

REACTIVITE COMPAREE DES ISOMERES IMINE ET ENAMINE SILICIÉS: SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE DE L'(OXO-2 CYCLOHEXYL)-3 PROPIONATE DE METHYLE

MICHEL FOURTINON, BERNARD DE JESO et JEAN-CLAUDE POMMIER

*Laboratoire de Chimie Organique du Silicium et de l'Étain, Associé au CNRS (UA 35),
 Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération, 33405-Talence Cedex (France)*

(Reçu le 18 décembre 1984)

Summary

The isomerisation process between SiMe_3 -substituted enamines and imines ($N\text{-Si} \rightleftharpoons C\text{-Si}$) is so slow that each isomer is able to react independently. The silicon-substituted (*S*)-phenylethylamine derivative adds to methyl acrylate and forms, upon hydrolysis, methyl (*S*)-3-(2-oxocyclohexyl)propane carboxylate. The tautomeric imine leads to the (*R*)-enantiomer. Surprisingly, in the presence of a Lewis acid, the ring-containing organosilicon-substituted derivatives show lower stereoselectivity than the corresponding tin compounds.

Résumé

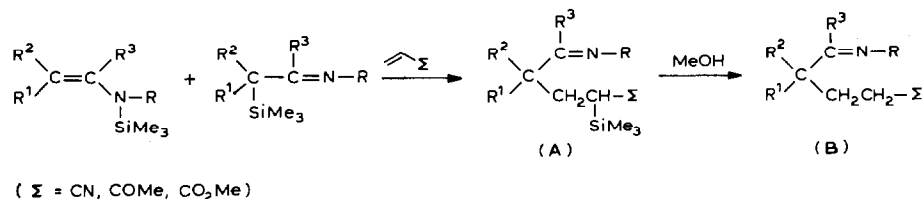
L'isomérisation énamine *N*-siliciée \rightleftharpoons imine α -siliciée est suffisamment lente pour que chaque isomère puisse réagir séparément. C'est ainsi que par addition à l'acrylate de méthyle l'isomère énamine siliciée, dérivé de la (*S*)-phényléthylamine, conduit, après hydrolyse, à un céto-ester de configuration *S*, l'imine tautomère conduit à l'énantiomère *R*. Il est surprenant de constater que les métalloénamines cycliques, qui donnent de bons résultats en série stannique, présentent ici une faible stéréosélectivité qui dépend en outre de la présence d'un catalyseur acide de Lewis.

Nous avons montré récemment que la réactivité des métalloénamines dépend de la nature du métal [1]. C'est ainsi que la silylation des sels magnésiens ou lithiens conduit, sous contrôle cinétique, à des mélanges imine α -siliciée/énamine *N*-siliciée riches en imine. De la même manière, l'échange Sn/Si engendre principalement l'isomère énamine siliciée. Dans le cadre de cette étude nous avons mis en évidence l'intervention d'une métallotropie imine \rightleftharpoons énamine. En général l'isomérisation n'est pas spontanée et nécessite un chauffage prolongé en présence d'un acide de Lewis. Dans ces conditions il semblait possible d'étudier la réactivité des liaisons Si-C et Si-N. Les énamines organostanniques s'additionnant aux alcènes électrophiles [2],

nous avons envisagé d'utiliser cette réaction dans le cas des composés organosiliciés. On pouvait penser que les énamines siliciées auraient un comportement différent de celui des imines vis-à-vis des alcènes électrophiles; la stéréochimie des produits pourrait dépendre alors de l'isomère silicié de départ. Dans ce but nous avons comparé d'une part la facilité et d'autre part l'énantiosélectivité de la réaction d'addition des isomères imines et énamines siliciées.

I. Addition des imines et énamines organosiliciées aux alcènes électrophiles

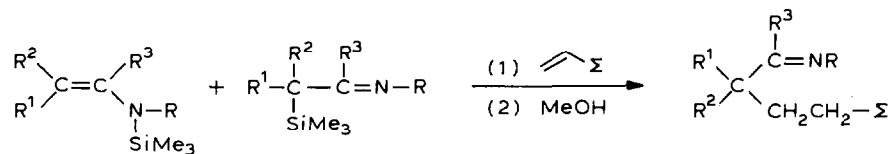
Les imines et énamines siliciées s'additionnent aux alcènes électrophiles, à 70°C (Tableau 1).



