

SYNTHESE D'UNE PYRROLIDINE OPTIQUEMENT ACTIVE A PARTIR DE LA D-GLUCOSAMINE

Christophe Morin

Laboratoire de Chimie Appliquée aux Corps Organisés
 Muséum National d'Histoire Naturelle
 63, Rue de Buffon, 75005 Paris (France).

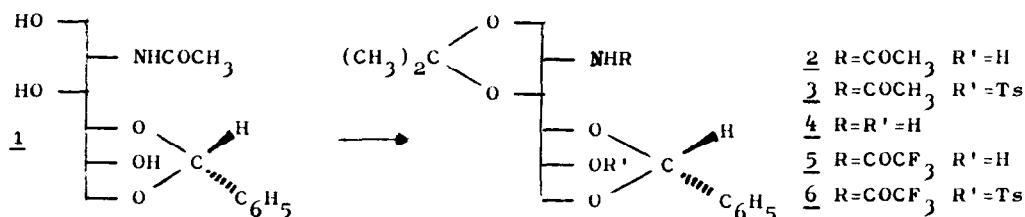
Abstract : Chirality transfer from D-glucosamine in the construction of an optically active tetrasubstituted pyrrolidine is presented.

Le remplacement formel de l'atome d'oxygène de la forme furannose d'un sucre par un atome d'azote, ce qui conduit à des pyrrolidines fonctionnalisées, a déjà été abordé dans la littérature¹ en raison de l'importance de molécules bioactives comportant ce motif. L'utilisation de sucres comme matières premières ("chirons"²) dans l'obtention de telles pyrrolidines a été rapportée par diverses équipes ce qui a permis en particulier la synthèse énantiospécifique d'aza-4-adénosine³, d'anisomycine⁴, de détoxinine⁵, d'aza-11-prostaglandine⁶ et tout récemment de catanospermine⁷ ou de swainsonine⁸. D'autre part l'utilisation de pyrrolidines chirales lors de réactions d'induction asymétrique a été efficacement démontrée avec des dérivés de la L-proline⁹ ou des composés de symétrie C₂¹⁰. Les pyrrolidines tétrasubstituées optiquement actives ont toutefois été obtenues par résolution de mélanges racémiques.

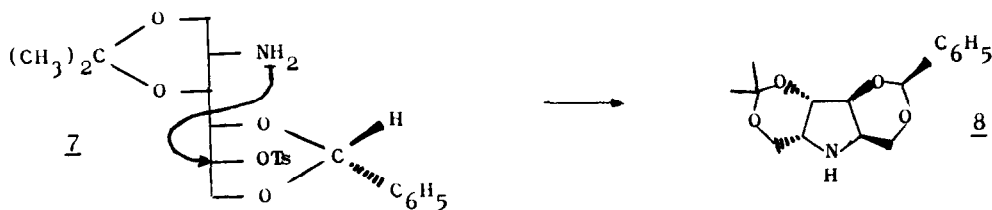
Le présent travail propose le transfert de la chiralité d'un hexose comme méthode énantiospécifique d'accès à de tels hétérocycles.

Il est dans le cas présent nécessaire, pour des raisons de géométrie, de passer par une forme acyclique du sucre de façon à permettre la cyclisation en pyrrolidine par une réaction S_N2 intramoléculaire.

L'acétal 1 obtenu en trois étapes¹¹ à partir de la D-glucosamine est transformé ((CH₃)₂C(OCH₃)₂-75 %) en diacétal mixte, 2 (δC(CH₃)₂ à 99,9 ppm et δCHC₆H₅ à 101,2 ppm)¹², ce qui laisse seule libre la fonction alcool en -5. Celle-ci est alors tosylée pour conduire à 3. Bien que la formation de pyrrolidines à partir d'amides δ-tosylées ait déjà pu être observée¹³, les tentatives de cyclisation à partir de 3 ont échoué. Il apparait donc nécessaire d'utiliser une amine libre, plus nucléophile¹⁴. Celle-ci est en fait



