

HYDROGENATION ASYMETRIQUE DES DEHYDROAMINOACIDES CATALYSEE PAR DES COMPLEXES RHODIUM-AMINOPHOSPHINE PHOSPHINITE. INFLUENCE DE LA STRUCTURE DES CHELATES

A. KARIM, A. MORTREUX, et F. PETIT *

Laboratoire de Chimie Organique Appliquée UA CNRS 402, BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq (France)

(Reçu le 12 février 1986)

Summary

Asymmetric hydrogenation of dehydroaminoacids catalyzed by $[\text{Rh}-\text{L}_2^*]$ moieties ($\text{L}_2^* =$ aminophosphine phosphinite) is performed with a good activity and allows optical yields of 90% in the case of acetamidoacrylic acid with the $[\text{Rh}(\text{COD})-(\text{PPh}_2\text{O})\overline{\text{C}}\text{HCH}_2\overline{\text{C}}\text{H}(\text{COR})\text{N}(\text{PPh}_2)\overline{\text{C}}\text{H}_2]^+ \text{ClO}_4^-$ system ($\text{R} = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$).

The product configuration and the enantioselectivity has been correlated to both the acyclic or cyclic structure of the ligand and the nature of the alkyl or aryl substituent in the chelating phosphine.

Résumé

L'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides catalysée par les entités " $\text{Rh}-\text{L}_2^*$ ($\text{L}_2^* =$ aminophosphine phosphinite) est réalisée avec une bonne activité et permet d'atteindre d'excellents rendements optiques ($ee \approx 90\%$) avec le couple $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{O})\overline{\text{C}}\text{HCH}_2\overline{\text{C}}\text{H}(\text{COR})\text{N}(\text{PPh}_2)\overline{\text{C}}\text{H}_2]^+ \text{ClO}_4^-$ /acide acétamidoacrylique ($\text{R} = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$).

Une corrélation entre la configuration obtenue, le degré d'énantiosélectivité et la nature des radicaux substituant le carbone asymétrique ainsi que la structure cyclique ou acyclique du ligand a pu être mise en évidence.

Introduction

L'hydrogénation asymétrique des déhydroaminoacides catalysée par les espèces rhodiées RhL_2^*Cl a connu un énorme développement depuis les travaux de Knowles [1] et Horner [2]. Parallèlement aux études spectroscopiques (RMN, RX...) [3–6] portant sur l'origine du transfert de chiralité, celles relatives aux paramètres

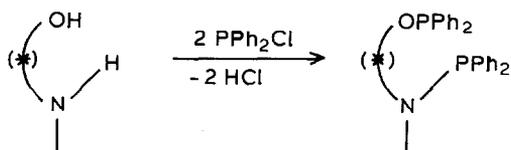
* A qui toute correspondance doit être adressée.

expérimentaux ont permis de constater des comportements souvent très différents selon les modifications structurales apportées au ligand L^* ou L_2^* de base.

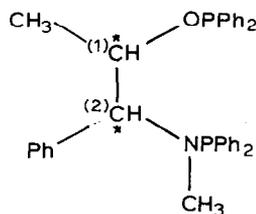
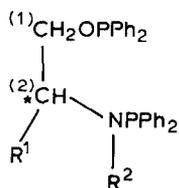
De l'ensemble des travaux, il ressort que les meilleurs systèmes sont généralement des chélates qui forment avec le métal un ensemble cyclique rigide à 5 ou 7 chaînons [7]. Pour notre part, nous avons étudié les facteurs structuraux intervenant lors de l'utilisation de coordinats aminophosphine-phosphinites, AMPP* dans cette réaction catalytique modèle.

