

**SUR UNE METHODE RAPIDE DE DETERMINATION DE LA PURETE DIASTEREOISOMERIQUE
 DES ADDUITS CYCLOPENTADIENE-ESTERS ALLENIQUES CHIRAUX**

M. BERTRAND et J.P. ZAHRA

Laboratoire de Stéréochimie (L.A.S.C.O. U.R.A. C.N.R.S. 109)
 Avenue Escadrille Normandie-Niemen - F. 13397 MARSEILLE CEDEX 13

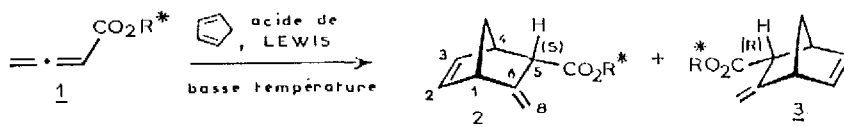
Summary : We propose a method based on NMR signal integration for the determination of the diastereoisomeric excess of the thermal (4 + 2) adducts of chiral allenic esters with cyclopentadiene.

La réaction de Diels-Alder joue un rôle important en synthèse organique et le problème du contrôle de sa stéréosélectivité fait l'objet de travaux intensifs (1, 2).

Dans ce domaine, les adduits formés entre esters alléniques 1 et cyclopentadiène constituent une plaque tournante pour l'élaboration des α - et β -santaloides (3 - 5).

Par ailleurs, la synthèse asymétrique visant à l'obtention de produits, naturels ou non, de pureté optique maximale constitue toujours l'un des objectifs les plus prisés. Une méthodologie largement utilisée repose sur la mise en oeuvre d'un réactif chiral fonctionnalisé. C'est ainsi que, sur la base de la stratégie développée dans (3b), OPPOLZER a récemment réussi la synthèse totale du (-) β -santalène 5 optiquement pur (6).

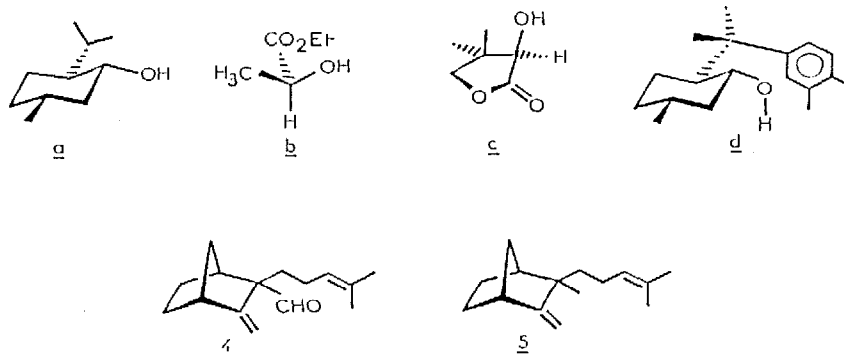
Le problème majeur dans ce type d'approche réside dans la détermination du rendement optique de la réaction clé. Nous proposons ici une méthode rapide et efficace qui permet, grâce à la R.M.N. du ^{13}C et sans modification chimique préalable, d'estimer la pureté diastéréoisomérique des adduits endo formés par cycloaddition (4 + 2) entre esters alléniques 1 et cyclopentadiène



L'adduit endo 2 est généralement majoritaire.

La détermination de l'excès diastéréoisomérique (ed) par R.M.N. du ^{13}C est basée sur la mesure des surfaces correspondant aux signaux de certains carbones des deux diastéréoisomères présents dans le spectre de 2. Il s'agit des carbones 3, 5, et 6, leurs déplacements chimiques étant repérables de façon non ambiguë. La méthode implique l'utilisation de paramètres d'enregistrement particuliers : durée de l'impulsion égale à 11 μs (impulsion à 90°), un intervalle entre deux impulsions de 90 s ce qui correspond à un temps supérieur à 10 fois le temps de relaxation spin-réseau (T_1) des atomes de carbone considérés.

Les esters 1 sont préparés à partir de diverses copules chirales possédant une fonction alcool : (-)menthol a, S(-) lactate d'éthyle b (7), R(-) pantolactone c (8), (-) (diméthyl-3,4 phényl)-8 menthol d (9).

