

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE L'ALANINE  
PAR INSERTION D'UN CARBÈNE SUR UNE LIAISON N-H.

Jean-François NICOUD et Henri Boris KAGAN

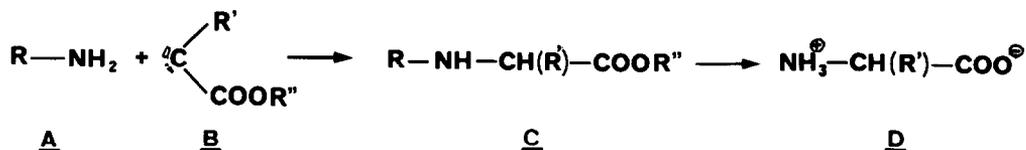
Laboratoire de Synthèse Asymétrique

Faculté des Sciences, Bâtiment 420,

91- Orsay, France

(Received in France 30 April 1971; received in UK for publication 5 May 1971)

Nous avons examiné l'insertion d'un carboalcoxycarbène B sur la liaison N-H d'une amine primaire A (1) dans le but d'utiliser cette réaction en synthèse asymétrique d'acides aminés D.



Le carbène B est obtenu par décomposition catalytique d'un diazoester à l'aide de sels ou complexes de cuivre ; il est vraisemblable que le carbène B préparé dans ces conditions reste complexé avec le dérivé du cuivre (2).

Si R est un groupement benzylique, il est connu que l'amino-ester N-substitué résultant C est aisément dégradé en acide aminé D (4).

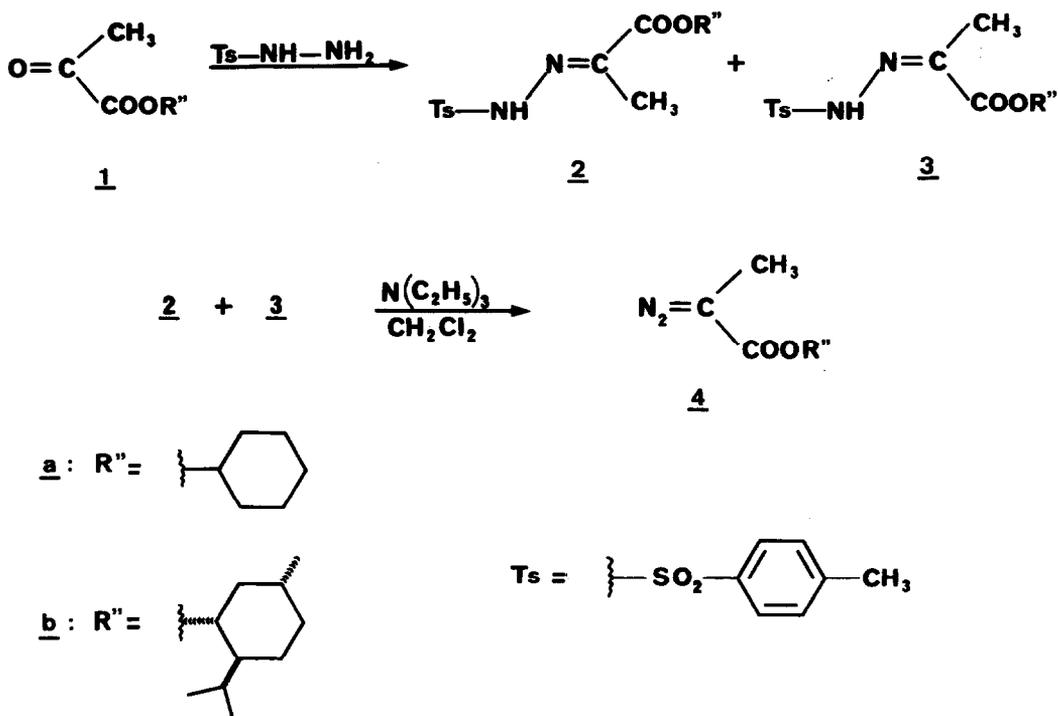
On remarque que l'on a plusieurs possibilités de réaliser une synthèse asymétrique de D :

- a) Un des deux groupes R ou R'', ou les deux à la fois, sont chiraux.
- b) Le catalyseur est asymétrique. (Un seul cas d'insertion de carbènes catalysée par un chélate de cuivre optiquement actif a, à notre connaissance, été décrit (2)).

