

ETUDE D'UN MODELE D'INDUCTION ASYMETRIQUE: LES OXAZOLIDINES α,β -INSATUREES ISSUES DE L'EPHEDRINE

P. MANGENEY,* A. ALEXAKIS et J. F. NORMANT

Laboratoire de Chimie des Organo-Eléments, Tour 44, 4, place Jussieu, 75230 Paris-Cédex 05, France

(Received in France 17 March 1983)

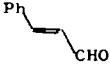
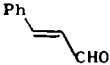


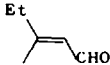
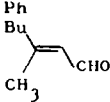

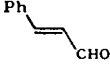



Résumé—Diverses oxazolidines issues de l'éphédrine ont été préparées. Il a été montré que leur formation n'est pas générale, que la réaction n'est pas toujours stéréosélective et qu'elle peut entraîner une isomérisation de la double liaison dans le cas des aldéhydes α,β -éthyléniques. Certaines de ces oxazolidines ont été utilisées dans la préparation stéréosélective d'aldéhydes β -alkylés.

Abstract—Various oxazolidines were prepared from ephedrine. It was shown that their formation is not general, the reaction is not always stereoselective and can lead to isomerization of the double bond of α,β -unsaturated aldehydes. Some of these oxazolidines were used in stereoselective preparation of β -alkyl aldehydes.

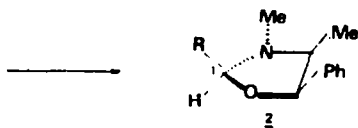
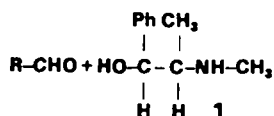
L'éphédrine réagit avec les aldéhydes pour former une oxazolidine unique ou très fortement majoritaire.¹ Il a été montré, par étude des spectres de RMN du ¹H et du ¹³C, que dans le cas de l'éphédrine

(-)**1**, l'oxazolidine **2** obtenue est de configuration C₁-S.^{2,3} Ce résultat a été confirmé par l'étude du spectre de diffraction des rayons X de l'oxazolidine formée par action de l'éphédrine(-) sur le cinna-

Tableau 1.

| Essai | aldéhyde | Ephédrine (+) ou (-) et dérivé | C ₁ R % | C ₁ S % | Isomérisation (E/Z) |
|-------|---|---|--------------------|--------------------|------------------------|
| 1 |  | (-) | 7 | 93 | - |
| 2 |  | (+) | 93 | 7 | - |
| 3 |  | (-) | 7 | 93 | - |
| 4 |  | (+) | 93 | 7 | - |
| 5 |  6a | (-) | 6 | 94 | - |
| 6 |  8 | (-) | . | 95 | 4/1 |
| 7 | Ph-  -CHO | (-) | 42 | 58 | |
| 8 |  | Ph-CH ₂ -NH-  -Ph (+) | 75 | 25 | - |
| 9 |  | (-) | pas de réaction | | |
| 10 |  | (-) | pas de réaction | | |

maldéhyde:⁴



L'accès aisé à ces molécules chirales a été mis à profit dans la synthèse asymétrique de formylcyclopropanes chiraux.⁵

Ces résultats nous ont conduits à envisager une synthèse asymétrique d'aldéhydes β alkylés par addition d'organocuprates sur des oxazolidines α,β -insaturées issues de l'éphédrine.⁶ Ce sujet a été entrepris également par une autre équipe.⁷

Au cours de ce travail, nous avons pu préciser certains aspects de la chimie des oxazolidines issues de l'éphédrine.

La formation des oxazolidines n'est pas une réaction générale

Les oxazolidines (Tableau 1) ont été préparées à température ambiante, dans le chlorure de méthylène

avec du tamis moléculaire 4 Å. La réaction est rapide (15 mn) et quantitative.

La proportion des divers isomères a été étudiée par RMN du ¹H (90 MHz ou 400 MHz) et du ¹³C (25.4 MHz). La numérotation utilisée est indiquée sur le Schéma 1:

Deux aldéhydes α,β -éthyléniques α -substitués n'ont pas conduit à la formation d'oxazolidines, quelles que soient les conditions utilisées (essais 9 et 10, Tableau 1).

Il semble donc que la présence d'un substituant en α d'un aldéhyde α,β -éthylénique est une limitation de la réaction.

