Tetrahedron Vol. 41, No. 10, pp. 1833 to 1843, 1985
Printed in Great Britain.

0040-4020/85 $3.00 + .00
© 1985 Pergamon Press Ltd.

LES ORGANOCUPRATES DANS UNE NOUVELLE SYNTHESE D'AMINOACIDES ENANTIOMERIQUEMENT PURS

J.A. BAJGROWICZ, A. EL HALLAOUI, R. JACQUIER, Ch. PIGIERE, Ph. VIALLEFONT*

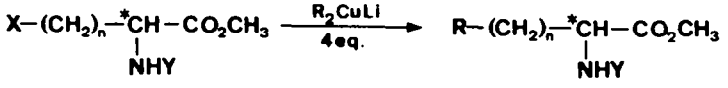
Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. U.A. 468, place E. Bataillon
34060 MONTPELLIER CEDEX - FRANCE

(*Received in France* 13 *December* 1984)

Abstract - A new general method of synthesis of optically pure α- amino esters was elaborated during studies on the reaction of organocuprates with tosyl and halogeno derivatives of L-serine and L-homoserine.

Le nombre croissant de travaux consacrés actuellement à l'obtention d'α-aminoacides non protéiniques optiquement purs[1] s'explique par l'activité biologique importante de ces composés. Quelques voies de synthèse ont été proposées mais elles ne sont pas générales, sont difficiles à mettre en oeuvre, nécessitent un auxiliaire chiral[2] et conduisent rarement à un seul énantiomère. De nombreux aminoacides, peu coûteux car préparés industriellement[3], sont de plus en plus utilisés comme synthons actifs (pool of chiral building blocks)[4]. De ce fait toutes méthodes générales[5] permettant de transformer la chaîne latérale d'un aminoacide sans affecter la configuration du carbone * auront un intérêt synthétique certain.

C'est dans cette stratégie que s'inscrit notre travail : nous avons mis en jeu la formation de liaisons C-C par action d'organocuprates sur des dérivés halogénés ou tosylés facilement obtenus à partir de la L- sérine (n=1) ou de la L-homosérine (n=2)[6].



1 **2**

X = Hal., OTs.

Y = Boc, Z, Bz

Le choix des organocuprates R_2CuLi est justifié par leur faible réactivité vis à vis des fonctions esters et des amines protégées et par leur pouvoir nucléophile important[7].

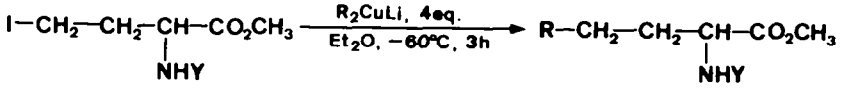
RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES DERIVES DE L'HOMOSERINE

A partir d'aminoesters γ-halogénés, diverses réactions de substitution ont permis la formation de liaison C-S[8], C-N[9] et C-O[10], mais aucun travail portant sur la formation de liaison C-C en vue de la synthèse d'aminoacides n'a été publié.

L'iode étant un excellent groupement partant vis-à-vis des organocuprates, nous avons, dans un premier temps, effectué la réaction à partir des dérivés γ-iodés racémiques qui ont été préparés par hydrolyse de l' α-amino γ-butyrolactone avec l'acide iodhydrique[11]. La protection de la fonction acide a été assurée par passage à l'ester méthylique[12]. La fonction amine a été protégée par l'un des trois groupes : le groupe benzoyle (Bz) **1a**[13], le groupe benzyloxycarbonyle (Z) **1b**[10] et le groupe t-butyloxycarbonyle (Boc) **1c**[14].

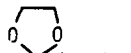
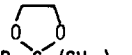
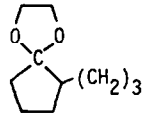
Les résultats (tableau 1) montrent que l'action de R_2CuLi conduit dans tous les cas au produit de substitution 2 avec d'excellents rendements quelle que soit la nature du groupe R du cuprate (alkyle, alkényle, aryle). L'effet du groupement Y sur le rendement n'est pas très sensible mais généralement les meilleurs résultats sont observés à partir des aminoesters N-protégés par le groupement Boc. La seule différence de réactivité notable, est observée entre 1b et 1c lors de l'action du diméthylcuprate (essai 12 et 19) ; le groupe Z désactive alors 1b de façon importante.

Tableau 1. Action des organocuprates sur des aminoester γ-iodés.



