

Sels d'ammoniums quaternaires chiraux : des outils polyvalents pour la synthèse asymétrique

Résumé Les sels d'ammoniums quaternaires chiraux sont des organocatalyseurs compétents en catalyse asymétrique dite par paires d'ions, telles que la catalyse par transfert de phase (CTP) ou la catalyse par paires d'ions coopératifs (CPIC). Nous présenterons comment ces outils nous ont permis de développer des processus efficaces de construction de liaisons C-C, C-hétéroatome, ainsi que de protonation énantiosélective pour la synthèse de molécules chirales, potentiellement d'intérêt en chimie médicinale.

Mots-clés Sels d'ammoniums quaternaires chiraux, alcaloïdes du quinquina, acide de Meldrum, isoxazolidinones, protonation énantiosélective.

Abstract Chiral quaternary ammonium salts: versatile tools for asymmetric synthesis

Chiral quaternary ammonium salts are competent organocatalysts used in phase-transfer catalysis (PTC) or in cooperative ion-pairing catalysis (CIPC). We will highlight how those chemical-tools allowed us to develop efficient enantioselective formation of C-C, C-heteroatom bonds and protonation processes for the synthesis of chiral molecules of potential interest in medicinal chemistry.

Keywords Chiral quaternary ammonium salts, Cinchona alkaloids, Meldrum's acid, isoxazolidinones, enantioselective protonation.

Dès les années 60, les équipes de Starks, Makosza et Brändström ont mis en lumière la capacité de petites quantités de sels d'ammoniums quaternaires amphiphiles $R_4N^+X^-$ à accélérer une transformation chimique (processus de catalyse) [1]. Malgré des travaux précurseurs durant les années 1970 [1], dont l'emploi de sels d'éphédrinum par Jean-Claude Fiaud à l'Université de Paris-Sud en 1975 [2], ce n'est qu'à partir des années 80-90 que des sel d'ammoniums quaternaires chiraux ($R_4^*N^+X^-$) efficaces ont été plus largement utilisés pour construire des molécules chirales énantioenrichies et d'importance en chimie médicinale (figure 1) [3]. Des organocatalyseurs $R_4^*N^+X^-$ issus des alcaloïdes du quinquina occupent une place importante. Les ammoniums à chiralité axiale (catalyseurs de Lygo et Maruoka) ont par la suite démontré un fort potentiel catalytique et, plus récemment, des catalyseurs dits bifonctionnels (e.g. catalyseur de Waser) [3].

coopératifs (CPIC, figure 1b) énantiosélectives [4]. En CTP, l'ammonium quaternaire facilite le transport d'espèces nucléophiles polaires entre deux phases hétérogènes soit liquide/liquide soit solide/liquide, après un processus de métathèse ionique (échange formel de l'anion X^- en Nu^-). Dans le cadre de la CPIC, le contre-ion X^- va participer activement au cycle catalytique en jouant le rôle de base de Lewis ou de base de Brønsted (figure 1b).

Synthèse énantiosélective d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés par CTP

Les acides β -aminés (β -AA) et dérivés, composés homologués des acides α -aminés naturels, constituent des briques moléculaires d'intérêt en chimie organique à la fois pour la construction de peptides hybrides avec une stabilité accrue face aux peptidases en milieu biologique, ainsi qu'en synthèse hétérocyclique et peptidomimétisme. Lors de l'étude de la réactivité de l'acide de Meldrum (produit de départ peu cher et très acide) en organocatalyse [5], nous avons découvert une voie de synthèse courte et modulaire d'isoxazolidinones α -substituées qui sont des $\beta^{2,2}$ -AA masqués (figure 2), après clivage de la liaison N-O [6].

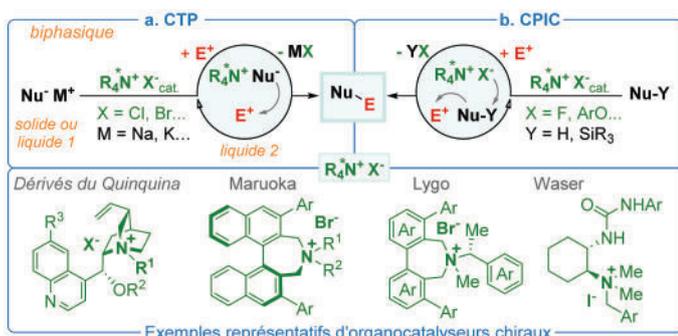


Figure 1 - Les sels d'ammoniums quaternaires chiraux : (a) Catalyse par transfert de phase (CTP), (b) Catalyse par paires d'ions coopératifs (CPIC).

