

Additions Diastéréosélectives d'Alkyl, Alcényl, Aryl et Allyl Cuprates à des Imides Chirales Insaturées

Oleg Melnyk, Elie Stephan, Guy Pourcelot, Pierre Cresson*
Laboratoire de Synthèse Organique
ENSCP 11 rue Pierre et Marie Curie 75231 Paris Cedex 05 - France

(Received in Belgium 29 November 1991)

Abstract : Some diastereoselective conjugate additions of cuprates to chiral unsaturated imides bearing an imidazolidinyl group (from ephedrine and urea) show an impressive stereoselectivity. The chiral (internal auxiliary dependent) group is easily broken and recycled. The steric course of these reactions seems quite general and its development promising in synthesis.

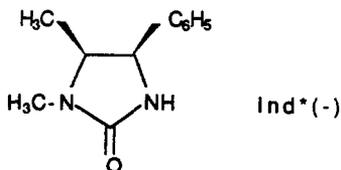
L'addition 1-4 asymétrique de nucléophiles aux doubles liaisons prochirales de carbonyles α - β insaturés a été utilisée en synthèse asymétrique dès les années 1970, avec des résultats variables. A partir de années 1980 seulement, apparaît dans la littérature un contrôle excellent de la stéréochimie pour certaines de ces réactions (1a). De façon très significative, il faut signaler, en 1981, les résultats remarquables de Mukaiyama (1b) concernant l'addition de magnésiens sur des amides chiraux insaturés, et d'Oppolzer (1c) pour l'addition de cuivreux sur des esters chiraux insaturés.

La fonction amine ou ester des substrats prochiraux utilisés porte une "copule" chirale, facilement éliminable et recyclable.

C'est une condition nécessaire pour que ce processus soit encore compétitif (2a) vis-à-vis d'une réaction analogue où l'asymétrie serait introduite, d'une façon plus générale (2b), par voie catalytique (via un auxiliaire ou un ligand chiral, plus rarement un solvant chiral).

Ces réactions d'addition asymétriques 1-4 telles que (1b,c) constituent un challenge en ce sens que la chiralité est relativement éloignée du centre carboné électrophile prochiral (induction 1,5) ce qui explique peut être la relative pauvreté de la littérature.

Nous avons obtenu des résultats intéressants (3a-d) et assez généraux dans ces réactions de Michael, importantes en synthèse, avec des substrats comportant, comme copule chirale, une imidazolidinone Ind*, dérivée de l'éphédrine et de l'urée, qui avait été utilisée par Helmchen en 1984 dans une réaction d'aldolisation (4a).

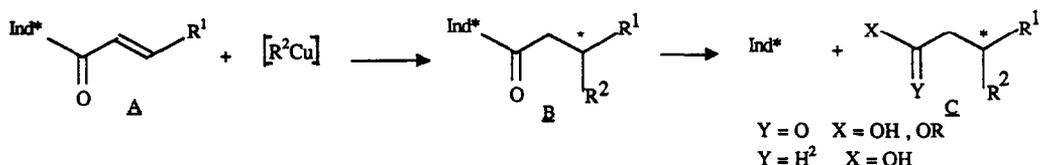


Facilement accessible en 1 étape, sous ses deux formes (+) et (-), à partir de produits commerciaux peu onéreux, cet hétérocycle, apte à la chélation, présente toutes les qualités physiques et chimiques d'un bon inducteur (4b). En outre, nous verrons que le proton benzylique du cycle permet, en général, une excellente diastéréodifférenciation en RMN au niveau des diastéréoisomères **B** formés, en même temps qu'une mesure aisée des excès diastéréomériques.

- Le groupe C₆H₅ de l'Ind*, essentiellement responsable de l'induction, est orthogonal au plan de l'hétérocycle (4a).

L'oxazolidinone dérivée de l'éphédrine et du carbonate d'éthyle, plus connue, proposée par Evans (5) dès 1981 et largement utilisée depuis, par différents auteurs, avec des substituants variés dans des réactions d'aldolisation et d'alkylation d'énolates nous a donné apparemment de moins bons résultats (3a). Nous avons obtenu en particulier des rendements chimiques inférieurs et une diastéréosélectivité nettement moins bonne, pour des conditions opératoires voisines.