La formation des oxazolidines n'est pas toujours stéréosélective

Il a été montré que le contrôle stéréochimique de la formation de ces oxazolidines est assuré par la disposition relative des deux groupes méthyle en 4 et 5 (N-CH₃ et C₅-CH₃).² La formation du cycle se fait de telle manière que la gêne stérique entre ces deux groupes soit la plus faible possible. Cela impose à ces deux groupements une configuration relative *trans*. Le groupe R issu de l'aldéhyde (voir formule 2) se plaçant lui aussi en *trans* par rapport au N-CH₃ est donc en *cis* par rapport à tous les autres groupements du cycle oxazolidinique.² Au cours de notre étude (Tableau 1), la stéréosélectivité observée a été génér-

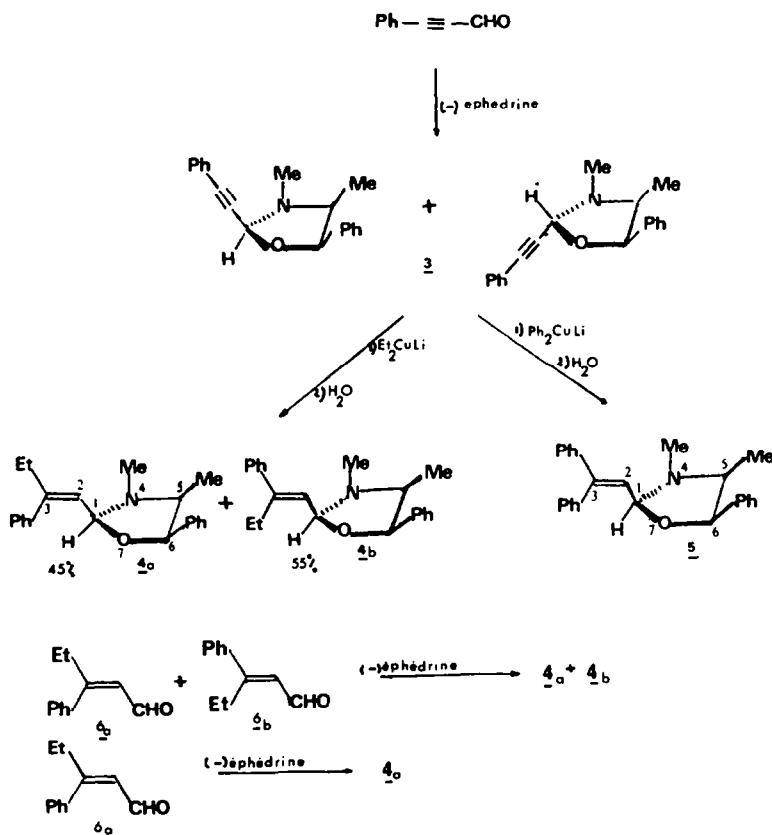


Schéma 1.

alement bonne (> 93%), sauf pour les deux cas suivants: le phénylpropynal (essai 7, Tableau 1) pour lequel la sélectivité est très faible; et la benzyl noréphédrine (essai 8, Tableau 1) pour laquelle la stéréosélectivité de formation de l'oxazolidine avec le cinnamaldéhyde n'est que de 50%.

La formation des oxazolidines α,β -éthyléniques peut entraîner une isomérisation de la double liaison:

Les acétals α,β -acétyléniques additionnent régiosélectivement les homocuprates lithiens.⁸ Par analogie avec ces résultats, nous avons fait réagir sur le mélange des deux oxazolidines acétyléniques **3** (Schéma 1) soit le diéthylcuprate de lithium, soit le diphenylcuprate de lithium. Dans le premier cas, nous avons obtenu un mélange de deux oxazolidines **4a** et **4b** isomères au niveau de la double liaison. Dans le deuxième cas, nous avons obtenu (à 7% près) une seule oxazolidine **5** (Schéma 1).

L'isomérisie des produits **4a** et **4b** au niveau de la double liaison et non au niveau du carbone 1 du cycle a été confirmée par le fait que l'éphédrine(-) conduit avec le mélange d'aldéhydes isomères **6a** + **6b** à un mélange d'oxazolidines identiques en RMN du ¹³C et du ¹H au mélange **4a** et **4b** (Schéma 1). Par contre, l'aldéhyde **6a** (essai 5) conduit à une seule oxazolidine **4a** (Schéma 1).

Ce résultat peut s'expliquer en envisageant une S_N2' (ou une addition-élimination) de type anti de R₂CuLi sur le mélange des oxazolidines acétyléniques⁹ suivie, après hydrolyse, d'une anti addition intramoléculaire sur l'allène intermédiaire. La stéréochimie du carbone 1 de l'oxazolidine acétylénique de départ déterminerait donc la stéréochimie

de la double liaison des oxazolidines éthyléniques ainsi obtenues (Schéma 2).

