

SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE À L'AIDE D'AGENTS D'ALKYLATION À NUCLÉOFUGES CHIRAUX ALKYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LA GLYCINE

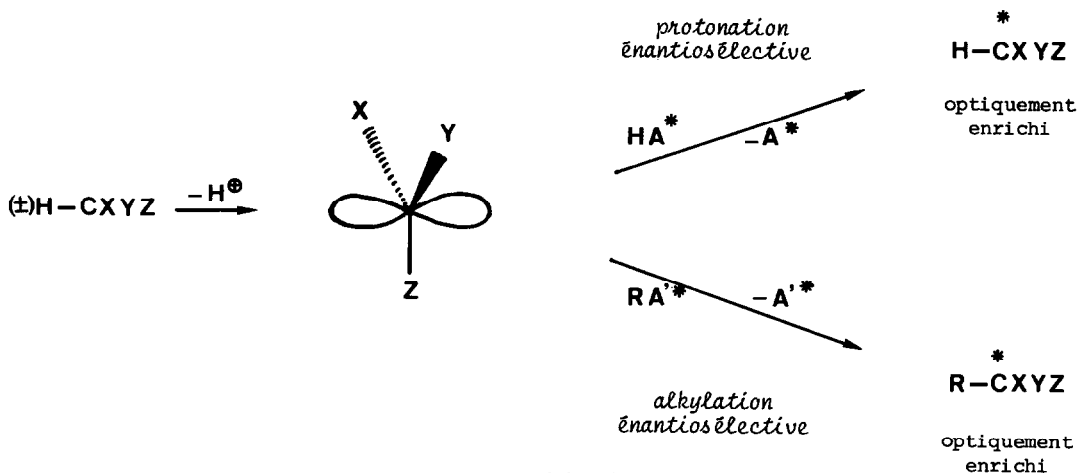
Pierre DUHAMEL^{*}, Jean-Yves VALNOT et Jamal JAMAL EDDINE

Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen

E.R.A. du C.N.R.S. n° 949, 76130 Mont Saint Aignan, France.

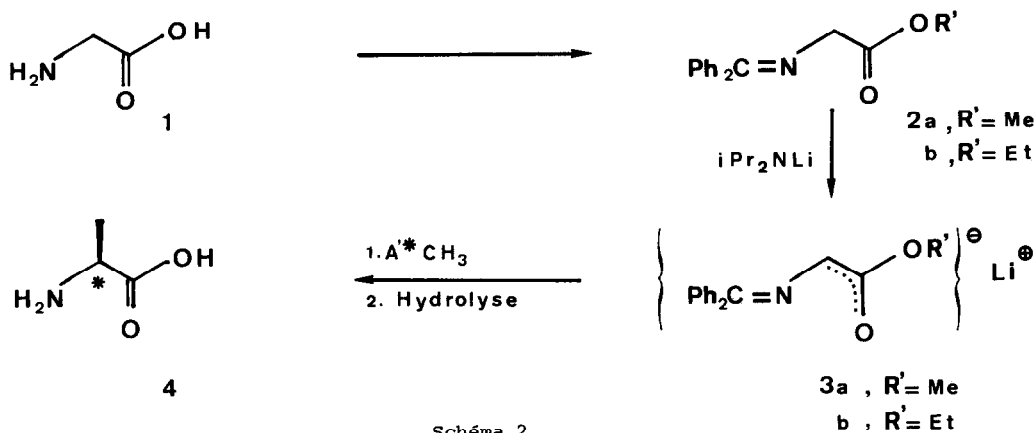
ABSTRACT : *Asymmetric induction was found to take place in nucleophilic substitutions using electrophiles with chiral leaving groups. Alanine was obtained with e.e. as high as 40 % after methylation of anion 3 by reagents 5 d-f.*

La protonation énantiosélective de substrats prochiraux, à l'aide de vecteurs de proton chiraux HA^* a été récemment développée au Laboratoire (1). Nous avons envisagé d'étendre ce concept à l'alkylation énantiosélective d'anions prochiraux par des agents électrophiles RA'^* porteurs de groupements nucléofuges chiraux A'^* (schéma 1)



Dans cette substitution, l'induction asymétrique est introduite par le groupement nucléofuge chiral (2); à notre connaissance, un seul exemple de ce type de réaction avait été observé lors de l'alkylation de phénols (3). L'élégante synthèse asymétrique de binaphtyles proposée par CRAM (4) nous incite à publier nos premiers résultats dans ce domaine.

