrahedron, 20, 1695 (1964).
- (13) 10b est préparé en deux étapes à partir du mésoxalate de méthyle : condensation avec le formyl méthylène triphénylphosphoranne puis réaction de l'aldéhyde obtenu avec la (-) éphédrine, au reflux du benzène en présence d'acide paratoluènesulfonique.
- (14) On note par exemple en RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm/TMS) les valeurs suivantes pour  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ || \\ \text{C}-\text{N} \end{array}$   
et  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ || \\ \text{C}-\text{O} \end{array}$  :

<u>12a</u> : 100,7 et 102,5	<u>14a</u> : 99,9 et 104,2
<u>12b</u> : 94,7 et 100,5	<u>14b</u> : 96,7 et 102,5

- (15) H. ABDALLAH et R. GRÉE, Tetrah. Lett., 21, 2239 (1980).
- (16) Les constantes  $J_{\text{H}_a\text{H}_b}$  sont de 4,8 Hz pour 13a et 7,0 Hz pour 13b.
- (17) Les cyclopropanebis-aldéhydes, qui ont été préparés indépendamment, ne sont pas mis en évidence dans le spectre de RMN du produit brut de réaction.

(Received in France 12 October 1981)