Nous avons enfin fait réagir l'éphédrine(-) sur le méthyl-3-heptenal-2 E **8** (essai 6, Tableau 1). Nous avons obtenu un mélange de 2 oxazolidines **9** isomères au niveau de la double liaison. Cette isomérisie a été confirmée en faisant réagir l'éphédrine(-) sur un mélange E, Z de l'aldéhyde **8**. On obtient dans ce cas un mélange d'oxazolidines identique en RMN du ¹H et du ¹³C au mélange **9** (Schéma 3).

L'utilisation en synthèse asymétrique des oxazolidines α,β -insaturées issues de l'éphédrine présente donc certaines limitations. Les aldéhydes α,β -éthyléniques α -substitués ne réagissent pas avec l'éphédrine. La stéréosélectivité de la formation de l'oxazolidine n'est pas toujours vérifiée; en particulier avec les aldéhydes α,β -acétyléniques ainsi qu'avec les dérivés de l'éphédrine dont le groupement N-CH₃ a été transformé. Au cours de la formation de l'oxazolidine, certains aldéhydes aliphatiques α,β -éthyléniques peuvent subir une isomérisation de la double liaison.

Les oxazolidines α,β -éthyléniques additionnent stéréosélectivement les organocuprates

Certaines des oxazolidines préparées au cours de ce travail ont été utilisées pour la synthèse asymétrique d'aldéhydes β -dialkylés⁶ (Schéma 4). Nous les avons fait réagir avec des cuprates lithiens ou magnésiens dans les conditions résumées par le Tableau 2. Le produit brut obtenu après hydrolyse a été hydrolysé sur silice acide en aldéhyde **10**.¹⁰

Nous avons ainsi préparé le R(+)-citronellal **11**

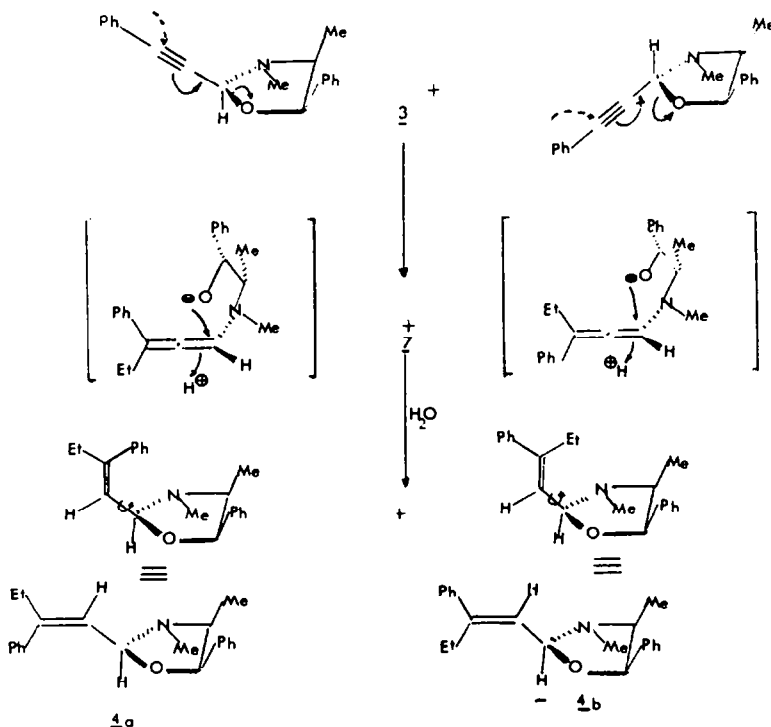


Schéma 2.

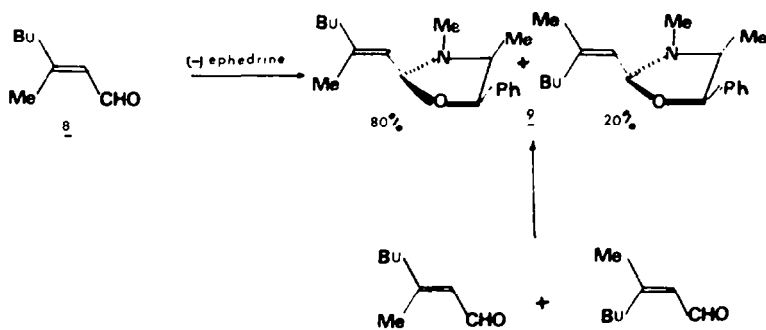


Schéma 3.

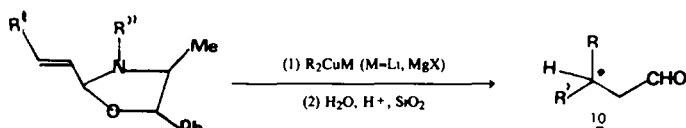


Schéma 4.

