

Preliminary communication

Synthèses de β - et δ -aryl α -amino esters: réactions d'anions benzyliques chrome tricarbonyle sur des halogéno α -amino esters

A. Jenhi, J.-P. Lavergne * et Ph. Viallefont

Laboratoire de Synthèses et d'Etudes Physicochimiques d'Aminoacides et de Peptides, URA CNRS 468, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34095-Montpellier Cedex 5 (France)

(Reçu le 14 septembre 1990)

Abstract

Methyl arylacetate-tricarbonylchromium complexes are readily alkylated by halogeno α -amino esters in the presence of NaH or ^tBuOK to give, after decomplexation, β - and δ -aryl amino esters in good yields.

Nous avons précédemment rapporté la synthèse d' α -aryl amino acides par substitution nucléophile d'halogénobenzènes chrome tricarbonyle avec des anions d' α -imino esters [1,2]. Nous décrivons ici une synthèse de β - et δ -aryl amino esters à partir d'anions benzyliques chrome tricarbonyle. La présence du greffon chrome tricarbonyle provoque un accroissement sensible de l'acidité cinétique des protons fixés sur le carbone α . Le pouvoir nucléophile des carbanions benzyliques ainsi activés a été notamment révélé par Jaouen [3] et utilisé par de nombreux auteurs [4].

Nous avons synthétisé à cette fin le phényl acétate de méthyle chrome tricarbonyle **1** et son dérivé *o*-méthoxylé **2** par reflux dans le mélange THF/di-*n*-butyléther (1/10) en présence de chrome hexacarbonyle [5]. Deux halogénures issus d' α -amino esters ont été choisis comme électrophiles vis à vis des carbanions benzyliques dérivés de **1** et **2**: le cation "glycine équivalent" *N*-*Z*- α -chloro-Gly-OME **3** [6] et la *N*-*Z*- γ -iodo-L-homosérine-^tBu **4** [7]. Le protocole expérimental qui a été utilisé dans les deux cas est le même [8]; l'électrophile a été ajouté à -78°C en atmosphère inerte sur l'anion préparé à partir de **1** ou **2** dans le THF en présence de NaH ou ^tBuOK.

Les réactions conduites à partir de la chloroglycine **3** s'effectuent avec de bons rendements (de 60 à 80% quand la base utilisée est ^tBuOK) pour conduire après décomplexation, obtenue de façon quantitative par simple agitation dans l'éther à la lumière pendant une semaine puis déprotection de la fonction amine, aux β -aryl amino esters dérivés de l'acide aspartique, **9** et **10** [9] (Schéma 1).

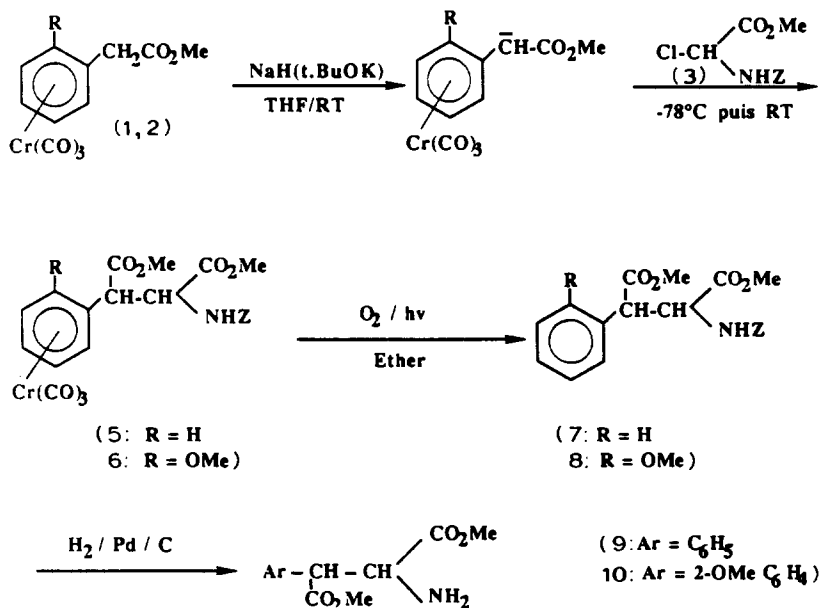


Schéma 1.

Il faut noter que pour 5, où deux couples de diastéréoisomères sont formés, on observe un dédoublement du signal de l'un des méthyles des groupements méthoxy à 3,8 ppm. Ces diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie.

Pour 6 le noyau aromatique complexé *o*-disubstitué constitue un troisième centre de chiralité. Dans le spectre de RMN, 5 raies sont discernables entre 3,7 et 3,9 ppm, deux groupements méthyle étant dédoublés; le rapport des intensités des pics dédoublés est de 70/30.

Ce résultat correspond à celui cité par Des Abbayes pour des alkylations sur ces mêmes complexes aromatiques [10]. L'anion formé à partir de 2 présente deux faces diastérotopiques non équivalentes du fait de l'existence d'une conformation privilégiée de l'énolate. Partant d'un complexe racémique, nous obtenons donc deux couples de diastéréoisomères dans des proportions différentes puisque l'attaque *exo* de l'électrophile par rapport au tripode est nettement privilégiée (Schéma 2).

Nous avons observé des résultats analogues à partir de 4 pour lequel les rendements des condensations avec les deux complexes sont respectivement de 70 et 60% (Schéma 3). Cependant dans ce cas les diastéréoisomères formés sont séparables par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther 1-hexane 2).