Nous donnons ici nos premiers résultats concernant la synthèse de l'alanine, suivant le premier processus (R ou R'' groupes chiraux), nous réservant dans une deuxième étape d'examiner les synthèses où le catalyseur est asymétrique.

Nous avons utilisé comme précurseur du carbène B (R'=CH<sub>3</sub>) un diazopropionate 4 lui-même préparé à partir de la tosylhydrazone du pyruvate correspondant 1, suivant la méthode indiquée par HOUSE pour les diazoacétates (3).

Nous avons obtenu, à partir des pyruvates de cyclohexyle 1a et de (-) menthyle 1b, les deux



tosylhydrazones stéréoisomères 2 et 3. Les spectres U.V. et de R.M.N. permettent de déterminer les structures 2 et 3 (3).

$$\begin{array}{l}
 \mathbf{2a} : F = 148^\circ\text{C} ; \mathbf{2b} : F = 117^\circ\text{C} \quad , \quad [\alpha]_D^{25} = -4^\circ \text{ (EtOH, } c = 0,08) \\
 \mathbf{3a} : F = 117^\circ\text{C} ; \mathbf{3b} : F = 92^\circ\text{C} \quad , \quad [\alpha]_D^{25} = -75^\circ \text{ (EtOH, } c = 0,12)
 \end{array}$$

Ces tosylhydrazones, traitées dans le chlorure de méthylène par la triéthylamine conduisent au diazopropionate de cyclohexyle 4a et au diazopropionate de (-) menthyle 4b :  $[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$  (EtOH,  $c = 0,264$ ). Ces derniers, trop instables pour pouvoir être distillés, ont été obtenus purs par chromatographie sur silice.

Notre schéma de synthèse de l'alanine est représenté fig. 1.

L'addition de diazopropionate 4 à trois équivalents d'amine 5 utilisée comme solvant, en présence d'une quantité catalytique de cyanure cuivreux, à  $50^\circ\text{C}$ , est suivie, après une période d'induction, d'un dégagement régulier d'azote, dont on mesure le volume pour calculer la quantité de carbone formé. On obtient les deux amino-esters-N-substitués diastéréoisomères 6 et 6'. Le rendement chimique évalué par C.P.V. est bon et dépasse 50%.

Les résultats concernant les diverses réactions d'insertion sont groupés dans le tableau.

Tableau

Diazoester :				
<u>4a</u>			<u>4b</u>	
Amine	Rendement optique*	Configuration absolue de l'alanine <u>8</u>	Rendement optique*	Configuration absolue de l'alanine <u>8</u>
<u>5a</u> (S)	20%	R	26%	R
<u>5b</u> (R)	20%	S	12%	S
<u>5c</u> (S)	12%	R	26%	R
<u>5d</u> (R)	12%	S	16%	S

\*Calculé à partir de la mesure du pourcentage des diastéréoisomères 6 et 6', par chromatographie en phase gazeuse (XE-60, 15%, 10 pieds, 180°C, Azote 30ml/min). 6 et 6' ont été identifiés par comparaison avec des échantillons de référence préparés au laboratoire par une autre méthode (4).

