

UTILISATION DES ORGANOCUPRATES A LA SYNTHESE D'AMINOACIDES

A. Bernardini, A. El Hallaoui, R. Jacquier**, Ch. Pigière, Ph. Viallefont*
J. Bajgrowicz

*Laboratoire de Chimie Organique

**Laboratoire de Synthèse et d'Etude Physicochimique E.R.A. N°169

Université des Sciences et Techniques du Languedoc

34060 - Montpellier Cédex

SUMMARY : The reaction of the organocuprate R_2CuLi with iodo, bromo or tosyl amino acids gives excellent yields of the substitution products without affecting the configuration of amino acids.

La chimie des organocuprates s'est avérée être une excellente voie de synthèse de nombreux produits naturels¹. Il était donc intéressant d'étendre le champ d'action de cette méthode à la chimie des aminoacides.

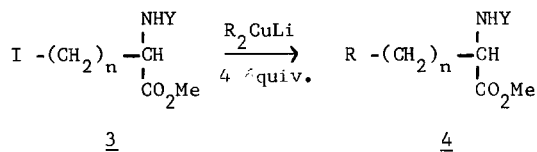
La réaction de couplage entre les aminoacides halogénés ou tosylés et des organométalliques n'a jamais été réalisée².



Les premiers résultats concernant l'utilisation dans ce type de réaction des organocuprates R-M du type R_2CuLi font l'objet de la présente communication. Leur emploi est justifié par leur faible réactivité vis à vis des fonctions esters et des fonctions amides, par leur basicité relativement faible et surtout par leur pouvoir nucléophile important³.

Lorsque la réaction est effectuée avec l'iode comme groupement partant ($X=I, n=1$ ou 2) (Tableau I), les résultats sont très satisfaisants. On obtient le produit de substitution 4 avec d'excellents rendements (70-90%) quel que soit le groupe alkyle de l'organocuprate et le groupement protecteur de la fonction amine (Boc, Z, Bz, Ts) : seuls les cas où $R = CH_3$ conduisent à des rendements plus faibles de l'ordre de 50%.

TABLEAU I - Action des organocuprates sur des aminoacides iodés



Y	n	Cuprate	Rdt.% isolé	Y	n	Cuprate	Rdt.% isolé
Boc	2	(Et) ₂ Cu Li	87	Bz	2	(tBu) ₂ Cu Li ^a	75
Boc	2	(n-Bu) ₂ Cu Li	89	Bz	2	(∅) ₂ Cu Li	65
Z	2	(Et) ₂ Cu Li	82	Bz	2	(∅-S-CH ₂) ₂ Cu Li ^a	62
Z	2	(n-Pr) ₂ Cu Li	84	Bz	2	(∅-CH ₂) ₂ Cu Li ^a	42
Bz	2	(Me) ₂ Cu Li	52	Ts	1	(Me) ₂ Cu Li	45
Bz	2	(Et) ₂ Cu Li	71	Ts	1	(Et) ₂ Cu Li	73
Bz	2	(n-Pr) ₂ Cu Li	75	Ts	1	(n-Pr) ₂ Cu Li	72
Bz	2	(n-Bu) ₂ Cu Li	74	Ts	1	(n-Bu) ₂ Cu Li	69

^a
Ligand dibutylsulfure

Lorsque X est le groupe O-tosyle ou brome (Tableau II) le rendement en produit de substitution 6 est de l'ordre de 75%. Cependant on isole aussi du produit de déshydrohalogénéation 7 avec un rendement de l'ordre de 5%.

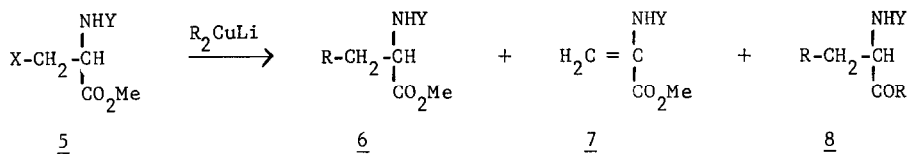
Si le groupement partant est le chlore (X=Cl) (Tableau II) et si la quantité de cuprate est stoechiométrique, la réaction de déshydrohalogénéation est totale quelque soit le cuprate utilisé.

Les résultats observés lorsque l'on emploie 4 équivalents de R₂CuLi dépendent de la nature de R.

