

METHODE SIMPLE DE SYNTHÈSE D'AGENTS DE TRANSFERT CHIRAUX

PAR ACTION D'UN AGENT ALKYLANT A SQUELETTE BINAPHTYLE-1,1'

J.P. MAZALEYRAT

Groupe de Recherche n° 12, C.N.R.S., 2, rue H. Dunant 94320 THIAIS, France.

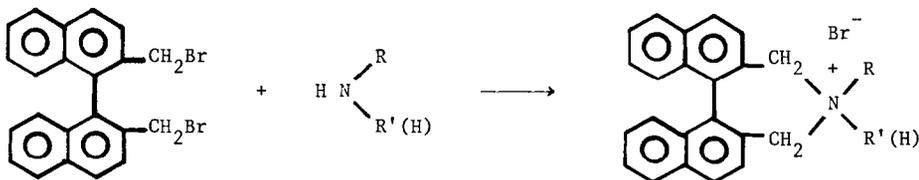
Abstract : A general way for introducing axial chirality in phase transfer catalysts, by quaternarization with 2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthyl, is described and applied to 1(-) ephedrine. One of the resulting catalysts gives 37 % ee in epoxydation of chalcone.

L'intérêt de disposer de catalyseurs de transfert de phase chiraux efficaces a été souligné depuis longtemps (1). Ainsi, il a été montré que la catalyse par transfert de phase permettait de réaliser des inductions asymétriques parfois importantes dans l'époxydation des cétones α - β -éthyléniques (1) (2) (3) réaction pour laquelle les autres méthodes ne conduisent qu'à des excès énantiomériques faibles (2a).

Il est apparu également que pour une induction asymétrique élevée, non seulement chaque réaction mais pratiquement chaque réactif nécessite un catalyseur approprié (3a). Pour le choix de ces catalyseurs, dont on a souligné que d'une manière générale, leur taille et leur rigidité doivent être importantes (4), on s'est adressé le plus souvent à des sels d'ammonium quaternaire d'aminoalcools d'origine naturelle tels que l'éphedrine ou la quinine (1).

C'est dans cette optique que nous proposons la quaternarisation simple représentée dans le schéma 1, qui permet d'introduire de façon univoque (5) un squelette binaphtylique rigide et chiral sur n'importe quelle amine primaire ou secondaire (6), et rend ainsi accessibles des ammoniums quaternaires utilisables comme catalyseurs de transfert de phase. Le bis(bromométhyl)-2,2'-binaphtyl-1,1' employé comme agent alkylant est facilement accessible aussi bien sous forme chirale que racémique (6) (7).

Schéma 1 :



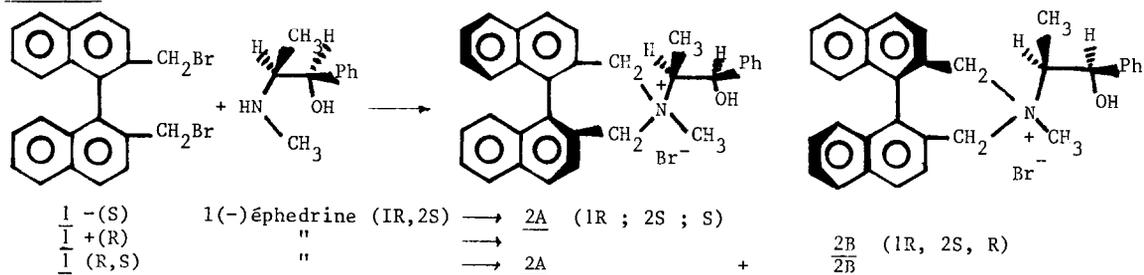
1

Par cette quaternarisation, il est possible aussi de modifier les propriétés catalytiques des ammoniums quaternaires résultant d'aminoalcools chiraux d'origine naturelle, pour lesquels l'introduction du squelette binaphtylique peut avoir pour conséquences :

- d'apporter directement à l'aminoalcool choisi une partie lipophile nécessaire à l'activité en transfert de phase du sel obtenu.
- d'introduire du même coup une nouvelle barrière chirale autour de l'atome d'azote de l'ammonium, ce qui est susceptible d'améliorer l'efficacité du catalyseur, grâce à un phénomène de double induction.
- d'accroître le volume moléculaire et de réduire ainsi le nombre de conformations stables ce qui peut jouer également en faveur d'une amélioration de l'induction asymétrique.

Dans le présent travail, nous rendons compte d'une telle modification appliquée à l'éphédrine, ce qui rend accessibles deux catalyseurs diastéréoisomères 2A et 2B (Schéma 2).