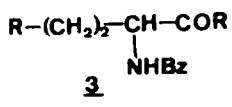
1 2

a;Y=Bz b;Y=Z c;Y=Boc

Essai	1	R	Rdt %	F°C	Essai	1	R	Rdt %	F°C
1	1a	Me	52	81	15	1b	Bu	85	huile
2		Et	70	71					
3		Pr	75	60	16			71	"
4		Bu	74	42					
5		C_6H_5	60	119	17			74	"
6		t-Bu[a]	74	115					
7		$C_6H_5-CH_2$[a]	42	huile	18			22	"
8		$C_6H_5-S-CH_2$[a]	71	65					
9		$H_2C=CH$[a]	69	55	19	1c	Me	82	huile
10		$H_2C=CH-CH_2$[a]	61	76	20		Et	87	"
11		$H_2C=C(CH_3)-CH_2$[a]	65	45	21		Pr	89	"
12	1b	Me[b]	65	huile	22		Bu	90	"
13		Et	82	"	23		$H_2C=CH$[a]	79	"
14		Pr	84	"	24		C_6H_5	81	45

[a] 18 h en présence de sulfure de dibutyle. [b] 18 h à - 20°C.

La réaction avec le diallyl ou le diméthallylcuprate sur 1a (essai 10 et 11) conduit, à côté du produit attendu 2, à de faibles quantités de produits cétoniques 3 résultant de l'attaque du cuprate sur la fonction ester.



3

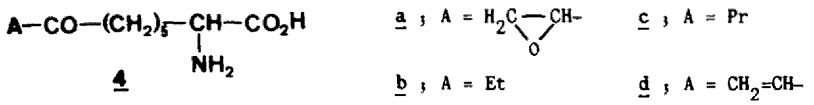
3a ; R = $CH_2=CH-CH_2-$ Rdt = 4 %

3b ; R = $CH_2=C(CH_3)-CH_2-$ Rdt = 9 %

Des composés de même structure ont déjà été observés lors de l'action du triméthylsilylallylcuprate sur des esters[15].

L'action du ditertiobutylcuprate sur 1a (essai 6) permet d'obtenir avec un bon rendement (74%) l'homologue supérieur d'un aminoacide, qui a de multiples applications en chimie peptidique : la néopentylglycine[16].

Nous avons également synthétisé des aminoacides possédant un carbonyle sur la chaîne latérale et qui sont proches, au point de vue structural, de l'acide amino-2 oxo-8 époxy-9,10 décanoïque (A.O.E.) 4a-constituant de cyclopeptides[25] naturels (Chlamydocine[17], Cyl-2[18], H.C. Toxine[19]).



L'étape principale de la synthèse est la substitution nucléophile de l'iode en position γ de 1b par un organocuprate contenant un groupement carbonyle protégé. Les organocuprates fonctionnalisés ont été préparés selon le schéma 1.

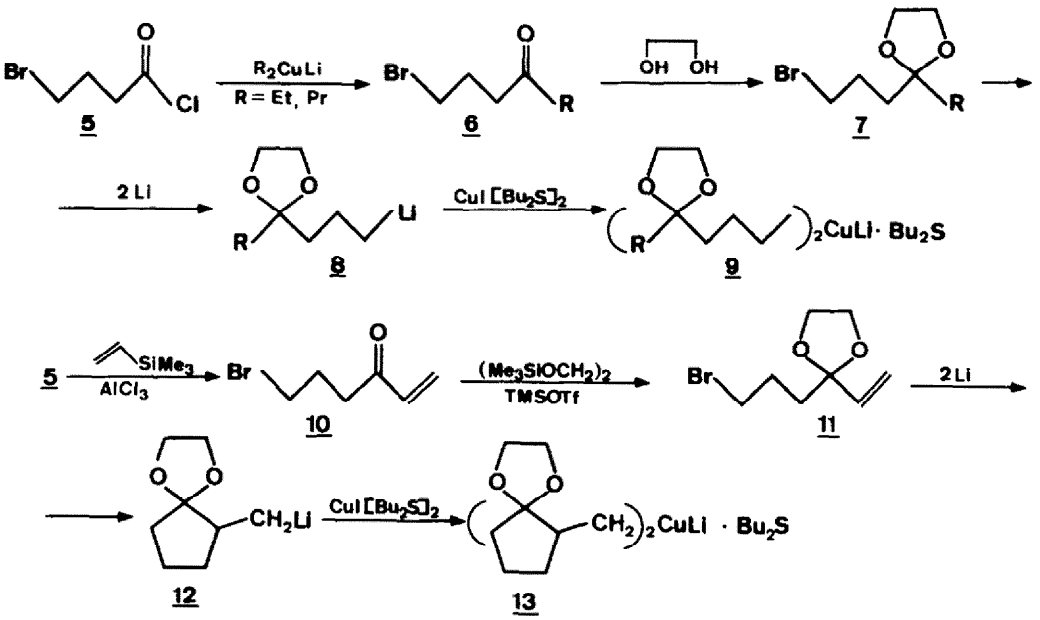


Schéma 1

L'action de 9a et 9b sur 1b (essai 16 et 17) suivie de la déprotection[20] du carbonyle conduit avec d'excellents rendements à 4b et 4c.

