

REDUCTION ASYMETRIQUE CATALYSEE PAR DES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION

IV*. SYNTHÈSE D'AMINES CHIRALES AU MOYEN D'UN COMPLEXE DE RHODIUM ET D'ISOPROPYLIDENE DIHYDROXY-2,3 BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)-1,4 BUTANE (DIOP)

HENRI B. KAGAN, NICOLE LANGLOIS et TUAN PHAT DANG

*Laboratoire de Synthèse Asymétrique***, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91405-Orsay (France)

(Reçu le 3 décembre 1974)

Summary

A chiral rhodium complex with (+)-diop as ligand is used as a catalyst in asymmetric synthesis leading to amines and *N*-acyl derivatives. Two kinds of reactions are investigated: asymmetric hydrogenation of enamides and hydrosilylation of imines. Good optical yields are observed in the synthesis of *N*-acetyl α -phenylethylamine (e.e. 45%) and *N*-acetyl α -phenylpropylamine (e.e. 83%). A strong solvent effect is observed, which can reverse the absolute configuration of *N*-acetyl- α -phenylethylamine obtained by reduction of its enamide precursor. *N*-Benzyl- α -phenyl ethylamine is prepared by hydrosilylation with 65% optical purity. An asymmetric synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropapaverine (e.e. 38%) and related compounds is described.

Résumé

Un complexe chiral du rhodium comportant la (+)-diop comme ligand a été utilisé comme catalyseur dans la synthèse asymétrique d'amines ou d'amines-*N* acylées. Deux types de réactions ont été examinés: la réduction d'énamides et l'hydrosilylation d'imines. Des rendements optiques élevés sont observés dans la synthèse de la *N*-acétyl α -phényléthylamine (e.e. 45%) et la *N*-acétyl α -phényl propylamine (e.e. 83%). Par effet de solvant il est possible d'inverser la configuration absolue de la *N*-acétyl α -phényléthylamine synthétisée à partir de son précurseur énamide. La *N*-benzyl α -phényléthylamine est préparée par hydrosilylation avec 65% de pureté optique. Une synthèse asymétrique de la tétra-

* Pour la partie II voir ref. 2, pour la partie III voir ref. 1a.

** Equipe de recherche associée au C.N.R.S. no. 070395.

hydro-1,2,3,4 papavérine (e.e. 38%) et de composés apparentés est également décrite.

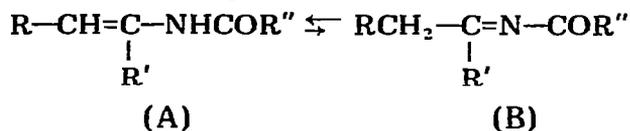
L'activité biologique présentée par un grand nombre d'amines chirales justifie l'intérêt porté à la synthèse stéréospécifique de ces composés. Si quelques amines optiquement actives ont été préparées par synthèse asymétrique [3-6], la catalyse asymétrique en phase homogène n'a pas été utilisée, jusqu'à présent, dans ce domaine.

La grande efficacité d'un complexe chiral du rhodium [Rh,Cl,diop] * dans la catalyse de réduction asymétrique de précurseurs d'acides aminés [7] suggère son application possible à la synthèse d'amines optiquement actives. Cependant, ce catalyseur s'étant révélé inactif dans l'hydrogénation directe des imines, deux réactions ont été utilisées pour atteindre cet objectif: l'hydrogénation d'énamides ou l'hydrosilylation d'imines suivie d'une hydrolyse.

Résultats et discussion

Hydrogénation asymétrique d'énamides

L'hydrogénation des dérivés de l'acide α -acétamido acrylique, conduit aux dérivés d'amino-acides correspondant, avec des rendements optiques exceptionnellement élevés (qui peuvent approcher 85%) [7]. Le système énamide de ces composés pouvant jouer un rôle particulier, par exemple en donnant lieu à une chélation avec l'atome de rhodium, nous avons été incités à réduire quelques analogues A, dépourvus de la fonction carboxyle.



Les énamides A possédant un groupe NH sont tautomères des *N*-acylimines B, la forme énamide étant en général le tautomère le plus stable [8]. On peut distinguer plusieurs voies d'accès au système énamide selon le type de structure désiré:

- (a) Addition de Grignard sur un nitrile aromatique suivie de l'acylation directe de l'imino-magnésien intermédiaire [9,10]. Cette méthode a été appliquée à la préparation des composés Ia à Ie.
- (b) Réaction directe d'un amide primaire avec des composés carbonylés [11], des acétals ou des cétals en présence de catalyseur acide [12]; condensation d'ammoniac sur des composés carbonylés en présence de TiCl_4 , suivie d'acylation du mélange des tautomères (imine \rightleftharpoons énamine) [13].
- (c) Réarrangement de Beckmann de cétoimes insaturées avec migration du groupe insaturé [14]; cette méthode a été appliquée à la préparation des énamides III.
- (d) Pyrolyse d'acylamino-2 nitriles [15]. Il existe d'autres cas particuliers de formation d'énamides [16] (voir par exemple l'énamide cyclique V [16e]).

