

Organocatalyse énantiosélective par des dérivés de BINOL

Résumé Les dérivés de BINOL énantio-purs rencontrent un grand succès en organocatalyse asymétrique. Ils sont très efficaces pour catalyser la réaction d'allylboration énantiosélective des cétones, en particulier pour accéder à des alcools tertiaires chiraux précurseurs de produits naturels. Dans le cas des isatines, des 3-allyl-3-hydroxy oxindoles sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques et permettent l'accès à des produits naturels. Des calculs DFT⁽¹⁾ permettent de proposer un mécanisme réactionnel.

Mots-clés Dérivés de BINOL, isatine, 3-hydroxy-3-allyl-2-oxindole, allylboration, chimonamidine.

Abstract Enantioselective organocatalysis using BINOL derivatives

Enantiopure BINOL derivatives are encountering great success in asymmetric organocatalysis. They are very efficient in the enantioselective allylboration of ketones, especially to access chiral tertiary alcohols, precursors of natural products. In the case of isatines, 3-allyl-3-hydroxy oxindoles are obtained with excellent enantiomeric excesses and are precursors of natural products. DFT calculations allow to propose a reaction mechanism.

Keywords BINOL derivatives, isatine, 3-hydroxy-3-allyl-2-oxindole, allylboration, chimonamidine.

Le BINOL ou 1,1'-bi(2-naphtol) (*figure 1*) présente le phénomène d'atropoisomérisation qui résulte de l'empêchement de la rotation autour de la liaison reliant les deux unités naphtol à cause de l'encombrement stérique des groupes hydroxyles en *ortho* de cette liaison [1]. Cela induit une chiralité axiale caractérisée par deux énantiomères, images non superposables dans un miroir, le (*R*) et le (*S*)-BINOL. La barrière conformationnelle entre les deux atropoisomères est assez élevée pour pouvoir les isoler à température ambiante.

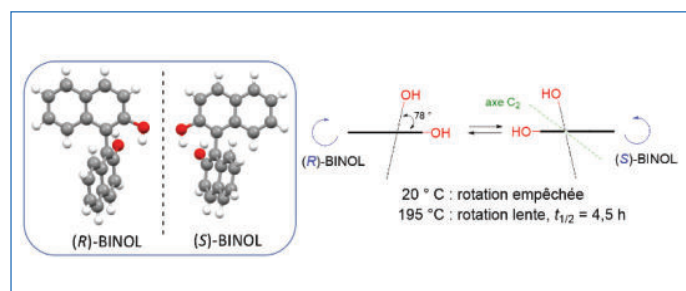


Figure 1 - Structures cristallines du (*R*)-BINOL (CCDC⁽²⁾ 1039187) et du (*S*)-BINOL (CCDC 122649). Représentation schématisée de la rotation des plans des naphthols autour de l'axe C-C vu de dessus et détermination (en bleu) du descripteur *R* ou *S* de la chiralité axiale.

Les deux énantiomères de cette molécule de synthèse ainsi que leurs dérivés remportent un énorme succès pour réaliser des réactions énantiosélectives car ils possèdent une symétrie C₂, sont donneurs-accepteurs de liaison hydrogène, ont des propriétés nucléophiles et la capacité de coordonner des métaux [2, 3].

Les dérivés du BINOL catalysent très efficacement la réaction d'allylboration énantiosélective des composés carbonylés

Cette réaction en présence du dérivé de BINOL **1** a été mise au point sur des cétones non activées (*figure 2*) [4]. Ainsi, l'indanone **2** conduit à l'alcool tertiaire **3** ayant un excellent excès énantiomérique (ee)⁽³⁾ par réaction avec un allylboronate (CH₂=CH-CH₂-B(OR)₂). Différents mécanismes ont été envisagés et proposent deux types d'allylboronates chiraux

