

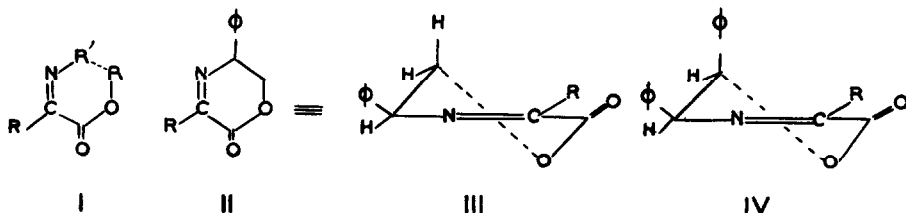
SYNTHESE ASYMETRIQUE DE L'ACIDE ASPARTIQUE OPTIQUEMENT PUR

par J.P. Vigneron, H. Kagan et A. Horeau
 (Laboratoire de chimie organique des hormones,
 Collège de France, PARIS - V°).

(Received in France 25 September 1968; received in UK for publication 9 October 1968)

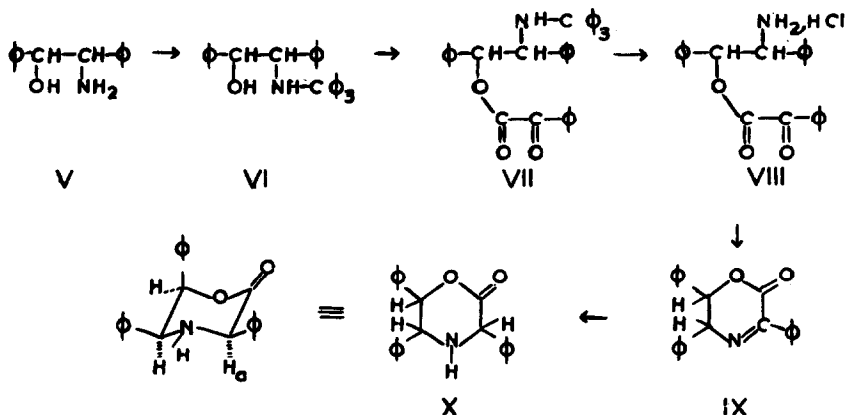
Certaines synthèses asymétriques utilisent comme matières premières des imines I ($R' \neq H$) ou des oximes I ($R' = OH$) de cétoacides $R-CO-COOH$ estérifiés par un alcool optiquement actif ; l'hydrogénation de ces composés, suivie d'une saponification (et éventuellement d'une hydrogénéolyse), conduit à des acides aminés $R-CH(NH_2)-COOH$ doués d'activité optique.

Nous avons pensé que la synthèse asymétrique serait améliorée si le carbone prochiral était inclus dans un cycle ainsi que le schématise la ligne pointillée dans le produit I.



La substance II représente le cycle hexagonal le plus simple, dans lequel le groupement phényle aurait pour rôle de permettre par hydrogénéolyse la coupure entre le carbone benzylique et le $-NH-$ formé par hydrogénation. Cependant l'examen des modèles montre que le groupement phényle dans ce composé est quasi-équatorial et que les deux faces de l'hexagone n'apparaissent pas très différemment encombrées. Il n'en est pas de même dans le produit diphenylé IV, où le deuxième groupement phényle offre en outre la possibilité d'une coupure entre le nouveau carbone benzylique et l'atome d'oxygène ; ainsi une double hydrogénéolyse sur le produit de réduction doit donner naissance directement et d'une manière très douce à l'acide aminé cherché.

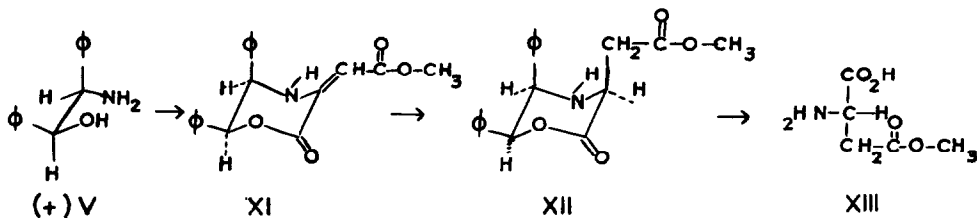
Un produit tel que IV peut être synthétisé à partir de l'érythro diphenyl-1,2 éthanolamine V (1), qui est préparée facilement par réduction catalytique de l' α -benzoInoxime (produit commercial).