Synthèses des coordinats chiraux

Un grand nombre d' α aminoalcools ou acides naturels sont des précurseurs potentiels de ligands bidentés. Deux séries de ligands [8] ont pu être synthétisées, à savoir:

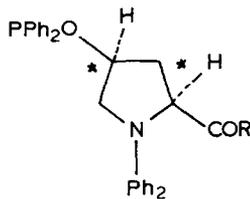
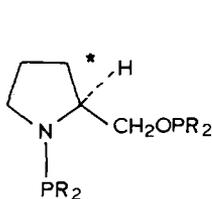


les ligands bidentés acycliques (1-7) qui diffèrent uniquement au niveau du substituant porté par le centre chiral ou qui possèdent 2 carbones asymétriques pour les deux couples d'EPHOS (8-11):



- | | |
|---|---------------------------------|
| (1 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$; (S)AlaNOP. | (8 , (1R,2S)L(+) EPHOS |
| 2 : $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$; (S)AlaNOP. | 9 , (1S,2R)D(-) EPHOS |
| 3 : $R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = CH_3$; (S)ValNOP. | 10 , (1R,2R) ψ (-) EPHOS |
| 4 : $R^1 = CH(CH_3)C_2H_5$, $R^2 = CH_3$; (S,S)IleuNOP. | 11 , (1S,2S) ψ (+) EPHOS) |
| 5 : $R^1 = CHCH_2(CH_3)_2$, $R^2 = CH_3$; (S) LeuNOP. | |
| 6 : $R^1 = Ph$, $R^2 = CH_3$; (R)GlyNOP. | |
| 7 : $R^1 = CH_2Ph$, $R^2 = CH_3$; (S)PheNOP) | |

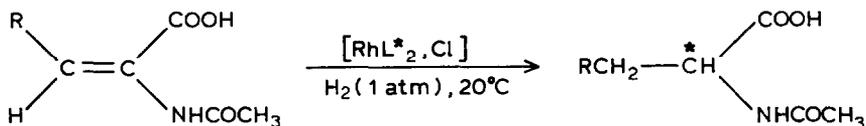
les ligands bidentés cycliques portant un ou deux centres de chiralité, fonctionnalisés ou non, synthétisés à partir de la proline ou de l'hydroxyproline.



- | | |
|------------------------------------|--|
| (12 : $R = C_6H_5$; ProNOP. | (14 : $R = OC_2H_5$; E-ProNOP |
| 13 : $R = C_6H_{11}$; Cy-ProNOP) | 15 : $R = O(CH_2)_2OC_2H_5$; E,E-ProNOP |
| | 16 : $R = NH(n-Bu)$; Bu-ProNOP) |

Résultats et discussion

Ces nouveaux coordinats AMPP* ont été utilisés comme agents inducteurs d'asymétrie dans les espèces générées à partir de $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2^*]^+ \text{ClO}_4^-$ [9] ou de " $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2 + \text{L}_2^*$ " [10] catalytiquement actives en réduction asymétriques des déhydroaminoacides.



Ligands de la série acyclique

Dans cette série, il a été possible d'étudier l'influence de facteurs structuraux intervenant lors du transfert de chiralité en modifiant progressivement le squelette de base au niveau d'un seul substituant porté par le carbone asymétrique.

On constate qu'avec les chélates porteurs de groupes aryle ou alkyle possédant un centre (*S*) au niveau du carbone C(2) * (AlaNOP 1 et 2, ValNOP 3, LeuNOP 4, IleuNOP 5, PheNOP 7), la configuration du produit saturé obtenu (*R*) est inverse de celle du carbone de l'agent inducteur de chiralité.

Dans le cas des coordinats à radicaux alkyle les ee obtenus sont liés à la longueur de chaîne et à l'encombrement stérique introduit par les substituants. Ils décroissent dans l'ordre $\text{CH}_3 > (\text{CH}_3)_2\text{CH} > (\text{S})\text{-C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH} > (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$.

Les groupes isopropyle, isobutyle et néobutyle peuvent se présenter sous différentes formes rotamères sur le cycle à sept chaînons du complexe et la rigidité du système inducteur d'asymétrie s'en trouve ainsi affectée.