* Diop = isopropylidène dihydroxy-2,3 bis(diphényl phosphino)-1,4 butane.

TABLEAU 1

HYDROGENATION D'ENAMIDES CATALYSEE PAR [Rh,(+)-diop, Cl]^a

Enamide	[Enamide]/ [Rh]	Amide chirale	Conversion (%)	Excès énantio- mérique ^c	Configuration ou [α]
Ia	50	IIa	100	45	R
Ib	50	IIb	100	83	R
Ic	25	IIc	≥95	≥73 = 3 ^d	R
Id	25	IIId	100	85 ± 4 ^e	R
Ie	25	IIe	90	14.2 ± 0.4 ^f	S
III (Z+E)	25	IV	85	5.8	S
III (E) ^b	25	IV	93	15	S
III (Z)	25	IV	94	1.1	R
V	50	VI	100	10 ^g	[α] _D ²⁵ - 3.9° (c 1.02, MeOH)

^a [Rh] 4 mmol l⁻¹, [diop]/[Rh]: 1.1, C₆H₆/EtOH 1/2. ^b Une isomérisation géométrique doit avoir lieu pendant la réduction, on peut isoler en effet un peu d'isomère Z quand la réaction n'est pas complète.

^c Les rendements optiques sont calculés en se basant sur les valeurs suivantes des pouvoirs rotatoires des produits optiquement purs: (S) N-acétyl α-phényléthylamine (IIa) [α]_D²⁵ - 152.8° (c 1.4, EtOH absolu) [17]; (S) N-acétyl phényl-1 propylamine (IIb) [α]_D²⁰ - 137.8° (c 2.4, MeOH) [18]; (S) N-acétyl benzyl-1 éthylamine (IV) [α]_D²⁵ - 43.5° (c 2, CHCl₃) [19,20]. ^d Excès énantiomérique (e.e) rapporté à la valeur [α]_D²⁵ 25.5° (c 2.05, CHCl₃) de la (R)N-benzoyl phényl-1 propylamine (IIc), obtenue à partir de la (R) phényl-1 propylamine de pureté optique 83.8% ((R)phényl-1 propylamine optiquement pure [α]_D²⁷ + 8.1° (c 7.9; EtOH absolu) [21]). ^e Calculé à partir de la valeur [α]_D²⁵ + 113.4° (c 1.11, MeOH) d'un échantillon de (R)N-isobutyroylphényl-1 propylamine (IIId) obtenue par acylation de la phényl-1 propylamine de 83.8% de pureté optique. ^f Rapporté aux valeurs [α]_D²⁵ + 80.1° (c 2.99; C₆H₆) et [α]₅₇₈¹⁹ + 90.5° (liq.) du (R)α-phényléthyl carbamate d'éthyle (IIe) (e.e. 97.8%) préparé à partir de la (R)α-phényléthylamine ((R)IIe optiquement pur [α]₅₇₈¹⁹ + 92.5°; (liq.) [22]). ^g Mesuré par RMN en présence de tms-[triFluoroacétyl-3 (+)camphorato] europium(III).

Nous avons constaté que les énammides sont en général réduites facilement en solution benzène—éthanol (1/2), à température ambiante et pression atmosphérique, en présence du catalyseur soluble [Rh,Cl,diop] (Schéma 1). Les rendements sont excellents et la vitesse de réaction est particulièrement rapide avec Ia. Les rendements optiques obtenus sont réunis dans le Tableau I.

Le rendement optique obtenu dans la synthèse asymétrique de la N-acétyl-amphétamine (IV) n'est pas très élevé; il est intéressant de noter qu'une induction asymétrique n'est observée qu'au départ du N-acétyl phényl-1 amino-2 propène (III) de configuration E.

La synthèse de la (R)N-acétyl α-phényléthylamine (IIa) s'effectue avec 45% d'excès énantiomérique. On observe dans ce cas un remarquable effet de solvant sur la vitesse et le déroulement stérique de la réaction (Tableau 2). L'utilisation du benzène pur inverse la stéréochimie et conduit à la (S)N-acétyl α-phényléthylamine (e.e. 44%). L'accès aux deux énantiomères est donc possible avec le même inducteur asymétrique. L'hydrogénation asymétrique du précurseur Ia (1.6 mmol) dans le benzène (12 ml) a été également réalisée par catalyse hétérogène avec un complexe du rhodium préparé à partir d'une diphosphine chirale analogue à la (+)-diop, greffée sur une résine polystyrène et que nous avons décrit récemment [2]; la réduction très lente conduit, après plusieurs jours, à 28.5% de (S)N-acétyl α-phényléthylamine (IIa) avec un rendement optique de 31%.

