

*Journal of Organometallic Chemistry*, 226 (1982) 35–40  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

## LES TETRAORGANOETAINS OPTIQUEMENT ACTIFS. SYNTHÈSE ET STEREOCHIMIE DYNAMIQUE SUR L'ATOME DE METAL

M. LEQUAN et R.M. LEQUAN

*Laboratoire de recherche de chimie organique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, Rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05 (France)*

(Reçu le 30 juin 1981)

### Summary

A general method of preparation of optically active organotin compounds by direct synthesis from  $R^1R^2R^3SnX$  has been proposed. This method is based on attack of organometallic reagents on the tin atom attached to a chiral leaving group. Cinchonine and cinchonidine are the best inductors found.

### Résumé

Une méthode générale de préparation des composés organostanniques optiquement actifs a été proposée. Cette méthode repose sur l'attaque de l'atome d'étain lié à un groupe partant chiral par un organométallique. La cinchonine et la cinchonidine sont les meilleurs inducteurs trouvés.

### Introduction

L'obtention des composés organostanniques chiraux en quantités suffisantes pour l'étude de la stéréochimie dynamique sur l'atome de métal ou pour leur utilisation en synthèse a toujours posé de nombreux problèmes sur le plan de leur préparation.

Les méthodes conventionnelles faisant appel à la séparation de diastéréoisomères, outre leur difficulté de mise en oeuvre et leur faible rendement, ne permettent pas de préparer des composés chiraux non fonctionnels.

Nous avons déjà reporté l'utilisation de deux inducteurs chiraux pour l'obtention des organostanniques optiquement actifs: le (–)-thioglycolate de menthyle [1] et la (+)-cinchonine [2].

Nous proposons maintenant une méthode générale de préparation de dérivés organostanniques par synthèse directe à partir de  $R^1R^2R^3SnX$  (X = halogène)

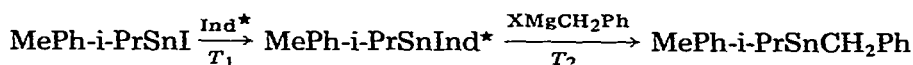
en utilisant des inducteurs chiraux capables de former avec l'étain une liaison Sn—O, Sn—S ou Sn—N.

Cette méthode est d'une très grande souplesse d'emploi puisqu'elle permet d'obtenir un enrichissement en énantiomère désiré, de modifier la nature de l'organométallique pour une étude de la substitution sur l'atome de métal et enfin de varier très largement la nature du substituant qui pourrait être porteur de fonction.

## Résultats

Parmi les molécules chirales susceptibles de jouer un rôle dans la synthèse des organoétains optiquement actifs, nous avons choisi celles qui présentent soit une fonction OH, SH ou NH<sub>2</sub>. Ces molécules susceptibles de réagir avec R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>SnX sont, dans un premier temps, fixées sur l'étain et constituent ainsi des groupes partants chiraux permettant, dans une deuxième étape l'attaque de cet atome d'étain par un organométallique.

Afin de pouvoir comparer l'efficacité de ces différents inducteurs nous avons préparé le méthyl phényl i-propyl benzyl étain dans les mêmes conditions de concentration et de température et mesuré le pouvoir rotatoire du produit obtenu pour chaque inducteur utilisé (Tableau I).

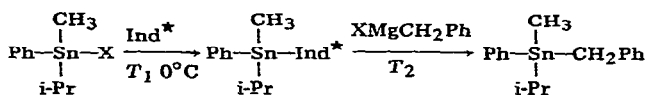


(Ind\* = inducteur chiral)

Les deux réactions se font successivement dans le même réacteur et permettent de préparer aisément plusieurs grammes de produits optiquement actifs ou même davantage. Nous avons noté que l'induction est optimale lorsque la température  $T_1$  se situe aux alentours de 0°C et  $T_2$  entre -70 et -50°C.

TABLEAU I

### TEST DES INDUCTEURS



Agents Inducteurs	$T_2$ (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	$c$ (g/100 ml EtOH)
(-)-HSCH <sub>2</sub> COOMen	-50	+0.8	0.96
(-)-Cinchonidine	-70	+2.3	2.7
(+)-Cinchonine	-70	-3.0	2.6
(-)-Quinine	-70	+1.4	2.4
(+)-Quinidine	-70	-1.5	2.3
(-)-Thiocholesterol	-70	-0.7	1.4
(-)-N-Methyl Ephedrine	-50	0.0	2.1
(-)-Ph*CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	-70	+1.5	2.2
(+)-Ph*CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	-70	-1.3	2.2
(-)-Menthol	0	+0.6 <sup>a</sup>	2.3

<sup>a</sup>  $T_2$  -30°C,  $[\alpha]_D$  +0.3;  $T_2$  -70°C,  $[\alpha]_D$  0.

