

SYNTHESE ASYMETRIQUE D'ACIDES AMINES.
 ETUDE DE L'ADDITION D'ORGANOMETALLIQUES
 SUR LES IMINES GLYOXYLIQUES.

par Jean-Claude FIAUD et Henri B. KAGAN

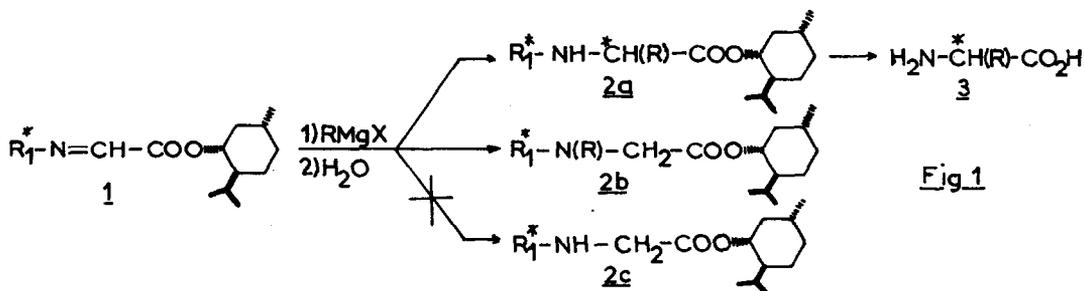
(Laboratoire de Synthèse Asymétrique, Bât. 420
 Faculté des Sciences 91-ORSAY).

(Received in France 1 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

Nous avons récemment décrit (1) une synthèse asymétrique de l'alanine 3 (R=CH₃), par action de l'iodure de méthylmagnésium sur des imines du glyoxylate de (-) menthyle 1 (fig. 1).

Nous examinons ici les possibilités de généralisation de cette méthode à la synthèse d'autres acides aminés en utilisant des organomagnésiens variés.

Nous avons été surpris de constater qu'avec certains organomagnésiens, l'ainoester attendu 2a est accompagné d'un isomère, le glycinate de (-) menthyle N- substitué 2b.



Les rendements en mélange 2a + 2b sont toujours de l'ordre de 45 à 55%. Notons que l'on n'a jamais observé la formation du produit de réduction 2c de l'imine 1 par l'organomagnésien.

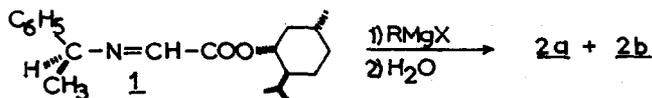
2a et 2b peuvent être séparés par chromatographie sur colonne : les analyses élémentaires sont en accord avec les structures qui ont été déterminées par spectrographie RMN et par

dégradation en amino-acides correspondants.

Quand $R_1 = C_6H_5-CH(CH_3)-$, on peut doser 2a et 2b par CPV (chromatographie en phase vapeur) ou RMN à partir du mélange brut de réaction. En CPV, 2b ne donne qu'un pic, et 2a deux pics (correspondant aux deux diastéréoisomères formés). Le mélange 2a + 2b fournit donc trois pics généralement bien séparés.

On a pu déterminer ainsi, pour chacun des organomagnésiens essayés, le pourcentage de 2a et 2b (tableau 1), à partir du N-[α -méthylbenzyl-S] iminoacétate de (-) menthyle :

TABLEAU I

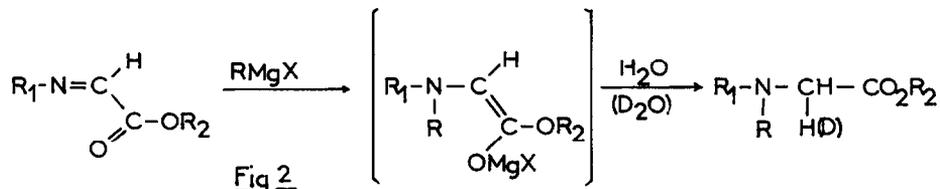


R Radical de l'organomagnésien			Colonne longueur(m)	CPV	Temps de rétention (mn)
	<u>2a</u> %	<u>2b</u> %		Température (°C)	
Et	5	95	10% QF ₁ (3m)	190	8,5
nPr	4	96	5% SE30 (1,5m)	180	16
iBu	4	96	5% SE30 (1,5m)	200	9
iPr	40	60	5% SE30 (1,5m)	190	6,5-7-9
tBu	100	0	10% DEGS (3m)	170	15-16,5
CH ₂ =CH-CH ₂	100	0	10% DEGS (3m)	160	11,5-13,5
C ₆ H ₅ -CH ₂	0	100	5% SE30 (3m)	245	8,5

Avec les réactifs de GRIGNARD essayés, on accède dans de bonnes conditions à l'alanine 3 (R=CH₃), la norvaline 3 (R= Pr) et la pseudoleucine 3 (R=tBu) ; les autres organomagnésiens conduisent à une glycine N-alcoylée.

