

SYNTHESE ASYMETRIQUE D'ACIDES AMINES α -DISUBSTITUES

J.A. BAJGROWICZ, B. COSSEC, Ch. PIGIERE, R. JACQUIER, Ph. VIALLEFONT*

Laboratoire de Chimie Organique

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

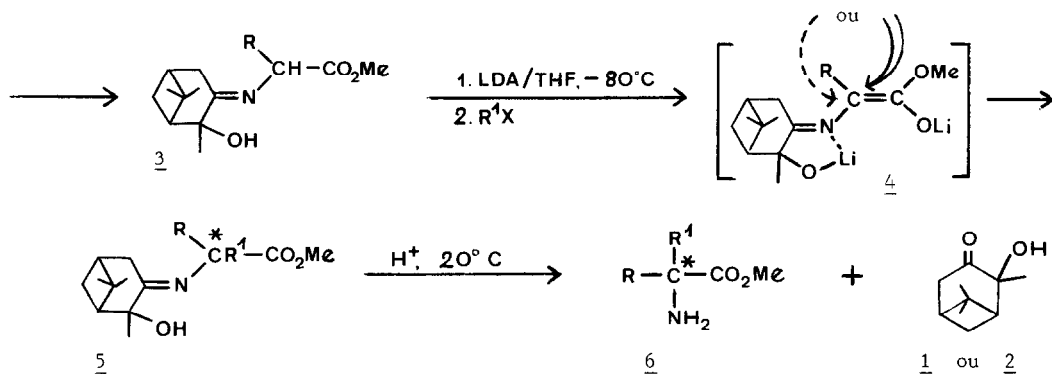
Université des Sciences et Techniques du Languedoc

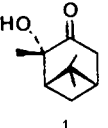
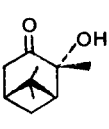
34060 - Montpellier Cédex

SUMMARY : α -Disubstituted amino acids are prepared with good optical yields by enantio-selective substitution using Schiff bases between α -monosubstituted amino acids and (S,S,S) or (R,R,R)-2-hydroxypinan-3-one as chiral reagent. The configuration of these acids is found to be dependent on the shielding effect of their aliphatic chain in the intermediary Schiff base dianion.

Parmi les voies de synthèse d'acide aminés non protéiniques optiquement actifs¹⁻³, l'alkylation (ou la déracémisation par protonation sélective⁴) de bases de Schiff est une méthode importante. Yamada⁵ a obtenu des aminoacides de configuration D par alkylation de l'ester tertibutylique de la glycine, sous forme de base de Schiff avec la (1S, 2S, 5S) hydroxy-2 pinanone-3.

Nous rapportons ici la généralisation de cette méthode à l'obtention stéréosélective d'aminoacides α -disubstitués actifs et de configuration D ou L. Les exemples sont issus de la norvaline et de l'alanine racémiques (ou actives). Ces dernières, sous forme d'esters méthyliques, ont été transformées en bases de Schiff par action des hydroxy-2 pinan-3 ones (S,S,S) 1 ou (R,R,R) 2, elles mêmes obtenues par oxydation permanganique des deux α -pinènes, respectivement (+) ou (-), selon Schmidt⁶. Nous avons vérifié que les isomères 1 et 2 n'étaient pas contaminés respectivement l'un par l'autre (e.e. \geq 95%, spectres de ¹H RMN en présence de Eu(hfc)₃). Les bases de Schiff, relativement stables, ont été purifiées par chromatographie sur colonne. Sous l'action de LDA on obtient le dianion 4, qui a été mis en réaction avec les composés de type R¹X. L'hydrolyse des bases de Schiff a été réalisée dans des conditions douces à température ambiante, par l'acide citrique 15%.

Tableau - Aminoesters α -disubstitués 6

Hydroxy-2 pinanone-3	R	R ¹ X	Rdt % ^{a)}	e.e.% ^{b)}	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (CHCl ₃)	¹ H RMN (CCl ₄ , TMS)
(-)-(1S, 2S, 5S)  <u>1</u>	CH ₃	n-C ₃ H ₇ I	85	80	-15° c = 1,54	0,85 à 0,95 (m, 3H) ; 1,1 à 1,65 (m, 4H) ; 1,23 (s, 3H) ; 1,3 (s, 2H) ; 3,64 (s, 3H).
	n-C ₃ H ₇	CH ₃ I	82	82	-15° c = 1,02	
(+)-(1R, 2R, 5R)  <u>2</u>	CH ₃	n-C ₃ H ₇ I	81	83	+15° c = 0,44	1,3 (s, 3H) ; 1,8 (s, 2H) ; 1,94 (t, 1H, J=2,5) ; 2,45 (q, 2H, J _{proparg.} = 2,5 J _{gem} = 9,2) ; 3,69 (s, 3H)
		HC≡C-CH ₂ Br	78	52	-5° c = 2,34	
	n-C ₃ H ₇	CH ₃ I	87	90	+17° c = 0,84	0,8 à 1,0 (m, 3H) ; 1,05 à 1,65 (m, 4H) ; 2,05 à 2,65 (m, 4H) ; 3,64 (s, 3H) ; 4,92 à 5,03 (m, 1H) ; 5,1 à 5,16 (m, 1H) ; 5,4 à 5,85 (m, 1H).
		H ₂ C=CH-CH ₂ Br	70	15	-4° c = 1,04	

a) de la substitution de 3 ; b) déterminé à partir des spectres ¹H RMN(CCl₄) avec d-Eu(hfc)₃

