

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE D' α AMINO-ACIDES. SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE L'ALANINE.

Jean-Claude FIAUD et Henri Boris KAGAN

(Laboratoire de Synthèse Asymétrique, Faculté des Sciences, Bâtiment 420,

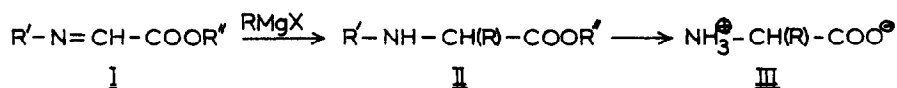
91 - Orsay, France)

(Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France

Place Marcelin Berthelot, Paris V^o, France)

(Received in France 30 January 1970; received in UK for publication 6 April 1970)

Nous avons mis au point la synthèse d' α amino-acides par une nouvelle méthode utilisant l'addition d'organométallique RMgX sur les imines glyoxyliques I:



L' amino-ester N-substitué II est aisément dégradé en acide aminé III si R' est benzylique.

Les avantages de cette méthode sont multiples :

a) à partir d'un même imine-ester donné I, il est possible de synthétiser une grande variété d'acides aminés III. La variation du groupe R est en effet liée au choix de l'organométallique RMgX.

b) en outre, l'imine-ester I étant un précurseur prochiral, on pourra réaliser une synthèse asymétrique si l'un des radicaux R' ou R'', ou les deux à la fois, sont chiraux. Seul K. HARADA (1) a ainsi utilisé la présence de deux sources d'induction asymétrique dans la même molécule;

c) enfin, le choix, le meilleur possible, de l'imine I optiquement active n'aura pas à être remis en cause si on admet que le rendement optique de la synthèse asymétrique varie peu avec le radical de l'organométallique. Rappelons que les synthèses permettant d'obtenir des acides aminés optiquement actifs sont peu nombreuses (2).

Les seuls imine-esters de type I décrits jusqu'alors avec R'=(CH₃)₃C-, AcOCH₂-C(CH₃)₂- et R''= CH₃-CH₂, ont été obtenus par Massen et coll. (3), par addition de carbanions

phosphonates sur les nitroso-alcanes. Nous avons facilement préparé les imine-esters 1 par mélange, à température ambiante dans le benzène, du glyoxylate R''OCO-CHO et de l'amine R'NH₂, et élimination de l'eau formée.

Nous avons obtenu, à partir du glyoxylate de (-) menthyle (Eb = 86°/0,4mm Hg) les imines optiquement actives 1a : Eb = 132°/10⁻³ mm.Hg, 1b : F = 133°, 1c : 130°/5.10⁻⁴ mm.Hg, 1d : F = 101-102°.

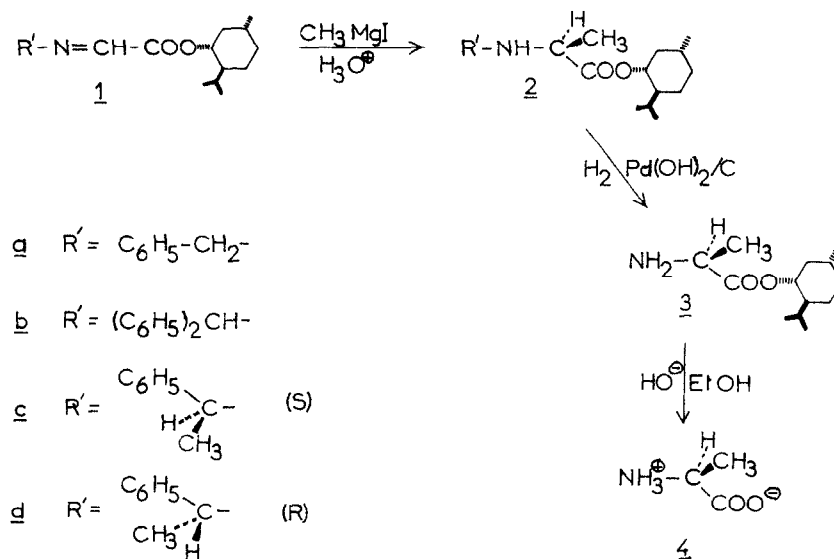


Schéma de synthèse de l'alanine.

Nous décrivons ici la synthèse de la L-alanine (voir schéma).

L'addition d'un équivalent de CH₃MgI sur 1 en solution étherée donne, après hydrolyse, l'amino-ester 2 qui est ensuite hydrogénolysé en présence d'hydroxyde de palladium ; l'alaninate de (-) menthyle 3 ainsi obtenu est saponifié, donnant l'alanine 4 que l'on isole après passage sur une colonne de résine échangeuse d'ions Dowex 50.

Les résultats (rendements chimiques et optiques) sont groupés dans le tableau.

Tableau.

imine ester	rendement optique a)	$[\alpha]_D^{25}$ (c=2, HCl 5N) de l'alanine isolée	pureté optique de l'alanine b)	rendement chimique
<u>1a</u>		+7,73°	53%	41%
<u>1b</u>		+7,15°	49%	45%
<u>1c</u>	65%	+9,38°	63,5%	45%
<u>1d</u>	47,5%	+6,71°	46%	46%

a) déterminé à partir de la mesure du pourcentage des diastéréoisomères 2, par chromatographie en phase gazeuse (QF₁ 10%, 10 pieds, 170°C, azote 30 ml./min.).

b) calculée à partir du pouvoir rotatoire maximum de la L-alanine $[\alpha]_D^{25} = + 14,6^\circ$ (c=2, HCl 5N), GREENSTEIN & WINITZ, Chemistry of the amino-acids, 1891, J. Wiley & Sons (1961).

A partir de 1a, où l'induction asymétrique n'est assurée que par le groupe (-) menthyle, le rendement optique en L-alanine est de 53%. On peut le modifier grâce à un second centre inducteur, introduit en remplaçant le groupe benzylique par un radical chiral.

Ainsi, le groupement S-phényléthyle augmente le rendement optique de 63,5-53 = 10,5%, alors que la configuration R provoque une diminution de 53-46 = 7%. Néanmoins, quelle que soit la nature de l'amine utilisée (R' chiral ou non), on obtient toujours la L-alanine. La chiralité du groupe (-) menthyle joue donc un rôle essentiel dans l'induction asymétrique puisqu'elle détermine la configuration du carbone asymétrique créé.

Actuellement nous examinons l'action d'organomagnésiens autres que l'iodure de méthylmagnésium, en vue de réaliser la synthèse asymétrique d'acides α -aminés variés.

Références:

- 1) K. MATSUMOTO, K. HARADA, J. Org. Chem., 31, 1956, (1966).
- 2) J. MATHIEU et J. WEILL-RAYNAL, Bull. Soc. Chim. Fr., 1211, (1968),
K. BABIEVSKII, Russ. Chem. Rev., 38, 456, (1969).
- 3) J.A. MASSEN, T.A.J.W. WAJER, T.J. de BOER, Rec. Trav. Chim., 88, 5, (1969).