Dans le cas du diméthylcuprate, l'excès de cuprate réagit lentement avec 7 pour conduire à la cétone 8; l'obtention de celle-ci met en jeu une addition 1,2 suivie d'une addition 1,4⁴.

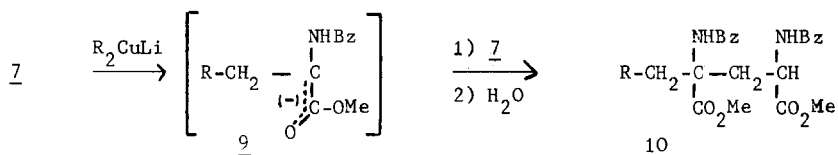
Avec le dipropyl ou le dibutylcuprate, on observe un faible pourcentage de produit 6 et 8; on obtient en effet d'une manière prépondérante des dimères de type 10 ;

TABLEAU II - Action des organocuprates sur des aminoacides halogénés ou tosylés



X	Y	Cuprate	Equiv.	Durée en heures	Rendement %			Dimère
					<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	
OTs	Boc	(n-Pr) ₂ Cu Li	4	3	72	6		
OTs	Boc	(n-Bu) ₂ Cu Li	4	3	75	2		
Br	Ts	(n-Pr) ₂ Cu Li	4	5	74	4		
Cl	Bz	(Me) ₂ Cu Li	1	1		88		
			4	3		76	8	
			4	5		54	24	
			4	20		20	62	
Cl	Bz	(n-Pr) ₂ Cu Li	1	1		90		
			4	3	29		9	54
Cl	Bz	(n-Bu) ₂ Cu Li	1	1		92		
			4	3	26		7	56

ces derniers résultent d'une addition 1,4 de l'énolate intermédiaire 9 sur une deuxième molécule de 7⁵:



Dans la réaction de substitution, le centre de chiralité de l'acide aminé de départ n'est pas affecté ; la méthode doit donc être applicable à la synthèse d'acides aminés optiquement actifs⁶. Les premiers résultats montrent qu'il en est bien ainsi : à partir de la L-iodoalanine, l'excès énantiomérique obtenu après action des dipropyl et dibutyl cuprates est supérieur à 98% (détermination par rnm avec Eu (hfc)₃ comme complexant).

Au total la méthode proposée permet d'accéder en une seule étape à des acides aminés non protéiniques. La réaction est actuellement généralisée à divers cuprates fonctionnels et à la synthèse d'acides aminés optiquement actifs.

Mode Opératoire :

A une solution d'iodure de cuivre (11,5 mmol. dans 50 ml d'éther anhydre) refroidi à -60°C, sous atmosphère d'azote, on ajoute 23 mmol. de n-butyl lithium et éventuellement 23 mmol. de dibutylsulfure en solution dans 50 ml d'éther anhydre. Après 30 minutes, on ajoute l' amino ester⁷(2,88 mmol.) dissous dans 20 ml d'éther anhydre. L'agitation est maintenue généralement pendant 3 heures à -60°C ; le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éther, éther de pétrole 75/25 vv). Les différents composés obtenus ont été caractérisés par rnm, masse et analyse pondérale.

Références

- 1 - G.H. Posner, "An introduction to synthesis using organocopper reagents", J. Wiley - New-York (1980).
- 2 - L.S. Hegedus, J. Organometal. Chem., 245, 119 (1983).
- 3 - a) G.H. Posner, Org. React., 22, 253 (1975).
b) J.F. Normant, Pure and Appl. Chem., 50, 709 (1978).
- 4 - Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K. Maruyama, J. Org. Chem., 47, 119 (1982).
- 5 - E. Näf, P. Degen, Helv. Chim. Acta, 54, 1939 (1971).
- 6 - a) D. Hoppe, Nachr. Chem. Tech. Lab., 30, 782 (1982).
b) D. Hoppe, Nachr. Chem. Tech. Lab., 30, 852 (1982).
- 7 - a) M. Frankel, Y. Knobler, J. Am. Chem. Soc., 80, 3147 (1958).
b) E. Hardgger, F. Szabo, P. Liechti, C. Rostatter, Helv. Chim. Acta, 51, 84 (1968).
c) T.W. Gibson, W.F. Erman, J. Am. Chem. Soc., 71, 4771 (1969).

(Received in France 30 May 1983)