L'alkylation de l'anion prochiral **3** dérivé de la glycine **1** (schéma 2) par des agents de méthylation à groupements nucléofuges chiraux nous a permis d'isoler l'alanine **4** avec des excès énantiomériques atteignant 40 %.



L'anion **3** a été obtenu dans des conditions classiques par action du diisopropylamide de lithium sur la base de SCHIFF **2**(5). Dans une première série d'essais ($R' = Et$), nous l'avons opposé à des agents de méthylation à nucléofuges chiraux, les sulfates mixtes et les sulfonates **5 a-f** (6). Les résultats font apparaître, d'une part une réactivité chimique comparable à celle des réactifs classiques (7) (excepté pour **5 b** et **5 c**), d'autre part une induction asymétrique (e.e. = 14-28 %) pour les trois derniers réactifs utilisés **5 d-f** (tableau I).

TABLEAU I ALKYLATION * DE L'ANION **3b** PAR LES REACTIFS A NUCLEOFUGES CHIRAUX **5**

Réactifs	5 a	5 b	5 c	5 d	5 e	5 f
Rdt % en alanine	60	15	35	62	72	65
$(\alpha)_D^{25}$ (c, HCl 2 N)	0	0	0	2,0° (1,8)	3,15° (2,1)	4,0° (1,5)
e.e. % ** (Conf.)	-	-	-	14 (S)	22 (S)	28 (S)

* Conditions d'alkylation (voir réf. 8) : **3b** / **5** / HMPT = 1/1,1/5; contact 2 h à - 70°C, puis on revient à 0°C en 3 h.

** Référence $(\alpha)_D^{25} = + 14,2^\circ$ (c = 1,7, HCl 2 N).

Ces premiers résultats ont pu être améliorés en faisant varier les différents paramètres de la réaction. Les meilleurs excès énantiomériques (40 %) ont été obtenus en alkylant l'anion **3a** dérivé de la base de SCHIFF du glycinat de méthyle par le bis-(O-isopropylidène)-1,2; 5,6 méthoxysulfonyl-3 α -D-glucose **5 f**, vers - 40°C et en utilisant une importante quantité de HMPT (12 éq.), introduite en même temps que l'agent d'alkylation (tableau II).

TABLEAU II

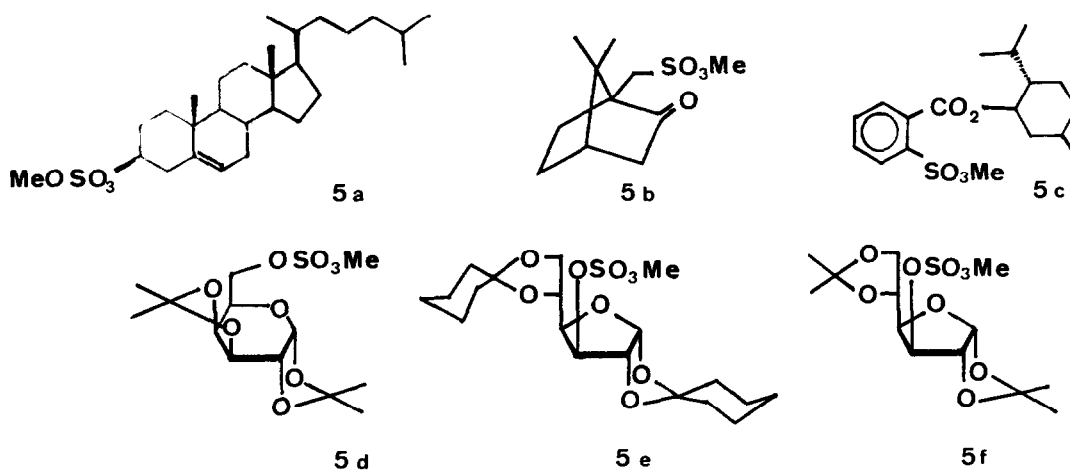
ALKYLATION* DE L'ANION **3 a** PAR **5 f** - INFLUENCE DU HMPT

HMPT (x éq.)	0	5 **	5 ***	12 ***
Temps de contact	5 h	5 h	5 h	3 h
Rdt % en alanine	< 5	48	56	52
e.e. % (Conf.)	-	21,5 (S)	29 (S)	40 (S)

* Conditions d'alkylation : (voir réf. 8). **3 a** / **5 f** / HMPT = 1/1,1/x;
température - 37°C.

