

Preliminary communication

Synthèse énantiosélective d' α -aryl amino acides: substitution nucléophile aromatique sur le fluorobenzène chrome tricarbonyle d'énolates chiraux

M. Chaari, 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

We report here a convenient synthesis of optically pure α -aryl amino acids by enantioselective substitution of fluorobenzene tricarbonylchromium using the Schiff bases of L-alanine methyl ester with (1*R*,2*R*,5*R*)-2-hydroxy-3-pinanone in presence of LDA or deprotonated 2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5 one.

Nous avons décrit précédemment [1] la synthèse d' α -aryl amino esters racémiques par substitution nucléophile aromatique d'halogénobenzènes chrome tricarbonyle par des anions de bases de Schiff. Il s'agit d'une méthode facile à mettre en oeuvre qui s'effectue avec de bons rendements et qui peut être réalisée sans isolement des intermédiaires. Rose-Munch et al. [2] ont publié ultérieurement des résultats proches dans la condensation d'anions d' α -imino nitriles et d' α -imino esters avec les mêmes complexes aromatiques.

Nous rapportons ici nos premiers résultats dans la généralisation de cette méthode à l'obtention stéréosélective d' α -aryl amino acides à partir du fluorobenzène chrome tricarbonyle **1**. Nous avons pour cela utilisé dans un premier temps une base de Schiff de la 2-hydroxy-3-pinanone (1*R*,2*R*,3*R*) qui avait permis de préparer au laboratoire avec de bons rendements chimiques et d'excellents excès énantiomériques, des amino acides α -mono (di)substitués [3,4].

Le dianion lithié de la base de Schiff **2** [5] a été préparé dans le THF en atmosphère inerte à partir de deux équivalents de diisopropyl amidure de lithium (LDA). Après dilution avec 10 équivalents d'HMPA le complexe aromatique en excès (20%), dissous dans un minimum de THF, est additionné lentement à -75°C ou à -100°C . Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à la température d'addition pendant 30 minutes puis abandonné sous agitation en atmosphère inerte pendant 16 heures.

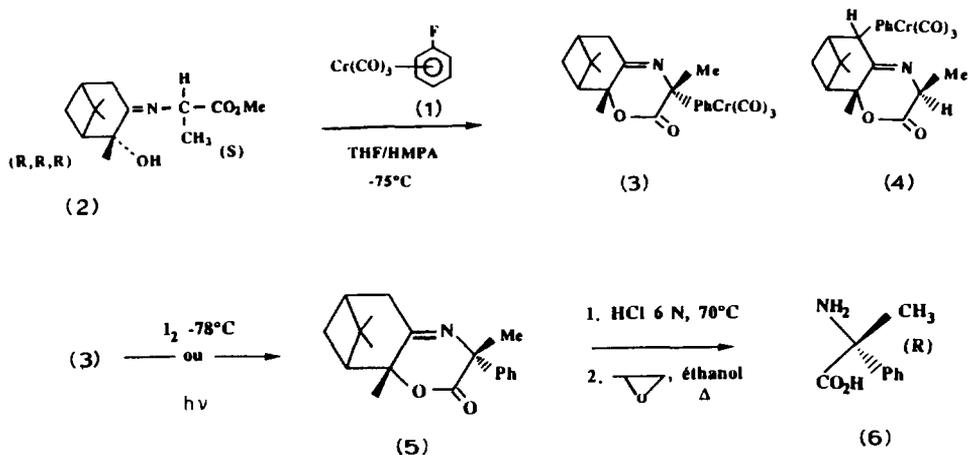


Schéma 1.

Dans tous les cas à -75°C , on obtient, avec un rendement global de 58%, deux lactones isomères **3** (60%) et **4** (40%) [6*] (Schéma 1). Il faut noter que l'on isole également l'anisole chrome tricarbonyle qui provient d'une substitution du fluor du fluorobenzène chrome tricarbonyle par l'ion MeO^- libéré lors de la lactonisation.

La stéréochimie du carbone asymétrique en α de **3** est établie après identification de **6** qui présente les caractéristiques physiques et spectrales de la (*R*)-2-méthyl 2-phényl glycine [7]. Cet acide aminé est obtenu à partir de **3** en 2 étapes par décomplexation du noyau aromatique puis hydrolyse et libération in situ du chlorhydrate formé (Schéma 1).

Nous avons réalisé cette même réaction à -100°C . Dans ces conditions la base de Schiff arylée, **7**, est majoritaire; le rendement global de la réaction est de 60% et l'on obtient également la lactone **4** (32% du mélange) (Schéma 2).

La configuration du carbone asymétrique en α de **7** peut être établie comme précédemment après identification du produit d'hydrolyse. Ainsi après hydrolyse de l'imine et décomplexation, puis hydrolyse de l'ester on obtient la (*S*)-2-méthyl 2-phényl glycine **8**, énantiomère de **6**.

Les stéréochimies observées sont conformes à ce qui avait été antérieurement noté au laboratoire pour les réactions d'alkylation [4].

