

INDUCTION ASYMETRIQUE LORS DE CYCLISATIONS BIOMIMETIQUES D'IMINES CHIRALES

par Gilles Demailly et Guy Solladié*

*Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie
Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 687*

Université Louis Pasteur - BP 296/R8 - 67008 Strasbourg

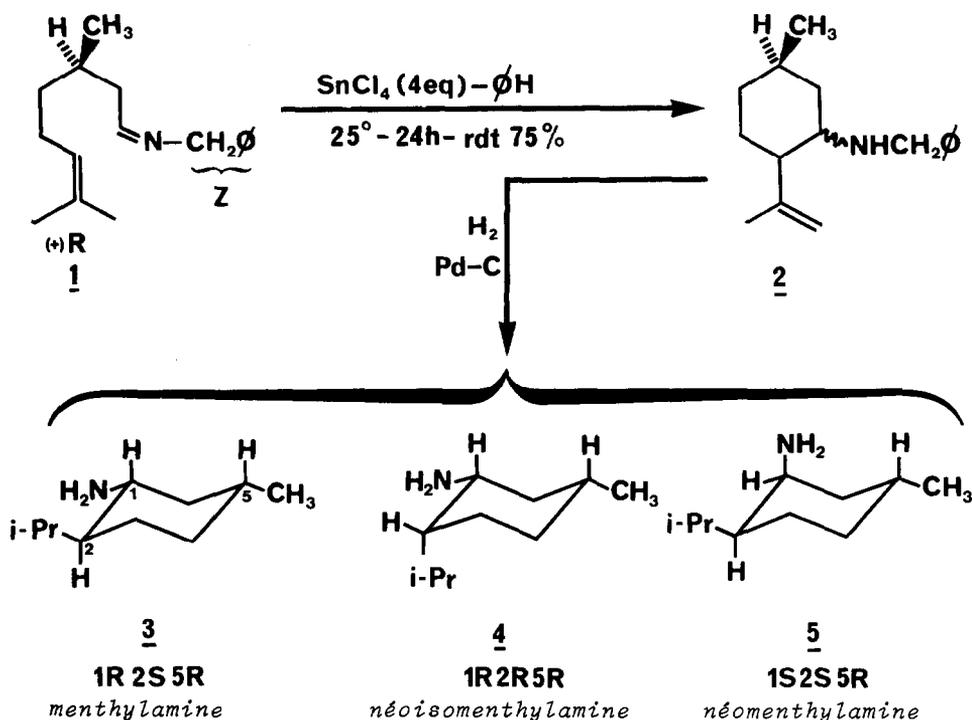
(Received in France 22 February 1977; received in UK for publication 19 April 1977)

L'approche biomimétique à la synthèse de squelettes polycycliques par cyclisation de polyènes en une seule étape, procédé calqué sur la conversion biogénétique du squalène en lanostérol (1,2), a déjà fait l'objet d'un certain nombre de travaux (3,4). On sait à présent qu'en particulier les acétals, les époxydes ou les alcools allyliques sont des fonctions susceptibles d'initier de telles cyclisations acido-catalysées. La plupart des cyclisations décrites conduisent à une stéréospécificité élevée mais aux composés racémiques. Or la cyclisation enzymatique du squalène conduit à un seul énantiomère du produit polycyclique. Dans le but de reproduire une telle synthèse asymétrique par une voie non enzymatique W.S. Johnson (5) a donc étudié la cyclisation d'un acétal diénique chiral, le pourcentage d'induction asymétrique obtenu est de 86%. De même Yamada (6) a cyclisé le citral par l'intermédiaire d'une énamine chirale avec 30% d'induction asymétrique.

Notre approche à ce problème consiste, d'une part à envisager une imine comme fonction susceptible d'initier la cyclisation acidocatalysée d'un polyène, d'autre part à introduire sur l'atome d'azote une chiralité pouvant conduire à une induction asymétrique.

La cyclisation (schéma 1) de l'imine 1 dérivée du (+) R citronellal et de la benzylamine, en solution diluée (0,01 M), conduit aux produits 2 (mélange de 3 stéréoisomères détectés par CCM; la position de la double liaison étant démontrée par la présence de 2H vinyliques à 4,82 ppm). Après réduction de la double liaison et débenzylation on obtient le mélange d'amines 3,4,5 dont l'identification et le dosage ont pu être faits par CPV[†] par comparaison avec des échantillons authentiques (7). Par ailleurs le pouvoir rotatoire mesuré pour le chlorhydrate de ce mélange d'amines $[\alpha]_D = -19,8^\circ$ (CHCl₃:1,2) est tout à fait en accord avec celui calculé à partir de la composition trouvée et des rotations des chlorhydrates de chacun des isomères (7).

