

Preliminary communication

EFFET DE SOLVANT REMARQUABLE DANS L'ADDITION DIASTEREOSELECTIVE D'ORGANOCUPRATES SUR UNE OXAZOLIDINE CHIRALE α,β INSATUREE

Y. BESACE, J. BERLAN, G. POURCELOT et M. HUCHE

*Laboratoire de recherches de chimie organique de l'ENSCP, 11 Rue Pierre et Marie Curie,
 75231 Paris Cedex 05 (France)*

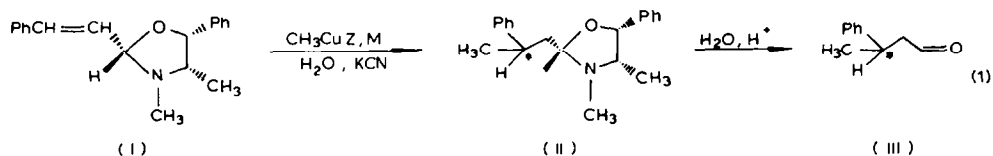
(Reçu le 11 février 1983)

Summary

In diastereoselective addition of methylcopper and dimethyl cuprate to a chiral α,β -ethylenic oxazolidine in Et_2O or THF, 3-(*S*)-phenylbutanal is formed with (ee) in the range of 30 to 50%. Use of apolar solvents like hexane gives an inversion of configuration and an increase of the enantiomeric excess up to 80%.

L'addition diastéréosélective du diméthyl cuprate de lithium [1] et du méthyl cuivre [2] à l'oxazolidine chirale I suivant éq. 1 a été décrite récemment.

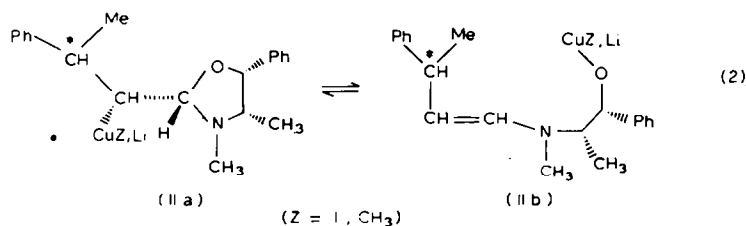
L'oxazolidine I, dérivée du cinnamaldéhyde et de la (-)-éphédrine après réaction avec MeCu , ILi ou Me_2CuLi , conduit au phényl-3 butanal (III(*S*)) majoritaire. L'excès énantiomérique, voisin de 50% [1] avec l'homocuprate (dans l'éther à -70°C) est plus faible, 35%, avec l'hétérocuprate [2] (dans l'éther à -20°C). L'oxazolidine II peut être isolée et caractérisée.



(Z = I, CH_3 ;
 M = Li, MgBr)

La réaction 1 correspond en réalité plus à l'expression d'un bilan qu'à celle du mécanisme réactionnel. Nous avons constaté en effet [3] que l'organométallique et l'oxazolidine I conduisent d'abord à l'équilibre complexe 2.

Aussi, la configuration du carbone 2 du cycle oxazolidinique de IIa n'est probablement plus identique à celle du même carbone dans l'oxazolidine I (*S/R* = 93/7) [2].



Dans notre étude du mécanisme réactionnel et de l'optimisation des conditions, nous avons observé que le remplacement de l'éther par l'hexane (l'analyse RMN du cuprate montre qu'il reste cependant 3 Et₂O par équivalent Cu [3]), produit deux phénomènes majeurs: (1) il y a inversion de la configuration de l'aldéhyde III. Nous obtenons la configuration *R* majoritaire; (2) l'excès énantiomérique est augmenté considérablement, atteignant 70 à 80% (voir Tableau 1).

Les rendements chimiques en composé III isolé sont voisins de 100%. Le mode opératoire, très simple, est le suivant: on évapore l'éther d'une solution de diméthyl cuprate (1 équiv) à basse température puis on ajoute l'hexane, on obtient un milieu hétérogène gris clair. On refroidit à -80°C puis ajoute l'oxazolidine I (0.8 équiv.) diluée dans l'hexane. On laisse revenir lentement à température ordinaire, hydrolyse à l'eau et KCN pour isoler II puis traite par l'acide oxalique [2] pour obtenir III.

Les essais parallèles menés avec le benzène et le chlorure de méthylène ont conduit à la même inversion de configuration (par rapport à l'éther) mais avec des rendements optiques inférieurs.

TABLEAU 1

(QUELQUES RESULTATS SIGNIFICATIFS)

Z	M	Solvant	Température (°C)	III	
				configuration ^a	ee _{obs} ^a
I	Li	ether	-20	<i>S</i>	36
I	MgBr	THF	-20	<i>S</i>	41
CH ₃	Li	ether	-40	<i>S</i>	49
CH ₃	Li	hexane	-20	<i>R</i>	64
CH ₃	Li	hexane	-80	<i>R</i>	80(c)
CH ₃	Li	benzène	-20	<i>R</i>	50
CH ₃	Li	CH ₂ Cl ₂	-20	<i>R</i>	25

^a D'après la mesure de la rotation spécifique de III(R) [4].

^b A cette température le milieu très hétérogène ne nous permet pas actuellement d'obtenir une reproductibilité du rendement optique à moins de 5% près.

L'effet de solvant en synthèse asymétrique est connu et l'on constate en général dans des réactions voisines une meilleure induction en diminuant la polarité et le pouvoir coordinant du solvant (voir par exemple [5]). D'autre part, il est bien connu aussi qu'un changement de polarité du solvant peut faire varier considérablement la chimiosélectivité d'organolithiens α-hétéroatomiques [6a] ou d'organocuprates [6b,7] vis à vis de substrats possédant une réactivité électrophile ambidente.

Nous n'avons pas relevé dans la littérature un tel cas d'inversion de configuration par changement de solvant. Il est évident que la structure et la réactivité des

organo cuivreux dans l'hexane (degré d'association, sites de coordination) sont notablement différentes de celles existant dans l'éther [7]. Ces organométalliques sont encore mal connus et notre étude [3] pourrait apporter une contribution dans ce domaine.

Bibliographie

- 1 P. Mangeney, A. Alexakis et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 373.
- 2 M. Huché, J. Aubouet, G. Pourcelot et J. Berlan, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 585.
- 3 Y. Besace et J. Berlan, résultats non publiés.
- 4 S. Hashimoto, S. Yamada et K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 27 (1979) 771.
- 5 H. Wynberg et B. Greijdanus, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1978) 427; K. Hermann et H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 2242; H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders et G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 3175; T. Mukaiyama et N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, (1981) 913; T. Mukaiyama, H. Hayashi, T. Miwa et K. Narasaka, *Chem. Lett.*, (1982) 1637.
- 6 (a) C.A. Brown, A. Yamaichi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1979) 100; W. Dumont, J. Lucchetti, A. Krief, *ibid.*, (1983) 67; (b) H.O. House et T. Lee, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 4369; M. Schlecht, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1982) 1331.
- 7 G. Hallnemo et C. Ullenius, *Tetrahedron*, sous presse.