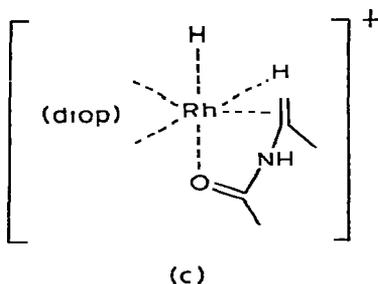
Dans le cas de la synthèse asymétrique de la N-acétyl phényl-1 propylamine (IIb) la pureté optique est très élevée (83%), du même ordre que celle obtenue

TABLEAU 2
INFLUENCE DU SOLVANT SUR L'HYDROGENATION DE Ia^a

Rapport EtOH/C ₆ H ₆	Temps de 1/2 réaction (min)	Excès énantiomérique (%)	Configuration
1/0	4-5	42.5	R
2/1 ^b		45	R
1/1	20	30	R
1/9	66	39	S
0/1	76	44	S

^a [Rh] = 4 mmol l⁻¹; rapport (+)-diop/Rh 1.1; rapport substrat/Rh 50; solvant 7.5 ml sauf indication contraire. ^b Solvant 15 ml.

Ces résultats sont très vraisemblablement le reflet d'une dualité de mécanismes lors de la réduction des énamides, le solvant ou la nature du substituant à l'azote pouvant rendre un mécanisme prédominant par rapport à l'autre. On pourrait par exemple envisager que selon les cas la réduction du système énamide porte sur la forme monodentée ou bidentée, cette dernière impliquant une participation du carbonyle amide dans un complexe cationique du type C. On peut en attendre des déroulements stériques de la réduction notablement différents.



Une étude plus détaillée sera nécessaire pour préciser selon le solvant et la structure du substrat la nature des espèces catalytiques responsables des inductions asymétriques très différentes observées expérimentalement et mettant en jeu le même complexe de départ [Rh,(+)-diop,Cl].

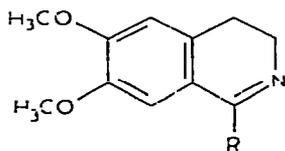
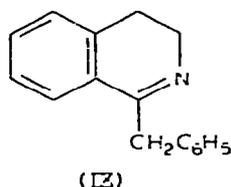
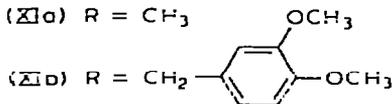
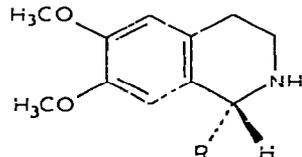
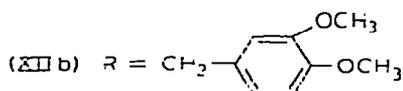
Hydrosilylation asymétrique d'imines (Schéma 2)

Aucun exemple de préparation d'amines par hydrosilylation d'imines catalysée par des complexes de métaux de transition n'a été mentionné avant 1973.

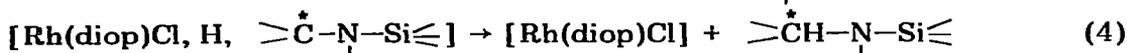
Le mécanisme de l'hydrosilylation des imines en présence de [Rh,diop,Cl] s'apparente à ceux de l'hydrogénation et de l'hydroformylation: addition oxydante du silane au rhodium(I), coordination du substrat par la double liaison C=N, transfert d'un radical silicium et d'un atome d'hydrogène. Par analogie avec l'hydrosilylation des cétones [32], ces étapes successives peuvent s'écrire de la manière suivante:



SCHEMA 2

(VII a) $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$, $R'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (VII b) $R = \text{CH}_3$, $R' = R'' = \text{C}_6\text{H}_5$ (VII c) $R = \text{CH}_3$, $R' = R'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (VIII a) $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$, $R'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (VIII b) $R = \text{CH}_3$, $R' = R'' = \text{C}_6\text{H}_5$ (VIII c) $R = \text{CH}_3$, $R' = R'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (XI a) $R = \text{CH}_3$ (XI b) $R = \text{CH}_2$ (XII a) $R = \text{CH}_3$ (satsolidine)(XII b) $R = \text{CH}_2$

(tétrahydro-1,2,3,4 papavérine)



Le centre asymétrique est créé dans l'étape 3 quand la liaison rhodium-alcoyle est formée et il est raisonnable de penser qu'il y a rétention de configuration lors du transfert d'hydrogène, comme dans l'hydrogénation [33] et l'hydroformylation [34]. Cependant l'induction asymétrique peut être causée par deux processus: différence de vitesse du transfert du silicium dans les deux complexes diastéréoisomères (étape 3) ou différence de stabilité ou de vitesse de formation des deux complexes diastéréoisomères impliquant une face ou l'autre de l'imine prochirale (étape 2).