Nous présentons ici les principaux résultats obtenus dans les réactions d'addition du type :



- Les diastéréoisomères **B** sont parfaitement isolables et donnent lieu en général à un enrichissement très rapide par recristallisation. La détermination du "de" du mélange brut réactionnel est aisée par RMN ¹H (R¹ ou R² = Ar) et/ou ¹³C (R¹ et R² ≠ Ar).

- La coupure de l'auxiliaire Ind s'effectue dans des conditions très douces, et conduit selon les conditions : a, LiOH - b, MeOH K₂CO₃ - c, LiBH₄, respectivement aux acides, esters méthyliques et alcools **C** β-chiraux, sans aucune racémisation, ni au niveau de l'inducteur qui est récupéré, ni des produits **C**.

Les rendements en produits **C** à partir de **A** sont bons à très bons, les excès diastéréoisomériques et énantiomériques peuvent dépasser 98 %.

- Les substrats **A** sont préparés selon deux voies possibles au départ du chlorure d'acide insaturé R¹CH=CH-COCl et de l'inducteur (+) ou (-) Ind* :

. soit par action du dérivé lithien de l'imidazolidinone

. soit directement par la diméthylaniline au reflux de CH₂Cl₂ (3b). (D'autres voies d'accès à partir des esters ou des acides insaturés sont à l'étude).

- Seules les configurations trans des acides cités ont été étudiées. Les substituants R¹ étudiés (CH₃,

C₂H₅, nC₃H₇, (CH₂)₂-CH=C , C₆H₅) correspondent aux acides ou dérivés correspondants

commerciaux ou facilement accessibles (3b).

- Les réactifs portant les substituants R² (CH₃, C₂H₅, nC₃H₇, CH=CH₂, , -CH=C )

$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$, C_6H_5 , $4\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) ont été introduits la plupart du temps sous la forme

d'homocuprates de magnésium représentés symboliquement par $\text{R}_2^2\text{CuMgBr}$, Me_2S . Les essais initiaux avec Li avaient été nettement inférieurs (3a) sur le plan de la stéréosélectivité et même du rendement chimique.

Cette différence systématique est attribuable sans doute à la chélation spécifique de l'inducteur.

Il faut noter que la préparation de ces homocuprates génère dans le milieu 1 équivalent de MgBr_2 , pouvant intervenir comme acide de Lewis et s'impliquer en tant que tel dans la chélation.

- Les réactions d'addition sont effectuées en général avec 1,5 équivalent d'organocuprate pour 1 équivalent de substrat.

Dans quelques cas nous avons réalisé l'addition 1-4 avec l'organomagnésien et 10 % en mole de sel de cuivre (cuprates dits "catalytiques").

Des essais d'effets de sels et/ou d'additifs tels que Me_3SiCl (3e,9c) ont également été tentés (3a) sans être satisfaisants.

- La température d'addition du substrat au réactif est en général de -78°C avec retour en quelques heures à 25°C . Des essais ont été faits dans un intervalle de -20°C à -78°C avec arrêt de la réaction (trempe) et analyse qui permettent d'estimer le seuil réactionnel (pour un temps de réaction raisonnable de quelques heures) aux environs de -40°C . (Les imides **A** sont certainement moins réactifs que les énones dans ces réactions de Michael).

- Le solvant dépend en partie du réactif métallique utilisé pour la synthèse du cuprate : toluène/THF, THF/éther, THF/hexane, THF seul. Nous n'avons pas observé de variations sensibles avec ces différents solvants et nous n'avons pas fait d'essais en milieu apolaire, hexane ou toluène seul.

- L'hydrolyse du mélange réactionnel est faite par NH_4Cl . Après traitement et évaporation des solvants, le produit réactionnel brut est analysé directement en RMN 200 et/ou 250 MHz, ce qui permet en général une détermination rapide et fiable des "de".

- L'attribution en RMN ^1H et ^{13}C des signaux a été faite de façon systématique par l'examen des composés **B** obtenus à partir d'acide racémique et d'imidazolidinone.

Les acides racémiques non commerciaux ont été obtenus par addition 1-4 d'organocuprates en présence de Me_3SiCl sur les esters éthyliques insaturés correspondants. Cette méthode s'est révélée inefficace pour l'acide 3-méthyl 4-penténoïque (essais 25 et 26 du tableau 3) que nous avons obtenu à partir du 2-buténol par acétylation et transposition, suivant Ireland, de l'énolate silylé.