Schéma 2



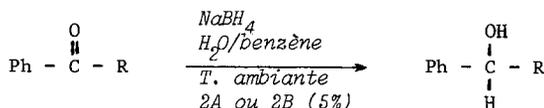
Le traitement du bis(bromométhyle)-2,2'-binaphtyl-1,1' 1 (S) optiquement pur⁽⁶⁾ par un excès de 1(-)éphédrine (1R ; 2S) au reflux du benzène, conduit au sel 2A (1R ; 2S ; S) R^t 86 % ; F = 253-254° C (EtOH) ; $[\alpha]_{546}^{22} = + 343^\circ$ (C = 0,6 ; pyridine) . De la même manière, l'action de la 1(-)éphédrine sur le dibromure + (R) 1 optiquement pur⁽⁶⁾ conduit au sel 2B (1R ; 2S ; R) R^t 88 % ; F = 210-213° C (acétone) ; $[\alpha]_{546}^{22} = - 206^\circ$ (C = 0,6 ; pyridine) .

Plus intéressante du point de vue pratique est la réaction faisant intervenir le dibromure racémique (R,S) 1, où la séparation des deux sels diastéréoisomères 2A et 2B obtenus constitue un dédoublement du squelette binaphtylique : ainsi à partir de 4,4 g (10 mmoles) de dibromure (R,S) 1 et de 4,1 g (25 mmoles) de 1(-) éphédrine, au reflux du benzène (100 cm³) pendant 48 h, on obtient un précipité blanc, lequel est filtré du mélange réactionnel, après addition de 100 cm³ d'éther. Par cristallisation de ce précipité dans l'éthanol à 95 %, on obtient 1,92 g (73 %) de cristaux du sel 2A. Après évaporation du filtrat et cristallisation dans l'acétone, on obtient 2,04 g (78 %) de cristaux du sel 2B. Cette séparation par cristallisation est rendue très aisée par l'excellente cristallinité des deux sels ainsi que par la solubilité beaucoup plus faible du sel 2A.

Afin de tester l'activité de ces composés, nous les avons utilisés comme catalyseurs de transfert de phase dans la réduction de cétones par le borohydrure de sodium (réaction 1) ainsi que dans l'époxydation de la chalcone (réaction 2). La réaction 1 a été très souvent utilisée comme test de l'activité catalytique de sels d'ammonium quaternaire notamment ceux dérivés

de l'éphédrine (9). Quant à la réaction 2, elle constitue aussi un exemple très étudié d'époxidation asymétrique des α -énones en transfert de phase (2)(3).

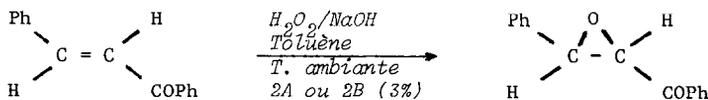
Réaction 1



R	<u>2A</u> t(heures) (a)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ (b)	ee % (b)	<u>2B</u> t(heures) (a)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ (b)	ee % (b)
Me	22	- 0,4°	1,0(S)	2	+ 1,0°	2,3(R)
Et	168 ^(c)	- 1,1°	2,5(S)	4	+ 1,4°	3,0(R)
iPr	168 ^(c)	- 0,9°	1,9(S)	4	+ 1,9°	4,0(R)
tBu	4	0	0	< 2	+ 3,1°	10,3(R) ^(d)

Cetone : 5 mmoles ; NaBH₄ : 3 mmoles ; 2 : 0,25 mmoles ; benzène : 5cm³ ; H₂O : 10cm³. (a) Temps de réaction correspondant à une réduction complète (rendements de 70 à 80% en alcools isolés). (b) Excès énantiomérique déterminé à $\pm 0,5\%$ près, par comparaison des pouvoirs rotatoires des échantillons des différents alcools après purification (ccm), avec les maximums connus (9a). (c) Réduction incomplète (rendement 50%) après 1 semaine. (d) ee 13,6% à -10°C.

Réaction 2



	Temps de réaction (heures)	Rdt (a)	$[\alpha]_{578}^{(b)}$	ee% (c)
<u>2A</u>	24	69%	- 78,7°	37,1%
<u>2B</u>	2	81%	+ 3,5°	1,7%

Chalcone : 2,5 mmoles ; 2 : 0,076 mmoles ; 30% H₂O₂ : 5cm³ ; 12 % NaOH : 5cm³ ; Toluène : 10cm³. (a) Rendement en produit isolé. (b) Pouvoir rotatoire (C = 1 ; CH₂Cl₂). (c) Excès énantiomérique obtenu à $\pm 0,5\%$ près, par comparaison avec la rotation absolue $[\alpha]_{578}^{(b)} = 212^\circ$ (C = 1 ; CH₂Cl₂)(2). Les expériences ont été dupliquées, avec des résultats identiques.