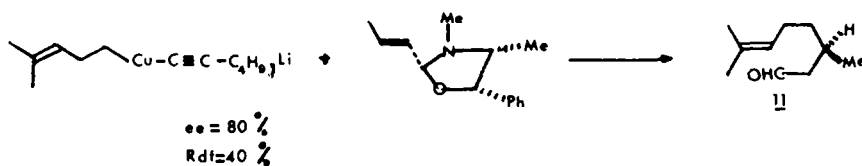
Tableau 2.

| Essai | R | R' | R'' | éphé- drine | M | Solvant | t °C | Rdt % | $[\alpha]^{25}$ | ee% | configu- ration (11) |
|----------------|----|----|---------------------|----------------|------|---------|-----------|-------|-----------------|-----|----------------------------|
| 1 | Me | Ph | CH ₃ | (+) | Li | éther | -70 → amb | 75 | -20 | 51 | R |
| 2 | Me | Ph | CH ₃ | (+) | MgCl | THF | " | 80 | -9 | 25 | R |
| 3 | Me | Ph | CH ₃ | (-) | Li | éther | " | 75 | +16 | 40 | S |
| 4 | Ph | Me | CH ₃ | (-) | Li | " | " | 45 | -16 | 40 | R |
| 5 ^a | Me | Ph | CH ₂ -Ph | (+) | Li | " | " | 90 | +13 | 32 | S |
| 6 ^b | Me | Ph | CH ₃ | (-) | Li | " | 0 | 75 | -3,5 | 9 | R |

a : La benzyl noréphédrine a été préparée à partir de la noréphédrine(+) (12). Le mélange d'oxazolidines (essai 8, tableau 1) a été utilisé tel quel.

b : Addition de lithien en présence de 5% de CuBr, Me₂S.

selon le schéma suivant:



La stéréosélectivité observée au cours de cette réaction est plus importante pour les cuprates lithiens dans l'éther que pour les cuprates magnésiens dans le THF (essais 1 et 2, Tableau 2). La permutation des groupes R et R' sur les réactifs (essais 3 et 4, Tableau 2) ou de l'éphédrine-(+) ou (-) entraîne l'inversion de configuration du carbone C₃ de l'aldéhyde 10. Par analogie avec les résultats observés avec les oxazolidines acétyléniques 3, il semble raisonnable d'envisager une attaque S_N2' du cuprate. Lorsque cela est possible, l'attaque se fait sélectivement en anti de l'oxygène. Lorsqu'il y a empêchement stérique (essai 5, Tableau 2), l'attaque se fait sélectivement du côté le moins encombré. Enfin, l'utilisation de lithien

dans l'éther en présence d'une quantité catalytique (5%) de CuBr, Me₂S entraîne une inversion de la sélectivité (essai 6, Tableau 2).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres infra-rouge (IR, cm⁻¹, film) ont été enregistrés sur un appareil de type Perkin-Elmer 457. Les spectres de RMN du ¹H (CDCl₃, Me₄Si, δ = 0) ont été enregistrés soit sur un appareil de type Jeol 100 (100 MHz), soit sur un appareil 400 MHz.¹³ Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage, J, en hertz; s, d, t, dd et m indiquent un singulet, doublet, triplet, doublet de doublet et multiplet. Les spectres de RMN du ¹³C

ont été enregistrés sur un appareil de type Jeol FX 900 (CDCl₃, Me₄Si, δ = 0, les déplacements chimiques sont donnés en ppm).

Les aldéhydes (essais 5 et 6, Tableau 1) ont été préparés selon Ref. 8. Le phénylpropynal (essai 7, Tableau 1) a été préparé selon Ref. 14.

Les mélanges d'aldéhydes Z et E ont été obtenus en agitant 12 h les aldéhydes purs en présence d'iode.

La benzyl noréphédrine (essai 8, Tableau 1) a été préparée selon Ref. 12.

Préparation des oxazolidines

L'aldéhyde (10 mM) et l'éphédrine (10 mM) sont mis en solution dans du CH₂Cl₂ (10 ml) avec tamis moléculaire (4 Å). Le milieu réactionnel est agité 15 mn à température ambiante, puis filtré, évaporé et séché sous vide. Seules les oxazolidines issues de cinnamaldéhyde (essais 1 et 2, Tableau 1) cristallisent (Pf = 95°). Les autres se présentent sous forme de laque. Les spectres ont été enregistrés sur les produits bruts. Les réactions sont quantitatives et univoques. (La notation C'-H ou C' est utilisée pour désigner l'isomère minoritaire).