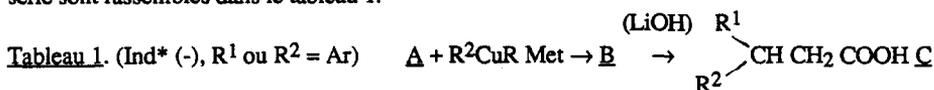
- La mesure du pouvoir rotatoire de l'acide **C** après coupure de l'auxiliaire chiral (LiOH , MeOH) permet de confirmer la non racémisation des produits **C**.

- Certaines mesures ont été faites en présence de $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ et recourent parfaitement les valeurs des "de" trouvées en RMN.

- Enfin quelques acides **C** ont été testés en présence de tris(tétraphénylimidodiphosphinato) praséodyme (6) et les résultats sont également tout à fait en accord avec les précédents.

Lorsque R^1 ou R^2 est aromatique, les diastéréoisomères **B** sont parfaitement différenciés au niveau du proton benzylique de l'hétérocycle, dans la région 5,2 ppm, avec, en moyenne, une valeur de $\Delta\delta$ de 0,12 ppm

entre les deux doublets correspondant aux deux diastéréoisomères. Les principaux résultats obtenus dans cette série sont rassemblés dans le tableau 1.

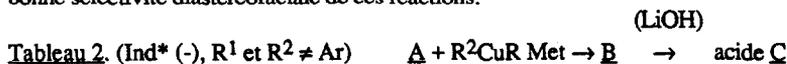


Essais	R ¹ (substrat)	R ²	R	Métal	B: rdt %	de %	conf C	ref C
1	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	Li	51	65	R(-)	7a
2	C ₆ H ₅	CH ₃	I	MgBr	75	70	R(-)	id
3	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S	85	82	R(-)	id
4	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S _a	95	40	R(-)	id
5	C ₆ H ₅	CH ₃	S-C ₆ H ₅	MgBr _b	95	46	R(-)	id
6	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S _c	85	86	R(-)	id
7	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S _d	76	72	R(-)	id
8	C ₆ H ₅	nC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	MgBrMe ₂ S _c	95	90	R(-)	7b
9	nC ₃ H ₇	C ₆ H ₅	SC ₆ H ₅	MgBr _b	95	>97	S(+)	id
10	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	MgBrMe ₂ S	80	90	S(+)	7a
11	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	MgBrMe ₂ S _e	71	96	S(+)	id
12	CH ₃	C ₆ H ₅	SC ₆ H ₅	MgBr _b	85	>97	S(+)	id
13	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	MgBrMe ₂ S	90	90f	S(+)	7c
14	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S	90	84f	R(-)	id

a/ 4,5 eq de métallique, b/ suivant Behforouz (8b), c/ cuprate ajouté au substrat, d/ substrat additionné sous forme solide, e/ 1,2 eq de cuprate, f/ après une recrystallisation dans l'hexane le "de" est supérieur à 98 %.

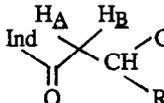
- Si l'on compare les essais 3,6 et 10,11 l'addition d'un aryl (R²) cuprate sur un substrat Δ (R¹=alkyle) semble plus sélective que l'addition inverse (alkyl cuprate sur substrat portant R¹=aryle).

Les résultats obtenus dans des conditions analogues, avec R¹ et R² \neq Ar, tableau 2, ce qui correspond a priori à une situation moins favorable que la précédente, semblent extrêmement intéressants et confirment la très bonne sélectivité diastéréofaciale de ces réactions.

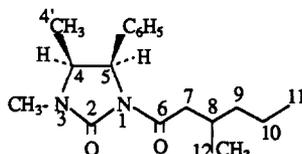


Essais	R ¹ (substrat)	R ²	R	Métal	B: rdt %	de %	conf C	ref C
15	CH ₃	nC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	MgBrMe ₂ S	95	90	R(+)	7d
16	nC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	LiMe ₂ S	35	95	S(-)	id
17	nC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S	98	92	S(-)	id
18	nC ₃ H ₇	CH ₃	CN	MgBr	50	95	S(-)	id
19	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	MgBrMe ₂ S	80	63	R(-)	7e
20	CH ₃	C ₂ H ₅	CN	MgBr	80	90	R(-)	id
21	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S	91	90	S(+)	id
22	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	MgBrMe ₂ S	80	83	R(-)	7f
23	nC ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	MgBrMe ₂ S	97	57	S(+)	id
24	(CH ₂) ₂ -CH=C 	CH ₃	CH ₃	MgBrMe ₂ S	95	>98	S(-)	7g