L'hydrosilylation asymétrique des cétones et celle des imines apparentées sont comparables: Avec le diphenylsilane comme agent réducteur et la (+)-diop, l'acétophénone donne le (S)phénylméthyl carbinol avec une pureté optique de 28% à température ordinaire [2]. Dans les mêmes conditions, la N-benzylimine de l'acétophénone (VIIa) est réduite en (S) amine VIIIa avec une pureté énantiomérique de 50%. Il est intéressant de noter que l'attaque préférentielle a lieu

TABLEAU 3

HYDROSILYLATION ASYMETRIQUE D'IMINES PAR LE SYSTEME^a (C₆H₅)₂SiH₂/RhCl, (+)-diop

Imine	Amine obtenue	Rendement (%)	Temp. (°C)	e.e (%) ^b	Configuration, ou signe de [α]
VIIa	VIIIa	98	24	50	S
VIIa	VIIIa	97	2	65	S
VIIb	VIIIb	90	5	47	S
VIIc	VIIIc	40	24	11.5	S
IX	X	78	1	22.5 ^c	(-)
XIa	XIIa	93	1	5.7	R
XIb	XIIb	98	1	38.7	R

^a [Rh] 15 mmol l⁻¹; rapport [(+)-diop]/[Rh 1.05; [imine]/[Rh] 50; solvant C₆H₆ 5 ml, rapport [silane]/[imine] 2. ^b Les rendements optiques sont calculés en se basant sur les valeurs suivantes des pouvoirs rotatoires des produits optiquement purs: (R)-N-benzyl α-phényléthylamine (VIIIa) [α]_D²⁰ + 56.2° (c 4.3; EtOH absolu [25]); (S)-N-phényl α-phényléthylamine (VIIIb) [α]_D²⁵ + 26.1° (c 2.15, EtOH [26]); (S)-N-benzyl benzyl-1 éthylamine (VIIIc) [α]_D + 46.3° (c 1.78, MeOH) [27]; (S)-salsolidine (XIa) [α]_D²² - 59.5° (c 4.39, EtOH) [28]; (S)-tétrahydro-1,2,3,4 papavérine (XIb) [α]_D - 21° (c 1, CHCl₃) [29]. ^c e.e% rapporté à la valeur [α]_D¹⁷ 72.8° (c 6.26, C₆H₆) de la (+)-benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (X) que nous avons dédoublée avec l'acide (-)-L dibenzoyltartrique (lit. [α]_D¹⁷ + 8.5° (c 6.64, C₆H₆) [30]). Cette pureté optique est en accord avec l'intégration des signaux des ¹⁹F dans le spectre de RMN du produit d'acylation de X par le (+)-chlorure d'α-méthoxy-α-trifluorométhyl phénylacétyle [31].

par la même face dans les deux cas. D'autres exemples que les imines VIIa-VIIc sont cependant nécessaires pour généraliser le modèle d'induction asymétrique VII → VIII. Une caractéristique de l'hydrosilylation des imines est la sensibilité vis-à-vis de la température, comme nous l'avons mentionné pour VIIa [24]. L'abaissement de la température augmente le rendement optique. A 2° C l'amine VIIIa est formée avec 65% d'excès énantiomérique. L'utilisation d'autres silanes, comme le polyméthylsiloxane (MeSiHO)_n peu coûteux, donne des résultats variables selon les substrats [24].

Conclusion

Nos expériences démontrent que la catalyse asymétrique est une voie d'accès prometteuse à de nombreuses amines asymétriques. Des améliorations notables dans les rendements optiques peuvent être attendues dans l'hydrosilylation asymétrique grâce à la sensibilité de la réaction à des paramètres ajustables tels que le choix du silane ou la température. D'autre part, la préparation d'α-aryl-alcoyl amines du type II par réduction asymétrique d'énamides fournit, à notre connaissance, les rendements optiques les plus élevés connus en synthèse catalytique d'amines, laissant espérer que d'autres familles d'amines chirales pourront être synthétisées par cette méthode.

Partie expérimentale

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin—Elmer 141, avec une cuve thermostatée de 1 dm.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Jéol 100 MC. Les déplacements chimiques δ exprimés en ppm sont mesurés par rapport au tétramé-

thylsilane pour les signaux des ^1H , par rapport au trifluoroacétate d'éthyle pour les signaux du ^{19}F .

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectromètre Perkin—Elmer modèle 257.

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Kofler et sont corrigés.

Réactifs et solvants. Les solvants utilisés pour les réductions sont préparés de la manière suivante et conservés sous argon: le benzène déthiophéné est purifié par passage sur colonne d'alumine basique et distillation sur hydruure de sodium et l'éthanol absolu est distillé sur sodium-phtalate de diéthyle.

Le complexe précurseur $[\text{Rh}, \text{Cl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ est préparé selon la méthode décrite [35].