masquée sous forme de trifluoracétamide, ce qui permet de ne tosyler ensuite que la fonction alcool⁶. Ainsi par action du S-trifluoracétyléthanthiol¹⁵ sur l'amine 4 obtenue par action de la potasse alcoolique sur 2, le dérivé trifluoracétylé 5 est isolé ($\nu_{\text{COCF}_3} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ -72 % depuis 2). La tosylation de ce dernier conduit alors à 6 ($\delta_{\text{H-5}}^3 = 4,90 \text{ ppm}$ -95 %) et l'action du borohydru-
 re de sodium dans l'éthanol permet maintenant une régénération^{6,16} de la fonction amine compatible avec la présence d'une fonction tosylate. En fait 7 ne peut être isolé puisque la cyclisation en pyrrolidine 8 ($F=60^\circ\text{C}$; $\delta_{\text{CHC}_6\text{H}_5} = 5,46 \text{ ppm}$ et δ_{CH_3} à 1,28 et 1,37 ppm-89 %) est directement observée.



Ainsi avec un rendement global de 30 % environ la pyrrolidine 8 est obtenue en huit étapes à partir de la D-glucosamine; il convient de noter que 8 possède intrinsèquement (c.à.d. en ne tenant bien sûr pas compte de la nature des groupes protecteurs) un axe de symétrie et qu'à ce titre son utilisation comme auxiliaire chiral lors d'alkylations asymétriques peut être envisagée¹⁰.

References et notes

- 1 H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1966, 5, 495; H. Paulsen, K. Todt, *Adv. Carbohydr. Chem.* 1968, 23, 115; S. Inokawa, *Kagaku (Tokyo)*, 1969, 24, 901; R.L. Whistler, A. Anisuzzaman, *Amer. Chem. Soc. Symp. Ser.* 1976, 39, 123.
- 2 S. Hanessian, *Total synthesis of natural products; the "chiron" approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983.
- 3 E.J. Reist, D.E. Gueffroy, R.W. Blackford, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 4025.
- 4 J.P.H. Verheyden, A.C. Richardson, R.S. Bhatt, B.D. Grant, W.L. Fitch, J.G. Moffatt, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 1363.
- 5 K. Kakinuma, N. Otake, H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 167.
- 6 C. Morin, Thèse Doctorat-ès-Sciences, Orsay, 1980.
- 7 R.C. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 165.
- 8 M.H. Ali, L. Hough, A.C. Richardson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 447.
- 9 T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, 1981, 37, 4111; D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W.B. Schweizer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, 105, 5390.
- 10 J.K. Whitesell, S.W. Felman, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1663; Y. Kawanami, Y. Ito, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 857.
- 11 C. Morin, *Carbohydr. Res.*, 1984, 128, 000.
- 12 Les composés nouveaux présentent des caractéristiques analytiques et spectroscopiques en accord avec les structures proposées.
- 13 J.S. Brimacombe, J.G.H. Bryan, *Carbohydr. Res.*, 1968, 6, 423; J.S. Brimacombe, A.M. Mofiti, *Carbohydr. Res.*, 1971, 18, 157; D.H. Ball, F.H. Bisset, M.H. Halford, L. Long Jr., *Carbohydr. Res.*, 1975, 45, 91.
- 14 W. Meyer zu Reckendorf, *Chem. Ber.*, 1968, 101, 3802; H. Ohnri, S. Emoto, *Carbohydr. Res.*, 1969, 10, 221; A.-M. Sepulchre, Thèse 3^e cycle, Orsay, 1970; A.-M. Sepulchre, J. Cleophax, J. Hidelsheim, S.D. Gero, *Carbohydr. Res.*, 1970, 14, 1.
- 15 M. Hauptstein, C. Stokes, E.A. Nodiff, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4005.
- 16 F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2437.

(Received in France 15 May 1984)