

OXAZOLIDINES ENTRE LES EPHEDRINES ET LE BUTYNE DICARBOXYLATE DE METHYLE

J.BELLAN<sub>a</sub>, J.C.ROSSI<sub>a</sub> et M.SANCHEZ<sub>b</sub>

a) - Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, 31 Allées J. Guesde

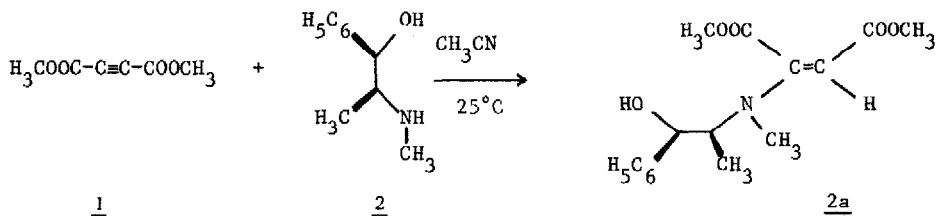
b) - Laboratoire des Hétérocycles du Phosphore et de l'Azote (E.R. 82)  
118, route de Narbonne.

Université Paul Sabatier - 31077 TOULOUSE CEDEX.

(Received in France 2 August 1976; received for publication in UK 25 October 1976)

Dans le cadre d'une étude générale de la réaction de Michaël entre un système à triple liaison activée et des réactifs α difonctionnels, nous rapportons ici les résultats préliminaires concernant l'addition sur le butyne dicarboxylate de méthyle  $\text{H}_3\text{COOC}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOCH}_3$  1 des éphédrine  $\text{HO}-(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}-(\text{CH}_3)-\text{CH}-\text{NHCH}_3$  érythro (1R,2S) 2 et thréo (1R,2R) 3 en milieu aprotique. A notre connaissance les quelques condensations d'α amino alcools sur le diester acétylénique 1 relevées dans la littérature (1,2) n'ont été effectuées qu'en milieu protique et à partir de composés à fonction amine primaire.

Nous avons fait réagir mole à mole dans l'acétonitrile (ou dans l'éther ou l'acétone) et à température ambiante la (-) éphédrine 2 sur le diester acétylénique 1. L'attaque nucléophile de la fonction amine secondaire conduit à un dérivé unique 2a, (F = 143°C,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), que nous avons identifié et caractérisé comme étant le produit de cis-addition.



L'analyse élémentaire est en bon accord avec la formule proposée.

Les caractéristiques spectroscopiques de 2a sont les suivantes :

U.V. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  : 283 nm ( $\epsilon$  : 23.689) I.R. ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr) OH : 3420 ; C=O : 1745 ; C=C : 1660 ; ( $\text{CHCl}_3$ ) OH : 3620, 3490 ; C=O : 1740, 1695 ; C=C 1575. RMN ( $^1\text{H}$ ) voir tableau.

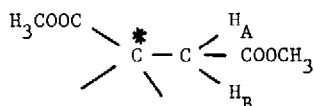
Il est à remarquer que 2a porté à reflux dans l'acétonitrile pendant 24 h ne s'isomérise pas (spectres IR et RMN inchangés).

En opérant dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons fait réagir la (-) ψ éphédrine 3 sur 1. Le mélange réactionnel obtenu, renferme deux composés 3a (60%) et 3b (40%). Le composé 3a, caractérisé dans le mélange réactionnel, présente un spectre de RMN analogue à celui obtenu pour 2a. Nous en déduisons donc que 3a est le produit de cis addition. Si l'on porte le mélange réactionnel de 3a et 3b au reflux de l'acétonitrile pendant 24 h., on obtient uniquement 3b (F = 76°C,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) dont le spectre de masse et l'analyse élémentaire permettent de lui attribuer la même formule brute que pour le composé 2a. Mais l'isomère, 3b se distingue de 2a par les disparitions des bandes d'absorption et signaux suivants :

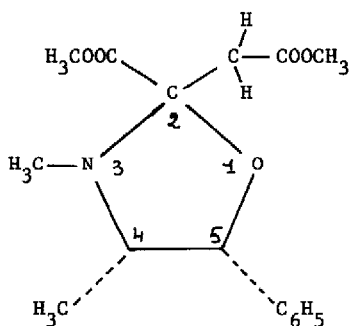
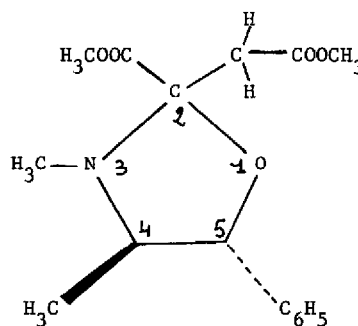
IR : absence des vibrations  $\nu_{OH}$  et  $\nu_{C=C}$ .

UV : absence de la bande à 283 nm.

RMN : absence des signaux dus aux protons vinylique et alcoolique (voir tableau). L'isomérisation du composé de cis addition 3a résulte donc d'une cyclisation par attaque de l'oxygène sur l'un des deux atomes de carbone éthyléniques, celle-ci conduisant soit à un cycle à six chaînons de type morpholine, soit à un cycle à cinq chaînons de type oxazolidine. Le spectre de RMN de 3b, en plus des modifications signalées plus haut, présente un quartet centré à 3,0 ppm attribuable à deux protons de type AB ( $J = 16$  Hz). La valeur d'une telle constante de couplage est compatible avec l'existence de deux protons géminés (oxazolidine) et non pas vicinaux (morpholine) pour lesquels les valeurs des  $J$  connues ne sont jamais supérieures à 11 Hz (3). Ceci est confirmé par une étude RMN en variation de température où l'allure du quartet et la constante de couplage de 16 Hz ne sont pas modifiées. De plus dans la littérature nous avons trouvé des exemples (4,5) pour lesquels les protons méthyléniques de l'enchaînement ci-après présentent les mêmes caractéristiques spectrales que celles que nous avons obtenues.