$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SiH}_2$ est préparé de la manière classique [36], en réduisant le dichloro diphenylsilane par LiAlH_4 , et conservé sous azote ou argon.

Préparation des énammides

Les énammides Ib, Ic et Id sont préparés selon le mode opératoire décrit [10]. L'énamide Ia est préparée par la même technique; cependant, son obtention assez délicate sera décrite de façon détaillée (une autre préparation est signalée dans un brevet [16b]):

A l'organo magnésien (0.17 mol) de l'iodure de méthyle préparé sous argon à partir de 4.14 g de magnésium, 28.4 g de ICH_3 dans 70 ml d'éther, on ajoute 15 g (0.145 mol) de benzonitrile en solution dans 30 ml d'éther (en 10 min) et on chauffe à reflux 0.5 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C . Les cristaux obtenus sont lavés plusieurs fois par de l'éther et recouverts d'éther. Une solution de 17.8 g (0.227 mol) de chlorure d'acétyle dans 35 ml d'éther est ajoutée sous argon, goutte à goutte à 0°C , sous agitation. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux 1 h. Le précipité brun formé est lavé plusieurs fois par de l'éther puis mis en suspension dans un peu d'éther avant l'addition de 69 ml d'éthanol absolu, goutte à goutte, sous agitation. Le mélange limpide obtenu est chauffé à reflux 0.5 h, refroidi et versé dans 500 ml d'eau glacée. Après une nuit à 0°C , l'extraction de la phase aqueuse par du chloroforme fournit 8.5 g de Ia (Rdt. 36%) recristallisé pour analyse dans un mélange benzène—pentane: F. 92° .

RMN (CCl_4). δ (ppm) 1.80 (s, 3H, COCH_3); 4.84 (1H) et 5.52 (1H) ($\text{CH}_2=\text{C}$); 7.18 (5H aromatiques); 7.76 (1H, NH).

Analyse. Trouvé: C, 74.30; H, 7.08; N, 8.56. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ calc.: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69%.

Ie a été préparé par un mode opératoire analogue à celui utilisé pour Ia, le chloroformiate d'éthyle étant l'agent acylant. Comme l'indique le spectre de RMN, le composé Ie obtenu amorphe après distillation rapide (sous 0.05 mm; en présence de 1% d'hydroquinone) contient environ 8% d'imine tautomère [12d] et a été utilisé tel quel.

N-Acétyl phényl-1 amino-2 propène (III)

La méthyl-3 phényl-4 butène-3 one-2 est préparée à partir du benzaldéhyde et de la butanone-2 [37]. L'oxime correspondante (F. 112° , lit. [14c] $109\text{--}111^\circ$) est soumise à un réarrangement de Beckmann selon un procédé analogue à celui décrit [14 c,d]: 22.9 g de PCl_5 (1.1×10^{-1} mol) et 150 ml de dioxanne anhydre

sont ajoutés, à + 5° sous agitation, à une solution de 17.7 g d'oxime (1.01×10^{-1} mol) dans 500 ml de dioxanne anhydre. Après 15 minutes, le mélange est versé dans une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 0°; après 1 h 30 d'agitation, le produit brut est extrait par de l'éther et cristallisé dans un mélange benzène-hexane 1/2. On obtient 14.7 g d'énamide III (rapport *E/Z* ~ 60/40 établi par l'intégration des signaux des méthyles dans le spectre de RMN (CDCl_3): III *E* δ (ppm) 2.00 (COCH_3) et 2.30 ppm ($\text{CH}_3\text{—C=}$); III *Z* 2.10 (COCH_3 et $\text{CH}_3\text{—C=}$). L'isomère *E* est séparé par recristallisations dans un mélange benzène-hexane 1/1 (F. 98-99°, lit. [38] 92-93°. L'isomère *Z* est purifié par cristallisations dans l'éther (F. 83-84°, lit. [38] 83-84°).

L'énamide V nous a été aimablement fourni par le Prof. Eschenmoser.

Préparation des imines

Les spectres IR et de RMN des imines préparées sont en accord avec les structures indiquées.

La benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (IX) (picrate F. 178°, lit. [39a] 176-178°) est préparée selon le mode opératoire décrit (P_2O_5 , tétraline [39b], à partir de la *N*-phénylacétyl β -phényléthylamine.

La méthyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (XIa) (F. 104-105°, lit. [40] 105-106°) et la vératryl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (XIb) (picrate F. 163°, lit. [41a] 168°) sont préparées par cyclisation de Bischler Napieralski (POCl_3 , toluène), respectivement de la *N*-acétyl homovératrylamine et de la *N*-homovératroyl homovératrylamine. Les composés IX et XIb sont libérés de leurs picrates juste avant utilisation pour éviter la formation de produits d'oxydation [41a,b].