Cinnamaldéhyde + éphédrine (-): essai 1. IR: 2900, 1660, 1600, 1580. RMN ¹H (400 MHz): 7.3 (m, 10H, H aromatiques), 6.8 (d, J = 17, 1H, C₃-H), 6.37 (dd, J₁ = 17, J₂ = 7, 1H, C₂-H), 5.4 (d, 0.07H, C₆-H), 5.1 (d, J = 8, 0.97H, C₆-H), 5.02 (d, 0.07H, C₁-H), 4.3 (d, J = 7, 0.93H, C₁-H), 2.87 (m, 1H, C₅-H), 2.38 (s, 0.21H, N'-CH₃), 2.25 (s, 2.8H, N-CH₃), 0.72 (d, J = 7, 2.8H, C₅-CH₃), 0.7 (d, 0.21H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 139.8 (C₃), 121.3 et 121.1 (C quaternaires aromatiques), 135.6 à 125.8 (C aromatiques et éthyléniques), 104.4 (C₁), 82.3 (C₆), 64.3 (C₂), 43.4 (N-CH₃), 14.5 (C₅-CH₃).

Cinnamaldéhyde + éphédrine (+): essai 2. IR: 2900, 1660, 1600, 1580. RMN ¹H (400 MHz): 7.3 (m, 10H, H aromatiques), 6.78 (d, J = 17, 1H, C₃-H), 6.35 (dd, J₁ = 17, J₂ = 7, 1H, C₂-H), 5.38 (d, 0.07H, C₆-H), 5.1 (d, J = 8, 0.93H, C₆-H), 5.02 (d, 0.07H, C₁-H), 4.3 (d, J = 7, 0.93H, C₁-H), 2.87 (m, 1H, C₅-H), 2.4 (s, 0.21H, N'-CH₃), 2.25 (s, 2.9H, N-CH₃), 0.72 (d, J = 7, 2.8H, C₅-CH₃), 0.67 (d, 0.21H, C₅-CH₃).

Crotonaldéhyde + éphédrine (-): essai 3. IR: 2900, 1720, 1675. RMN ¹H (400 MHz): 7.33 (m, 5H, H aromatiques), 5.97 (dq, J₁ = 16, J₂ = 7, 1H, C₃-H), 5.7 (qq, J₁ = 16, J₂ = 8, J₃ = 1.6, 1H, C₂-H), 5.32 (d, 0.07H, C₆-H), 5.02 (d, J = 8, 0.93H, C₆-H), 4.78 (d, 0.07H, C₁-H), 4.09 (d, J = 8, 0.93H, C₁-H), 2.8 (m, 1H, C₅-H), 2.23 (s, 0.21H, N'-CH₃), 2.19 (s, 2.8H, N-CH₃), 1.8 (dd, J₁ = 7, J₂ = 1.6, 3H, CH₃-C₃), 0.7 (d, J = 7, 2.8H, C₅-CH₃), 0.6 (d, 0.21H, C₅-CH₃).

Crotonaldéhyde + éphédrine (+): essai 4. IR: 2900, 1720 (traces d'aldéhyde non détectées en RMN), 1675. RMN ¹H (100 MHz): 7.3 (m, 5H, H, aromatiques), 5.9 (m, 2H, C₁-H et C₂-H), 5.1 (d, J = 8, C₆-H), 4.1 (d, J = 8, C₁-H), 2.8 (m, 1H, C₅-H), 2.25 (s, 3H, N-CH₃), 1.8 (d, J = 7, 3H, C₃-CH₃), 0.6 (d, J = 7, 3H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 146.1 et 132.9 (C₃ et C₂), 129.8 à 127.5 (aromatiques), 98.6 (C₁), 82.2 + petit 82.0 (C₆ + C₆'), petit 63.8 + 63.6 (C₅ + C₅'), 35.6 (N-CH₃), 17.7 (C₃-CH₃), 14.6 (C₅-CH₃).

Phényl-3-pentenal-2 + éphédrine (-): essai 5. IR: 2900, 1660, 1600, 1580. RMN ¹H (400 MHz): 7.38 (m, 10H, H aromatiques), 5.68 (d, J = 9, 1H, C₂-H), 5.58 (d, 0.06H, C₆-H), 5.33 (d, 0.06H, C₆-H), 4.87 (d, J = 8, 0.94H, C₆-H), 4.83 (d, 0.06H, C₁-H), 4.12 (d, J = 9, 0.94H, C₁-H), 2.63 (m, 1H, C₅-H), 2.28 (s, 0.18H, N'-CH₃), 2.08 (s, 2.8H, N-CH₃), 1.07 (t, J = 7, 3H, CH₃-CH₂), 0.65 (d, J = 7, 2.8H, C₅-CH₃), 0.5 (d, 0.18H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 151.6 (C₃), 140.2 et 140.1 (C quaternaires aromatiques), 128.2 (C aromatiques), 123.7 (C₂), 94.1 (C₁), 82.3 (C₆), 63.5 (C₅), 35.6 (N-CH₃), 32.4 (CH₂-CH₃), 14.6 (C₅-CH₃), 12.4 (CH₂-CH₃).