TABLEAU 1

HYDROGÉNATION ASYMÉTRIQUE DE DEHYDROAMINOACIDES CATALYSÉE PAR DES SYSTÈMES $[\text{Rh}-\text{L}_2^*]$; (L_2^* = AMPP acycliques.)

Conditions: $[\text{Rh}(\text{AMPP}^*)\text{COD}]^+ \text{ClO}_4^- 10^{-3} \text{ M}$, [Substrat] 0.2 M; solvant: 50 ml (EtOH), $P(\text{H}_2)$ 1 atm, T 20°C, durée: $t < 30$ min.

| Ligands | ee (%) ^a | | Configuration produit |
|-------------------------|---------------------|--------|-----------------------|
| | R = H | R = Ph | |
| (<i>S</i>)AlaNOP (1) | 80 | 75 | <i>R</i> |
| (<i>S</i>)AlaNOP (2) | 75 | 70 | <i>R</i> |
| (<i>S</i>)ValNOP (3) | 52 | | <i>R</i> |
| (<i>S</i>)IleuNOP (4) | 48 | | <i>R</i> |
| (<i>S</i>)LeuNOP (5) | 37 | | <i>R</i> |
| (<i>R</i>)GlyNOP (6) | 8 | | <i>R</i> |
| (<i>R</i>)PheNOP (7) | 51 | | <i>R</i> |
| $\psi(-)$ EPHOS (8) | 13 | | <i>S</i> |
| L(+) ψ EPHOS (9) | 47 | 22 | <i>R</i> |

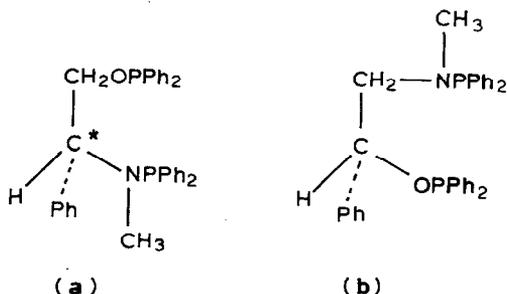
^a Les ee sont calculés à partir des $[\alpha]_D^{20}$ des produits purs *N*-acétyl-(*S*)-alanine $[\alpha]_D^{20} = 66.5$ (c 2, H₂O); *N*-acétyl-(*S*)-phénylalanine $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c 1, EtOH) [11].

* C(1) et C(2) correspondent respectivement aux carbones portant la fonction phosphinite et aminophosphinite.

Les AlaNOP **1** et **2** qui possèdent un radical méthyle symétrique conduisent à de meilleures énantiosélectivités.

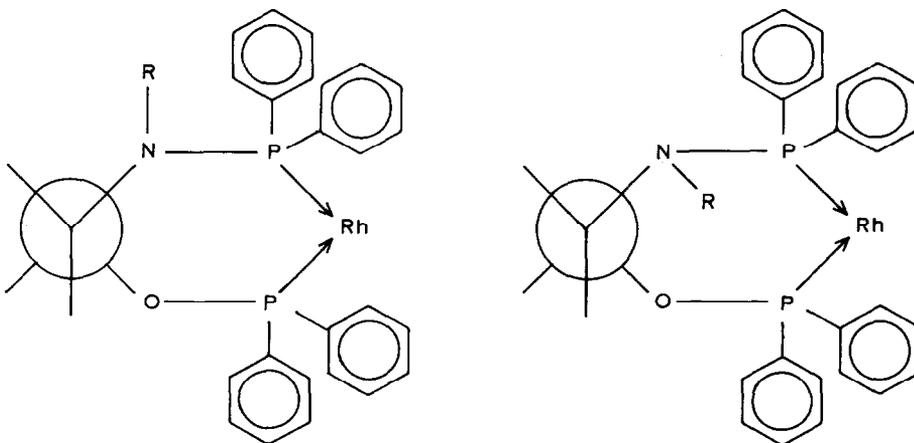
Cet effet est nettement plus marqué avec les "aryles" en raison des interactions probables des groupements aromatiques (Ph de la GlyNOP et PhCH₂ de la PheNOP) avec les noyaux phényles portés par l'atome de phosphore qui entraînent une variation plus marquée de l'énantiosélectivité [12].