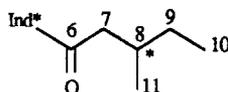
Dans la série d'essais du tableau 2, la stéréodifférenciation des épimères **B** au niveau du proton benzylique de l'inducteur n'est plus observée mais peut être déterminée par l'analyse, dans C_6D_6 , des signaux des protons non équivalents H_A et H_B du groupe CH_2 α chiral. Une deuxième différenciation est possible au niveau du méthyle porté par le centre chiral (essais 15 à 21 et 24). L'attribution des signaux se fait sans ambiguïté grâce aux

spectres de RMN 2D (proton-proton) -  - Aucune différenciation, autre que celle de H_A et H_B , n'est observée pour les produits **B** des essais

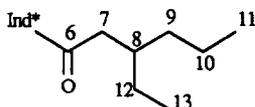
22 et 23. L'analyse a été faite par RMN du ^{13}C . L'examen des composés **B** (mélange 1/1 des deux épimères) a nécessité une mise au point en RMN (durée de 20 sec entre deux pulses, utilisation du relaxant $Cr(acac)_3$) qui a conduit alors à des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus en RMN 1H , avec des intensités convenables et fiables pour les signaux dédoublés des C. Par exemple, pour les structures **B** correspondant aux essais (15-18) nous observons sept signaux dédoublés (et mesurables) en : 4', 5, 7, 8, 9, 10 et 12.



pour les structures **B** (essais 19-21), cinq signaux sont dédoublés : 4', 7, 8, 9 et 11.



Enfin pour les essais 22 et 23, quatre signaux sont dédoublés : 4', 9, 10 et 13 mais la mesure ne peut se faire valablement que sur 4' et 10.



Nous avons réalisé quelques additions diastéréosélectives d'alcenylicuprates (vinyl magnésien et $CuBrMe_2S$ 10 % et/ou alcenyl cyano cuprate de magnésium) sur les substrats **A**.

Tableau 3. (Ind(-)) $A + R^2 Cu R Met \rightarrow B \rightarrow C$

Essais	R1(substrat)	R ²	R	Metal	B : Rdt %	de %
25	CH ₃	CH ₂ =CH	CH ₂ =CH	MgBrMe ₂ S	32	90
26	CH ₃	CH ₂ =CH	CN	MgBr	66	90
27	CH ₃	CH ₂ =C CH ₃	CN	MgBr	92	93
28	CH ₃	CH ₃ C = CH	CN	MgBr	73	78
29	C ₆ H ₅	CH ₃ C = CH	CN	MgBr	74	88

Les produits **B** sont bien différenciés en RMN ^1H (sauf pour un essai réalisé avec $\text{R}^1 = \text{nC}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$).

La configuration des acides **C** obtenus après hydrolyse a été corrélée, par hydrogénation des produits **B** correspondants, avec les composés précédents (essais 25-26 avec 19-21 tableau 2). Il faut noter que cette hydrogénation (Pd 10 % sur C) entraîne une racémisation importante des produits, au niveau du centre chiral, jusqu'à 7 %.

Les bons à très bons résultats rencontrés jusqu'à présent (tableaux 1, 2 et 3) nous ont encouragés à poursuivre ces essais en série allylique (3c).

Nous avons eu d'abord l'idée d'essayer les conditions de la réaction de Hosomi-Sakurai (8a) avec les allylsilanes en présence d'acides de Lewis. La littérature, en effet, indique que les allylcuprates manifestent une chimiosélectivité plus faible (addition 1-2 compétitive) dans ces réactions d'addition conjuguées (9a,b).

Nous avons observé une addition 1-4 prédominante, avec les allyl et 3-3 diméthyl allyl cuprates, sur les substrats précédents **A** (3c).