Méthyl-3-heptenal-2 + éphédrine (-): essai 6. IR: 2870, 1675, 1635, 1605. RMN ¹H (400 MHz): 7.33 (m, 5H, H aromatiques), 5.42 (dd, avec épaulement, J₁ = 8, J₂ = 3, 1H, C₂-H E + C₂-H Z), 5.03 (2d, J = 8, 1H, C₆-H E et C₆-H Z), 4.52 (2d, J = 8, C₁-H E + C₁-H Z), 2.78 (m, 1H, C₅-H), 2.20

(2s, 3H, N-CH₃ E + N-CH₃ Z), 2.1 (m, 2H, -CH₂-), 1.87 (d, J = 3, 0.75H, C₃-CH₃ Z), 1.78 (d, J = 3, 2.25H), 1.4 (m, 4H, CH₃-CH₂-CH₂), 0.91 (t dédoublé, J = 7, 3H, CH₃-CH₂), 0.68 (d, J = 7, 3H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 144.9 et 144.5 (0.3 C₃ Z et 0.7 C₃ E), 140.2 (quaternaire aromatique), 127.7 (C, aromatiques), 123.5 et 122.7 (0.3 C₂ Z + 0.7 C₂ E), 93.2 et 92.9 (0.3 C₁ Z et 0.7 C₁ E), 82.3 (C₆), 63.7 (C₅), 39.6, 35.5, 32.0, 30.6, 29.8, 23.7, 22.7, 22.4, 16.7, 14.6, 14 (N-CH₃, CH₃-CH₂-CH₂-CH₃, 2 CH₂, 2 CH₃ Z et E).

Phényl propynal + éphédrine: essai 7. IR: 2980, 2800, 2230, 1600. RMN ¹H (400 MHz): 7.28 (m, 10H, H aromatiques), 5.68 (s, 0.42H, C₁-H), 5.27 (d, J = 8, 0.42H, C₆-H), 5.09 (d, J = 7, 0.58H, C₆-H), 4.27 (s, 0.58H, C₁-H), 3.25 (m, 0.42H, C₅-H), 2.83 (m, 0.58H, C₅-H), 2.44 (s, 1.26H, N'-CH₃), 2.42 (s, 1.74H, N-CH₃), 0.72 (d, J = 7, 1.26H, C₅-CH₃), 0.67 (d, J = 7, 1.74H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 139.3, 131.9, 128.6, à 127.2, 122.2, 122.1 (C aromatiques), 87.7 et 85.4 (C₁ et C₁'), 87.5 et 85.9 + 85.5 et 84.1 (C acétyléniques), 83.7 et 82.6 (C₆ et C₆'), 63.0 et 59.7 (C₅ et C₅'), 35.8 et 34.1 (N-CH₃ et N'-CH₃), 14.2 et 13.9 (C₅-CH₃ et C₅-CH₃).

Cinnamaldéhyde + benzyl noréphédrine: essai 8. IR: 2900, 1660, 1600, 1580. RMN ¹H (400 MHz): 7.3 (m, 15H, H aromatiques), 6.7 (m, 1H, C₃-H + C₃-H), 6.27 (m, 1H, C₂-H + C₂-H), 5.38 (d, J = 6, 0.25H, C₆-H), 5.13 (d, J = 7, 0.25H, C₁-H), 5.04 (d, J = 7, 0.75H, C₆-H), 4.69 (d, J = 7, 0.75H, C₁-H), 3.85 et 3.72 (système A-B, 2H, Ph-CH₂-N), 3.19 (m, 1H, C₅-H), 0.63 (d, J = 7, 0.75H, C₅-H), 0.58 (d, J = 7, 2.25H, C₅-H). RMN ¹³C: 152.3 à 126.1 (C aromatiques et éthyléniques), 96.8 et 93.4 (C₁ et C₁'), 81.9 et 81.4 (C₆ et C₆'), 61.6 et 57.7 (C₅ et C₅'), 54.8 et 51.3 (N-CH₂-Ph et N'-CH₂-Ph), 16.4 et 9.7 (C₃-CH₃ et C₅-CH₃).