intermédiaires à l'origine du contrôle de la configuration du centre quaternaire stéréogène : soit le boronate mixte dérivé de BINOL et d'alcool ROH [4], soit le boronate cyclique dérivé du BINOL [5]. Récemment, nous nous sommes intéressés [6, 7] à la réaction d'allylboration énantiosélective appliquée aux isatines **5** pour proposer une alternative aux approches organométalliques décrites dans la littérature conduisant aux 3-allyl-3-hydroxy-oxindoles **6** qui sont des intermédiaires clés pour accéder à un grand nombre de molécules naturelles [8]. En utilisant le 3,3'-dibromo-BINOL énantio-pur **1** et un réactif d'allylboration adéquat, la méthode mise au point permet d'accéder aux composés attendus **6** avec de très bons rendements (84 à 99 %) et des excès énantiomériques élevés (ee de 90 à 96 %) à partir d'isatines *N*-substituées **5** [6]. En modifiant le protocole opératoire, la réaction a pu être étendue efficacement aux isatines *N*-non substituées (R = H) [7]. Il est à noter que la réaction impliquant un allenylboronate (CH₂=C=CH-B(OR)₂) conduit aux alcools homopropargyliques correspondants (HC≡C-CH₂-C(OH)R'R'') avec d'excellents excès énantiomériques [7]. Si l'on compare la réaction d'une cétone cyclique non activée telle que l'indanone **2** avec celle de l'isatine **5** en utilisant le même agent d'allylation **4** en présence d'une quantité catalytique du (*R*)-3,3'-dibromo-BINOL **1** (5 mol %), on constate que l'approche du nucléophile par l'une ou l'autre des deux faces de la fonction carbonyle dépend du substrat de départ (*figure 2*). Dans le cas de l'isatine **5**, la fonction

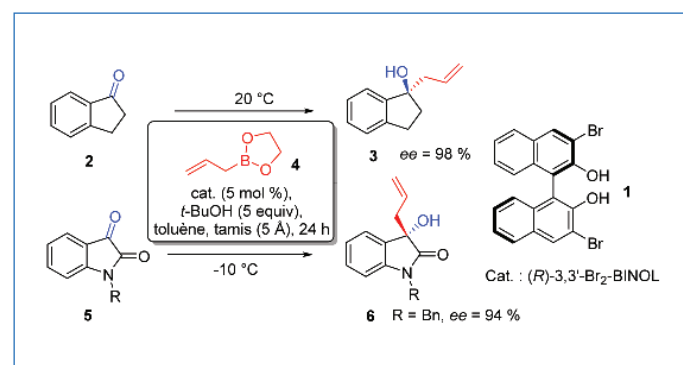


Figure 2 - Allylboration comparée de l'indan-1-one **2** et de l'isatine **5** organocatalysée par le (*R*)-3,3'-dibromo-BINOL **1** : une approche opposée du nucléophile.

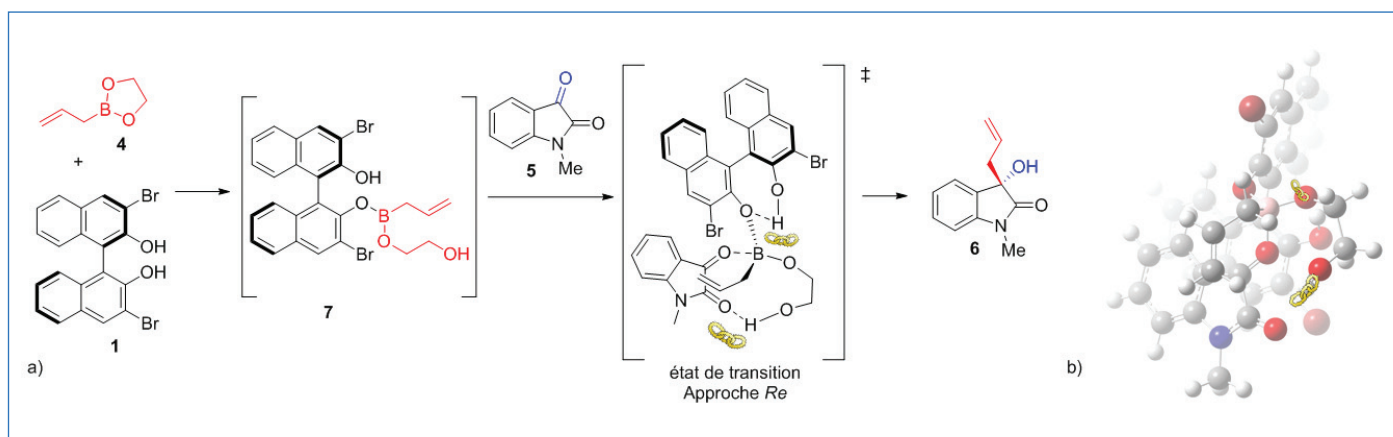


Figure 3 - a) Mécanisme : Schéma réactionnel d'activation par liaisons hydrogène et lien avec le substrat ; b) représentation 3D de l'état de transition correspondant à l'approche Re.

carbonyle est activée par la présence d'une fonction amide en α contrairement à l'indanone **2**. Comme cette seule différence de réactivité de la fonction carbonyle ne peut pas expliquer l'approche préférentielle du nucléophile sur la face opposée, une étude mécanistique approfondie, basée sur des calculs DFT⁽¹⁾, a donc été nécessaire pour comprendre cette stéréodifférenciation [7].

