

EVALUATION DE LA VALEUR DE LA SYNTHÈSE ASYMETRIQUE
PAR L'EMPLOI DE RACEMIQÜES. EXAMEN CRITIQUE D'UNE
RECENTE SYNTHÈSE STEREOSPECIFIQUE D'ACIDE α -AMINE,
J.C.FIAUD et A.HOREAU

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hormones - Paris

(Received in France 15 May 1972; received in UK for publication 18 May 1972)

La synthèse asymétrique est constituée fréquemment par une suite de réactions qui peut être schématisée par la séquence 1), figure I :

Considérons une substance A qui possède un centre "prochiral". On fixe un groupement auxiliaire optiquement actif R'; le produit B ainsi obtenu, est ensuite soumis à l'action d'un réactif qui transforme la partie "prochirale" en partie "chirale". On obtient alors un mélange de deux diastéréoisomères C et D en quantités inégales a et 1-a; en éliminant la partie auxiliaire R' par une réaction appropriée, on récupère un mélange des énantiomères E et E' en quantités relatives a et 1-a. La pureté optique de ce mélange, qui définit la valeur de la synthèse asymétrique est : $p_o = a - (1-a) / a + (1-a) = 2a - 1$.

En fixant un groupement auxiliaire S', antipode du précédent (B' antipode de B), on obtient, en fin de réaction, (fig. I,2) un produit E+E' dont la pureté optique est la même que précédemment; le signe de son pouvoir rotatoire est évidemment opposé. Dans les deux cas, les énantiomères sont dans le rapport a/1-a, comme les diastéréoisomères eux-mêmes.

En utilisant le groupement auxiliaire sous forme racémique; on obtient un mélange de deux antipodes B+B' la réaction peut être schématisée en 3) en tenant compte des réactions figurant en 1) et 2). Evidemment la pureté optique du produit final est nulle.

Mais on remarquera que le rapport des concentrations des couples de diastéréoisomères antipodes est encore a/1-a. Or les techniques modernes, résonance magnétique nucléaire ou chromatographie en phase gazeuse, peuvent permettre de déterminer la proportion d'un mélange de diastéréoisomères. Si tel est le cas, on pourra déduire de ce dosage la valeur du rendement optique (2a-1); si en outre le pouvoir rotatoire maximum de la substance finale est connu, on pourra également prévoir en utilisant des réactifs racémiques le pouvoir rotatoire que l'on peut obtenir à l'aide de l'auxiliaire dédoublé.

Nous avons eu plusieurs fois l'occasion (1) d'utiliser ce procédé qui permet, dans une première étape prospective, d'éviter l'utilisation de substances optiquement actives parfois moins accessibles que les racémiques correspondants. De plus cette méthode présente un certain nombre d'avantages :

- on n'a pas à effectuer la correction imposée par la pureté optique de la partie auxiliaire
- les risques de racémisation, en cours de synthèse sont évités
- on n'a pas à craindre un enrichissement optique par réaction incomplète ou destruction inégale des deux diastéréoisomères au moment de leur transformation en énantiomères.

Application à l'évaluation d'une synthèse asymétrique d'acide α -aminé.

Patel et Worsley (2) condensent un aldéhyde RCHO sur l' α -phényléthylamine et fixent sur cette base de Schiff 1 l'acide cyanhydrique. L'aminonitrile 2 ainsi formé contient deux atomes de carbone asymétrique et l'on doit obtenir théoriquement deux diastéréoisomères. Les auteurs déclarent que la réaction est spécifique et qu'ils n'obtiennent qu'un seul isomère. En effet, selon eux, l'hydrolyse de ce nitrile par l'acide chlorhydrique concentré conduit à un acide aminé N substitué 3a, qui, soumis à l'hydrogénolyse (hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 10%), est transformé en acide α -aminé de pureté optique supérieure à 98%. En raison de ce résultat, Patel et Worsley déduisent, après l'affirmation mal étayée qu'il n'y a pu y avoir d'enrichissement lors du passage de 2 à 4, qu'il se forme par addition de l'acide cyanhydrique sur la base de Schiff un seul diastéréoisomère.

Nous avons repris cette expérience dans le cas où R=n-propyle, en utilisant l'aldéhyde butyrique et l' α -phényléthylamine racémique. L'addition de l'acide cyanhydrique sur l'imine racémique ainsi préparée donne effectivement l'aminonitrile 2 R=nC₃H₇; cette substance n'est pas stable thermiquement et ne peut être distillée ni analysée par chromatographie en phase gazeuse. Cependant, le spectre de RMN du produit montre la présence de deux diastéréoisomères. Une mesure, par intégration des signaux du proton benzylique (CDCl₃, référence interne HMDS, deux quadruplets $\delta=4,05$ et $4,03$ ppm, J=6,5 Hz) permet d'évaluer la proportion des diastéréoisomères à 80/20 à 5% près. D'autre part si on traite le mélange brut d'hydrolyse de ces nitriles par un mélange méthanol-acide chlorhydrique, on obtient deux amino-esters méthyliques diastéréoisomères 3b qui sont analysés sans purification par chromatographie en phase gazeuse; ils sont très nettement séparés, ce qui permet une évaluation précise de leurs quantités respectives. Le rapport des pics est de 80/20, qui correspond encore à un rendement optique de 60%. La grande pureté optique de l'acide aminé obtenu par les auteurs canadiens ne peut donc s'expliquer par une hydrolyse ou une destruction préférentielle d'un des deux aminonitriles diastéréoisomères. Les auteurs ont sans doute, lors de l'isolement du composé 3a (par précipitation et lavage du précipité) effectué un enrichissement involontaire en l'un des deux diastéréo-

isomères. Le rendement de 50% environ obtenu à cette étape étaye cette supposition. Une autre possibilité serait une hydrogénolyse préférentielle de l'un des deux diastéréoisomères, phénomène que nous avons déjà constaté dans des séries analogues de composés (3).

Cet exemple montre que l'emploi de composés racémiques peut dans certains cas, permettre de déterminer rapidement, et avec une précision suffisante la valeur d'une synthèse asymétrique.

Références

- 1) a) J.P.Vigneron, H.Kagan et A.Horeau, Tetrahedron Letters, 54, 5681 (1968).
b) J.P.Vigneron, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques Paris (1969).
c) J.D.Morrison et H.S.Mosher, Asymmetric Reactions, p.11 (1971) donnent un exemple chiffré théorique dans la réaction de Markwald-Prelog.
- 2) M.S.Patel et M.Worsley, Canadian Journal of Chemistry, 48, 1881 (1970).
- 3) J.C.Fiaud, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques Paris (1971).