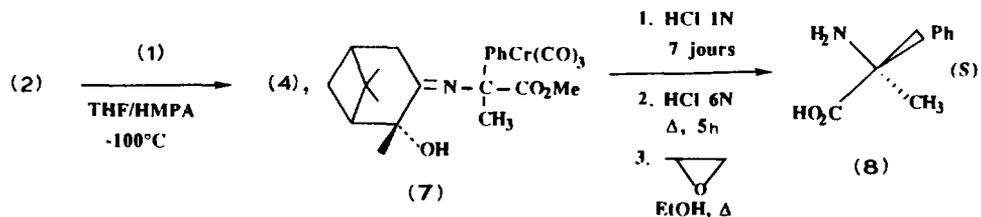


Schéma 2.

* Les numéros de référence pourvus d'un astérisque réfèrent aux notes explicatives dans la liste bibliographique.

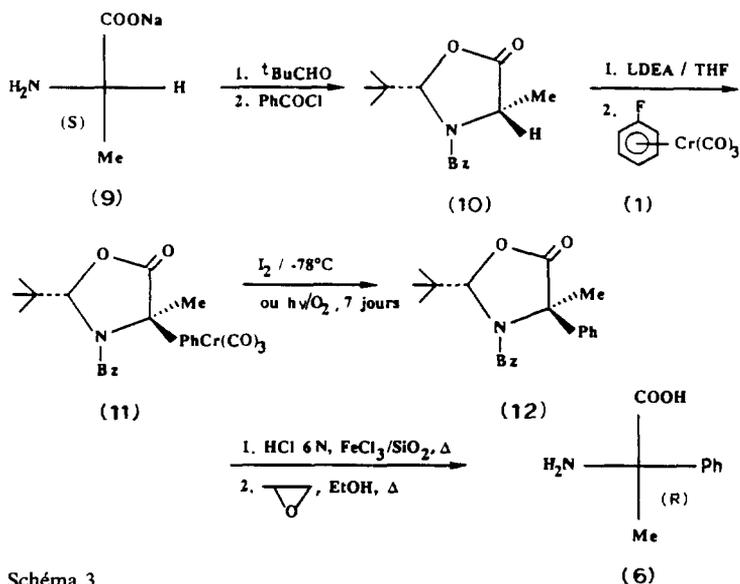


Schéma 3.

Nous avons également synthétisé la (*R*)-2-méthyl 2-phénylglycine, **6**, à partir de **1**, selon la méthode développée par Seebach [8] de self-reproduction de chiralité.

Le sel de sodium de la L-alanine **9** est condensé avec le pivalaldéhyde pour donner une base de Schiff qui est cyclisée en présence de chlorure de benzoyle et conduit aux oxazolidinones, *cis* et *trans*, avec un rendement de 81% (Schéma 3). Nous avons séparé l'isomère *cis*, **10** (75% du mélange) par recristallisation puis préparé l'énolate dans le THF à partir d'une solution 0,5 M de diéthylamidure de lithium (LDEA) à -78°C à laquelle est ajoutée une solution 0,25 M de **10** dans le THF. Après 45 minutes la solution est diluée par 5 équivalents d'HMPA, puis le complexe aromatique **1** dissous dans le THF est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes à -78°C puis abandonné sous agitation pendant 16 heures. Après les traitements habituels nous avons obtenu le seul composé arylé **11** avec un rendement de 60%. La décomplexation de **11**, puis l'hydrolyse d'oxazolidinone disubstituée, **12**, a été réalisée par reflux dans HCl 6 N pendant 3 heures en présence du mélange $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$ (8/100). Le chlorhydrate obtenu, traité à ébullition dans l'éthanol par l'oxyde de propylène, fournit la (*R*)-2-méthyl 2-phénylglycine, **6**, dont les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles fournies par la littérature [7].

La stéréochimie de **11** correspond aux résultats obtenus par Seebach: l'électrophile se fixe sur la face la moins encombrée de l'énolate.

La généralisation de ces réactions à d'autres amino acides sera publiée prochainement.

Littérature et notes

- M. Chaari, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Synth. Commun.*, 19 (1989) 1211.
- F. Rose-Munch, K. Aniss et E. Rose, *J. Organomet. Chem.*, 385 (1990) C1.

- 3 J.A. Bajgrowicz, B. Cossec, Ch. Pigière, R. Jacquier et Ph. Viallefont, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 3721.
- 4 A. El Achqar, M. Boumzebra, M.L. Roumestant et Ph. Viallefont, *Tetrahedron*, 44 (1988) 5319.
- 5 T. Oguri, N. Kawai, T. Schiori et S.I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 26 (1978) 803.
- 6 Les données spectrales et analytiques des nouveaux composés sont en accord avec les structures proposées. En particulier: spectres de RMN ^1H (360 MHz) de **3** (CDCl_3): 1,10 (s, CH_3); 1,24 (d, CH, $J = 12$ Hz); 1,38 (s, CH_3); 1,42 (s, CH_3); 1,87 (s, CH_3); 2,16 (m, 2H); 2,42 (m, CH); 2,84 (système AB, CH_2 , $J = 17.5$ Hz); 5,10, 5,55, 6,08 (m, C_6H_5). De **7** (CDCl_3): 0,85 (s, CH_3); 1,32 (s, CH_3); 1,56 (s, CH_3); 1,66 (s, CH_3); 2,01–2,76 (m, 7H); 3,78 (s, OCH_3); 5,10–6,12 (m, C_6H_5).
- 7 H. Mizuno, S. Terachima, K. Achiwa et S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 15 (1966) 579.
- 8 D. Seebach et A. Fadel, *Helv. Chim. Acta*, 68 (1985) 1243.