

CATALYSE ASYMETRIQUE AVEC DES COMPLEXES CHIRaux DE RHODIUM-DIOP—V

EFFETS DES SUBSTITUANTS LORS DE LA REDUCTION D'ACIDES *N*-ACYLAMINO CINNAMIQUES¹

G. GELBARD et H. B. KAGAN*

Laboratoire de Synthèse Asymétrique,^a Bât.420, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay-91405, France

et

R. STERN

Institut Français du Pétrole, 92502-Rueil-Malmaison, France

(Received in France 2 April 1975; received in the UK for publication 22 July 1975)

Abstract—Asymmetric synthesis of phenylalanine and its derivatives can be accomplished by asymmetric reduction of *N*-acylamino-cinnamic acid derivatives with $\text{ClRh}(+)\text{DIOP}^b$ as catalyst. The optical yield is influenced by the stereochemistry of the double bond, the para-substituent on the *N*-benzoyl group and the esterification of the carboxy group. The mechanism of the reduction is discussed.

Résumé—La synthèse asymétrique de la phénylalanine et de ses dérivés a été étudiée par réduction catalytique de divers précurseurs dérivant de l'acide *N*-acylamino cinnamique en présence de RhCl DIOP^b . La stéréochimie *E,Z* de la double liaison, la substitution para sur un noyau *N*-benzoyl et l'estérification du groupe carboxylique influent sur le rendement optique. Une discussion mécanistique est ainsi rendue possible.

La synthèse des acides aminés optiquement actifs 2 par catalyse asymétrique est une méthode qui a donné lieu récemment à des développements prometteurs. Des rendements optiques de 90–95% ont pu être atteints en utilisant des complexes du rhodium comportant des phosphines possédant un atome de phosphore asymétrique² ou ayant la structure de base de la DIOP.^b

Ces réactions faisant intervenir la réduction asymétrique d'un acide α -amino acrylique substitué 1, il nous est apparu intéressant de considérer diverses modifications structurales sur 1 pouvant influencer la stéréochimie de la réduction. La conséquence attendue d'une telle étude est une meilleure connaissance du mécanisme et des paramètres contrôlant l'induction asymétrique.

(1; $\text{R} = \text{Ar}$). Outre l'effet de la substitution para nous avons également envisagé le rôle de l'isomérie *E,Z* dans le précurseur 1 et les répercussions provoquées par l'estérification de groupe carboxyle dans 1. La plupart des acides *N*-arylo-amino cinnamiques ainsi que les *N*-arylo-phénylalanines correspondants n'étant pas connus, nous les avons préparés par les méthodes classiques (voir Partie Expérimentale).

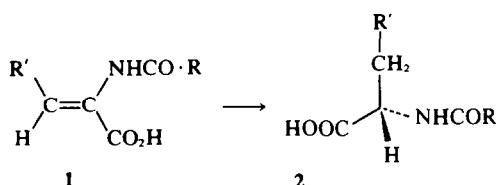
Réduction

Les oléfines 3 et 5 ont été réduites par l'hydrogène en présence de 0.02 équivalents du complexe $\text{Cl Rh}(+)\text{DIOP}$ préparé selon la matière habituelle.^{1a,b} Le solvant employé dans toutes les expériences a été le mélange benzène-éthanol 1/3. Bien que des comparaisons quantitatives soient difficiles en raison de l'insolubilité partielle du substrat en début de réaction, on observe une différence certaine dans les vitesses de réaction. Les rendements optiques dépendent aussi de la structure de départ; les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

DISCUSSION

Le rendement optique, pour un système catalytique donné, fluctue beaucoup pour des modifications mineures du substrat prochiral. Le Tableau 1 montre clairement que l'estérification du groupe carboxylique de 3 diminue considérablement le rendement optique. La fonction CO_2H joue donc un rôle favorable sur la nature duquel on peut s'interroger.

En effet, il a été montré que la réduction asymétrique de l'acide atropique est influencée par la présence de triéthylamine.^{1a,2a,b} La participation d'une fonction carboxylate, en équilibre avec l'acide libre, pouvait être envisagée.^{1c} Pour vérifier ce point, le sel de triméthylbenzylammonium de l'acide-*Z* 3a a été préparé et réduit.