Des calculs DFT révèlent le mécanisme de l'induction énantiosélective

Les calculs réalisés ont mis en évidence que l'espèce réactive **7** dans ces réactions d'allylboration de l'isatine est issue d'une simple transestérification de l'allylborationate **4** par le BINOL **1** et présente une chaîne $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ qui va jouer un rôle crucial dans l'approche et le contrôle stéréochimique de l'allylboration (figure 3). En effet, la présence d'une fonction amide dans l'isatine **5** constitue un bon point d'ancrage entre l'allylborationate **7** formé et l'oxygène de la fonction amide qui en fait un très bon accepteur de liaison hydrogène et permet simultanément l'activation du carbonyle qui subit l'allylboration. Ce lien par liaison hydrogène entre l'allylborationate et le substrat va contribuer à rapprocher l'oxygène du carbonyle réactif du bore pour promouvoir la réaction d'allylboration tout en créant une organisation spatiale spécifique et par conséquent stéréocontrôlée. Une seconde liaison hydrogène intramoléculaire entre l'OH du BINOL et un des oxygènes du boronate participe également à accroître l'acidité de Lewis du bore pour promouvoir la réaction d'allylboration. Le carbonyle de l'isatine est beaucoup plus réactif que celui de l'indanone en raison de l'effet activant de l'amide. Il en résulte que, contrairement à l'indanone qui nécessite un allylborationate dont l'acidité de Lewis du bore a été un peu plus exacerbée en formant un boronate cyclique issu du BINOL, l'allylborationate **7** est suffisamment réactif pour promouvoir l'allylboration de l'isatine suivant un mécanisme différent qui conduit à une stéréosélectivité inversée par rapport à l'indanone.

3-hydroxy-oxindoles : un squelette d'intérêt pour la chimie médicinale

Les 3-hydroxy-oxindoles sont présents dans de nombreux produits naturels bioactifs [8]. La chimonamidine (figure 4) est l'un des six alcaloïdes⁽⁴⁾ isolés des graines de *Chimonanthus praecox* Link, un arbuste utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour traiter l'arthrite rhumatoïde [9].

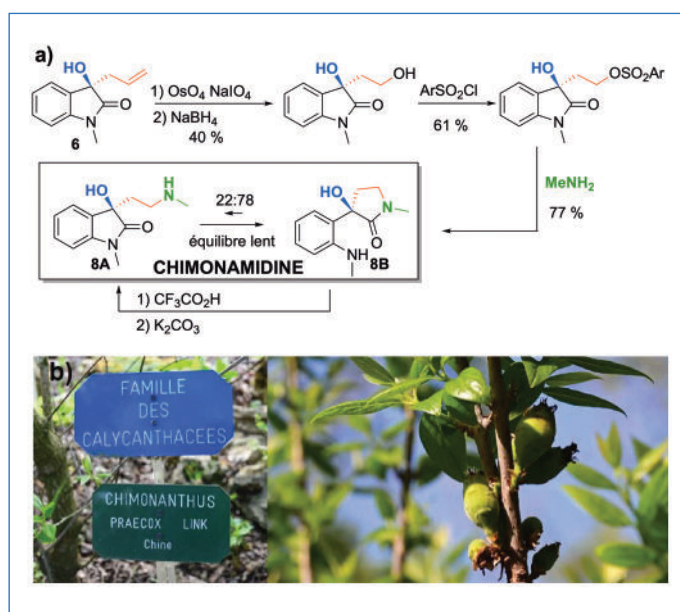


Figure 4 - a) Synthèse et structure de la chimonamidine. b) Chimonanthe précoce (arbuste poussant au parc du Thabor à Rennes, en avril). © Joëlle Vidal.