Ces organocatalyseurs, via une induction asymétrique permise grâce à la partie cationique chirale $R_4^*N^+$, ont été essentiellement impliqués soit en catalyse par transfert de phase (CTP, figure 1a) [1, 3], soit en catalyse par paires d'ions

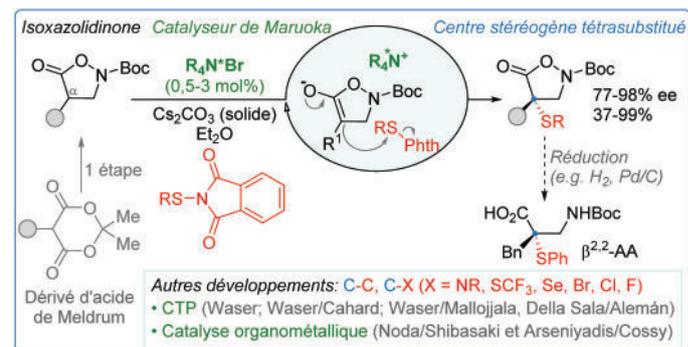


Figure 2 - Fonctionnalisation d'isoxazolidinones par CTP vers des $\beta^{2,2}$ -AA.

Il s'est avéré que la CTP solide/liquide, utilisant de faibles charges d'organocatalyseur de Maruoka commercial (0,5 mol%) en présence de Cs_2CO_3 comme base stœchiométrique (figures 1 et 2), permettait une réaction de sulfanylation hautement énantiosélective en position- α de l'isoxazolidinone (collaboration avec Stéphane Perrio, LCMT, Université Caen Normandie) [7]. Les composés obtenus possèdent un centre stéréogène tétrasubstitué permettant d'explorer l'espace moléculaire en 3 dimensions, tout en évitant les risques de racémisation. Nous avons ensuite démontré la possibilité de réaliser des réactions d'addition conjuguée sur des accepteurs de type Michael pour construire des liaisons C-C et C-N [8]. Une simple réaction d'hydrogénolyse de la liaison N-O conduit rapidement aux $\beta^2,2$ -AA correspondants. Cette molécule plateforme, en tant que β^2 -AA masqué, a trouvé un certain intérêt dans la littérature, puisque plusieurs groupes ont étendu le domaine d'application à la formation de liaisons C-hétéroatomes en CTP, dont des développements remarquables de l'équipe de Mario Waser en Autriche, ainsi qu'en catalyse organométallique (à l'aide de complexes de palladium pour la formation de liaisons C-C) par les équipes de Noda et Shibasaki au Japon et de Arseniyadis et Cossy en France [9, 10].

Protonation énantiosélective de dérivés d'énolates générés *in situ*

La protonation énantiosélective d'énolates, une des réactions énantiosélectives les plus anciennes, a largement été étudiée [11]. Cependant, il a fallu attendre 2007, et les travaux de notre groupe, pour voir la première réaction de protonation énantiosélective organocatalysée d'éthers d'énols silylés conduisant à des excès énantiomériques élevés (jusqu'à 92 %) à l'aide d'une base de Brønsted chirale [12]. Nous avons ensuite utilisé des sels d'ammoniums quaternaires chiraux comme organocatalyseurs tels que des phénolates d'ammoniums quaternaires ($\text{R}_4^+\text{N}^+\text{ArO}^-$, figure 3), qui sont des paires d'ions coopératifs [4]. Ils possèdent un caractère de base de Lewis grâce à la partie phénolate [13], qui a permis un processus domino d'addition-fragmentation-décarboxylation pour générer *in situ* des acétals de cétones **A** à partir de dérivés de l'acide de Meldrum, suite à la perte d'une molécule d'acétone et de CO_2 [14].