Choix des substrats

Nous avons sélectionné un certain nombre de structures permettant de faire des comparaisons valables. Nous avons concentré nos efforts dans le domaine de la synthèse asymétrique de la phénylalanine (2 $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) en préparant une série de dérivés *N*-aryolés para substitués

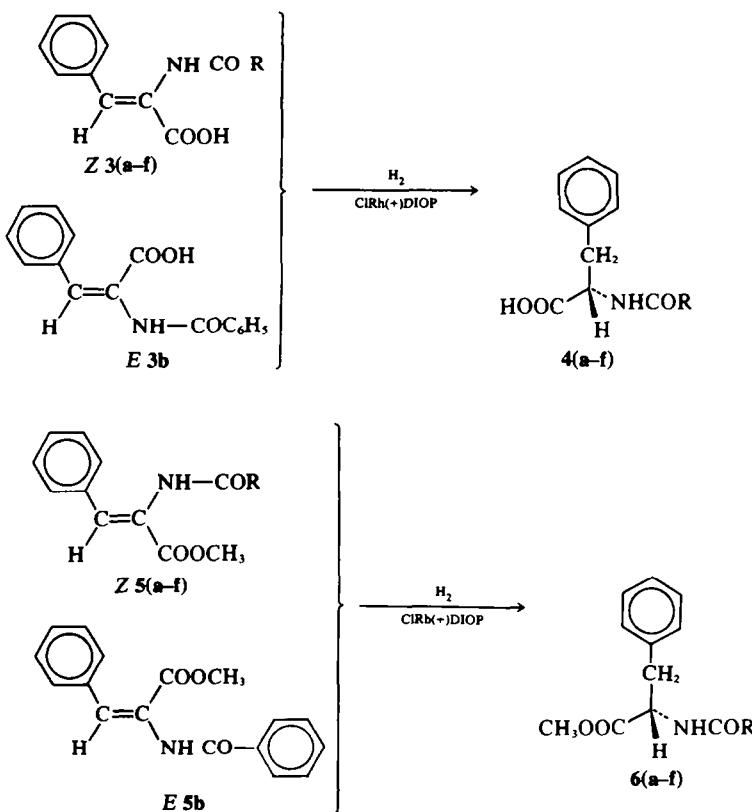
^aEquipe de Recherche Associée au CNRS No. 070559.

^bDIOP = *O*-isopropylidène dihydroxy-2,3 bis(diphényl phosphino)-1,4 butane. La formule ClRhDIOP ne préjuge pas de la nature exacte de l'entité catalytique.

Tableau 1. Réduction asymétrique de dérivés d'acides N-acylaminocinnamiques en présence de $\text{CIRh}(+) \text{DIOP}$

Substrat				[substrat] [catalyseur]	vitesse d'hydrogénéation ml/mn
acide	ester	Rendement optique %	Configuration absolue	($[\text{Rh}] = 3 \times 10^{-3}$ mole/l.)	
<i>Z 3a</i>		81 ^a	S	95	11
<i>Z 5a</i>		55 ^a	S	90	45
sel de <i>Z 3a</i> ^a		58	S	97	0.5
<i>Z 3a</i> ^b		56	S	90	0.5
<i>Z 3b</i>		70	S	81	13 ^c
<i>Z 5b</i>		37.5	S	83	10
<i>E 3b</i>		25	S	97	50 puis 25 ^d
<i>E 5b</i>		5.3	S	91	20
<i>Z 3c</i>		64	S	87	50
<i>Z 5c</i>		29.5	S	79	15 ^c
<i>Z 3d</i>		45	S	94	4.5 ^c
<i>Z 5d</i>		33.5	S	97	9 ^c
<i>Z 3e</i>		58.5	S	89	16
<i>Z 5e</i>		35	S	43	3.5 ^c
<i>Z 3f</i>		69	S	59	0.4
<i>Z 5f</i>		36	S	50	3

^a α -Acetamidocinnamate de triméthylbenzylammonium. ^bLa solution catalytique est agitée en présence d'un équivalent de sel (a) puis on introduit 49 équivalents d'acide libre *3a*. ^cMilieu hétérogène. ^dRéinjection d'une solution de catalyseur frais en cours de réaction.



a: R = CH_3 ; b: R = C_6H_5 ; c: R = $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; d: R = $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;
e: R = $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$; f: R = $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Fig. 1.