Nous avons d'abord utilisé l'ainoalcool V racémique ; la fonction amine est bloquée par un groupe trityle et le composé formé VI, $F = 170^\circ$, est traité dans le benzène, en présence de pyridine, par le chlorure de l'acide benzoylformique. L'ester formé VII, $F = 156-158^\circ$ est détritylé par l'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate VIII de l'aino-ester, $F = 208-210^\circ$, est transformé en oxazine-1,4 one-2 IX par action d'une suspension de nitrate d'argent dans le benzène. L'hydrogénation de cette imino-lactone cyclique, $F = 86-88^\circ$, est conduite à la température et à la pression ordinaires, dans l'acétate d'éthyle, en présence de palladium sur charbon. Le rendement est quantitatif et le produit formé X, $F = 158-160^\circ$, paraît unique aussi bien par l'examen en chromatographie sur couches minces que par l'étude de son spectre de RMN (où le proton H_a n'est pas dédoublé). La synthèse est vraisemblablement totalement stéréospécifique.

Il en est de même dans un cas un peu différent, utilisant le même aminoalcool de départ, mais où la double liaison à réduire occupe une position extracyclique dans l'hétérocycle.

On sait en effet que les aminoalcools se condensent sur les triples liaisons activées pour donner des hétérocycles (2) : l'érythro diphenyl-1,2 éthanolamine racémique a été traitée par l'acétylène-dicarboxylate de méthyle dans l'éthanol pour donner avec un rendement excellent le produit XI, $F = 158-160^\circ$.



L'hydrogénation catalytique de ce composé a été effectuée dans le dioxanne en présence de nickel de Raney à la température et à la pression ordinaires ; le racémique isolé XII, F = 121-122° (rendement quantitatif) se révèle être unique, comme précédemment (chromatographie sur couches minces et RMN).

Cette double constatation nous a incités à opérer, dans ce dernier cas, avec l'aminoalcool de départ sous sa forme optiquement active dans le but de vérifier si, comme nous l'espérons, la synthèse asymétrique était totalement stéréospécifique.

L'érythro diphényl-1,2 éthanolamine est facilement dédoublée par l'acide L-glutamique (3). Le produit dextrogyre (+) V obtenu, $[\alpha]_D^{22} = + 6,8^\circ$ (éthanol absolu) a été traité comme précédemment dans l'éthanol par l'acétylène dicarboxylate de méthyle pour donner le produit XI, F = 172-174°, $[\alpha]_D^{22} = - 157,8^\circ$ (CHCl₃). L'hydrogénation, menée comme pour la série racémique, fournit avec un rendement quantitatif un produit unique, F = 102°.

Il s'agit du composé de configuration absolue XII, ainsi que le montre la réaction ultérieure : l'hydrogénolyse de ce composé est conduite dans l'éthanol, à la température et la pression ordinaires, en présence d'hydroxyde de palladium ; après fixation de la quantité théorique d'hydrogène, on ajoute, après filtration et concentration, un peu de solution alcoolique de gaz chlorhydrique, puis de l'éther sec en excès, ce qui précipite le chlorhydrate de l'aspartate monométhylrique XIII, F = 202°, $[\alpha]_D^{22} = + 12,2^\circ$ (éthanol/eau, 1/3). Goodman et Boardman (4) indiquent + 12,4° dans les mêmes conditions. La configuration absolue R de ce produit est conforme aux prévisions et sa pureté optique dépasse 98 %.

- Références -

- (1) J.W. Huffman et R.P. Elliot, J. Org. Chem., **30**, 365 (1965).
- (2) Y. Iwanami, Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 780 (1961).
- (3) J. Weylard, K. Pfister, E.F. Swanezy, C.A. Robinson et M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1216 (1951).
- (4) M. Goodman et F. Boardman, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2483 (1963).