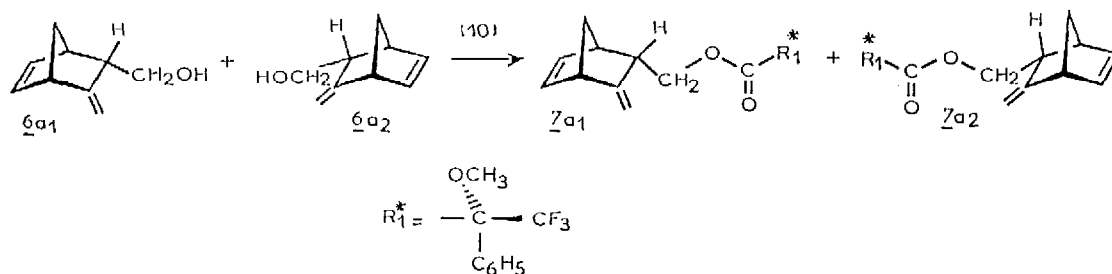


Un tableau rassemble les résultats relatifs aux esters 1a, 1c et 1d, et les valeurs des e.d. des adduits endo attendus 2a, 2c et 2d estimés par R.M.N. du ^{13}C . L'ester 1b s'est révélé trop peu réactif.

La validité de la méthode a été contrôlée de deux façons :

A - Un échantillon de 2a (ed estimé par R.M.N. du ^{13}C : 59 %) a été transformé en aldéhyde bicyclic 4 et en (-) β -santalène 5 (3b). Le pouvoir rotatoire mesuré pour 4 permet, par comparaison avec les données de la littérature (10) d'estimer sa pureté optique à 59 %. Celui de 5 isolé en fin de synthèse a été déterminé pour diverses longueurs d'onde, et la pureté optique calculée sur la base de l' $(\alpha)^D$ de 5 optiquement pur (6) se situe entre 57 % et 61 % suivant la longueur d'onde prise. La concordance paraît donc satisfaisante même si la méthode n'est pas exempte de critiques.

B - Un autre échantillon de 2a (ed estimé par R.M.N. du ^{13}C : 69 %) a été réduit par LiAlH_4 en alcool 6a, mélange des deux antipodes 6a1 et 6a2. La composition du mélange préalablement converti en esters de Mosher 7a1 et 7a2 (10) est alors déterminée en mesurant les surfaces des signaux du fluor attribuables à chacun des deux diastéréoisomères ($\delta = 89,33$; $\delta = 89,52$; référence interne : C_6F_6), les spectres étant enregistrés en présence de $\text{Pr}(\text{fod})_3$



| Ester | Acide de Lewis | Equivalent molaire | Température °C | Temps de réaction | Solvant | Adduit endo attendu* rdt. % | e.d. % |
|-------------------|--|--------------------|----------------|-------------------|---|-----------------------------|--------|
| endo <u>2</u> (S) | | | | | | | |
| <u>1a</u> | AlCl ₃ | 0,5 | -65 | 60 h | CH ₂ Cl ₂ | 55 | 70 |
| " | AlCl ₂ OEt | 1 | -65 | 90 h | hexane | 47 | 55 |
| " | BF ₃ , Et ₂ O | 1 | -67 | 40 h | CH ₂ Cl ₂ | 27 | 76 |
| " | TiCl ₂ (OiPr) ₂ 1M (CH ₂ Cl ₂) | 1,5 | -30 | 10 h | CH ₂ Cl ₂ | réaction incomplète | 68 |
| " | - id - | 1,3 | -65 | 7 j | CH ₂ Cl ₂ | 97 | 76 |
| " | - id - | 2,4 | -69 | 7 j | CH ₂ Cl ₂ /Hexane | >95 | 72 |
| " | TiCl ₂ (OiPr) ₂ 2M (CH ₂ Cl ₂) | 1,5 | -67 | 4 j | CH ₂ Cl ₂ | 40 | 76 |
| " | - id - | 1,8 | -70 | 5 j | CH ₂ Cl ₂ | 94 | 70 |
| " | TiCl ₂ (OiPr) ₂ 3M (CH ₂ Cl ₂) | 1,8 | -85 | 10 j | CH ₂ Cl ₂ | 83 | 74 |
| endo <u>2</u> (R) | | | | | | | |
| <u>1c</u> | TiCl ₄ , 1M (CH ₂ Cl ₂) | 0,9 | -32 | 90 h | CH ₂ Cl ₂ /hexane 7/1 | 45 | 48 |
| " | SnCl ₄ , 1M (CH ₂ Cl ₂) | 1 | -67 | 17 j | - id - | 40 | 46** |
| " | ZnCl ₂ | 2 | -67 | 17 j | CH ₂ Cl ₂ | 67 | 17 |
| " | TiCl ₂ (OiPr) ₂ 2M (CH ₂ Cl ₂) | 1,1 | -67 | 7 j | CH ₂ Cl ₂ /pentane 4/1 | >95 | 50 |
| endo <u>2</u> (S) | | | | | | | |
| <u>1d</u> | TiCl ₂ (OiPr) ₂ 2M (CH ₂ Cl ₂) | 1,5 | -67 | 7 j | CH ₂ Cl ₂ | >85 réaction incomplète | >98 |

* On admet que le diénophile réagit dans la configuration de PRELOG (1, page 877).