L'on a constaté une baisse sensible du rendement optique (58% contre 81% pour l'acide libre) et également une diminution nette de la réactivité. L'expérience complémentaire a été réalisée: Une quantité stoechiométrique du sel de triméthylbenzylammonium de l'acide-*Z 3a* est ajoutée au catalyseur et le système est

agité une nuit sous hydrogène dans le système de solvant utilisé (Tableau 1). On ajoute ensuite 49 équivalents d'acide libre *Z 3a* qui sont réduits par l'hydrogène avec la même vitesse et un rendement optique comparable (56%) à celui du sel de l'acide-*Z 3a*. Il est donc vraisemblable que le catalyseur $\text{RhCl}(+) \text{DIOP}$ a été modifié par le sel

RCO₂, par exemple en se transformant en complexe RhRCO₂(+)DIOP. Des essais complémentaires sont en cours pour vérifier cette supposition.

Nous avions déjà envisagé^{1b} que la possibilité d'une coordination de la fonction amide des précurseurs 1 sur l'atome de rhodium pouvait faire jouer à ces composés le rôle temporaire de ligands bidentés. Les forts rendements optiques rencontrés dans la réduction de certains énamides^{1b,1d} pourraient être un argument en faveur de cette hypothèse. Pour la tester nous avons examiné la réduction asymétrique d'une série d'acides α -N-aryl- α -amino cinnamiques 3b-3f. On pouvait espérer des changements importants dans l'aptitude à se coordiner du groupe N-aryl selon le caractère donneur ou accepteur du substituant en para.

L'examen du Tableau 1 montre que la substitution en para fait décroître quelque peu le rendement optique. Seul un méthyle en para provoque une décroissance importante (49% contre 70%). Il est toutefois significatif que 3a (substitution en para par OMe) et aussi bien que 3b (substitution en para par NO₂) donnent des résultats très voisins de 3b (pas de substitution en para). Un fait analogue avait été noté^{1a} lors de la réduction des précurseurs de la tyrosine et de la DOPA: la présence

de substituants HO, CH₃O, CH₃CO₂ sur le noyau benzénique de la *partie cinnamique* ne modifie pas sensiblement les rendements optiques. De plus l'absence de toute corrélation avec la valeur σ de Hammett du substituant para nous incite à penser que le rôle de celui-ci est du second ordre; cela ne nous permet donc pas de vérifier notre hypothèse.

Par contre, il est visible que la nature elle-même du groupe amide affecte sérieusement le rendement optique. C'est ainsi que **5a** (dérivé *N*-acétylé) est beaucoup plus favorable que **5b** (dérivé *N*-benzoylé). Cette observation laisse entrevoir que des améliorations importantes des rendements optiques pourront être obtenues par un choix judicieux du substituant R des précurseurs 1.

La réduction du couple de stéréoisomères *E*, *Z*, 3b montre une différence notable dans la réactivité: l'isomère *Z* se réduit beaucoup plus vite et donne une induction près de trois fois supérieure. Une information précieuse sur le mécanisme nous est ainsi fournie, comme nous allons le voir. La Fig. 2 présente une version probable du cycle catalytique, écrite en prenant comme modèle le catalyseur de Wilkinson. En effet, le cycle catalytique au départ de $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ est connu dans ses grandes lignes en opérant dans le benzène,^{3,4} des études cinétiques