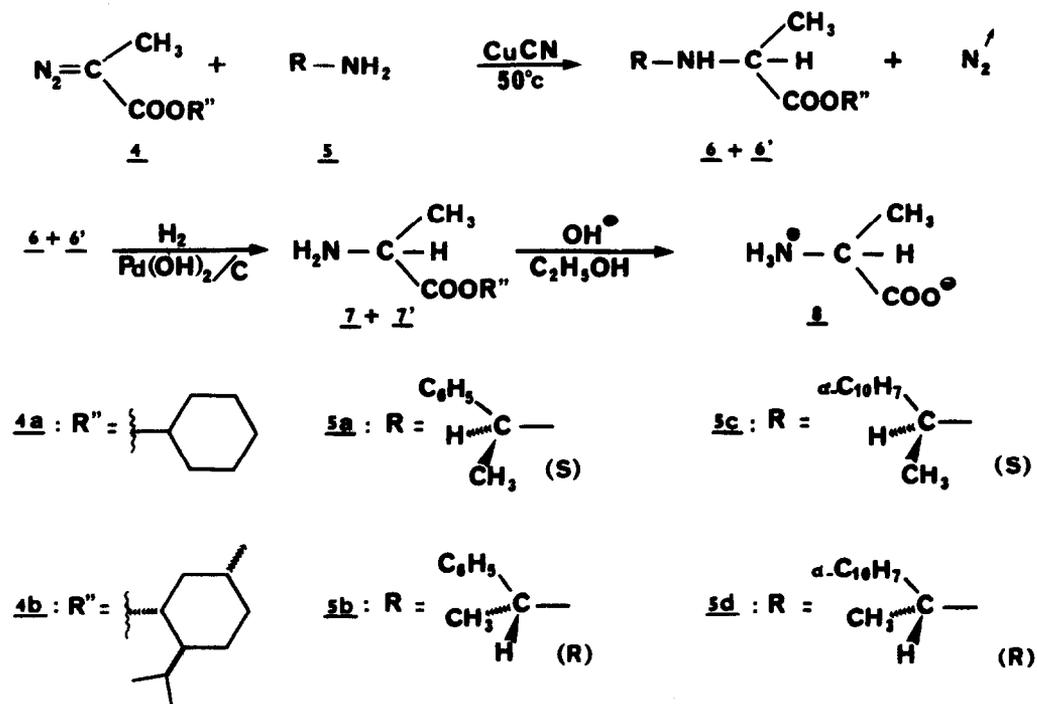


Schéma de Synthèse de l'alanine : Fig. 1

Les rendements optiques sont évalués commodément à partir du rapport des diastéréoisomères 6 et 6'. La dégradation des amino-esters 6 et 6' en alanine 8 a déjà été décrite (4).

En partant de 4a, et d'une amine 5, l'induction asymétrique n'est assurée que par le groupe aryléthyle ; on remarque que l'alanine est formée avec la configuration absolue S (ou L) quand l'amine 5 a la configuration R. Contrairement à notre attente, les  $\alpha$ -phényléthylamines 5a ou 5b conduisent à des rendements optiques en alanine supérieurs à ceux observés en utilisant les  $\alpha$ -naphtyléthylamines 5c ou 5d.

La chiralité du groupe (-) menthyle présent dans 4b joue un rôle secondaire, en effet, c'est la chiralité de l'amine qui détermine la configuration de l'alanine synthétisée. La synthèse asymétrique la meilleure est obtenue quand les inductions asymétriques dues à l'amine 5 et au groupe (-) menthyle s'ajoutent ; la R (ou D) alanine est ainsi synthétisée avec 26% de pureté optique.

La réaction de décomposition d'un diazoester suivie de l'insertion du carbène (ou carbénoïde) formé étant catalytique, il est clair que l'avenir de cette réaction réside dans l'emploi de complexes asymétriques. Des expériences sont en cours pour examiner l'insertion d'un carbène initialement achiral sur une amine également achirale en présence de catalyseurs asymétriques.

#### Références :

- (1) T. SAEGUSA, Y. ITO, S. KOBAYASHI, K. HIROTA et T. SHIMIZU, *Tetrahedron Letters* 49, 6131 (1966).
- (2) H. NOZAKI, H. TAKAYA, S. MORUITI et R. NOYORI, *Tetrahedron* 24, 3655 (1968).
- (3) H.O. HOUSE et C.J. BLANKLEY, *J. Org. Chem.* 33, 53, (1968).
- (4) J.C. FIAUD et H.B. KAGAN, *Tetrahedron Letters* 21, 1613 (1970).