Les résultats montrent que les sels 2A et 2B sont des catalyseurs efficaces dans les deux réactions examinées, ce qui indique que comme attendu, le squelette binaphtylique joue un rôle similaire à celui du substituant à longue chaîne habituellement introduit dans les sels d'éphédrine afin d'augmenter leur caractère lipophile. Il est à noter aussi que le composé 2B conduit toujours à des temps de réaction plus courts que 2A, ce que nous pouvons attribuer à sa meilleure solubilité dans les solvants organiques.

Il apparaît également que dans les deux réactions, les catalyseurs 2A et 2B conduisent à des produits de configuration absolues opposées ce qui montre que l'induction asymétrique est imposée de manière prépondérante par le squelette binaphtylique.

Quant aux excès énantiomériques, ils restent faibles dans la réaction 1, du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec les sels d'éphédrinium habituels (9a). Dans la réaction 2 cependant, l'utilisation du catalyseur 2A conduit à un époxyde de 37% de pureté optique, ce qui est supérieur au résultat obtenu avec le Quibec dans des conditions expérimentales similaires (2g).

En conclusion, nous avons rapporté un premier exemple, appliqué à l'éphédrine, de modification d'agents de transfert chiraux par introduction d'un squelette binaphtylique au moyen d'une réaction simple de quaternarisation. Les résultats obtenus lors de deux réactions test montrent l'intérêt de cette approche. Nous cherchons à présent à déterminer plus précisément le rôle du substituant binaphtyle en lui-même, ainsi qu'à étendre cette étude à d'autres catalyseurs et d'autres substrats.

Références et Notes

1. Voir références citées par (a) A. Brandström, *Advances in Physical Organic Chemistry*, vol.15, p. 267 (1977). (b) E.V. Dehmlow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16, 493 (1977) ; (c) D. Valentine et J.W. Scott, *Synthesis*, p. 329 (1976) ; (d) J.W. Apsimon et R.P. Seguin, *Tetrahedron*, 35, 2797 (1979).
2. (a) H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas*, 100, 393 (1981). (b) B. Marsman et H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 44, 2312 (1979) ; (c) H. Wynberg et B. Marsman, *J. Org. Chem.*, 45, 158 (1980) ; (d) H. Pluim et H. Wynberg., *J. Org. Chem.*, 45, 2498 (1980) ; (e) H. Wynberg et B. Greijdanus, *J.C.S. Chem. Comm.*, p. 427 (1978) ; (f) J.C. Hummelen et H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, p. 1089 (1978) ; (g) R. Helder, J.C. Hummelen, R.W.P.R. Laane, J.S. Wiering et H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, p. 1831 (1976).
3. (a) S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas ; S. Colonna, R. Annuziata et H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, p. 1317 (1982) ; (b) S. Julia, J. Masana et J. Carlos Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 929 (1980).
4. J.M. Mc Intosh, *Can. J. Chem.*, 58, 2604 (1980).
5. W. Wenner, *J. Org. Chem.*, p. 1475 (1951).
6. (a) D.M. Hall et E.E. Turner, *J. Chem. Soc.*, p. 1242 (1955) ; (b) J.P. Mazaleyrat et D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4585 (1981). Les dibromures (S) 1 et (R) 1 utilisés ont respectivement pour pouvoir rotatoire $[\alpha]_{546}^{22} = -199,1^\circ$ et $+199,6^\circ$ (C = 1 ; benzène).
7. Le composé racémique (R, S) cristallisant sous forme de conglomérat, on peut envisager de réaliser son dédoublement spontané par des cristallisations successives (8).
8. A. Collet, M.J. Brienne et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 127 (1972).
9. (a) S. Colonna et R. Fornasier, *J.C.S. Perkin I*, p. 371 (1978) ; (b) R. Kinishi, Y. Nakajima, J. Oda et Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, 42, 869 (1978) ; (c) J.P. Massé et E.R. Parayre, *J.C.S. Chem. Comm.*, p. 438 (1976) ; (d) L. Horner et W. Brich, *Ann. Chem.*, p. 710 (1978).

(Received in France 16 December 1982)