** HMPT introduit après formation de l'amidure.

*** HMPT introduit en même temps que l'agent d'alkylation.

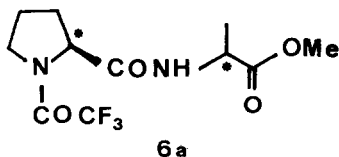


Nos résultats sont une incitation à la recherche de nouveaux nucléofuges chiraux pour les réactions S_N2 avec des nucléophiles prochiraux.

Notes et références

- 1) a - L. DUHAMEL, C.R.Acad.Sci. 1976, 282C, 125;
 b - L. DUHAMEL et J.C. PLAQUEVENT, Tetrahedron Letters 1977, 2285;
 c - L. DUHAMEL et J.C. PLAQUEVENT, J.Amer.Chem.Soc. 1978, 100, 7415;
 d - L. DUHAMEL et J.C. PLAQUEVENT, Tetrahedron Letters 1980, 2521.
- 2) Par contre, de nombreuses publications décrivent la synthèse asymétrique par alkylation d'anions prochiraux porteurs d'un opérateur chiral :
 a - J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J. 1972;

- b - Y. IZUMI et A. TAI, "Stereodifferentiating Reactions, the Nature of Asymmetric Reactions", Academic Press, New York, 1977;
- c - A.I. MEYERS, Accounts of Chem. Res. 1978, 11, 375;
- d - H.B. KAGAN et J.C. FIAUD, Topics in Stereochemistry 1978, 10, 175.
- 3) P.G. DUGGAN et W.S. MURPHY, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1974, 263; J.Chem.Soc.Perkin II, 1975, 1291; J.Chem.Soc.Perkin I, 1976, 634.
- 4) J.M. WILSON et D.J. CRAM, J.Amer.Chem.Soc. 1982, 104, 881.
- 5) a - G. STORK, A.Y. LEONG et A.M. TOUZIN, J.Org.Chem. 1976, 41, 3491;
- b - S.I. YAMADA, T. OGURI et T. SHIOIRI, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1976, 136;
- c - P. BEY et J.P. VEVERT, Tetrahedron Letters 1977, 1455;
- d - M.J. O'DONNELL, J.M. BONIECE et S.C. EARP, Tetrahedron Letters 1978, 2641.
- 6) Le sulfate **5a** a été préparé par action du diazométhane sur le sulfate de pyridinium correspondant. Les sulfates **5d, e, f** ont été obtenus par oxydation des sulfites correspondants. Les sulfonates **5b** et **5c** ont été préparés à partir de l'acide campho-10 sulfonique et de la saccharine respectivement.
- 7) Nous avons vérifié que l'action de réactifs électrophiles tels que MeI, Me₂SO₄, Et₃O⁺BF₄⁻, pTsOMe, conduisait à une C-alkylation de l'anion **3b** avec des rendements variant entre 50 et 60 % en alanine racémique.
- 8) A une solution de diisopropylamidure de lithium (formée à partir de 0,14 g de iPr₂NH dans 5 ml de THF et 0,7 ml de nBuLi 1,5 M dans l'hexane), on ajoute à - 70°C 0,24 g d'ester **2a** (1 mmol) dans 5 ml de THF. Après 1/4 h de contact, on ajoute une solution de 0,38 g de sulfate **5f** (1,1 mmol) dans 5 ml de THF et 1,5 ml de HMPT (12 mmol). La température est ramenée à - 37°C en 10 mn et la solution maintenue à cette température pendant 3 h. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie en phase gazeuse. On dilue par 100 ml d'éther, traite par 10 ml de Na₂CO₃ à 10 %, lave par NH₄Cl 4 M et concentre sous vide. L'iminoester de l'alanine est hydrolysé en deux étapes : il est traité par 20 ml d'HCl 0,1 N (3 h à 20°C); la solution aqueuse, extraite à l'éther, est additionnée de 6 ml d'HCl 12N puis portée 3 h à reflux. L'acide libre est obtenu après passage à travers une colonne échangeuse de cation amberlite IR 120 H⁺. Les mesures des excès énantiomériques réalisées à partir du chlorhydrate d'acide libre par chromatographie en phase gazeuse de l'amide **6a** (e.e. = 40,6 %) ou à partir de l'acide libre (e.e. = 40 %) sont concordantes. Pour les expériences du tableau I : l'agent d'alkylation **5** et le HMPT sont ajoutés à - 70°C; la température est maintenue 2 h à - 70°C, puis on revient à 0°C en 3 h.



(Received in France 19 April 1982)