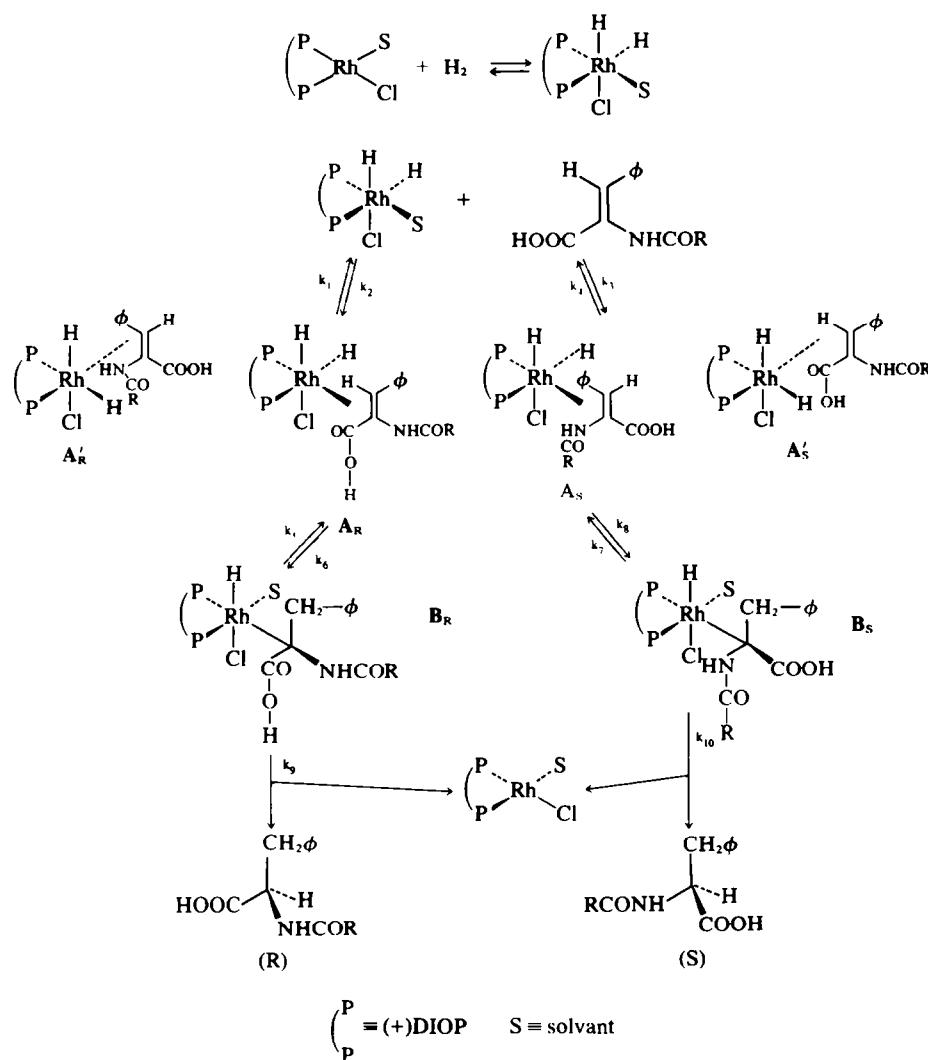


Fig. 2

ont montré récemment le rôle essentiel de l'espèce $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$.

Ce schéma reste valable si on fait intervenir un complexe cationique. Nous avons supposé dans la Fig. 2 que le substrat joue le rôle d'un ligand monodenté et qu'il occupe une seule des deux positions diastéréotopes possibles; nous avons de plus fait intervenir uniquement le complexe diastéréoisomère le plus stable soit A_R (ou A_S). Nous avons par ailleurs supposé arbitrairement que le premier transfert d'hydrogène avait lieu en β de la fonction acide, conduisant aux complexes alkyl rhodium diastéréoisomères B_R et B_S . Rappelons que dans la réduction des acides cinnamique E et Z par $\text{Co}(\text{CN})_6^{3-}$ ¹⁴, ce sont les carbones en α et β de la fonction acide qui reçoivent respectivement le premier hydrogène. Les rendements optiques nettement différents que nous avons observés en réduisant Z 3b et E 3b indiquent clairement que l'induction asymétrique a déjà joué au niveau des complexes B_R et B_S . Ceux-ci se trouvent donc en concentrations inégales, dépendant de la stéréochimie E ou Z du substrat. Le facteur déterminant la stéréochimie finale n'est donc pas le rapport K_9/K_{10} . Nos essais ne nous permettent pas pour le moment de discuter d'une manière plus approfondie de l'origine de la stéréosélectivité de formation de B_R et B_S .

Deux cas extrêmes peuvent être distingués: (a) L'équilibre de complexation sur l'une ou l'autre des faces prochirales du substrat est très rapide. Les quantités respectives des complexes B_R et B_S dépendront de $[A_R]/[A_S]$ et de k_5/k_7 si le transfert du premier hydrogène est lent par rapport à l'étape précédente. D'autre part, k_6 et k_8 doivent être faibles devant k_5 et k_7 autrement on observerait une isomérisation E,Z des oléfines de départ par élimination de l'un ou l'autre des deux hydrogènes benzyliques de B et les rendements optiques deviendraient identiques. (b) L'équilibre entre complexes diastéréoisomères A_R et A_S est lent par rapport aux deux étapes ultérieures, c'est-à-dire essentiellement k_1 , k_2 , k_3 , $k_4 \ll k_5$, k_6 . Les quantités respectives B_R et B_S formées ne dépendront que du rapport $[A_R]/[A_S]$.