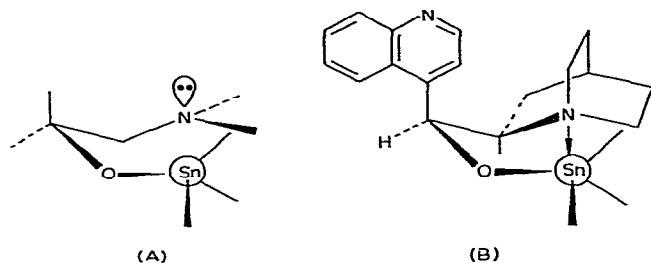


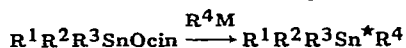
Fig. 1. Avec la *N*-méthyl éphédrine l'inversion rapide de l'azote empêche la coordination sur l'étain (A). Avec la cinchonine la structure bloquée de l'azote favorise la coordination (B).

Les résultats ont montré que la (+)-cinchonine et la (–)-cinchonidine sont les meilleurs agents inducteurs. Moins efficaces sont la (+)-quinidine et la (–)-quinine ainsi que la (+)- et la (–)- $\alpha$ -méthyl benzylamine. Le (–)-menthol, utilisé par nous, suivant les conditions de Taddei [3] est tout au plus équivalent au (–)-thiocholestérol ou au (–)-thioglycolate de menthyle. La (–)-*N*-méthyl éphédrine est contrairement à toute attente, inefficace.

L'examen des modèles moléculaires correspondant aux diastéréoisomères intermédiaires obtenus avec la cinchonine ou la *N*-méthyl éphédrine semble montrer une possibilité de coordination entre l'étain et l'azote en tête de pont du bicyclic de la cinchonine d'une part et l'azote de la *N*-méthyl éphédrine d'autre part. Cependant aucune preuve expérimentale de cette coordination n'a pu être trouvée dans le cas de la *N*-méthyl éphédrine [9], probablement à cause de l'inversion rapide du doublet libre de l'azote. Toutefois cette coordination semble plus probable avec la cinchonine pour laquelle l'azote en tête de pont possède une structure bloquée, ce qui pourrait imposer aux intermédiaires une certaine rigidité créant ainsi un environnement asymétrique (Fig. 1).

TABLEAU 2

STÉRÉOCHIMIE DYNAMIQUE DE LA SUBSTITUTION SUR L'ATOME DE MÉTAL



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	M	R <sup>4</sup>	$[\alpha]_D^{20}$	c (g/100 ml EtOH)
Me	Ph	i-Pr	Mg	Bz	–3.0	2.6
Me	Ph	i-Pr	Li	Bu	–0.8	2.1
Me	Ph	i-Pr	Mg	Bu	+0.3	2.2
Me	Ph	i-Pr	Mg	$\alpha$ -Np	+0.6	2.3
Me	Ph	i-Pr	Mg	Allyl	–0.3 <sup>a</sup>	1.1 <sup>a</sup>
Me	Ph	t-Bu	Mg	i-Pr	+2.1	2.3
Me	Ph	t-Bu	Mg	Bz	–9.6	1.1
Me	Ph	t-Bu	Mg	Bu	+0.8	3
Me	Ph	t-Bu	Li	Bu	–2.1	2.4
Me	i-Pr	t-Bu	Mg	Ph	+0.4	2.1
Me	Ph	i-Pr	Na-Hg	Mn(CO) <sub>5</sub> <sup>–</sup>	0.0	

<sup>a</sup> En solution dans l'hexane.

A l'issue de cette étude préliminaire, nous avons donc choisi comme réactif chiral la (+)-cinchonine pour la synthèse d'autres dérivés organostanniques et nous avons pu aborder la stéréochimie dynamique de la réaction de substitution sur la liaison Sn—OR.

Nous avons utilisé pour cela différents types d'organométalliques magnésiens, lithiens, zinciques en attaque nucléophile sur le cinchoninate d'étain ayant trois substituants carbonés différents.

Seul le zincique n'a pas réagi dans les mêmes conditions que les magnésiens ou lithiens. Nous avons observé que les lithiens saturés fournissent un excès énantiomérique plus élevé que les magnésiens saturés, les produits obtenus étant de configurations opposées. Les magnésiens benzyliques et allyliques donnent des produits de pouvoirs rotatoires inverses par rapport aux magnésiens saturés. Ce comportement est très comparable à celui des silanes ou des germanes possédant un groupe partant OR: les magnésiens saturés donnent une rétention, les insaturés et les lithiens, une inversion de la configuration [4,5].

Le Tableau 2 regroupe les organostanniques obtenus par synthèse asymétrique en utilisant la (+)-cinchonine comme inducteur chiral.

## Discussion des résultats

La réaction que nous avons utilisée pour la synthèse des dérivés organostanniques optiquement actifs se faisant en deux étapes, il est intéressant de savoir au cours de quelle étape intervient l'induction asymétrique. Pour cela il est nécessaire d'étudier la composition du mélange des diastéréoisomères intermédiaires  $\rightleftharpoons \text{Sn}^*-\text{Ind}^*$ . L'utilisation des inducteurs de type  $\text{R}^*\text{OH}$  conduit à des produits intermédiaires  $\rightleftharpoons \text{Sn}^*\text{OR}^*$  difficilement isolables.