Les résultats obtenus avec les isomères **a** et **b** de la GlyNOP [13] confirment l'influence négative des noyaux aryles sur le squelette du coordinat que ce soit au niveau du carbone C(1) ou C(2) lors de la synthèse asymétrique de la *N*-acétyl alanine (*a*, ee 24% (*R*); *b*, ee 56% (*R*)).



Dans le cas des EPHOS dérivés des deux couples d'éphédrines qui possèdent 2 C* sur leur squelette, la configuration induite pour les deux couples permet de déduire qu'elle correspond à l'inverse de celle du carbone C(2)* du ligand. Les faibles énantiosélectivités obtenues sont à relier aux interactions défavorables des substituants, déjà observées avec les ligands issus d' α -aminoacides.

Il est à remarquer que dans la série des chélates des aminoacides la substitution de l'atome d'azote par un groupe * éthyle et non méthyle permet d'atteindre des ee



SCHEMA 1

* Avec le coordinat Butaphos ($R^1 = C_2H_5$; $R^2 = C_2H_5$) récemment synthétisé par Cesarotti et coll. [14] les produits de configuration (*S*) sont obtenus (*N*-acétyl-*S*-Alanine ee 55%; *N*-acétyl-*S*-phénylalanine ee 24%).

comparables et conduit aux produits de même configuration (AlaNOP 1 et 2).

Cette constatation n'est cependant pas générale puisque dans le cas des diaminodiphosphines [15-17] et des coordinats dérivés de l'hydroxyproline tels que la PPM et le BPPM [18] des inversions de configuration du produit de réduction ont été observées selon le substituant de l'atome d'azote du squelette. Ce phénomène est lié à la disposition préférentielle axiale ou équatoriale de ce radical R entraînant un arrangement spatial différent des groupe PPh_2 responsables d'une inversion possible de l'induction asymétrique * (Schema 1).

Ligands de la série cyclique

Les résultats relatifs à ces coordinats chiraux cycliques sont consignés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

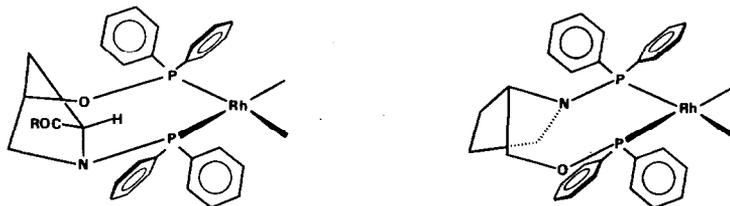
HYDROGÉNATION ASYMÉTRIQUE DE DÉHYDROAMINOACIDES CATALYSÉE PAR DES SYSTÈMES $[Rh-L_2^*](L_2^* = AMPP^* \text{ cyclique})$

(Conditions: Cf Conditions Tableau 1)

| Ligands | ee (%) | | Configuration produit |
|------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| | R = H | R = Ph | |
| (S)ProNOP (12) | 74 | 86.5 ^a | S |
| (S)CyProNOP (13) | 73 | 24.3 ^a | S |
| (1R,2S)E-ProNOP (14) | 84 | | R |
| (1R,2S)E-E-ProNOP (15) | 92 ^a | | R |
| (1R,2S)Bu-ProNOP (16) | 77 ^a | | R |

^a Génération in situ à partir de $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$: S/Rh = 50.

Avec le coordiat ProNOP (12), à squelette hydrocarboné cyclique, l'énantiomère majoritairement obtenu lors de la réduction des acides acétamidoacrylique et cinnamique possède la configuration du carbone C(2).