** C'est l'adduit (S) qui est, dans ce cas, majoritaire.

- Toutes les expériences sont faites en atmosphère d'argon.

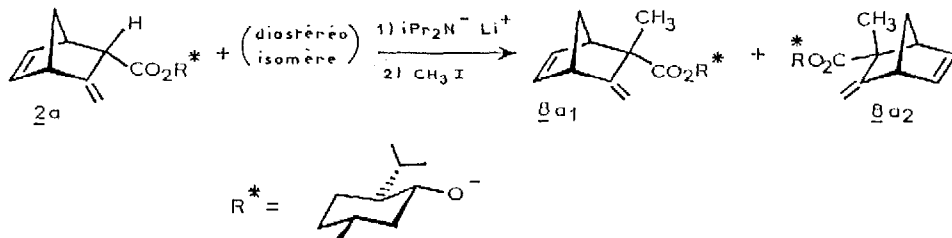
- On utilise 5 équivalents de cyclopentadiène, ajoutés en trois fois.

- Les rendements correspondent aux isomères endo purs, isolés par chromatographie sur colonne de silice.

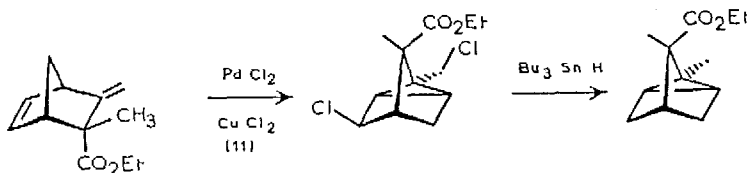
- Il apparaît que l'alcool d est un remarquable auxiliaire chiral et que TiCl₂(OiPr)₂ est l'acide de LEWIS qui convient le mieux.

On trouve un e.d. de 69 % en faveur de $\underline{7a}_1$. Il est donc clair que la détermination des e.d. par étude directe des adduits $\underline{2}$ en R.M.N. du ^{13}C est valable, et sa rapidité la rend particulièrement séduisante.

Elle est également applicable aux composés de type $\underline{8}$ issus de l'alkylation des adduits $\underline{2}$. $\underline{2a}$ (e.d. : 77-78 %) alkylé par CH_3I donne exclusivement le produit d'alkylation en exo.



On trouve un e.d. de 76-77 % en faveur de $\underline{\beta a}_1$. L'alkylation se fait donc avec conservation de l'e.d. Ce dernier résultat laisse bien augurer de l'utilisation possible des adduits $\underline{2d}$ comme point de départ pour la synthèse asymétrique des α - et β -santalolides (4, 3). En effet la séquence suivante :



se fait avec de bons rendements (> 80 %) ce qui nous a incités à développer, selon cette stratégie, une synthèse totale de l' α -santalène et de l' α -santalol, qui est actuellement en voie de réalisation..

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) W. OPPOLZER, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1984, 19, 876.
b) *idem*, 877.
- 2 - H. WURZIGER, *Kontakte*, 1984, (2), 3.
- 3 - a) KIA CHHANG HUONG, *Thèse, Marseille*, 1978.
b) M. BERTRAND, H. MONTI et KIA CHHANG HUONG, *Tetrahedron Let.*, 1979, 15.
- 4 - H. MONTI et D. RAFFIN, *C.R. Acad. Sci.*, 1984, 299, 539.
- 5 - C. CORRIOL, *Thèse de Spécialité, Marseille*, 1984.
- 6 - W. OPPOLZER et C. CHAPUIS, *Tetrahedron Let.*, 1983, 4665.
- 7 - Th. POLL, G. HELMCHEN et B. BAUER, *Tetrahedron Let.*, 1984, 2191.
- 8 - Th. POLL, A. SOBCZAK, H. HARTMANN et G. HELMCHEN, *Tetrahedron Let.*, 1985, 3095.
- 9 - Préparé à partir de la R(+) Pulégone. Pour $\underline{9}$ $\{ \alpha \}_{578}^{23} = -26^\circ (\text{C: } 1,08; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$.
- 10 - C. CHAPUIS, *Thèse n°2144, Genève*, 1984.
- 11 - A. HEUMANN, M. REGLIER, B. WAEGELL, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 866.

(Received in France 17 May 1989)