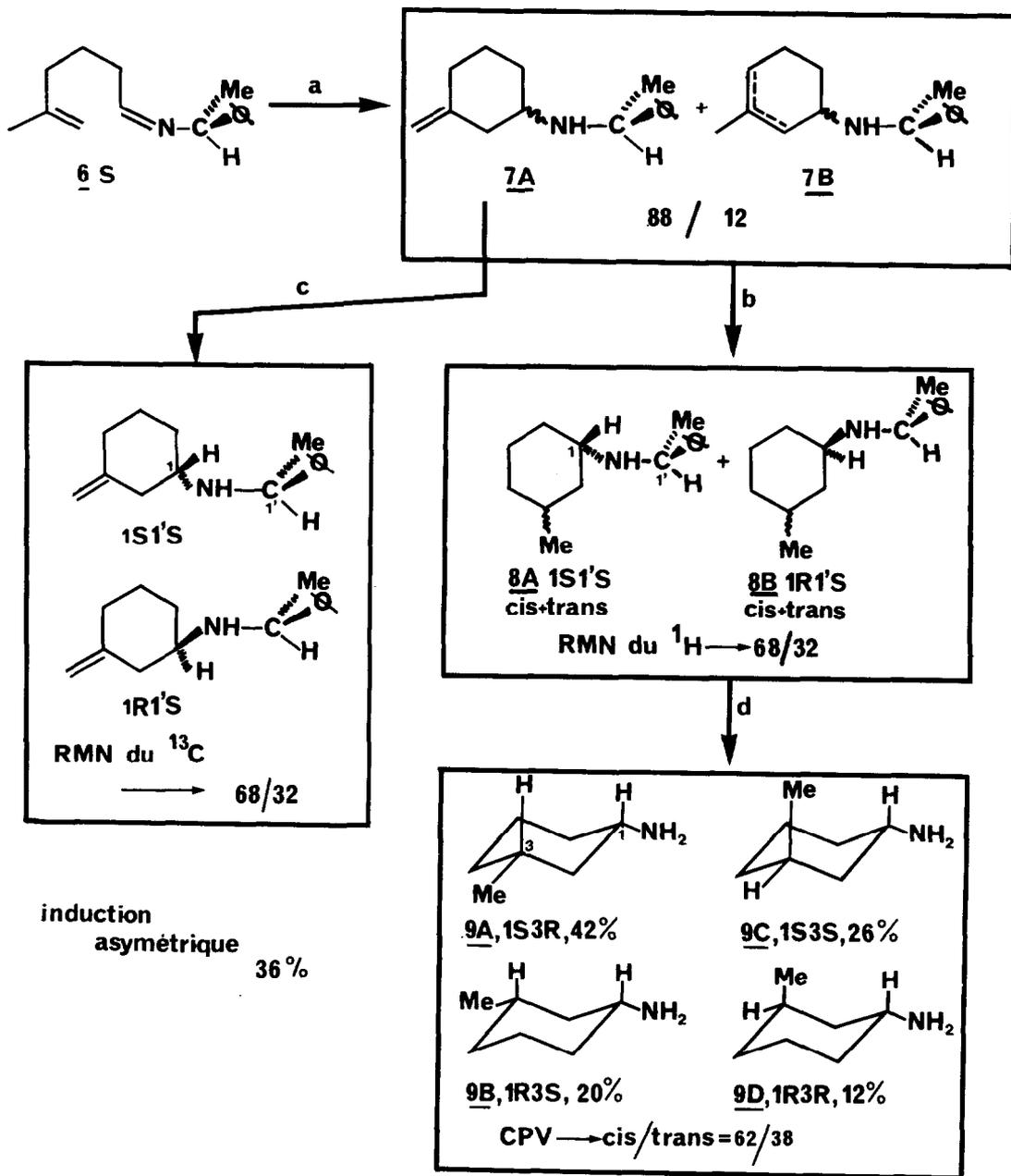
Le tableau I donne également les résultats obtenus dans le cas où un centre chiral est introduit sur l'atome d'azote. L'on peut remarquer que la cyclisation de l'imine 1 se fait avec d'excellents rendements mais



SCHEMA 1

que la forte stéréosélectivité observée est due essentiellement au centre chiral en β de la fonction imine et non au centre fixé directement sur l'azote.