- (1 : R = OEt ; [Rh-E-ProNOP] (4 : [Rh-ProNOP])
 2 : R = (CH) OEt ; [Rh-E-E-ProNOP]
 3 : R = NH-n-Bu ; [Rh-Bu-ProNOP])

SCHEMA 2

* Dans le cas de diaminodiphosphines dérivés de la S-ornithine une telle inversion liée à la nature des substituants n'est pas observée. La présence d'un atome d'azote à la jonction des cycles sur le complexe peut en être la cause [19].

Avec les ligands dérivés de l'hydroxyproline **14**, **15** et **16**, la configuration obtenue est identique à celle du carbone C(1); le second carbone asymétrique du cycle portant la fonction carbéthoxy ou amide est vraisemblablement trop éloigné du centre métallique pour avoir une influence sur l'induction. On peut constater un comportement similaire avec l'IleuNOP portant une chaîne latérale (*S*)-néobutyle qui conduit au même énantiomère avec une énantiosélectivité voisine de celle obtenue avec son isomère (*S*)-LeuNOP.

Les ee élevés obtenus avec ces ligands sont dûs à la présence d'un cycle à 5 chaînons sur leur squelette hydrocarboné; le système bicyclique formé avec le métal conférant à l'ensemble une grande rigidité conformationnelle (Schéma 2).

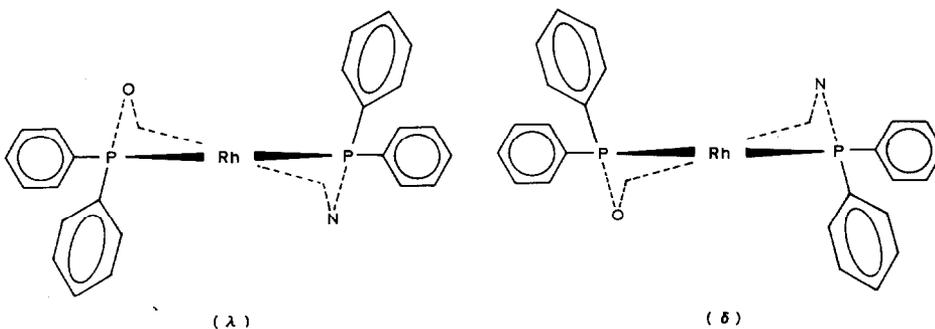
Akylphosphines dérivés de la proline

Avec les dialkyls AMPP* tel que la Cy-ProNOP **13**, nous constatons que les ee sont comparables à ceux obtenus avec les diaryls AMPP*. Ce comportement particulier est lié à la nature de ce nouveau type de ligands. Leurs performances sur le plan cinétique sont vraisemblablement dues à un compromis entre d'une part la faible basicité et le pouvoir π -accepteur notable des phosphites et d'autre part la basicité accrue des aminophosphines favorables à l'activation de l'hydrogène [20].

Ligands et mécanisme de l'induction

Dans le cas des systèmes catalytiques où un ligand bidenté forme un cycle à 5 chaînons, un mécanisme de transfert de l'information chirale par le relais de l'arrangement spatial face-profil des noyaux Ph sur le cycle ligand-rhodium a été proposé (Schéma 3) [21–23], les conformations privilégiées λ ou δ , imposées à la structure cyclique par les interactions stériques des groupes alkyles, aryles ou fonctionnalisés, la nature des substituants des hétéroatomes dans les cas des aminophosphines ainsi que la structure cyclique ou non du coordinat, conduisent respectivement au produit de configuration (*S*) ou (*R*).

Dans notre cas, il ne semble pas que la nature des substituants de l'atome de phosphore soit déterminante pour la configuration et l'intensité de l'énantiosélectivité puisque les résultats obtenus sont similaires aussi bien avec la ProNOP **12** qu'avec la Cy-ProNOP **13**. D'une manière générale, l'induction asymétrique résulte donc directement des interactions stériques lors de l'approche du substrat de la sphère de coordination du métal.