Le tableau ci-contre montre que, si le rendement chimique ne dépend pas de la nature du dérivé halogéné, le rendement optique est par contre fortement influencé par celle-ci. Il est compris entre 80 et 91% pour les halogénures d'alkyle, mais diminue sensiblement lorsque l'agent alkylant est un halogénure activé.

L'influence sur l'induction asymétrique de la chaîne R est primordiale. Selon qu'il s'agit du groupe méthyle ou n-propyle, l'induction asymétrique est inversée. Partant de la base de Schiff de l'alanine issue de 1, l'action de l'iodure de propyle conduit à la (-)- α -méthylnorvaline. Celle-ci est également obtenue lorsqu'on fait agir l'iodure de méthyle sur la base de Schiff de la norvaline, issue de la même hydroxypinanone. Cette inversion se retrouve quand on part des bases de Schiff provenant de 2 ; on obtient alors dans les deux cas la (+) - α -méthylnorvaline. Ce résultat est confirmé en RMN par l'amplitude du déplacement des signaux $-\text{CH}_3$ et $-\text{OCH}_3$ en présence de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. Il peut être expliqué par une modification d'encombrement apporté par le propyle, qui favorise l'attaque de R^1 sur l'autre face du site nucléophile du dianion intermédiaire, présumé plan^{1,5,7}. Ainsi, si dans le cas de l'alanine l'approche se fait comme dans celui de la glycine⁵, 1 doit conduire à l' α -méthylnorvaline R, aussi bien à partir de l'alanine que de la norvaline. L'obtention de l'énantiomère S nécessite l'emploi de 2. Des travaux sont en cours pour approfondir cette question.

Mode Opérateur :

Les esters méthyliques des acides aminés ont été préparés par passage de HCl dans une suspension de l'acide aminé dans le méthanol et recristallisés dans le mélange Et_2O -MeOH.

Les deux hydroxypinocamphones ont été obtenues par la méthode de Schmidt, décrite pour l'isomère (-)⁶, la température étant de -10°C , et recristallisées dans le pentane. Rdt = 45%; $[\alpha]^{25} = (+) 38^\circ$ (CHCl_3). Les bases de Schiff, synthétisées par la méthode analogue à celle^D de Yamada⁵ (temps de réaction 12 h), ont été purifiées par chromatographie sur colonne (SiO_2 /éther-hexane 1 : 3). Rdt = 80-86%.

On ajoute, sous azote à -80°C , 12,5 mmole de 3 dans 100 ml de THF contenant 27 mmole de LDA. Le mélange est agité pendant 1 heure pour former le dianion, on ajoute ensuite 27 mmole de R^1X . La température est maintenue à -80°C pendant 1 heure, puis on continue l'agitation pendant 16 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est hydrolysé avec NH_4Cl aq., extrait au benzène, séché (Na_2SO_4), concentré et chromatographié sur colonne (SiO_2 / Et_2O -éther de pétrole 1 : 3).

La base de Schiff substituée 5 dissoute dans 150 ml de THF, est elle-même hydrolysée par une solution d'acide citrique 15% (30 mmole) à température ambiante, pendant 3 jours. La solution est concentrée et extraite au benzène pour récupérer le réactif chiral. La phase aqueuse neutralisée par K_2CO_3 est extraite à l'éther, concentrée et chromatographiée sur colonne (SiO_2/Et_2O -hexane, d'abord 1 : 3 puis 9 : 1).

Les rendements de l'hydrolyse sont 82-89%. Toutes les données analytiques (1H RMN, spectres de masse, microanalyse) sont en accord avec les structures proposées.

Références :

- 1 - D. Hoppe, Nachr. Chem. Techn. Lab., 30, 782 (1982).
- 2 - D. Hoppe, *ibid.*, 852
- 3 - D. Valentine, J.W. Scott, Synthesis, 329 (1978).
- 4 - L. Duhamel, J.-Ch. Plaquevent, Bull. Soc. Chim. Fr., 75 (1982).
- 5 - T. Oguri, N. Kawai, T. Schiori, S.-I. Yamada, Chem. Pharm. Bull., 26, 803 (1978).
- 6 - H. Schmidt, Chem. Ber., 93, 2485 (1960).
- 7 - M.W. Rathke, D.F. Sullivan, J. Am. Chem. Soc., 95, 3050 (1973).

(Received in France 2 June 1983)