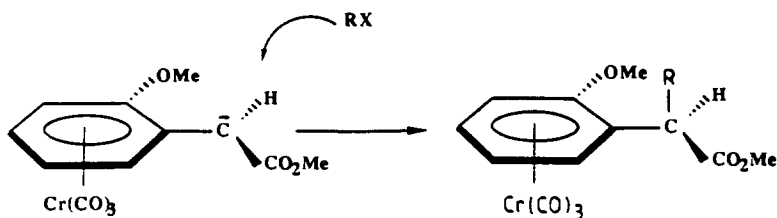


Schéma 2.

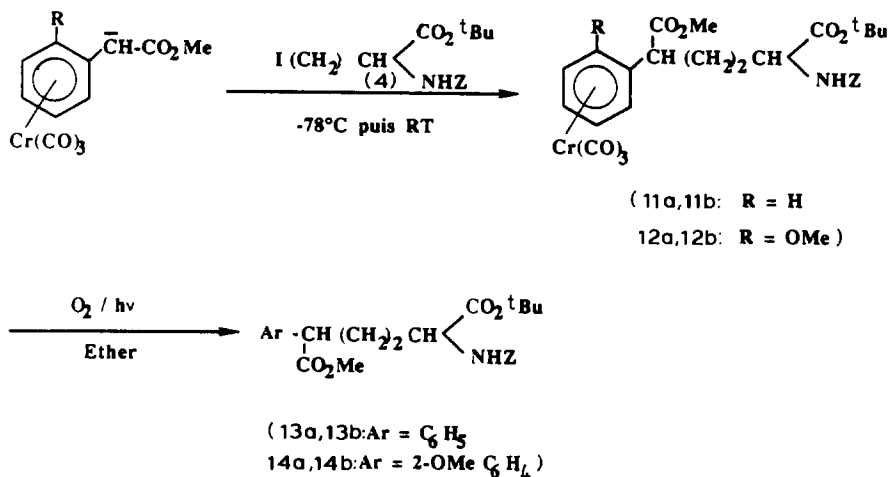


Schéma 3.

A partir de **1** on obtient **11a** et **11b** en quantité équivalente, alors qu'à partir de **2**, et pour les raisons exposées plus haut (Schéma 2), deux couples actifs de diastéréoisomères, **12a** et **12b**, sont isolés dans le rapport 3/1. Après décomplexation, réalisée comme précédemment, les diastéréoisomères **13a**, **13b** et **14a** et **14b** (*RS* et *SS*) sont obtenus optiquement purs [9].

Littérature et notes

- M. Chaari, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Synth. Commun.*, 19 (1989) 1211.
- M. Chaari, A. Jenhi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *J. Organomet. Chem.*, 401 (1991) C10.
- G. Jaouen, A. Meyer et G. Simonneaux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1975) 813.
- Parmi de nombreuses publications: G. Simmoneaux et G. Jaouen, *Tetrahedron*, 35 (1979) 2249; J. Lebibi, J. Brocard et D. Couturier, *Bull. Soc. Chim.*, II (1982) 357; J. Blagg, S.G. Davies, N.J. Holman, C.A. Laughton et B.E. Mobbs, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1986) 1581; J. Blagg et S.G. Davies, *Tetrahedron*, 43 (1987) 4463.
- C.A.L. Mahaffy et P.L. Pauson, *Inorg. Synth.*, 19 (1979) 154.
- A.L. Castelhana, S. Horne, R. Billedeau et A. Krantz, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 2345.
- F. Guenoun, Diplôme de Doctorat, USTL Montpellier II, 1989.
- On dissout 3 mmol du complexe arène chrome tricarbonyle, **1** ou **2**, dans 40 ml de THF (ou DMF) et on ajoute 2,95 mmol de NaH (ou ^tBuOK). La solution est agitée 15 mn à la température ambiante, sous atmosphère inerte puis refroidie à -78°C. On additionne une solution de **3** ou **4** (3,3 mmol) dans le même solvant et on laisse le mélange réactionnel 30 mn à cette température puis 3 à 4 heures sous agitation à la température ambiante. On hydrolyse par une solution de NH₄Cl puis l'on extrait plusieurs fois à l'éther. Les phases étherées sont séchées, concentrées sous pression réduite et l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éluant: éther/hexane 1/3).
- La structure de tous les composés a été établie à partir des données spectrales (RMN 360 MHz, MS/FAB) et analytiques. En particulier pour **5**: RMN ¹H (CDCl₃): 3,50 (m, CH); 3,84 (s, OCH₃); 3,90 (s, OCH₃); 4,83 (m, CH); 5,16 (s, CH₂); 5,50-5,84 (m, C₆H₅Cr(CO)₃); 7,47 (m, C₆H₅). Pour **6** même spectre sauf pour les groupements -OCH₃: 5 signaux: (s, 3,72; 3,75; 3,82; 3,88; 3,91). Pour **12a**: [α]_D²⁰: -12,6 (c = 5,04, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (s, 9H, ^tBu); 1,94 (m, CH₂-CH₂); 3,70 (s, OCH₃); 3,81 (s, OCH₃); 3,83 (m, CH); 4,52 (m, CH); 5,13 (s, CH₂); 5,10-5,84 (m, C₆H₄Cr(CO)₃); 7,30 (s, C₆H₅). Pour **12b**: [α]_D²⁰: +14 (4,75, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃): 1,45 (s, 9H, ^tBu); 1,96 (m, CH₂-CH₂); 3,75 (s, OCH₃); 3,78 (s, OCH₃); 3,90 (m, CH); 4,60 (m, CH); 5,16 (s, CH₂); 5,12-5,86 (m, C₆H₅Cr(CO)₃); 7,34 (m, C₆H₅).
- H. Des Abbayes et M.A. Boudeville, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 4104.