(*R*) α -phényléthyl carbamate d'éthyle (Ile)

Le procédé est analogue à celui décrit [22], avec emploi d'un excès de chloroformiate d'éthyle: A une suspension de 1.2 g (0.99×10^{-2} mol) de (+)- α -phényl éthylamine (Aldrich 99%) dans 15 ml d'eau, on ajoute 0.61 g de carbonate de sodium puis 1.52 g (1.4×10^{-2} mol) de chloroformiate d'éthyle sous agitation vigoureuse à 0°C. Le mélange maintenu sous agitation à température ambiante jusqu'à réaction complète est traité de la manière habituelle. Le produit brut (rendement quantitatif) est pur en chromatographie sur couche mince (CCM) il présente le même R_f et les mêmes spectres IR (CHCl_3) et de RMN que le produit d'hydrogénation de Ie. Après distillation sous 0.05 mm, Rdt. 98%: $[\alpha]_{578}^{19} + 90.5^\circ$ (liq.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 80.1^\circ$ (c 3, C_6H_6).

N-Benzoyl phényl-1 propylamine (IIc) et *N*-isobutyroyl phényl-1 propylamine (IId) optiquement actives

La (+)-*N*-acétyl phényl-1 propylamine (IIb) (8.28 mmol, 1.45 g, e.e 83%) obtenue par hydrogénation asymétrique de Ib, et 70 ml d'une solution 6*N* d'acide chlorhydrique dans le méthanol sont chauffés à reflux. Après hydrolyse totale (24 h) et alcalinisation par de la soude aqueuse, le phényl-1 propylamine (1.03 g) est extrait par de l'éther. Après distillation sous pression réduite: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 6.8^\circ$ (c 7.88; EtOH absolu); énantiomère pur $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 8.1^\circ$ (c 7.9; EtOH absolu) [21].

A un mélange de cette amine (1.05 mmol), de 1.7 ml d'eau et 88 mg de

carbonate de sodium, on ajoute 1.62 mmol (228 mg) de chlorure de benzoyle sous agitation à 0°C. Après réaction complète à température ambiante et traitements habituels, on obtient un rendement quantitatif de *N*-benzoylphényl-1 propylamine (IIc) pure en CCM: $[\alpha]_D^{25} + 25.5^\circ$ (*c* 2.05; CHCl₃).

La (+)-*N*-isobutyroyl phényl-1 propylamine (IIId) est préparée exactement de la même manière (Rdt. chimique 97%): $[\alpha]_D^{25} + 113.4^\circ$ (*c* 1.11; MeOH).

Préparation de (±)-VI, (±)-X, (±)-XIIa et (±)-XIIb

L'hydrogénation catalytique (PtO₂, éthanol) de V, IX, XIa et XIb conduit respectivement à la (±)-méthyl-5 diméthyl-4,4 pyrrolidone-2 (VI), à la (±)-benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (X) (chlorhydrate F. 174°, lit. [42] 170-172°), à la (±)-salsolidine (XIIa) et à la (±)-tétrahydro-1,2,3,4 papavérine (XIIb).

Le spectre de RMN du composé (±)-VI en présence de tris(trifluoroacétyl-3 (+)-camphorato) europium(III) a été comparé, dans les mêmes conditions, à celui du composé VI optiquement actif obtenu par réduction asymétrique.

Dédoublement de la (±)-benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (X)

Une solution de 6.7 g de (±)-benzyl-1 tétrahydroisoquinoléine brute (X) dans le méthanol est traitée par 11.5 g d'acide L-dibenzoyltartrique en solution dans le méthanol. Après addition d'éther, le mélange est laissé à température ambiante pendant trois jours. Les cristaux 5.66 g $[\alpha]_D^{25} - 47.9^\circ$ (*c* 1.01; MeOH) sont séparés et recristallisés deux fois dans le méthanol $[\alpha]_D^{25} - 49^\circ$ (*c* 0.96; MeOH). Anal. Trouvé C, 74.56; H, 5.93; N, 3.59; O, 15.98. C₅₀H₄₈N₂O₈ calc. C, 74.60; H, 6.01; N, 3.48; O, 15.90%.

Une solution aqueuse de ce sel est alcalinisée par de la soude 5*N* et extraite par de l'éther. Le pouvoir rotatoire de la base est mesuré juste après distillation (sous 0.05 mm): $[\alpha]_D^{17} + 72.8^\circ$ (*c* 6.26; C₆H₆).

Acylation de X par le (+)-chlorure d'α-méthoxy α-trifluorométhyl phényl acétyle ((+)-MTPACI)

Une solution de 0.58 mmol de (±)-benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (X) et 1.17 mmol de (±)-MTPACI dans un mélange benzène—pyridine 2/3 (10 ml) est agitée à température ambiante jusqu'à réaction complète. Après 48 h, les traitements habituels fournissent quantitativement le produit brut d'acylation qui est débarrassé d'impuretés colorées par chromatographie sur couche épaisse (CCE) de silicagel en ayant soin d'éviter toute séparation de diastéréoisomères (Rdt. 95%).

La benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (X) obtenue par hydrosilylation asymétrique de IX est traitée exactement de la même façon.

Les spectres de RMN du ¹⁹F de ces deux produits d'acylation ont été comparés; l'intégration des signaux du mélange de diastéréoisomères issue du produit d'hydrosilylation asymétrique (δ 4.67 et 5.95 ppm) correspond à une pureté optique de ce dernier de 23%.

Hydrogénations

Les hydrogénations ont été effectuées avec un appareillage classique sous pression atmosphérique. La cellule est munie d'un bouchon à serum permettant

l'injection de liquide au moyen d'une seringue. L'ordre d'addition des réactifs dans la cellule est la suivante: substrat, hydrogène, solvant et solution catalytique.

Préparation de la solution catalytique: la (+)-diop est ajoutée au moyen d'une capsule à une solution benzénique de $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ sous argon. La solution orange est agitée à température ambiante pendant 25 minutes et introduite dans la cellule d'hydrogénation avec une seringue munie d'un verrou de sûreté en évitant tout contact avec l'air.

Traitement des produits d'hydrogénation

La solution est évaporée à sec. Le catalyseur est séparé par CCE de silicagel avec comme éluant un mélange hexane—acétate d'éthyle (composition variable selon les substrats), et le taux de conversion est établi par RMN. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur les produits ainsi obtenus sans autre purification. Dans le cas de IIe quelques impuretés ont été séparées par CCE, en plus du catalyseur; l'élution de la totalité du produit d'hydrogénation a été suivie de distillation (Rdt. 90%) avant mesure du pouvoir rotatoire. Les données structurales ou d'identification de tous les produits d'hydrogénation sont satisfaisantes.

Hydrosilylations

Elles sont effectuées sous gaz inerte dans un ballon muni d'un bouchon à serum. Le silane (6 mmol) est injecté dans la solution catalytique, $[\text{Rh}, \text{diop-Cl}]$ 0.06 mmol, préparée comme plus haut. On ajoute ensuite la solution du substrat (3 mmol) dans le benzène (2 ml). Après réaction complète on ajoute une solution de 2 ml d'HCl aqueux à 10% dans de l'acétone de façon à obtenir une seule phase. Après 30 min à la température de la réaction et 2 h à température ambiante l'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu dilué par 50 ml d'HCl à 5% est extrait par de l'éther pour éliminer les produits neutres. La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude 2 N et l'amine est extraite par de l'éther.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, directement dans le cas de XIa et XIb, après distillation sous pression réduite au moyen d'un four à boules dans les autres cas (Rdt. cf. Tableau 3), après élimination de quelques impuretés par CCE suivie de distillation (Rdt. 78%) dans le cas de X.

Les données spectrales de toutes les amines obtenues sont en accord avec la structure.

Remerciements

Nous remercions le Prof. Eschenmoser pour un échantillon d'énamide V et le Prof. Mosher pour un échantillon de (+)-MTPACI.

Nous sommes redevables à P. Girard pour la détermination des puretés énantiomériques des composés VI et X par RMN.

Nous remercions le C.N.R.S. et l'Institut Français du Pétrole pour leur aide financière.