La première particularité de cette substance est qu'elle existe sous la forme de deux isomères, l'hydroxy-oxindole **8A** et le lactame **8B**, qui s'équilibrent en solution après quelques dizaines d'heures à température ambiante, la forme **8B** étant majoritaire en milieu basique [6, 10].

La deuxième particularité est que les isomères **8A** ou **8B** de la chimonamidine naturelle ne sont pas énantionpurs, ce qui est rare pour un alcaloïde et bien sûr non lié à la réaction d'isomérisation. En effet cette réaction ne modifie pas la configuration du carbone asymétrique, qui est *R* pour l'énantiomère majoritaire [9]. Le 3-allyl-3-hydroxy oxindole **6**, dont la configuration *R* du carbone asymétrique est contrôlée en utilisant le (*S*)-3,3'-dibromo-BINOL **1** comme organocatalyseur, est un excellent précurseur de synthèse de la chimonamidine.

Grâce à la modification aisée de la fonction alcène, une suite de quatre réactions a permis d'obtenir de la chimonamidine ayant un ee de 94 %, supérieur à celui du produit naturel. Comme on a disposé d'une quantité importante, qui aurait correspondu à l'extraction de 32 kg de graines, nous avons pu caractériser les isomères **8A** et **8B** de la chimonamidine.

L'allylboration énantiosélective des cétones organocatalysée par **1** est très efficace. Elle est actuellement étendue avec succès à d'autres céto-amides au laboratoire.

(1) DFT : Density-functional theory.

(2) CCDC : The Cambridge Crystallographic Data Centre.

(3) ee = excès énantiomérique = % de l'énantiomère majoritaire - % de l'énantiomère minoritaire.

(4) Alcaloïde : substance naturelle azotée à propriété basique, généralement bioactive et d'origine végétale.

[1] A. Collet, J. Crassous, J.-P. Dutasta, L. Guy, *Molécules chirales*, EDP Sciences, **2006**.

[2] J.M. Brunel, BINOL: A versatile chiral reagent, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45.

[3] T.N. Nguyen, P.-A. Chen, K. Setthakarn, J.A. May, Chiral diol-based organocatalysts in enantioselective reactions, *Molecules*, **2018**, *23*, 2317.

[4] D.S. Barnett, P.N. Moquist, S.E. Schauss, The mechanism and an improved asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral biphenols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *28*, p. 8679-86.

[5] R.S. Paton, J.M. Goodman, S.C. Pellegrinet, Mechanistic insights into the catalytic asymmetric allylboration of ketones, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 37-40.

[6] J. Braire, V. Dorcet, J. Vidal, C. Lalli, F. Carreaux, BINOL derivatives-catalysed enantioselective allylboration of isatins: application to the synthesis of (*R*)-chimonamidine, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, p. 6042-46.

[7] J. Braire, A. Macé, M. Cordier, J. Vidal, C. Lalli, A. Martel, F. Carreaux, Catalytic enantioselective allylboration and related reactions of isatins promoted by chiral BINOLs: Scope and mechanistic studies, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, p. 1469-92.

[8] S. Peddibhotla, 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an emerging new scaffold for drug discovery with potential anti-cancer and other biological activities, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, p. 20-38.

[9] H. Takayama, Y. Matsuda, K. Masubuchi, A. Ishida, M. Kitajima, N. Aimi, Isolation, structure elucidation, and total synthesis of two new *Chimonanthus* alkaloids, chimonamidine and chimonanthidine, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, p. 893-900.

[10] D. Sarraf, N. Richey, J. Vidal, Synthesis of lactams by isomerization of oxindoles substituted at C-3 by an ω -amino chain, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, p. 10945-55.

Julien BRAIRE¹, docteur, **François CARREAUX**¹, maître de conférences, **Claudia LALLI**^{1*}, chargée de recherche, **Aurélien MACÉ**¹, ingénieure, **Arnaud MARTEL**², professeur et **Joëlle VIDAL**¹, professeure.

¹Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6626 CNRS-Université de Rennes 1, Rennes.

²Institut des Molécules et Matériaux, UMR 6283 Le Mans Université, Le Mans.

* claudia.lalli@univ-rennes.fr

WILEY-VCH

Chemistry
Europe

Your research is important
and needs to be shared with the world

Articles published open access have higher readership
Articles are cited more often than comparable subscription-based articles
All articles freely available to read, download and share.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org