L'imine fonctionnelle siliciée obtenue (A) n'est pas isolée. Par coupure de la liaison Si-C au méthanol on obtient, comme dans le cas des dérivés stanniques [2], une imine fonctionnelle (B). Les rendements sont du même ordre de grandeur que ceux observés dans le cas des dérivés organostanniques. Il faut noter que pour le dérivé R = i-Pr, la disparition des composés initiaux C- et N-siliciés ne s'effectue pas à la même vitesse puisque 2 h suffisent pour l'énamine alors que 10 h sont nécessaires pour l'isomère imine. Dans le cas des métalloénamines siliciées dérivées des aldéhydes le système peut se représenter ainsi:

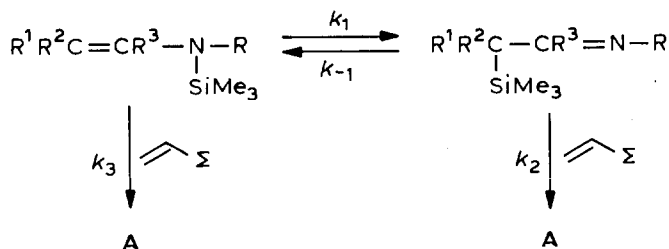
TABLEAU 1

ADDITION DES COUPLES IMINE/ENAMINE AUX ALCENES ELECTROPHILES



R	R ¹	R ²	R ³	SiN/SiC (%)	Σ	Temps (h)	Rdt. (%)
Me	Me	Me	H	100/0	CN	13	17
Me	Me	Me	H	100/0	CO ₂ Me	7	25
Me	Me	Me	H	100/0	COMe	2	22
i-Pr	Me	Me	H	100/0	COMe	2	33
i-Pr	Me	Me	H	0/100	COMe	10	20
PhCHMe	H	-(CH ₂) ₄ -		50/50	CO ₂ Me	60	30 ^a

^a Réaction effectuée en présence de 10% de Bu₂SnCl₂.



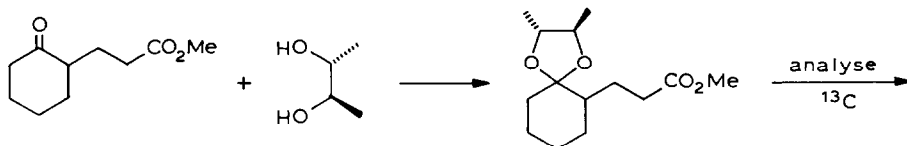
$$k_1, k_{-1} \ll k_2, k_3$$

$$k_3 \gg k_2$$

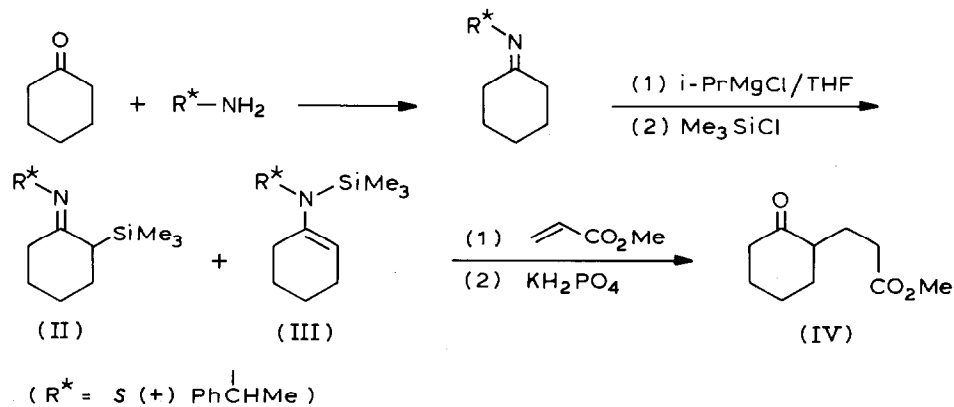
Ce résultat est important car il indique que dans les conditions de l'addition il n'y a pas d'équilibre entre les isomères siliciés. De plus l'énamine semble plus réactive que l'imine. Ceci nous a incité à étudier l'énantiosélectivité de la réaction d'addition de chaque forme métallotrope.