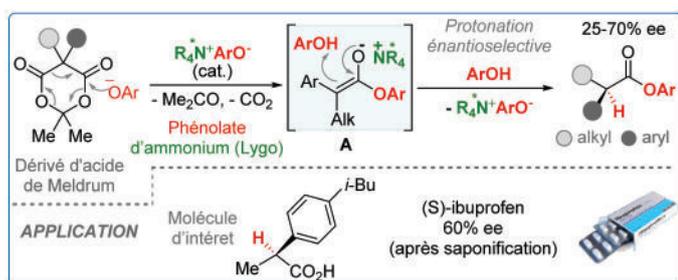


Figure 3 - Protonation énantiosélective par les paires d'ions coopératifs.

Les intermédiaires **A** subissent une réaction de protonation énantiosélective, sous l'influence de R_4^+N^+ (issue du catalyseur de Lygo, figure 1), par un phénol (ArOH) en quantité stœchiométrique utilisé comme source achirale de proton et régénérant le catalyseur $\text{R}_4^+\text{N}^+\text{ArO}^-$. Des esters phénoliques énantioenrichis sont obtenus avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 70 %. La synthèse du (S)-ibuprofène a pu être réalisée après hydrolyse de la fonction ester avec un excès énantiomérique de 60 %.

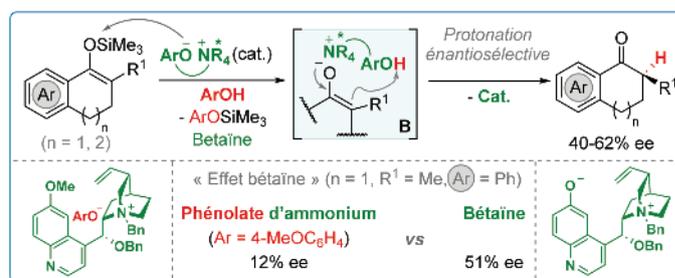


Figure 4 - Protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés.

Nous avons aussi synthétisé des catalyseurs de type bêtaïne présentant un lien covalent entre la partie ammonium et la partie phénolate (figure 4) [15]. Ces bêtaïnes ont été utilisées en réaction de protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés pour conduire aux cétones correspondantes avec de très bons rendements (> 80 %) et des excès énantiomériques modestes (40-62 %) par protonation « pseudo-intramoléculaire » des énolates intermédiaires **B**. Il convient de noter que la réaction réalisée en présence du phénolate d'ammonium quaternaire chiral $\text{R}_4^+\text{N}^+\text{ArO}^-$ (équivalent bimoléculaire de la bêtaïne) conduit à un excès nettement plus faible (12 % *versus* 51 %) démontrant ainsi l'intérêt des bêtaïnes.

Perspectives

Les sels ammoniums quaternaires chiraux sont des outils précieux ayant fait leur preuve en organocatalyse énantiosélective pour construire des molécules chirales non-racémiques à haute valeur ajoutée. Des recherches visant à mettre au point des nouveaux catalyseurs peu chers (voir commerciaux) et au domaine d'application accru reste une problématique d'actualité dans ce domaine. Toutefois, la robustesse et la facilité de mise en œuvre de ces catalyseurs en font déjà des outils de choix pour la catalyse asymétrique appliquée en milieu industriel [16].

Les auteurs tiennent à remercier chaleureusement les (post)doctorant(e)s pour leurs implications et avoir rendu possible l'ensemble de ces travaux [5-15].