Addition du Ph₂CuLi sur le mélange d'oxazolidines acétyléniques 3

A une suspension de CuBr, (CH₃)₂S (4.1 g, 20 mM) dans 50 ml d'éther sec sous N₂ on ajoute, goutte à goutte, à -40°, le phényl lithium (40 mM). Lorsque le cuprate est formé, on refroidit à -70° et on verse le mélange d'oxazolidines acétyléniques 3 (2.65 g, 10 mM) en solution dans 30 ml d'éther sec. On laisse ensuite la température remonter jusqu'à -40° (1 h 30 min). Le milieu réactionnel est alors hydrolysé par de l'eau saturée de NH₄Cl + NH₄OH. Après extraction, lavage par H₂O saturée de NaCl et évaporation sous pression réduite, on obtient 3.2 g d'un mélange contenant l'oxazolidine 5 et du diphenyle. Le spectre de RMN du ¹H a été enregistré sur le produit brut. RMN ¹H (400 MHz): 7.33 (m, H aromatiques), 6.27 (d, J = 8, 1H, C₂-H), 5.02 (d, J = 7, 1H, C₆-H), 4.25 (d, J = 8, 1H, C₁-H), 2.69 (m, 1H, C₅-H), 2.16 (s, 3H, N-CH₃), 0.67 (d, J = 7, C₅-CH₃).

Addition de Et₂CuLi sur le mélange d'oxazolidines acétyléniques 3

A une suspension de CuI (1.9 g, 10 mM) dans 50 ml d'éther sec sous N₂, on ajoute, à -70°, l'éthyl lithium (20 mM). On laisse la température remonter à -30°. Lorsque le cuprate est formé, on refroidit à -70° et on verse le mélange d'oxazolidines acétyléniques 3 (2.65 g, 10 mM) dans 30 ml d'éther sec. On laisse remonter la température à -40° et on hydrolyse par de l'eau saturée de NH₄Cl + NH₄OH. Après traitements habituels, on obtient 2.6 g du mélange d'oxazolidines éthyléniques 4a + 4b. RMN ¹H (100 MHz): 7.3 (m, 10H, H aromatiques), 5.80 (d, J = 8, 0.55H, C₃-H E), 5.68 (dt, J₁ = 9, 0.45H, C₃-H₂ Z), 5.05 (d, J = 8, 0.55H, C₆-H E), 4.9 (d, J = 8, 0.45H, C₆-H Z), 4.64 (d, J = 9, 0.55H, C₁-H E), 4.12 (d, J = 9, 0.45H, C₁-H E), 2.6 (m, 3H, C₅-H Z et C₅-H E + CH₂-CH₃), 2.28 (s, 1.65H, N-CH₃ E), 2.08 (s, 1.35H, N-CH₃ Z), 1.07 (t dédoublé, J = 7, 3H, CH₃-CH₂), 0.65 (2d, 3H, C₅-CH₃). RMN ¹³C: 151.6 (C₃ Z), 149.6 (C₃ E), 141.7 et 140.2 (C quaternaires aromatiques), 128.2 à 123.7 (C aromatiques et éthyléniques) 94.1 (C₁ Z), 93.7 (C₁ E), 82.5 et 82.3 (C₆ E et C₆ Z), 63.7 et 63.5 (C₅ E et C₅ Z), 35.7 et 35.6 (N-CH₃ E

et N-CH₃ Z), 32.4 et 23.6 (CH₂-CH₃ Z et CH₂-CH₃ E), 14.6 (C₅-CH₃), 14.1 et 12.4 (CH₂-CH₃ Z et CH₂-CH₃ E).

Phényl-3 penten-2-al (Z + E) + éphédrine (-)

Mélange identique en RMN du ¹H (100 MHz) et en RMN du ¹³C au mélange obtenu précédemment (les proportions des isomères **4a** et **4b** sont identiques).

Méthyl-3 hepten-2-al (Z + E) + éphédrine (-)

Mélange identique en RMN du ¹H (400 MHz) et en RMN du ¹³C au mélange **9** obtenu pour l'essai 6. (Les proportions des isomères sont identiques).