II. Synthèse asymétrique

Pour déterminer l'énantiosélectivité de la réaction il fallait disposer d'une molécule cible de configuration et de pouvoir rotatoire connus. Nous avons retenu l'(oxo-2 cyclohexyl)-3 propionate de méthyle, décrit initialement par Yamada [3] et pour lequel nous possédons une bonne expérience [4]. En particulier nous avons mis au point une méthode de dosage des excès énantiométriques par RMN ^{13}C sur les acétals diastéréoisomères dérivés du (2*R*, 3*R*) butanediol-2,3 [4c]:



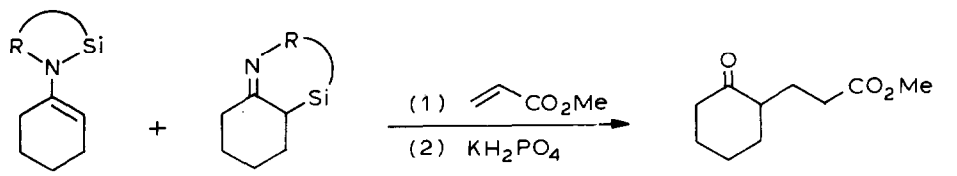
Par ailleurs nous devons nous replacer dans les conditions définies précédemment afin d'espérer observer une réactivité différente des isomères. Pour cela nous avons préparé des systèmes imines/énamines siliciées dérivées de la cyclohexanone et de la *S*(-) phényléthylamine.


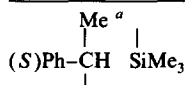
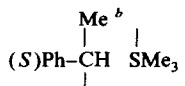
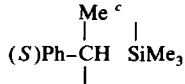
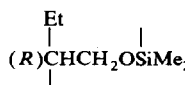
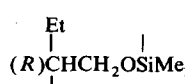
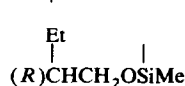
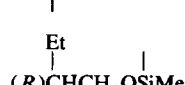
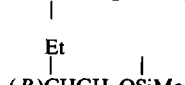


La silylation du sel magnésien d'imine conduit à un mélange III/II 50/50. Il est possible de distiller une fraction fortement enrichie en imine II. Les mélanges de composition différente sont traités par l'acrylate de méthyle (60 h, benzène au reflux, 10% Bu_2SnCl_2). Après hydrolyse en milieu tampon nous isolons le céto-ester IV. Le système silié ne réagit que lentement et en présence d'acide de Lewis (Bu_2SnCl_2).

TABLEAU 2

ADDITIONS ENANTIOSELECTIVES DES COUPLES IMINE/ENAMINE A L'ACRYLATE DE METHYLE

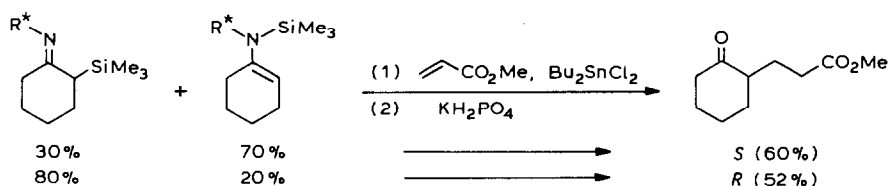


	SiN/SiC	Rdt.(%)	α_{436}^{20}	Rdt.opt.(%) (configuration)
	70/30	27	-7.48	60 (S)
	45/55	33	+2.56	15 (R)
	20/80	48	+3.66	52 (R)
	60/40	30	-5.00	42 (S)
	85/15	20	-5.46	46 (S)
	0/100	22	-1.26	11 (S)
	0/100	40 ^d	0	0
	40/60	45 ^d	0	0

^a Pureté optique 97%. ^b Pureté optique 40%. ^c Pureté optique 67%. ^d Addition réalisée sans catalyseur.