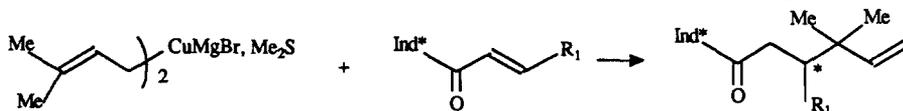
Nous avons utilisé les homocuprates (allyl) $_2$ CuMgBrMe $_2$ S (notés S) et les allyl magnésiens en présence de 10 % mol CuBrMe $_2$ S (notés C).

Tableau 4. (Ind *) $\text{A} + \text{allyl cuprates} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{C}$

Essais	R ¹ (substrat)	R ² (espèce S/C)	B: rdt %	addition 1,2 %	addition 1,4 %	de
30	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	S 82	0	100	>97
31	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	C 89	35	54	88
32	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	S 87	0	100	>97
33	CH ₃	CH ₂ -CH=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	S 85	30	55	66
34	CH ₃	CH ₂ -CH=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C 65	0	100	57
35	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	S 78	0	100	83

Les configurations ont été attribuées après hydrogénation des diastéréoisomères **B**. Les valeurs des "de" ont été estimées d'après la RMN ^1H avant et après hydrogénation des produits **B**, confirmant une diastérosélectivité quasi totale pour les essais 30 et 32.

Les résultats sont donc tout à fait bons avec les homocuprates allyliques (3c). Les essais 33-35 montrent une inversion allylique totale dans l'addition 1-4 bien mise en évidence par RMN ^1H

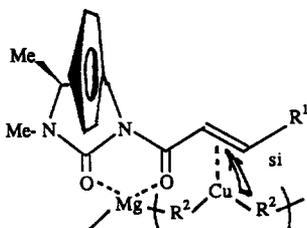


L'équilibre des espèces $3 \eta \pi$ -allyle $\rightleftharpoons 1 \eta \sigma$ -allyle, déjà discuté (3c,9a) semble en faveur de la forme σ -allyle, a priori la seule capable d'assurer la complexation $d \rightarrow \pi^*$ du cuivre sur la double liaison $C=C$ du substrat **A**, phénomène primaire (10) dans l'addition 1-4. Cette espèce σ -allyle vient d'être confirmée récemment par Lipshutz (9c) dans l'addition d'allyl-cuivreux aux énonés en présence de TMSCl. Cet auteur ne fait pas état, cependant, d'une inversion allylique au niveau des groupes crotyle et diméthylallyle. Il faut reconnaître que les espèces métalliques sont assez différentes de par leur structure (stérique et électronique) et leur pouvoir nucléophile.

La chimiosélectivité différente vis-à-vis d'un même substrat **A** (essais 20 et 33, 31 et 34) des dérivés allyliques et diméthyl allyliques s'explique difficilement et nécessite, avant toute hypothèse, des essais complémentaires en particulier l'emploi des allyl et diméthyl allyl cuivreux-TMSCl de Lipshutz (9c).

Les résultats des tableaux 1, 2, 3 et 4 n'ont pas été optimisés mais proviennent en général, pour chaque addition, d'une moyenne de 2 à 3 essais. Ils montrent une bonne efficacité de l'imidazolidinone chirale, auxiliaire chiral interne (2a), dans ces réactions d'addition conjuguées, avec quelquefois une induction 1-5 quasi totale.

Dans tous les cas, la configuration du centre chiral obtenue, par corrélation et/ou mesure du pouvoir rotatoire de l'acide, après hydrolyse des composés **B**, nous fait proposer, au départ de l'Ind(-), un schéma du type suivant :



a) l'entrée du groupe R^2 se fait, sans exception, en face *si* (une anomalie avait été signalée (3a) avec l'emploi d'une oxazolidinone)

b) si R^1 et R^2 permutent, ou si l'on utilise l'imidazolidinone(+), la configuration de l'acide **C** est inversée.

c) la conformation représentée, rigidifiée par chélation (voir (11) pour une discussion détaillée des conformations S-cis et S-trans sur des modèles voisins) apparaît la plus probable, d'autant qu'en même

temps le système accepteur est activé. La fixation du cuivre (10) sur la double liaison est l'un des facteurs les plus importants pour une bonne induction.

d) l'état dimère (?) supposé de l'homocuprate de magnésium serait en accord également avec les quelques valeurs très élevées de l'induction que nous avons relevées dans plus de 13 essais.