Bibliographie

- 1 T.P. Dang, J.C. Poulin et H.B. Kagan, *J. Organometal. Chem.*, **91** (1975) 39.
- 2 W. Dumont, J.C. Poulin, T.P. Dang et H.B. Kagan, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95** (1973) 8295.
- 3 D.R. Boyd, M.F. Grundon et W.R. Jackson, *Tetrahedron Letters*, (1967) 2101.
- 4 J.F. Archer, *J. Chem. Soc., C*, (1971) 2560.
- 5 Y. Izumi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10** (1971) 871 et réf. citées.
- 6 G.I. Tsuchimashi, S. Iruchijama et K. Maniva, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 3389.
- 7 (a) T.P. Dang et H.B. Kagan, *Chem. Commun.*, (1971) 481.
(b) H.B. Kagan et T.P. Dang, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94** (1972) 6429.
(c) T.P. Dang, Thèse de doctorates Sciences, Orsay, 1972.
- 8 Y. Heng-Suen et H.B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1965) 1460.
- 9 C. Moureu et G. Mignonac, *Ann. Chim. Phys.*, **13** (1920) 340.
- 10 Y. Heng Suen, A. Horeau et H.B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1965) 1454.
- 11 (a) U. Zehavi et D. Ben Ishai, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 1097.
(b) D. Ben Ishai et A. Giger, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 4523.
(c) F. Eiden et B.S. Nagar, *Arch. Pharm.*, **297** (1964) 367.
- 12 (a) J. Hoch, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, **201** (1935) 560.
(b) S. Julia et G. Bourgerey, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, **264** (1967) 333.
(c) H. Bohme et G. Berg, *Chem. Ber.*, **99** (1966) 2127.
(d) D.M. Colvin, B.C. Uff et J.W. Lewis, *Tetrahedron Lett.*, (1966) 6079.
- 13 H. Ahlbrecht et G. Rauchswalbe, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 4897.
- 14 (a) G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondeimer et C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **21** (1956) 520.
(b) S. Annino, *Ann. Chim. Rome*, **53** (1963) 641.
(c) W. Zielinski et S. Goszczynski, *Chem. Abstr.*, **69** (1968) 66676f.
(d) W. Zielinski et S. Goszczynski, *Chem. Abstr.*, **72** (1970) 100237n.
- 15 P. Kurtz et H. Disselnkötter, *Ann.*, **764** (1972) 69.
- 16 (a) G. Shaw, *J. Chem. Soc.*, (1950) 720.
(b) J.B. Dickey et T.E. Stanin, U.S. Patent, 2,588,968, (Mar. 11, 1952). *Chem. Abstr.*, **46** (1952) P 9124g.
(c) M. Sato, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 770.
(d) C. Djerassi, N.S. Crossley et M.A. Kielczewski, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 1112; N.S. Crossley, C. Djerassi et M.A. Kielczewski, *J. Chem. Soc.*, (1965) 6253.
(e) V.E. Berteke, H. Boos, J.D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H.P. Gribi, H. Gschwend, E.F. Meyer, P. Pesaro et R. Scheffold, *Angew. Chem.*, **76** (1964) 393.
- 17 A.C. Cope, W.R. Moore, R.D. Bach et H.J.S. Winkler, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92** (1970) 1243.
- 18 A. La Manna, V. Ghislandi, O.B. Hulbert et O.M. Scope, *Farmaco Ed. Sci.*, **22** (1967) 1037.
- 19 N.J. Leonard, J.A. Adamcik, C. Djerassi et O. Halpern, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80** (1958) 4858.
- 20 O. Cervinka, E. Kroupova et O. Belovsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **33** (1968) 3551.
- 21 M.E. Warren et H.E. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87** (1965) 1757.
- 22 E. Ott, *Ann.*, **478** (1931) 186.
- 23 I. Ojima et T. Kogure, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 2475.
- 24 N. Langlois, T.P. Dang et H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 4865.
- 25 K. Parck, *J. Prakt. Chem.*, **86** (1912) 287.
- 26 (a) Y. Ogata et K. Takeuchi, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 1642.
(b) G. Wittig et U. Thiele, *Ann. Chem.*, **728** (1969) 1.
- 27 V.M. Potapov, V.M. Dem'yanovich et A.P. Terentev, *J. Gen. Chem., USSR*, (1963) 2311.
- 28 A.R. Battersby et T.P. Edwards, *J. Chem. Soc.*, (1960) 1214.
- 29 H. Corrodi et E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, **39** (1966) 889.
- 30 W. Leithe, *Ber.*, **63** (1930) 1498.
- 31 J.A. Dale, D.L. Duli et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34** (1969) 2543.
- 32 (a) I. Ojima et M. Nihonyanagi, *Chem. Commun.*, (1972) 938.
(b) I. Ojima, M. Nihonyanagi et Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **45** (1972) 3722.
(c) I. Ojima et T. Kogure, *Chem. Lett.*, (1973) 541.
- 33 (a) J.A. Osborn, F.H. Jardine, J.F. Young et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1966) 1711.
(b) Y. Senoa, S. Mitsui, H. Sugiyama et S. Seto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **45**, (1972) 3498.
- 34 (a) D. Evans, J.A. Osborn et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1968) 3133.
(b) G. Consiglio, C. Bottegha, C. Salomon et P. Pino, *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **12** (1973) 669.
- 35 R. Cramer, *Inorg. Chem.*, (1962) 722.
- 36 H. Gilman et J. Diehl, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 4817.
- 37 (a) C. Harries et G.H. Müller, *Ber.*, **35** (1902) 966.
(b) M.E. Kronenberg et E. Havinga, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **84** (1965) 17.
- 38 S. Goszczynski et W. Zielinski, *Chem. Abstr.*, **69** (1968) 2679b.

- 39 (a) W.M. Whaley et W.H. Hartung, *J. Org. Chem.*, 14 (1949) 650.
(b) E.H. Huntress et E.N. Shaw, *J. Org. Chem.*, 13 (1948) 674.
- 40 T. Fujii, M. Tashiro, K. Ohara et M. Kumai, *Chem. Pharm. Bull.*, 8 (1960) 266.
- 41 (a) J.S. Buck, *J. Chem. Soc.*, 125 (1924) 2176.
(b) K. Kindler, *Arch. Pharm.*, 272 (1934) 236.
- 42 Y. Ban, O. Yonemitsu et M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, 8 (1960) 183.