Dans ces conditions le mélange obtenu sous contrôle cinétique, par échange Mg/Si, pouvait s'isomériser [1]. Sous contrôle thermodynamique (25 h, 150°C, sans catalyseur) nous avons observé un rapport III/II = 75/25. Par contre l'équilibre n'est atteint qu'après 200 h dans le benzène au reflux en présence de 10% de Bu_2SnCl_2 . Ce résultat confirme que l'isomérisation est très lente dans les conditions de l'addition.

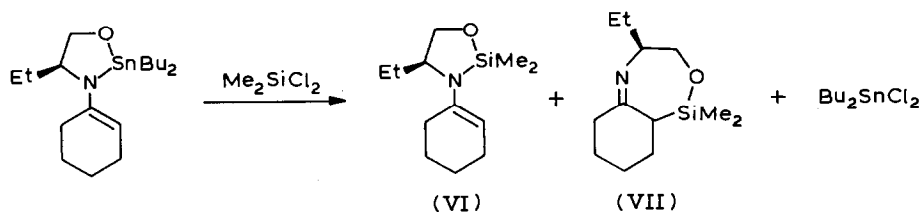
Nous constatons (Tableau 2) que lorsque l'énamine siliciée est majoritaire, le céto-ester obtenu est de configuration *S*. Un mélange enrichi en imine siliciée conduit à l'énantiomère *R* majoritaire:



Ce résultat indique que les deux isomères siliciés induisent chacun vers un énantiomère différent.

Partant d'un même groupe inducteur, et par simple modification de la composition du mélange initial, il est possible d'accéder à l'un ou l'autre des énantiomères.

L'alkylation stéréosélective des métalloénamines chirales décrite par Horeau [5] a été améliorée par Meyers [6] et Whitesell [7] qui utilisent des modèles dans lesquels l'atome de métal lié à l'azote est inclus dans un pseudocycle à cinq chaînons. Ce nucléophile rigide obtenu effectue la substitution avec une énantiosélectivité élevée. Afin de bénéficier du blocage conformationnel qui s'était révélé très efficace dans le cas des énamines stanniques [4], nous avons envisagé d'utiliser des dérivés siliciés cycliques. La synthèse de ce modèle se fait par transmétallation Sn-Si.



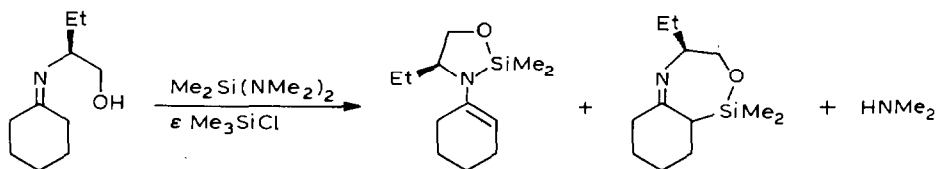
Nous observons également un rapport VI/VII 50/50. Comme précédemment, il est possible de distiller un produit fortement enrichi en énamine siliciée. L'imine siliciée est le constituant principal de la fraction suivante. Notons qu'il est difficile d'éliminer totalement le dichlorodibutylétain formé lors de la transmétallation.

Nous avons réalisé les additions à l'acrylate de méthyle (24 h, benzène au reflux) et après hydrolyse en milieu tampon, nous isolons le céto-ester IV.

Malheureusement, nous observons (Tableau 2) des rendements optiques moins élevés que pour le modèle non cyclique. De plus, quelle que soit la composition du mélange initial, on isole toujours le céto-ester de configuration *S*.

Nous avons cherché à savoir si ce comportement des modèles cycliques par rapport aux dérivés linéaires n'était pas dû à la présence de Bu_2SnCl_2 , en quantité

variable, difficile à évaluer. Pour cela, nous avons mis au point une méthode de synthèse directe qui permet d'isoler le mélange énamine/imine exempt de sel d'étain:



Le modèle cyclique réagit avec l'acrylate même en l'absence de Bu_2SnCl_2 (Tableau 2). Nous constatons alors que la réaction s'effectue avec de bons rendements mais qu'elle ne présente aucune stéréosélectivité.