En conclusion, nous voyons que l'origine de l'induction asymétrique du catalyseur $\text{CIRh}(+)\text{DIOP}$ ne peut se comprendre sans prendre en ligne de compte l'ensemble de la cinétique du cycle catalytique. Les changements structuraux intervenant sur le substrat en particulier la substitution en para du groupe aroylamino, peuvent modifier plusieurs constantes de vitesse ce qui rend difficile l'interprétation des effets observés sur le rendement optique.

Nous n'avons pas discuté des facteurs stériques et

conformationnels. Ils sont de première importance dans l'orientation de l'oléfine qui va se complexer et dans la géométrie des états de transition qui conduisent aux complexes B_R et B_S . Nos expériences donnent toutefois quelques informations sur le mode de fixation de l'étylénique. Des études radiocristallographiques sont en cours⁹ sur des complexes cristallisés, elles permettront peut-être d'apporter des résultats supplémentaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les matières premières solvants et modes opératoires utilisés sont essentiellement ceux indiqués précédemment.¹⁰ Les acides Z 3a (e-f) non décrits dans la littérature, ont été préparés selon le mode opératoire de Z 3b.¹⁰⁻¹² L'acide α -benzamido cinnamique E 3b résulte de l'hydrolyse de son azalactone préalablement isomérisée par HBr .¹³ Les esters méthyliques 5(b-f) sont préparés à partir des acides 3 correspondants par action du diazométhane. L'acétamido cinnamate de triméthylbenzylammonium est obtenu en ajoutant à une solution alcoolique de l'acide libre, la quantité stoechiométrique d'une solution de méthylate de triméthylbenzylammonium dans le méthanol (solution à 40% Fluka). Le sel est précipité par addition d'éther anhydre. Les caractéristiques physiques des produits nouveaux sont rassemblées dans le Tableau 2.

On procéde aux réductions catalytiques avec 3 mmoles du substrat dissous dans 15 ml d'éthanol et 5 ml d'une solution

Tableau 3. *N*-arylo et *N*-acyl L-phénylalanine 4 et esters méthyliques correspondants 6

	F ^{ob}	$[\alpha]_{D}^{25}$ EtOH 95%		C g/100 ml
		589 nm	C	
4a	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$	171-172	+46.8 ^c	1.06
4b	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	142-143	-8.8	1.09
6b	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	80-81	-45.3	1.325
4c	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4^a$	90-97	-18.3	1.05
6c	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	118-119	-52.6	1.15
4d	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3^a$	153-154	-12.5	1.00
6d	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	119-120	-48.5	1.00
4e	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}^a$	148-149	-36.4	1.00
6e	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Cl}$	109-110	-64.0	1.00
4f	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5^a$	148-149	-55.4	1.25
6f	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	118-119	-68.6	1.45

^a Analyses centésimales en accord avec les formules brutes des produits nouveaux

^b Solvant de recristallisation, EtOH 95%

^c La valeur donnée par du Vigneaud¹⁸ $[\alpha]_D^{25}$ 51.8° n'a pas été retrouvée non plus par Knowles^{2b-c} qui donne $[\alpha]_D^{26}$ 47.2.

Tableau 2^a

acide α -acylaminocinnamique 3		α -acylaminocinnamate de méthyle 5	
a (Z) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$;	F = 211-215 (dec.) ^b	(Z) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;	F = 142-143 ^d
b (Z) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;	F = 223-226 ^b	(E) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;	F = 134-135 ^d
b (E) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;	F = 199-208 ^c	(Z) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$;	F = 186-187 ^h
c (Z) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$;	F = 251 (dec.) ^b	(Z) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$;	F = 167-168 ^h
d (Z) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;	F = 229-230 ^b	(Z) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$;	F = 173-174 ^h
e (Z) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$;	F = 242-244 ^b	(Z) $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$;	F = 178-180 ^l
f (Z) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$;	F = 231-232 ^b		