Pour mieux préciser l'influence du centre chiral fixé sur l'azote nous avons envisagé la cyclisation de l'imine **6** dérivée du méthyl-5 hexèn-5 al (8), qui conduit dans les mêmes conditions que précédemment aux composés **7** dosés par CPV[†] et identifiés par RMN après séparation par chromatographie sur colonne (**7A** : 2H vinyliques à 4,6 ppm; **7B** = 1 Me vinylique à 1,6 ppm, 1H vinylique multiplet centré à 4,1 ppm). Par RMN du ¹³C il a été possible de doser les 2 diastéréoisomères **7A** (68/32) par suite du dédoublement des signaux des carbones en α du centre chiral créé ($\Delta\delta = 29,5$ Hz pour C₂ et 37,0 Hz pour C₆). On peut donc déjà conclure que la pureté optique du centre créé est de 36%. Ce résultat a été confirmé par RMN du ¹H du mélange **8A**, **8B** issu de la réduction du mélange **7A** - **7B** (le proton benzylique donne après découplage 2 singulets dans le rapport 68/32). Après débenzylation du mélange **8A** - **8B** le % d'amines **9** cis et trans a pu être déterminé par CPV par comparaison avec des échantillons authentiques (9) : 62% d'amine cis pour 38% d'amine trans.



a) SnCl_4/OH , 24h - 25°, rdt. 70%

b) Réduction Pd/C, H_2

c) Séparation par chromatographie sur silice

d) Débenzylation Pd/C H_2

SCHEMA 2

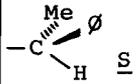
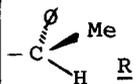
Z	Rdt	% <u>3</u>	% <u>4</u>	% <u>5</u>	pureté optique	
					du C ₁	du C ₂
CH ₂ Ø	75 %	73	9	18	64 %	82 %
	70 %	75,5	10	14,5	71 %	80 %
	70 %	75	9	16	68 %	82 %

TABLEAU I

Finalement la configuration absolue de l'amine cis majoritaire a été déterminée par la mesure du pouvoir rotatoire du mélange d'acétamides correspondant: $[\alpha]_D = -8^\circ$ ($\varnothing H, c=0,55$). Sachant que l'acétamide cis 1S 3R a un pouvoir rotatoire de $-43,4^\circ$ et l'acétamide trans 1S 3S de $+3,4^\circ$ (9), on peut conclure que c'est l'amine cis 1S 3R qui est majoritaire dans notre mélange. Connaissant la pureté optique du carbone 1 (36%) et le pourcentage cis-trans des produits il est donc possible à présent de calculer les % des 4 amines 9 obtenues (Schéma 2). Le pouvoir rotatoire calculé ($-8,7^\circ$) pour l'acétamide du mélange d'amines 9 ayant la composition trouvée est en bon accord avec la valeur expérimentale.

La variation du taux d'induction asymétrique entre 1 ($Z=CH_2\varnothing$) et 6 pourrait être due soit à la différence de position du centre chiral soit à la formation simultanée de 2 centres chiraux. Ces points sont actuellement en cours d'étude.

Ce travail a bénéficié d'une aide de la DGRST.

- (1) R.B. Clayton Quart. Rev. Chem. Soc. 1965, 19, 168.
- (2) E.E. Van Tamalen Acc. Chem. Res. 1975, 8, 152.
- (3) W.S. Johnson Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 9.
- (4) R.E. Ireland, M.I. Dawson, J. Border et R.E. Dickerson J. Am. Chem. Soc. 1976, 92, 2568.
- (5) W.S. Johnson, C.A. Harbert, B.E. Ratcliffe et R.E. Stipanovic J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 6188.
- (6) M. Shibasaki, S. Terashima et S.I. Yamada Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 279.
- (7) H. Fellkamp, F. Koch et Than Nhut Thanh Ann. Chem. 1967, 707, 78.
- (8) E. Eschenmoser et A. Frey Helv. Chim. Acta 1952, 35, 1660.
- (9) W. Hüchel et K. D. Thomas Ann. Chem. 1961, 645, 77.

+ Colonne de carbowax 20 M sur chromosorb W 60-80 traitée par KOH à 15%. Les amines sont mises en solution dans l'acétone 2 heures avant l'injection.