Le rôle de Bu_2SnCl_2 est remarquable. Dans le cas des dérivés de la phényléthylamine, il joue le rôle d'un catalyseur de l'addition. Dans le cas de dérivés cycliques, nous constatons que le rendement chimique est plus élevé en l'absence de sel d'étain mais que la réaction ne présente alors aucune stéréosélectivité. Le caractère acide de Lewis de Bu_2SnCl_2 lui permet de se complexer, soit à l'acrylate de méthyle, soit au modèle silicié. Par ailleurs, il est généralement admis que les énamines s'additionnent aux alcènes électrophiles via un zwitterion [8]. Ce dernier pourrait être stabilisé par l'acide de Lewis. Dans le cas des dérivés linéaires, la complexation pourrait ne s'effectuer qu'au niveau du zwitterion. La réaction serait ainsi favorisée par l'acide de Lewis. Pour les dérivés cycliques, il pourrait y avoir compétition entre la stabilisation du centre négatif du zwitterion et la complexation au niveau de l'atome d'oxygène. Dans ces conditions, la complexation de l'atome d'oxygène devrait modifier les conformations du modèle silicié. L'encombrement autour de la structure énamine dépendrait donc de la présence du sel d'étain qui déterminerait ainsi le cours stérique de la réaction. Cependant, il faut noter qu'en l'absence de données structurales concernant les isomères imines et énamines siliciées et le mode d'action du catalyseur, il serait imprudent de proposer un mécanisme. De plus, notre objectif étant finalement d'accéder à des cétones fonctionnelles optiquement actives, devant les faibles rendements chimiques et optiques des systèmes siliciés par rapport aux homologues stanniques, nous n'avons pas entrepris l'étude du mécanisme de cette réaction.

En conclusion, nous avons mis en évidence une réactivité différente pour les isomères imine et énamine siliciées issus de la phényléthylamine. Ils réagissent avec des énantiosélectivités moyennes mais pour conduire respectivement à l'énantiomère *R* ou *S* de l'(oxo-2 cyclohexyl)-3 propionate de méthyle. Malgré les faibles rendements chimiques observés, ce comportement qui les différencie des homologues stanniques, confère à la réaction un intérêt synthétique qui demande à être développé.

Partie expérimentale

Addition des systèmes imine-énamine siliciées aux alcènes électrophiles

Nous avons proposé diverses méthodes de synthèse des imines et énamines siliciées [1]. 20 mmol du produit silicié et 30 mmol d'alcène électrophile sont portées à 70°C pendant le temps indiqué dans le Tableau 1. On ramène alors à température ambiante et on ajoute 50 mmol de méthanol, l'agitation est maintenue pendant 1 h

puis on distille sous pression réduite. $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3)\text{CH}=\text{NCH}_3$: Eb. $90^\circ\text{C}/5\text{ mmHg}$, $\nu(\text{CN}) 1670\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) 1725\text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H $\delta(\text{CCl}_4)$: 7.3 (q, J 1.2 Hz, 1H); 3.1 (d, J 1.2 Hz, 3H); 2.0 (s, 3H) ppm.

Les caractéristiques physiques des autres composés sont identiques à celles que nous avons indiquées précédemment [2,9].

Synthèse des dérivés siliciés de la S(-)phényléthylamine

Les iminoalcools ont été préparés par la méthode Bergmann [10].

En ce qui concerne la préparation du modèle silicié, on ajoute 0.1 mol d'imine en solution dans 10 ml de THF, à une solution de 0.1 mol de chlorure d'isopropylmagnésium dans le THF [1,11]. Le mélange est porté au reflux pendant 4 h. On additionne alors 0.11 mol de chlorotriméthyl silane dans 10 ml de THF et on porte au reflux 2 h. Le mélange est ramené à température ambiante puis on ajoute 100 ml de pentane afin de précipiter la totalité du chlorure de lithium. Après centrifugation et évaporation des solvants, le produit est distillé sous pression réduite (Eb. $115\text{--}120^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$; Rdt. 53%). Le distillat contient un mélange énamine/imine 50/50. Par distillation à la colonne à bande tournante, on isole une fraction de tête riche en imine.