^a Analyses centésimales en accord avec les formules brutes indiquées. ^b voir Réf. 12. ^c voir Réf. 13. ^d voir Réf. 17; déplacement chimique du CH_3 de la fonction ester (60 MHz, CDCl_3 , TMS) $\delta = 3.64$ ppm (isomère E) $\delta = 3.73$ ppm (isomère Z). Solvants de recristallisation: ^e éthanol/éther. ^f benzène. ^g acétate d'éthyle. ^h éthanol 95%. ⁱ éther/hexane. ^j sel d'ammonium quaternaire.

benzénique contenant le catalyseur, [11.7 mg; (0.06 mmoles) de RhCl (éthylène)₂ et 31.5 mg (0.063 mmoles) de (+)DIOP].

Les acides 4(a-f) sont isolés selon.^{1a} Les esters méthyliques 5(b-f) sont chromatographiés sur une colonne sèche¹⁴ de silice à l'aide de chlorure de méthylène. Les puretés optiques ont été déterminées à 5 longueurs d'onde (589, 578, 546 et 365 nm). La comparaison a été faite avec des échantillons d'acides 4(a-f) et d'esters 6(b-f) préparés à partir de la L(+)-phénylalanine.¹⁵ Ces derniers composés n'étant pas connus, les valeurs de $[\alpha]_D$ sont rassemblées dans le Tableau 3.

La pureté optique de 4a a été confirmée par dosage des énantiomères à l'état d'ester méthylique par chromatographie en phase vapeur sur une colonne chirale du t-butylamide de la N-Buryl-L-valine à 10%.¹⁶

Remerciements—Nous remercions T. P. Dang pour des discussions fructueuses et le CNRS et l'Institut Français du Pétrole pour un soutien financier.

REFERENCES

- ^{1a} H. B. Kagan et T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972);
- ^{1b} W. Dumont, J. C. Poulin, T. P. Dang et H. B. Kagan, *Ibid.* **95**, 8295 (1973); ^{1c} T. P. Dang, J. C. Poulin et H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **91**, 39 (1975); ^{1d} H. B. Kagan, N. Langlois et T. P. Dang, *Ibid.* **90**, 353-365 (1975).
- ^{2a} W. S. Knowles, M. J. Sabacky et B. D. Vineyard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **172**, 232 (1970); ^{2b} *Adv. Chem. Ser.* **132**, 274 (1974); ^{2c} *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2567 (1975).
- ³ J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* 1711 (1966).
- ⁴ A. S. Hussey et Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **35**, 643 (1970).
- ⁵ C. A. Tolman, P. R. Meakin, D. L. Lindner et J. P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2762 (1974).
- ⁶ J. Halpern et C. S. Wong, *Chem. Comm.* 629 (1973).
- ⁷ Y. Demortier et I. de Aguirre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1614, 1619 (1974).
- ⁸ J. Basters, C. J. Groenenboom, H. van Bekkum et L. L. van Reijen, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **92**, 219 (1973).
- ⁹ S. Brunie, J. Mazan, N. Langlois et H. B. Kagan, en préparation.
- ¹⁰ J. S. Buck et W. S. Ide, *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, p. 55. Wiley, New York (1943); ¹¹ R. M. Herbst et D. Shemin, *Ibid.*, p. 1.
- ¹² A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, p. 584. Longmans, London (1956).
- ¹³ H. B. Gillespie et H. R. Snyder, dans Ref. 10, p. 489; ¹⁴ H. E. Carter et W. C. Risser, *J. Biol. Chem.* **139**, 255 (1941).
- ¹⁵ S. Tatsuoka et A. Morimoto, *J. Pharm. Soc. Jap.* **70**, 21 (1950).
- ¹⁶ B. Loev, M. M. Goodman, *Chem. Ind.* 15 (1965); 2026 (1967).
- ¹⁷ J. P. Greenstein et M. Winitz, *Chemistry of the Amino acids*, p. 1266. Wiley, New York (1961).
- ¹⁸ E. Gil-Av, *Proc. 13th European Peptide Symposium*, Jerusalem (1974).
- ¹⁹ K. Brocklehurst, H. S. Price et K. Williamson, *Chem. Comm.* 884 (1968).
- ²⁰ V. du Vigneaud et O. J. Irish, *J. Biol. Chem.* **122**, 360 (1936).