SCHEMA 3

Conclusion

Les coordinats mixtes aminophosphine phosphinites, AMPP*, issus d' α amino-alcools ou acides naturels se sont avérés être de bons agents d'induction d'asymétrie lors des réductions des déhydroaminoacides catalysées par les espèces rhodiées "Rh-AMPP*". Ils permettent d'obtenir l'un ou l'autre des énantiomères selon le couple "substrat-[Rh-AMPP*] envisagé.

Leur étude systématique a permis de dégager une corrélation entre leur stéréosélectivité et leur structure (cyclique ou acyclique) ainsi qu'une influence notable de la nature de substituants (alkyle, aryle ou fonctionnel). Les interactions stériques et (ou) électroniques affectent de manière importante la voie stéréochimique du cycle catalytique. L'extension de ce type de travail à d'autres réactions asymétriques catalysées en phase homogène est envisagée dans le but de mieux appréhender le mécanisme de l'induction asymétrique.

Bibliographie

- 1 W.S. Knowles et M.J. Sabacky, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1968) 1445.
- 2 L. Horner, H. Siegel et H. Buthe, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 7 (1968) 942.
- 3 J.M. Brown et P.A. Chaloner, J. Am. Chem. Soc., 102 (1980) 3040.
- 4 J.M. Brown et P.A. Chaloner, J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1980) 344.
- 5 A.S.C. Chan et J. Halpern, J. Am. Chem. Soc., 102 (1980) 838.
- 6 A.S.C. Chan, J.J. Pluth et J. Halpern, J. Am. Chem. Soc., 102 (1980) 5952.
- 7 H.B. Kagan, Asymmetric Synthesis Using Organometallic Catalysts, G. Wilkinson (Ed.), dans Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 8 Pergamon Press, London, 1982.
- 8 M. Petit, A. Mortreux, F. Petit, G. Buono et G. Peiffer, Nouv. J. Chim., 7 (1984) 593; Eur. Patent 136210 (3.08.84).
- 9 R.R. Schrock et J.A. Osborn, J. Am. Chem. Soc., 93 (1971) 2317.
- 10 H.B. Kagan et T.P. Dang, J. Am. Chem. Soc., 94 (1972) 6429.
- 11 D. Sinou et H.B. Kagan, J. Organomet. Chem., 114 (1976) 325.
- 12 Klabunovskii et Coll. ont récemment synthétisé la PheNOP et ont obtenu, avec un système cationique [Rh(COD)L₂]ClO₄ la même configuration (*R*) lors de la réduction de l'acide acétamidocinnamique et un ee identique (51%). V.A. Pavlov, N.I. Spitsyna, A.A. Volaboev, L.S. Gorshkova, E.P. Serebryakov et E.I. Klabunovskii, Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim. (1984) 681.
- 13 G. Pracejus et H. Pracejus, J. Mol. Catal., 24 (1984) 227.
- 14 E. Cesarotti et A. Chiesa, J. Organomet. Chem., 251 (1983) 79.
- 15 M. Fiorini et G.M. Giongo, J. Mol. Catal., 7 (1980) 411.
- 16 M. Fiorini et G.M. Giongo, J. Mol. Catal., 5 (1979) 303.
- 17 K. Hanaki, K. Kashiwaraba et J. Fujita, Chem. Lett., (1978) 489.
- 18 K. Achiwa, J. Am. Chem. Soc., 98 (1976) 8265.
- 19 K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi et S. Yoshikawa, Chem. Lett., (1981) 1691.
- 20 B.R. James in Homogeneous Hydrogenation, Wiley Interscience, 1973, p. 198.
- 21 W.S. Knowles, B.D. Vineyard, M.J. Sabacky et B.R. Stuls in Y. Ishii and M. Tsutsui (Eds.), Fundamental Research in Homogeneous Catalysis, Plenum New York, 1979, Vol. 3, p. 537.
- 22 P.A. Mac Neil, N.K. Roberts et B. Bosnich, J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 2273.
- 23 V.A. Pavlov et E.I. Klabunovskii, Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. khim., (1984) 1820.