Avec les magnésiens aliphatiques saturés, il semble que le pourcentage en aminoester attendu 2a augmente avec le degré de substitution du carbone en α du magnésium.

On peut envisager, pour la réaction se traduisant par une alcoylation à l'azote (glycinate 2b), un mécanisme d'attaque 1-4 de l'organomagnésien sur le système conjugué $\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ menant à un énolate qui se protonne à l'hydrolyse (fig. 2).



L'hydrolyse par D_2O permet effectivement d'introduire un atome de deutérium en α de la fonction ester.

Cette réaction, quoique nouvelle et intéressante, contrarie notre projet de synthèse générale d'acides aminés, qui nécessite le passage par l'intermédiaire 2a.

Parmi les facteurs susceptibles de modifier, au profit de 2a, le rapport des quantités 2a/2b formées, nous avons examiné le rôle de la nature de l'organométallique formé.

Les lithiens ne fournissent qu'une très faible quantité d'ainoester 2a, sans doute à cause de leur très grande réactivité vis-à-vis de la fonction ester.

Il est connu que les organocadmiens "usuels" c'est-à-dire ceux préparés "in situ" à partir de l'organomagnésien correspondant, s'additionnent sur les imines avec des rendements chimiques analogues à ceux obtenus avec les organomagnésiens (2).

Nous avons essayé divers organocadmiens ; on n'observe plus la formation des glycinates 2b, l'ainoester 2a étant obtenu exclusivement avec des rendements supérieurs à ceux des magnésiens (55 à 70%). Le tableau II indique le rendement optique en acide aminé obtenu lors de la réaction dans l'éther de quelques organocadmiens sur les imines de l' α -méthylbenzylamine R et S.

La détermination du sens de la synthèse asymétrique, c'est-à-dire de la configuration du carbone asymétrique créé est effectuée au niveau du dérivé N-trifluoroacétylé -(N-TFA) 5 de l'aino ester de (-) menthyle 4. Ce dernier est comparé en CPV avec le dérivé N-TFA de l'aino-ester obtenu directement à partir de l'aino acide optiquement pur (3,4) (fig. 3).

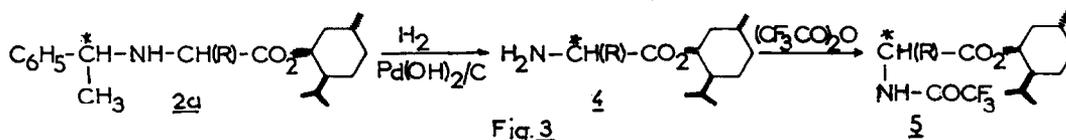


TABLEAU II

Radical de l'organocadmien	Aminoacide obtenu	Configuration de l' α -méthylbenzylamine dans <u>1</u>	Rendement optique *)	Configuration de l'acide
Me	alanine	R	9	S
Me	alanine	S	38	S
nPr	norvaline	R	41	S
nPr	norvaline	S	40	S
iPr	valine	R	39	S
iPr	valine	S	45	S
C ₆ H ₅ -CH ₂	phénylalanine	R	46	S
C ₆ H ₅ -CH ₂	phénylalanine	S	42	S

*) Déterminé à partir de la mesure du pourcentage des diastéréoisomères 2a, par CPV.

Il est intéressant de noter que l'acide formé a la configuration S, quelle que soit la configuration du radical α -méthylbenzyle de l'imine 1. C'est donc toujours le groupe (-) menthyle qui est responsable de l'induction asymétrique observée. Il en était déjà de même dans la condensation mettant en jeu le magnésien de l'iodure de méthyle (1).

Ayant résolu le problème de la régiospécificité de l'attaque de l'organométallique, nous cherchons maintenant des alcools à pouvoir inducteur plus important que le (-) menthol, afin d'élever le rendement optique de ces synthèses asymétriques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) J.C. FIAUD et H. KAGAN. Tetrahedron Letters, 1813 (1970)
- 2) J. THOMAS, E. HENRY-BASCH et P. FREON. Bull. Soc. Chim. Fr. 109 (1969)
- 3) K. HARADA et T. HAYAKAWA, Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 1354 (1965).
- 4) S.V. VITT, M.B. SAPOROVSKAYA, I.P. GUDKOVA, V.M. BELIKOV, Tetrahedron Letters, 1575 (1965)