

Double induction asymétrique : hydroxyalkylation diastéréosélective  
de la L-alanine par le L-glycéraldéhyde

Jean-Claude Depezay et Annie Duréault

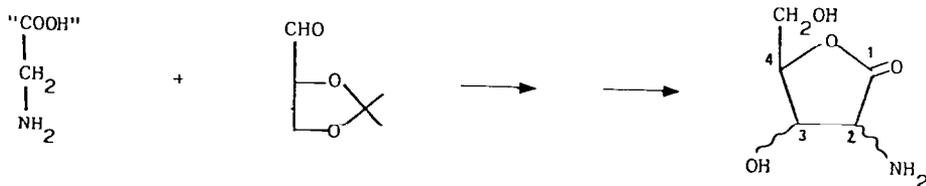
Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au CNRS, et  
Université René Descartes, Paris V, 24, rue Lhomond 75231 Paris Cedex 05 - France

et Thierry Prange

Laboratoire de Cristallochimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. F91190 Gif-  
sur-Yvette - France

*Abstract* : Synthesis of branched chain sugar derivative : Use of double asymmetric induction to enhance diastereoselection in hydroxyalkylation of L-alanine by glyceraldehyde.

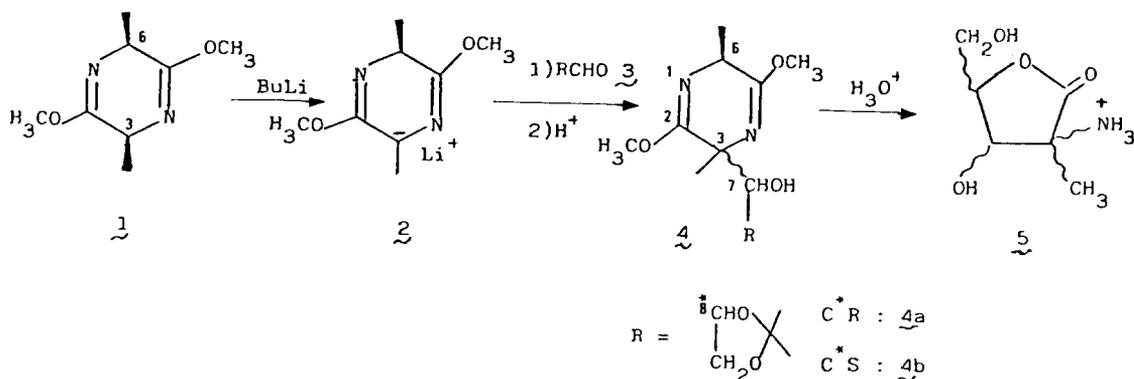
De nombreux composés comportant un fragment aminosucre présentent une activité biologique. Dans un article précédent (1) nous avons présenté la synthèse d'amino-2 pentolactones (précurseurs d'amino-2 pentoses) par hydroxyalkylation de la glycine par le D-glycéraldéhyde.



Lors de la formation de la liaison carbone-carbone et de la création de deux carbones asymétriques C-2 et C-3, on obtenait uniquement deux diastéréoisomères, la diastéréosélection au niveau C-2/C-3 résultant d'un contrôle thermodynamique.

Il y a peu d'exemples dans la littérature de synthèse stéréosélective d'amino-2 désoxy-2 pentoses avec création simultanée de deux nouveaux centres de chiralité (2). Nous avons examiné une synthèse de ce type de composés mettant en jeu une double induction asymétrique (3). La réaction étudiée est l'hydroxyalkylation de la L-alanine par le 2,3-O-isopropylidène glycéraldéhyde D ou L ; l'espèce nucléophile, la 6S-diméthoxy-2,5 diméthyl-3,6 dihydro-3,6 pyrazine lithiée  $\underline{2}$ , préparée selon Schöllkopf (4) et le substrat aldéhy-