Au cours de travaux antérieurs, Taddei [7] a montré que le dérivé  $\rightleftharpoons \text{Sn}-\text{OCH}_3$  donnait lieu à un échange rapide du groupe  $\text{OCH}_3$  "principalement avec rétention de la configuration" ( $k > 80 \text{ s}^{-1}$ ) et un échange plus lent avec "inversion de la configuration" ( $k' \approx 3 \text{ s}^{-1}$ ). Il semble donc raisonnable de penser qu'un tel échange existe également pour  $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{SnOR}^*$ .

Contrairement aux inducteurs de type  $\text{R}^*\text{OH}$ , le thioglycolate de menthyle et l' $\alpha$ -méthyl benzylamine, bien qu'étant des inducteurs peu efficaces, ont permis d'isoler les diastéréoisomères correspondants et de préciser le mécanisme opérant dans cette induction.

Nous avons en particulier étudié le cas du *S*-(méthyl phényl *i*-propyl) stannyl thioglycolate de menthyle [6] qui présente en RMN un dédoublement du signal  $\text{CH}_3-\text{Sn}$  dû à la présence des centres asymétriques situés sur le menthyle. A température ordinaire ces deux signaux ont la même intensité ce qui permet d'évaluer à 50/50 le pourcentage respectif des deux diastéréoisomères. Différents essais d'enrichissement en l'un des deux diastéréoisomères ont été sans succès. Le premier essai a porté sur la réalisation à basse température ( $-50^\circ\text{C}$ ) de l'étape 1.

Dans un deuxième essai, nous avons utilisé la cinchonine comme inducteur et opposé  $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{SnOcin}$  à l'anion thioglycolate de menthyle  $^-\text{SCH}_2\text{COOMen}$ . Bien que la cinchonine soit un très bon inducteur, nous n'avons pas observé de modification dans la composition du mélange diastéréoisomérique final qui reste de 50/50. Le spectre RMN de ce mélange effectué à  $-40^\circ\text{C}$ /toluène n'a



d'après les méthodes décrites [6,8]. Les solvants, éther ou tétrahydrofuranne (THF) sont fraîchement distillés sur  $\text{LiAlH}_4$  avec dégazage à l'argon. Les produits optiquement actifs obtenus présentent les mêmes caractéristiques spectrales que celles des produits racémiques connus. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Perkin—Elmer avec une cellule de 10 cm de trajet optique.

*Exemple de préparation d'un organoétain optiquement actif*

A  $8 \times 10^{-3}$  mole de (+)-cinchonine en suspension dans 60 ml de THF sont ajoutées goutte à goutte  $8 \times 10^{-3}$  mole de butyllithium 2 N/hexane. La fin de la réaction est marquée par la disparition de la cinchonine en suspension. Après 15 min d'agitation à  $0^\circ\text{C}$  on introduit  $7.8 \times 10^{-3}$  mole de  $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{SnX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) diluées dans 20 ml de THF. Après 15 min on refroidit à  $-70^\circ\text{C}$  puis  $16 \times 10^{-3}$  mole de magnésien (ou lithien) sont ajoutées goutte à goutte. La réaction est gardée sous agitation à  $-70^\circ\text{C}$  pendant 2 h puis on laisse la température remonter lentement à l'ambiante (1 h), on hydrolyse par une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  puis on extrait le produit à l'éther. La phase organique est séchée puis évaporée sous vide. Le résidu est repris par le pentane sous agitation, puis la solution est filtrée afin d'éliminer la cinchonine puis évaporée presque à sec. Le produit est ensuite chromatographié sur une colonne (diamètre 10 mm) de silice (8 g) et élué au pentane ou à l'hexane. La distillation des produits n'altère pas leur pureté optique. Les rendements sont de 60 à 80%.

## Bibliographie

- 1 R.M. Lequan et M. Lequan, *J. Organometal. Chem.*, 202 (1980) C99.
- 2 R.M. Lequan et M. Lequan, *Tetrahedron Lett.*, (1981) 1323.
- 3 U. Folli, D. Tarossi et F. Taddei, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1973) 638.
- 4 R. Corriu et G.F. Lanneau, *J. Organometal. Chem.*, 67 (1974) 243.
- 5 A. Jean et M. Lequan, *Tetrahedron. Lett.*, (1970) 1517.
- 6 M. Lequan et R.M. Lequan, sous presse.
- 7 U. Folli, D. Iarossi et F. Taddei, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1973) 1284.
- 8 *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*, Vol. 1 p. 32—35, Chemical Publishing Company, New York, 1958.
- 9 M. Gielen et I. Vanden Eynde, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 90 (1981) 101.
- 10 M. Gielen et I. Vanden Eynde, *Israel J. Chem.*, 20 (1980) 93.