PARTIE EXPERIMENTALE

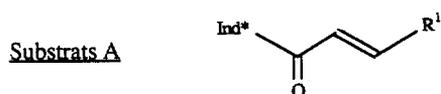
Toutes les réactions ont été effectuées sous argon, les solvants purifiés selon les techniques usuelles et distillés juste avant leur emploi. Les chlorures d'acide non commerciaux ont été préparés à partir des acides et du chlorure d'oxalyle dans le benzène. MeLi, BuLi, MeMgBr, allyl MgBr, vinyl MgBr sont commerciaux. C_6H_5MgBr et $4-CH_3C_6H_4MgBr$ ont été préparés de façon classique dans l'éther et dosés juste avant leur emploi. Le bromure d'isoprenyl magnésium est préparé dans l'éther à partir de Mg (4 eq) et du 1bromo-3-méthyl-2-butène. Les spectres de RMN 1H et ^{13}C ont été enregistrés sur appareils Bruker AC 200 et AM 250MHz. Les pouvoirs rotatoires ont été pris sur appareil Perkin Elmer 241, raie D du sodium à 24°C ; les points de fusion ne sont pas corrigés. Les microanalyses ont été effectuées au service régional (SIAR) de l'Université Pierre et Marie Curie. Les analyses centésimales correspondent aux formules brutes décrites.

- **Imidazolidinone.** Ind(-) 0,25 mole de chlorhydrate de (-)éphédrine (1R-2S) (Aldrich) et 0,69 mole d'urée sont mélangées et chauffées à 180°C trente minutes puis à 200°C 1h, au bain métallique. On ajoute de l'eau avant complet refroidissement, filtre, lave avec HCl 5 %, eau, bicarbonate et eau. On recristallise 2 fois dans l'éthanol. Rendement 50 %. $[\alpha]_D^{24^\circ\text{C}} = -44^\circ 5$ (3, MeOH) (le C % trouvé est toujours un peu inférieur au C % théorique).

- Même mode opératoire pour l'Ind(+) à partir de la (+)éphédrine.

- (Un mode opératoire plus simple et plus court est actuellement à l'étude).

RMN ^1H CDCl_3/TMS : 7,24-7,29 (m, 5H) ; 5 (s, 1H) ; 4,77 (d, 1H) ; 3,89 (dq, 1H) ; 2,76 (s, 3H) ; 0,75 (d, 3H).



mode opératoire type :

25 mM d'imidazolidinone (-), 28 mM de chlorure d'acide insaturé et 33 mM de diméthylaniline sont dissous dans 50 ml de CH_2Cl_2 et mis à reflux durant 10 à 24 heures. La phase organique est traitée successivement par HCl 1N, bicarbonate puis eau, séchée sur MgSO_4 . Les substrats sont recristallisés dans un mélange hexane/ CHCl_3 85/15. Les constantes physiques des principaux substrats **A** étudiés sont données ci-dessous :

R1	F°C	$[\alpha]_D^{24^\circ\text{C}}$ (2,5 ; CHCl_3)	rdt %	RMN de A ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$)
CH_3	184	-100	75	
C_2H_5	159	-95,9	65	
nC_3H_7	158	-98,4	60	
C_6H_5	160	-21	65	

RMN ^1H CDCl_3/TMS : 7,47 (m, 1H) ; 7,2-7,3 (m, 5H) ; 6,97 (m, 1H) ; 5,33 (d, 1H) ; 3,88 (dq, 1H) ; 2,81 (s, 3H) ; 1,88 (dd, 3H) ; 0,79 (d, 3H) ($^2\text{J trans} = 15,27$ Hz).

(Ce même mode opératoire a été suivi pour la préparation des produits **B**, mélanges 1/1 d'épimères, à partir des acides racémiques).

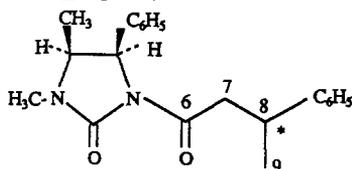
Réactions d'addition conjuguée : **A** + $\text{R}^2\text{CuRMet} \rightarrow \text{B}$