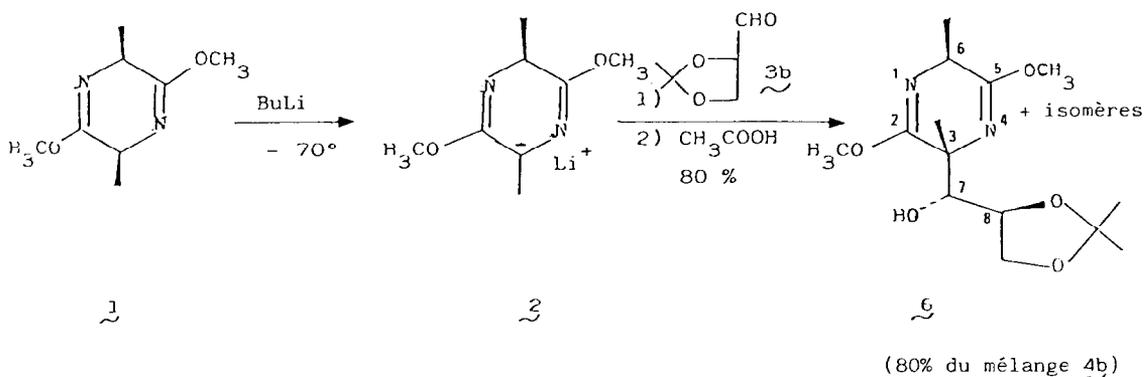
dié 3 sont chiraux. Il est raisonnable d'envisager que, lors de la condensation de 2 avec le glycéraldéhyde D ou avec le L, une double stéréodifférenciation favorable conduise presque exclusivement à une seule aminolactone de type 5 optiquement active.



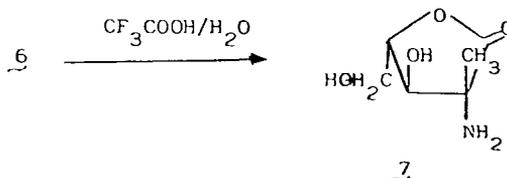
Lors de la condensation du lithien 2\* avec l'acétone du D-glycéraldéhyde 3a, on obtient avec 80 % de rendement (5) essentiellement deux diastéréoisomères de type 4a qui sont dans un rapport 50-50 (6). Ce sont vraisemblablement les isomères 3R, 6S, 7S, 8R et 3R, 6S, 7R, 8R. En effet, il a été montré d'une part que lorsque l'espèce nucléophile 2 réagit avec un aldéhyde ou une cétone, la configuration S du carbone 6 induit une attaque très majoritaire de la face Re du carbone 3 de 2 (induction asymétrique ul (7) conduisant à la configuration R du carbone 3 de 4) et que l'induction asymétrique sur C-7 est faible (4b). D'autre part, la configuration R du carbone asymétrique du D-glycéraldéhyde induit lors de la réaction d'un nucléophile une addition majoritaire sur la face Si qui conduirait dans le cas 4 à la configuration S pour le carbone 7 (8). Dans le cas du D-glycéraldéhyde au cours de la formation de la liaison C-3/C-7 les deux inductions asymétriques de C-6 et de C-8 sur C-7 se sont donc très certainement opposées.

\* 2 est formé à partir de 1 par action d'un équivalent de butyllithium à  $-70^\circ\text{C}$  ; 1 s'obtient par action du tétrafluoroborate de triméthylxonium sur le dimère cyclo L-Ala-L-Ala de la L-alanine (4). Le dimère est formé par chauffage de l'ester méthylique de la L-alanine et au cours de la synthèse de cet ester (4a) on observe un peu de racémisation de la L-alanine, d'où la formation à côté de 1 de faibles quantités des trois autres stéréoisomères. La pyrazine utilisée a un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{20} = 79^\circ$  ; le rapport (évalué par RMN<sup>13</sup>C) des pyrazines de type 1 cis et trans est de 94/6.

Par contre, on observe un renforcement de l'induction asymétrique sur C-7 au cours de la condensation du lithien 2 avec le L-glycéraldéhyde ; en effet après hydrolyse du produit de condensation par une quantité stoechiométrique d'acide acétique, on obtient avec 80 % de rendement (5) un mélange de diastéréoisomères de type 4b dans lequel l'isomère 6 : 3R, 6S, 7R, 8S est prépondérant ; il compte pour 80 % dans le mélange (6) ; les isomères (3S, 6S, 7R, 8S) et (3R, 6S, 7S, 8S) comptent pour 6 % chacun, et l'isomère (3S, 6S, 7S, 8S) pour 2 % (les 6 % restant sont dûs aux stéréoisomères formés à partir de la pyrazine 6R) ; ce qui signifie que 6 s'obtient avec un excès diastéréoisomérique de 0,83 en C-3 et de 0,83 en C-7.



La configuration absolue de l'adduit 6 se déduit de celle de la lactone 7 résultant de l'hydrolyse de 6. L'hydrolyse du mélange 4b par l'acide trifluoroacétique conduit quantitativement au mélange de lactones correspondant à partir duquel la méthyl-2 amino-2 xylono butyrolactone L (5)(9), qui est solide, est séparée par cristallisation fractionnée. La structure de la lactone 7 a été déterminée par analyse aux rayons X de son chlorhydrate (5),(9),(10).