Préparation du phényl-3 pentanal

Essais 1, 3, 4, 5—Tableau 2. Le lithien dans l'éther (CH₃Li ou PhLi, 2.1 eq) est versé à -70°, sous N₂, sur une suspension de CuI (1.05 eq) dans l'éther anhydre. On laisse remonter la température jusqu'à formation du cuprate. On refroidit ensuite à -70° et on ajoute l'oxazolidine (1 eq) en solution dans l'éther. On laisse ensuite remonter lentement (12 h) la température jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par de l'eau saturée de NH₄Cl + NH₄OH. La phase organique est lavée par de l'eau saturée de NaCl jusqu'à pH neutre. Après évaporation du solvant, le brut est dissous dans le minimum de CH₂Cl₂ et versé sur une suspension de silice dans du CH₂Cl₂ aqueux et acide (pour 1 g d'oxazolidine, 50 g de silice + 70 ml de CH₂Cl₂ + 500 mg d'acide oxalique dans 5 ml H₂O). La suspension est agitée pendant 6 h puis filtrée. Le filtrat est évaporé sous vide, repris par du pentane et lavé par une solution d'acide oxalique à 10%. Après traitement habituel, l'aldéhyde ainsi obtenu est distillé sous pression réduite (130°/12 mm). IR: 3200, 2970, 2820, 1730, 1680, 1605, 1500, 1450. RMN ¹H (100 MHz): 9.7 (s mal résolu, 1H, CHO), 7.4 (m, 5H, H aromatiques), 3.3 (q, J = 7, 1H, CH₂-CH), 2.7 (m, 2H, CH₂-CHO), 1.4 (d, J = 7, 3H, CH₃-CH).

Essai 6—Tableau 2. L'oxazolidine étudiée a été préparée à partir du cinnamaldéhyde. On ajoute à une solution d'oxazolidine (5 g, 18 mM) dans 50 ml d'éther anhydre le complexe CuBr, (CH₃)₂S (185 mg, 0.9 mM), puis on la refroidit à 0° (sous N₂). On ajoute alors, goutte à goutte, une solution de CH₃Li dans l'éther (27 mM). En fin d'addition, le milieu réactionnel est traité comme précédemment. On isole, après distillation, 2 g d'aldéhyde (Rdt = 75%).

Préparation du citronellal

A une solution d'hexyne (21 mmol) dans de l'éther anhydre (50 ml) à -20° et sous azote, on ajoute une solution de BuLi dans l'éther (21 mM). On laisse le milieu réactionnel

revenir à température ambiante. On refroidit à -70° et on ajoute le CuI (4 g, 21 mM) puis une solution de méthyl-4 pentenyl-3 lithium dans l'éther (21 mM). Le milieu réactionnel devient noir. On laisse remonter la température à -20° puis on refroidit à -70° et on ajoute l'oxazolidine (issue du crotonaldéhyde et de l'éphédrine-(+)) (3 g, 14 mM) dans 20 ml d'éther anhydre. On laisse revenir à température ambiante puis on traite comme précédemment. Le produit brut ainsi obtenu est constitué de citronellal et d'une impureté issue du lithien. Cette impureté est éliminée par filtration sur une colonne de silice neutre. Un passage à l'hexane enlève l'impureté, le citronellal est récupéré par un passage au chlorure de méthylène. Après distillation (92°/14 mm) on obtient le citronellal pur (0.8 g, Rdt = 40%). [α]_D²⁵ = +10.5° (éther, c = 0.2) ee = 80%. (Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans l'éther au moyen de polarimètre électronique Perkin Elmer type Elmer 141 AC pour la raie D du sodium).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹L. Neekakantan, *J. Org. Chem.* **36**, 2256 (1971).
- ²R. J. Deneale, Ph.D., Ohio State University (1973), *Diss. Abst. Int. B* **34**, 2119 B.
- ³A. H. Beckett and G. R. Jones, *Tetrahedron* **33**, 3313 (1977); M. Baudet et M. Gelbcke, *Analyt. Letters* **12**(B4), 325 (1979); M. Baudet et M. Gelbcke, *Ibid.* **12**(B6), 641 (1979).
- ⁴R. Gree, résultats non publiés.
- ⁵H. Abdallah, R. Gree et R. Carrie, *Tetrahedron Letters* **23**, 503 (1982).
- ⁶P. Mangeney, A. Alexakis et J. F. Normant, *Ibid.* **24**, 373 (1983).
- ⁷M. Huche, J. Aubouet, G. Pourcelot et J. Berlan, *Ibid.* **24**, 585 (1983).
- ⁸A. Alexakis, A. Commerçon, J. Villieras et J. F. Normant, *Ibid.* 2313 (1976).
- ⁹L. I. Olsson et A. Claesson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **33**, 679 (1979) et références citées.
- ¹⁰F. Huet, A. Le Chevallier, M. Pellet et J. M. Conia, *Synthesis* 63 (1978).
- ¹¹D'après la mesure de la rotation spécifique de **10** selon S. I. Hasmito, S. I. Yamada et K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 771 (1979).
- ¹²Action du benzaldéhyde sur la noréphédrine puis réduction au NaBH₄.
- ¹³S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret and C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).
- ¹⁴G. A. Olah et M. Arvanaghi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 878 (1981).