a/ Les homocuprates et organocuprates de magnésium sont préparés de façon usuelle (12), directement à partir de sels de Cu commerciaux (CuI , CuCN , CuBr). $\text{CuBr}, \text{Me}_2\text{S}$ est préparé avant emploi ou stocké peu de temps au froid et à l'obscurité. A 3 mM d'organocuprate dans 8 ml de Me_2S et 15 ml de THF, on ajoute goutte à goutte à -78°C , 2 mM de substrat A en solution dans 30 ml de THF, laisse agiter 16 heures puis après retour à 25°C , hydrolyse à 0°C par NH_4Cl aq. saturé. Après évaporation de Me_2S sous pression partielle, la phase aqueuse est extraite par 3x50 ml d'éther-THF (1/1). La phase organique est lavée à l'eau, filtrée et séchée sur MgSO_4 . Le produit brut, après évaporation des solvants, est purifié par chromatographie filtrante (4g $\text{SiO}_2/1\text{g}$ produit). Les produits **B** sont élués, en totalité, par CH_2Cl_2 et directement analysés en RMN, après évaporation de l'éluant.

b/ L'addition en présence de 10 % de CuI est effectuée comme suit : 2 ml de Me₂S et 10 ml de THF sont ajoutés à 1 mM de Me₂SCuBr. A -78°C, 10 mM de substrat **A** dans 60 ml de THF sont ajoutées goutte à goutte en 15 mn. Puis 20 mM de magnésien sont additionnées en 30 mn. On procède ensuite au traitement comme en a/.

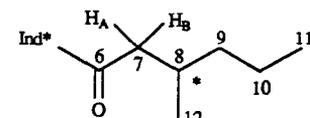
c/ L'addition des hétérocuprates PhSCu, R²MgBr (8b) est effectuée comme suit : à 12 mM de PhSCu (préparé de façon classique à partir de Cu₂O et PhSH dans l'éthanol absolu) dans 60 ml de THF on ajoute 36 mM de magnésien à -40°C et laisse 15 mn. Ce complexe est additionné goutte à goutte à -20°C à 12 mM de substrat dissous dans 100 ml de THF et agité 12 heures. Puis on procède au traitement habituel.

Nous donnons ci-dessous quelques valeurs des déplacements chimiques en RMN ¹H, caractéristiques de produits **B** (ep = épimère) des tableaux 1, 2, 3 et 4.



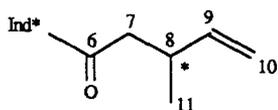
CDCl₃/TMS (essais 1-7, 11 et 12 tableau 1)

H₂ (d, 1H) : 5,28 epS et 5,16 epR ; 3,7-3,6 (m, 1H) ; CH₃ 4' (m, 3H) : 0,70 epR et 0,69 epS.



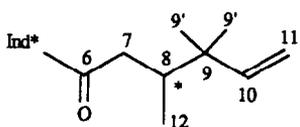
(essais 15-18 tableau 2) C₆D₆/TMS

H_{7A} (dd, 1H) : 3,40 ep R et 3,27 epS ; H_{7B} (dd, 1H) : 3,08 epS et 2,95 epR ; H₁₂ (d, 3H) : 0,97 epR et 0,96 epS. (2JH_{7A}-H_{7B} = 15,1 Hz pour chaque épimère).



(essais 25-26 tableau 3) C₆D₆/TMS

H₉ : 5,94 (m, 1H) ; 5,09 (d, 1H) ; H₁₀ (cis par rapport à H₉) (d, 1H) : 5,16 epS et 5,05 epR ; H₅ (d, 1H) : 4,97 epS et 4,95 epR ; H₁₁ (d, 3H) : 1,14 epR et 1,10 epS.



(essais 33, 34 tableau 4) C₆D₆/TMS (épimère 1 majoritaire)

H₁₀ (dd, 1H) : 5,83 ep2 et 5,82 ep1 ; H₅ (d, 1H) : 5,06 ep1 et 5,05 ep2 ; H₁₁ (m, 2H) : 4,9-5,0 ; H_{7A} (dd, 1H) : 3,45 ep1 ; H_{7B} (dd, 1H) : 3,04 ep1. H₇ (m, 2H) : 3,29 ep2 ; H₁₂ (d, 3H) : 1,00 ep1 et 0,91 ep2 ; H₉₉ (s, 6H) : 0,97.

- Hydrogénation des composés B (pour corrélation)

180 mg de **B**, 18 mg de Pd/C 10 % et 15 ml d'éthanol sont agités en présence d'hydrogène sous 1 atmosphère. Après chromatographie filtrante et évaporation de C₂H₅OH les produits **B** résultants sont analysés en RMN.