#### BIBLIOGRAPHIE

- 1) J.C. Depezay, A. Duréault, Carbohydrate Research, 112, 51 (1983)
- 2) a) S. Ohdan, T. Okamoto, S. Maeda, T. Ichikawa, Y. Araki et Y. Ishido, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 981 (1973).  
b) T. Mukaiyama, T. Miwa et T. Nakatsuka, Chemistry Letters 145 (1982)

- 3) a) A. Horeau, H.B. Kagan et J.P. Vigneron, Bull. Soc. Chim., 3795 (1968)  
 b) C.H. Heathcock et C.T. White, J. Amer. Chem. Soc., 101, 7076 (1979)  
 c) C.H. Heathcock et C.T. White, J. Org. Chem. 46, 1296 (1981)
- 4) a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth et K.O. Westphalen Liebigs Ann. Chem., 696 (1981)  
 b) U. Schöllkopf, W. Hartwig et U. Groth, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 19, 212 (1980)
- 5) Les rendements indiqués correspondent à des produits purifiés par distillation ou recristallisation, présentant une analyse conforme.
- 6) Les mélanges 4a et 4b ont été étudiés par couplage CPV-SM. Les proportions entre les différents diastéréoisomères sont évalués par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire de silicone de 50 m. Les signaux RMN  $^{13}\text{C}$  caractéristiques de 6 ont été obtenus à partir de l'étude du mélange 4b  
 $^6\text{RMN } ^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) C-2 et C-5 : 164,9 et 163,6;  $\text{C}=\text{O}$  : 107,3; C-7 et C-8 : 74,5, 75,4; C-9 : 65,2; C-3 : 60,8;  $\text{OCH}_3$  : 52,2 et 52,7; C-6 : 51,6;  $\text{CH}_3$  : 25,1, 25,7, 26,4, 21,6.
- 7) D. Seebach et V. Prelog, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 21, 654 (1982)
- 8) a) J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, Carbohydrate Research, 85, 51 (1980)  
 b) M. Cherest, H. Felkin et M. Prudent, Tetrahedron Letters, 2199 (1968)
- 9) Le composé 7 est obtenu selon le processus suivant :  
 On hydrolyse le mélange 4b par une solution aqueuse d'acide trifluoracétique à 90%, 20 h à 0°C puis on évapore l'acide trifluoracétique. De l'eau est additionnée au mélange réactionnel, puis éliminée par lyophilisation, on recommence l'opération deux fois puis le mélange cristallisé est dissout dans un minimum d'éthanol chaud, l'aminolactone 7 précipite à froid après addition d'éther.  
 Caractéristiques physiques de 7 : F. 185° ;  $[\alpha]_D^{25}$  - 57,5° (C 0,65, EtOH)  
 $\text{RMN } ^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 4,6(d,1,J<sub>3,4</sub>,8Hz,H-3); 4,45(ddd,1,H-4); 4,05(dd,1,J<sub>4,5</sub> 2Hz, J<sub>5,5</sub>,13Hz,H-5); 3,8(dd,1,J<sub>4,5</sub>,4Hz,H-5'); 1,55(s,3,CH<sub>3</sub>)  
 $\text{RMN } ^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ref. dioxane) : 172,2(s,C-1); 82,5(d,C-4); 70,1(d,C-3); 58,8(t,C-5); 15,4(q,CH<sub>3</sub>) ; IR : 3400, 1780  $\text{cm}^{-1}$ .
- 10) Un cristal de chlorhydrate de 7 en capillaire de Lindeman (en présence de li-queur mère pour éviter toute déshydratation) a été monté sur diffractomètre automatique utilisant la radiation du Cuivre ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). Le système est orthorhombique, groupe d'espace  $\text{P}2_12_1$  (Z=4) avec les paramètres : a=10,908(4) ; b=10,452(3) et c=7,560(3)  $\text{Å}$ . 841 facteurs de structure ont été utilisés (avec  $I > 2\sigma(I)$ ). La structure a été résolue par méthodes directes et affinée, en utilisant pour les atomes non hydrogène des facteurs de température anisotropes, jusqu'à un facteur d'accord  $R = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum |F_o|} = 7,6\%$ .  
 Les coordonnées des atomes sont disponibles auprès du Directeur du Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW.

(Received in France 28 November 1983)