Enfin, le spectre IR ( $CCl_4$ ) montre à  $1105\text{ cm}^{-1}$ ,  $1148\text{ cm}^{-1}$  et  $1185\text{ cm}^{-1}$  les trois bandes dues à l'enchaînement N-C-O signalées par Zimkin et Bergmann (6) pour les oxazolidines. Toutes ces observations démontrent que la réaction a conduit à une nouvelle oxazolidine d'éphédrine de structure 3b.

2b3b

Nous avons par ailleurs vérifié que les spectres RMN du produit 3b, avant et après recristallisation, étaient identiques et ne présentaient aucun dédoublement supplémentaire des signaux dû à la présence de deux diastéréoisomères possibles. Le mécanisme de cyclisation est donc stéréospécifique, ce qui est aussi le cas des réactions de condensation

d'éphédrines sur les aldéhydes aromatiques (7). Les isomères érythro et thréo de l'éphédrine réagissent donc différemment en milieu aprotique sur le diester 1 ; il est à noter que la configuration relative des substituants méthyle et phényle est plus favorable à la cyclisation dans le cas de l'isomère thréo.

Nous avons néanmoins tenté d'obtenir une oxazolidine à partir de la (-) éphédrine (érythro) en portant au reflux d'une solution hydro-méthanolique protonée par  $\text{CH}_3\text{COOH}$  le composé 2a. Le résultat est positif et l'on obtient bien l'oxazolidine 2b ( $F = 72^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Le spectre de RMN de 2b est analogue à celui de 3b, mais l'on observe en plus, des déplacements de certains signaux dus à l'effet d'anisotropie du noyau phényle et caractéristiques du diastéréoisomère de l'éphédrine engagé dans le cycle oxazolidine (8). Ainsi, en passant de 3b (Eph. thréo) à 2b (Eph. érythro), on note un blindage de 0,55 ppm des protons  $\text{C}-\text{CH}_3$  et un déblindage de 0,74 ppm du proton  $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  (voir tableau).

	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>3b</u>
SIGNAUX COMMUNS	$\text{C}-\text{CH}_3$ 1,2(3H,d,J=6Hz) $\text{O}-\text{CH}_3$ 3,5(3H,s) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{H}$ 3,8(3H,s) $\text{N}-\text{CH}_3$ 3,8(3H,s) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{H}$ 2,8(3H,s) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{H}$ 4,88(1H,d,d) $J_{\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}} = 3,6 \text{ Hz}$	0,59(3H,d,J=6Hz) 3,7(3H,s) 3,85(3H,s) 2,3(3H,s) 5,4(1H,d) $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8 \text{ Hz}$	1,14(3H,d,J=6Hz) 3,8(3H,s) 3,95(3H,s) 2,4(3H,s) 4,62(1H,d) $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 8,8 \text{ Hz}$
SIGNAUX CARACTÉRISTIQUES	$\text{OH}$ 2,6(1H,d) $J=3,6 \text{ Hz}$ $=\text{C}-\text{H}$ 4,55(1H,s) $\text{CH}_2$	$\text{CH}_2$ 3,13(2H,q) $J = 16 \text{ Hz}$ $\Delta\nu_{\text{A}-\text{B}} = 58,40 \text{ Hz}$ $\delta_{\text{A}} = 3,42 ; \delta_{\text{B}} = 2,83$	$\text{CH}_2$ 3,0(2H,q) $J = 16 \text{ Hz}$ $\Delta\nu_{\text{A}-\text{B}} = 30,34 \text{ Hz}$ $\delta_{\text{A}} = 3,17 ; \delta_{\text{B}} = 2,87$

Spectres de RMN ( $^1\text{H}$ ) de 2a, 2b et 3b. ( $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  ppm/TMS)

La cyclisation attendue a donc été réalisée et comme dans le cas de 3b nous n'avons décelé par RMN qu'un seul diastéréoisomère. L'isomérisation de 2a en oxazolidine 2b peut être également effectuée par chauffage à  $100^\circ\text{C}$  d'une solution dans le toluène pendant 48 h. Dans ce cas les deux diastéréoisomères se forment, mais dans des proportions très différentes (95%, 5%). Le plus abondant est celui qui avait été obtenu précédemment par catalyse acide.

Ainsi, la condensation de Michaël entre le butyne dicarboxylate de méthyle et les éphédrines, en milieu aprotique (9), permet par l'intermédiaire d'un composé de cis addition la cyclisation stéréospécifique en oxazolidines. Cette réaction constitue une nouvelle voie d'accès à ce type de dérivés.

REFERENCES ET NOTES

- 1) - Y. Iwanami, Nippon Kagaki Zasshi, 1961, 82, 780 .
- 2) - J.P. Vigneron, H. Kagan et A. Horeau, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 3836.
- 3) - P.S. Portoghese, J. Med. Chem., 1967, 10, 1057.
- 4) - K. Nagarajan, M.D. Nair, R.K. Shah et J.A. Desai, Indian J. Chem., 1973, 11, 112.
- 5) - M.N. Gudi et M.V. George, Indian J. Chem., 1972, 10, 881.
- 6) - E. Zimkin et E.D. Bergmann, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 1952, 71, 229.
- 7) - L. Neelakantan, J. Org. Chem., 1971, 36, 2256.
- 8) - J.B. Hyne, Canad. J. Chem., 1961, 39, 2536.
- 9) - Les condensations en milieu protique ont également été effectuées. Elles permettent la synthèse de morpholones et feront l'objet d'une communication ultérieure.