- [1] S. Oudeyer, V. Levacher, J.-F. Brière, *Quaternary Ammonium Salts in Organocatalysis*, Elsevier, **2017**, p. 87-173.
- [2] J.C. Fiaud, Asymmetric alkylation reaction using a chiral phase transfer catalyst, *Tetrahedron Lett.* **1975**, p. 3495-96.
- [3] (a) S. Shirakawa, K. Maruoka, Recent developments in asymmetric phase-transfer reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4312 ; (b) J. Otevreil, M. Waser, Asymmetric phase-transfer catalysis – From classical applications to new concepts, *Asym. Organocat.*, **2023**, p. 71.
- [4] J.F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher, Recent advances in cooperative ion pairing in asymmetric organocatalysis, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 1696-07.
- [5] E. Pair, T. Cadart, V. Levacher, J. F. Brière, Meldrum's acid: a useful platform in asymmetric organocatalysis, *ChemCatChem*, **2016**, *8*, p. 1882-90.
- [6] T. Tite, M. Sabbah, V. Levacher, J.-F. Brière, Organocatalysed decarboxylative protonation process from Meldrum's acid: enantioselective synthesis of isoxazolidinones, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 11569-71.
- [7] T. Cadart, C. Berthonneau, V. Levacher, S. Perrio, J.-F. Brière, Enantioselective phase-transfer catalyzed α -sulfanylation of isoxazolidin-5-ones: an entry to $\beta^2,2$ -amino acid derivatives, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 15261-64.
- [8] T. Cadart, V. Levacher, S. Perrio, J.-F. Brière, Construction of isoxazolidin-5-ones with a tetrasubstituted carbon center: enantioselective conjugate addition mediated by phase-transfer catalysis, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, p. 1499-1509.
- [9] J. Annibaleto, S. Oudeyer, V. Levacher, J.-F. Brière, Catalytic enantioselective syntheses of isoxazolidin-5-ones, *Synthesis*, **2017**, *49*, p. 2117-28.

[10] A. Macchia, A. Eitzinger, J.F. Brière, M. Waser, A. Massa, Asymmetric synthesis of Isoxazol-5-ones and Isoxazolidin-5-ones, *Synthesis*, **2021**, 53, p. 107-122.

[11] S. Oudeyer, J.-F. Brière, V. Levacher, Progress in catalytic asymmetric protonation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, p. 6103-19.

[12] T. Poisson, V. Dalla, F. Marsais, G. Dupas, S. Oudeyer, V. Levacher, Organocatalytic enantioselective protonation of silyl enolates mediated by Cinchona alkaloids and a latent source of HF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 7090-93.

[13] F. Legros, S. Oudeyer, V. Levacher, New Developments in Chiral Cooperative Ion Pairing Organocatalysis by Means of Ammonium Oxyanions and Fluorides: From Protonation to Deprotonation Reactions, *Chem. Rec.*, **2017**, 17, p. 429-440.

[14] F. Legros, T. Martzel, J.-F. Brière, S. Oudeyer, V. Levacher, Organocatalytic enantioselective decarboxylative protonation reaction of Meldrum's acid derivatives under PTC conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 2018, p. 1975-83.

[15] A. Claraz, G. Landelle, S. Oudeyer, V. Levacher, Asymmetric organocatalytic protonation of silyl enolates catalyzed by simple and original betaines derived from cinchona alkaloids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, p. 7693-96.

[16] J. Tan, N. Yasuda, Contemporary asymmetric phase transfer catalysis: large-scale industrial applications, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, 19, p. 1731-46.

Hélène BEUCHER, maître de conférences, **Vincent LEVACHER**, directeur de recherche, **Sylvain OUDEYER***, maître de conférences, **Jean-François BRIÈRE**, directeur de recherche.

Laboratoire COBRA, UMR 6014, CNRS-INSA, Université de Rouen Normandie, Rouen.

*sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Vous présente

son nouveau site : <http://www.udppc.asso.fr>



L'association	Actualités et Ressources
L'UdPPC ?, Nos positions, Tarifs,	De la maternelle au supérieur,
Charte graphique, Olympiades,	Au collège, Au lycée, Au labo
Partenaires, Nous soutenons, Enquêtes	Annales
Publications	Baccalauréats, Concours général, DNB
Le Bup, Nous avons lu,	Divers
L'arpenteur du web, Appel aux auteurs,	Agenda, BupDoc, Concours, Congrès,
Parus au BO, Autres publications, Publitaires	Réseaux sociaux, Sites académiques

mais l'UdPPC, c'est aussi...

...la publication numérique mensuelle avec impression papier trimestrielle



...la consultation du Bup en ligne par articles et par numéro avec BupDoc

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2024 :
 ♦ Pour tous : 1907 → 2019
 ♦ Pour les abonnés : 2020 → 2024



...un congrès organisé chaque année par une académie différente



Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
 Tél. : 01 40 46 83 80 - secretariat.national@udppc.asso.fr