Enamine: RMN ^1H $\delta(\text{CCl}_4)$: 5.2 (t, J 3.6 Hz, 1H); 4.3 (q, J 6.7 Hz, 1H) 0.1 (s, 9H) ppm. Imine: RMN ^1H $\delta(\text{CCl}_4)$: 4.6 (q, J 6.2 Hz, 1H); 0.15 (s, 9H) ppm.

Synthèse des dérivés du R(-)amino-2 butanol par échange Sn/Si

L'énamine organostannique est préparée selon [4]. Dans un montage sec, on place 0.05 mol d'énamine organostannique, on ajoute à température ambiante 0.05 mol de Me_2SiCl_2 . La réaction est exothermique. Après 2 h, on distille une fraction riche en énamine siliciée (Eb. $92\text{--}95^\circ\text{C}/0.01\text{ mmHg}$. Enamine: RMN ^1H : $\delta(\text{CCl}_4)$: 4.3 (t, J 3.8 Hz, 1H); 0.25 (s, 6H), ppm. Imine: RMN ^1H : $\delta(\text{CCl}_4)$: 0.1 (s, 6H) ppm.

Synthèse directe des dérivés du R(-)amino-2-butanol

Sous atmosphère inerte, on ajoute 0.05 mol de diamine siliciée, préparée selon Anderson [12], à une solution de 0.05 mol d'imino-alcool et 0.5 g de Me_2SiCl_2 dans 100 ml de benzène anhydre. On porte au reflux pendant 24 h. Par distillation, on récupère le mélange imine/énamine siliciées.

Addition des systèmes siliciés aux alcènes électrophiles. Synthèse asymétrique

On ajoute 20 mmol d'acrylate de méthyle à un mélange de 20 mmol de dérivé silicié et 2 mmol de Bu_2SnCl_2 dans 50 ml de benzène. On porte au reflux pendant 60 h pour les dérivés de la S(-)phényléthylamine et 24 h pour les dérivés du R(-)aminobutanol. Après retour à température ambiante, on ajoute 50 ml d'éther puis on traite par 50 ml de KH_2PO_4 1 M pendant 2 h. On extrait, sèche et distille le céto-ester. Eb. $100^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$ $\alpha_{436}^{\text{max}} \pm 17.6^\circ$ (c 2, MeOH). RMN ^1H $\delta(\text{CCl}_4)$: 3.6 (s, 3H); 2.3–2.1 (m, 13H); CPG: 10% SE 30 sur Varaport 30; 200°C , 20 ml/min.

Remerciements

Les auteurs remercient la Société Schering-France qui a gracieusement mis à leur disposition les matières premières organostanniques et le Dr. B. Maillard pour les discussions fructueuses qu'ils ont eues avec lui.

Bibliographie

- 1 M. Fourtinon, B. De Jéso et J.C. Pommier, *J. Organomet. Chem.*, 193 (1980) 165.
- 2 B. De Jéso et J.C. Pommier, *J. Organomet. Chem.*, 186 (1980) C9.
- 3 K. Hiroi, K. Achiwa et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 20 (1972) 246.
- 4 (a) B. De Jéso et J.C. Pommier, *Tetrahedron Lett.*, (1980) 4511; (b) C. Stetin, B. De Jéso et J.C. Pommier, à paraître; (c) B. Nebout, B. De Jéso et J.C. Pommier, à paraître.
- 5 D. Mea-Jachet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 4571.
- 6 A.I. Meyers, *Pure Appl. Chem.*, 51 (1979) 1255.
- 7 J.K. Whitesell et M.A. Whitesell, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 378.
- 8 P.W. Hickmott, *Tetrahedron*, 38 (1982) 1975.
- 9 B. De Jéso et J.C. Pommier, *J. Organomet. Chem.*, 137 (1977) 23; C. Stetin, B. De Jéso et J.C. Pommier, *Synth. Comm.*, 12 (1982) 495.
- 10 E.D. Bergmann, E. Gil-av et S. Pinchas, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1952) 358.
- 11 I. Yu Belavin, N.A. Fedoseeva, Yu.I. Baukov et I.F. Lutsenko, *Zhur. Obsh. Khim.*, 44 (1974) 659.
- 12 H.H. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1952) 1421.