(LiOH)

- Hydrolyse des composés B : **B** → acides **C**

4,4 mM de produit **B** et 31 mM de LiOH, H₂O dans 20 ml de THF et 15 ml d'eau sont agitées à 25°C pendant 48 heures. Après dilution avec 50 ml d'eau on extrait 2 fois par CH₂Cl₂ ce qui permet de récupérer

l'imidazolidinone. On acidifie la phase aqueuse par HCl (37 %) jusque pH 1 et extrait par 3x50 ml de CH₂Cl₂, sèche sur MgSO₄. Les acides **C** sont distillés au Kugelrohr sous 10⁻² mm. Les rendements en produits **C** distillés vont de 75 à 85 %, mais les réactions d'hydrolyse n'ont pas été optimisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. a) Tomioka, K.; Koga, K. in Morrison : Asymmetric synthesis, vol.2, New York, Acad. Press. 1983, 201.
 Apsimon, J.W.; Collier, T.L. *Tetrahedron* 1986, 42, 5206.
 b) Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Letters* 1981, 913.
 c) Oppolzer, W.; Kurth, M.; Reichlin, D.; Chapuis, C.; Monhaupt, M.; Moffatt, F. *Helv. Chim. Acta* 1981 64, 2802.
2. a) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B. *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1887.
 b) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 1347.
3. a) Pourcelot, G.; Aubouet, J.; Caspar, A.; Cresson, P. *J. Organomet. Chem.* 1987, 328, C43.
 b) Stephan, E.; Pourcelot, G.; Cresson, P. *Chemistry Industry* 1988, 562.
 c) Pourcelot, G.; Melnyk, O.; Besace, Y.; Stephan, E.; Cresson, P. *J. Organomet. Chem.* 1990, 388, C5.
 d) in Fieser and Fieser : Reagents for organic synthesis, Wiley, 1990, vol.15, 154.
 e) Horiguchi, Y.; Matsuzawa, S.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4025.
4. a) Roder, H.; Helmchen, G.; Peters, E.M.; Peters, K.; Schnering, H.G.V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 898.
 b) pour des applications récentes voir : Cardillo, G.; Orena, M.; Romero, M.; Sandri, S. *Tetrahedron* 1989, 45, 1501 et Cardillo, G.; d'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2354.
5. Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2127.
6. Alvarez, C.; Barkaoui, L.; Goasdoue, N.; Daran, J.C.; Platzer, N.; Rudler, H.; Vaissermann, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1989, 1507.
7. a) Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 72, 2137.
 Honvad, V.K.; Rao, A.S. *Tetrahedron* 1965, 21, 2592.
 b) Levene, P.A.; Marker, R.E. *J. Biol. Chem.* 1938, 93, 749.
 c) Honvad, V.K.; Rao, A.S. *Tetrahedron* 1964, 20, 2921.
 d) Holliday, I.A.; Polgar, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 2934.
 e) Djerassi, C.; Geller, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 2789.
 f) Piacenti, F.; Pucci, S.; Bianchi, M.; Lazzaroni, R.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6847.
 g) Valentine Jr., D.; Chank, K.; Scott, C.G.; Johnson, K.; Toth, K.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 62.
8. a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 1673.
 b) Behforouz, M.; Curran, T.T.; Bolan, J.L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3107.
9. a) Hutchinson, D.K.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1429.
 b) Lipshutz, B.H.; Ellsworth, E.L.; Dimock, S.H. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4977.
 c) Lipshutz, B.H.; Ellsworth, E.L.; Dimock, S.H.; Smith, R.A.J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4404.
10. Corey, E.J.; Boaz, N.W. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 6015.
 Dorigo, A.E.; Morokuma, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1989, 1884.
 Ullenius, C.; Christenson, B. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 57.
 Christenson, B.; Olsson, T.; Ullenius, C. *Tetrahedron* 1989, 45, 523.
 Christenson, B.; Hallnemo, G.; Ullenius, C. *Tetrahedron* 1991, 47, 4739.
11. Oppolzer, W.; Poli, G.; Kingma, A.J.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 2201.
 Oppolzer, W.; Kingma, A.J. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 1337.
12. a) Posner, G.H. An Introduction to Synthesis using organo copper reagents, Wiley, New York, 1980.
 b) Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* 1986, 42, 5607.