Dans le but d'obtenir 4d (A = CH_2=CH-), précurseur immédiat de l'A.O.E., nous avons préparé la cétone vinylique 10 selon la méthode mise au point par Calas[21]. Le lithien correspondant au produit 11 n'a pu être préparé car une cyclisation intramoléculaire, de même type que celle observée par Drozd[22] et Garst[23], conduit à un dérivé du cyclopentylméthyllithium 12. L'organocuprate correspondant 13 donne, par action sur 1b, le produit de substitution attendu (essai 18).

Afin de vérifier que l'action des organocuprates s'effectuait sans racémisation, nous avons repris la même étude à partir de composés optiquement actifs.

L'ouverture de la L-α-amino γ-butyrolactone **14** par l'acide iodhydrique[11] s'effectuant avec une racémisation partielle (schéma 2), nous avons travaillé à partir de l'ester méthylique de l'acide L- α -N-(t- butyloxycarbonyl) amino γ-bromobutyrique **1d** obtenu par ouverture stéréospécifique de **14** par l'acide bromhydrique gazeux[10].

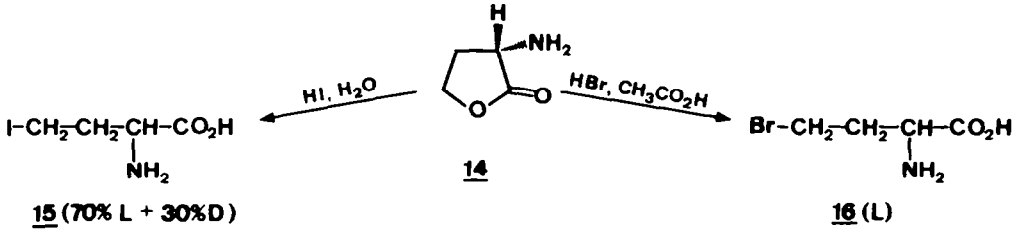
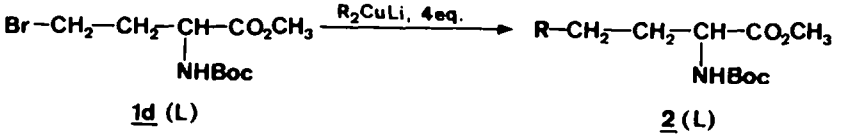


Schéma 2

A partir de **1d**, les rendements obtenus (tableau 2) sont satisfaisants malgré les conditions réactionnelles plus dures nécessaires pour obtenir la substitution.

L'examen des excés énantiomériques montre que, dans tous les cas, la réaction s'effectue sans aucune racémisation (ee > 95 %).

Tableau 2. Action des organocuprates sur 1d



Essai	R	Solvant	T °C	Durée en h.	Rdt %	$[\alpha]_D^{20°}$ (c, MeOH) mesuré	lit.	ee[a] %
25	Me	THF	-10	9	78	-30 (c 1,7)	-30 (c 1)[24]	>95[b]
26	Me	Et_2O	0	18	52[e]	-30 (c 1,9)	-30 (c 1)[24]	>95
27	Et	THF	-10	7	75	-26 (c 1,9)	-26 (c 1,7)[c]	>95
28	Pr	THF	-10	7	72	-18 (c 3,4)	-	>95
29	Bu	THF	-10	7	74	-18 (c 2,6)	-	>95
30	Bu	Et_2O	0	14	51[e]	-17 (c 2,4)	-	>95
31		Et_2O	-5	14	44[e]	-16 (c 2,2)	-	>95
32	C_6H_5	Et_2O	-5	14	71	-15 (c 1,6)	-	>95
33	CH_2=CH[f]	Et_2O	-5	14	42[e]	-17 (c 1,2)	-	>95

[a] Détermination par rmn avec d-Eu $(hfc)_3$ comme complexant chiral. [b] > 95 : un seul énantiomère a pu être décelé. [c] Préparé à partir de $(Boc)_2O$ et de l'ester méthylique de la L-norleucine[14]. [d] Préparé à partir du bromo-6 hexène-1[22]. [e] Le produit de départ qui n'a pas réagi est récupéré. [f] Ligand sulfure de dibutyle.

RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES DERIVES DE LA L-SERINE

De nombreux travaux[25] effectués à partir de la L-sérine (matière première facilement disponible) ont montré que les dérivés β-halogénés ou β-tosylés avaient une forte tendance à conduire à une réaction de β-élimination. Toutefois, l'action des ions thioacétates[26] ou de benzylselénures[27] ont permis la formation de liaisons C-S ou C-Se avec conservation de la chiralité initiale ; la forte nucléophicité des cuprates jointe à leur faible basicité[7] devrait donc permettre la formation par substitution nucléophile de liaisons C-C en position β.

A partir des dérivés chlorés.

L'ester méthylique de la N-benzoyl β-chloro L-alanine 1e[13] conduit en présence d'un équivalent d'alkylcuprate (R = Me, Pr, Bu) dans l'éther ou le THF à - 60°C, à la déhydroalanine N-benzoylée 17a. Le cuprate joue donc le rôle d'une base[28].
En présence d'un excès de cuprate, les résultats obtenus à partir de 17a dépendent fortement de la nature de R (schéma 3).

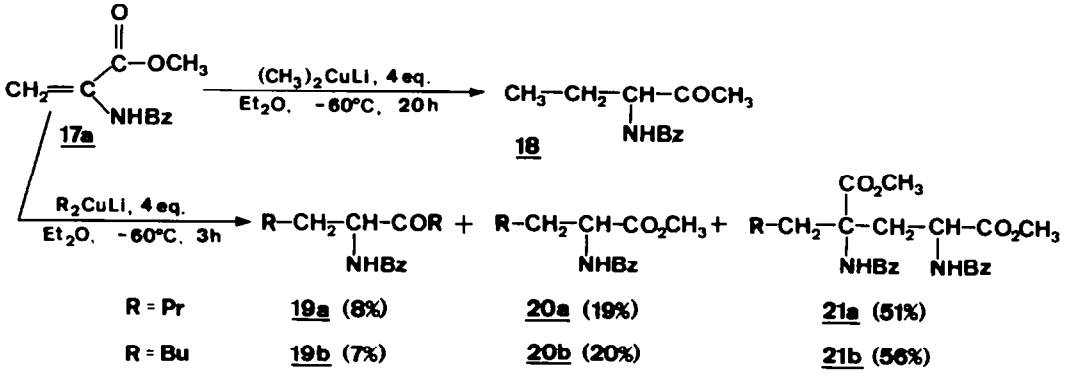
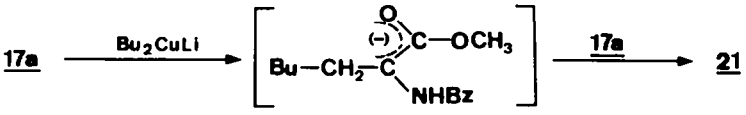


Schéma 3

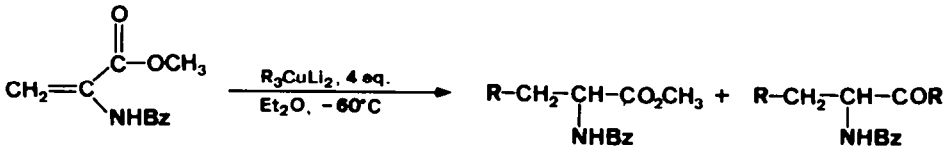
Probablement[29] par une addition 1-2 suivie d'une addition 1-4, le diméthylcuprate conduit au composé 18, alors que les dipropyl et dibutylcuprates conduisent à 3 types de produits. A côté de 19, obtenu selon le même mécanisme que 18, on observe le composé 20 qui résulte d'une addition 1-4. Ceci est en accord avec les travaux de House[30] montrant que les dipropyl- et dibutylcuprates sont plus réactifs que le diméthylcuprate vis à vis des énones. Le dimère 21, obtenu sous la forme de 4 diastéréoisomères, résulte d'une addition 1-4 de l'énolate intermédiaire 22, sur une deuxième molécule de 17a. Des composés de ce type ont été mis en évidence par plusieurs équipes[29,31].



22

Bien que connu[32] pour être plus nucléophile que les diorganocuprates vis à vis des dérivés chlorés, les cuprolithiens R_3CuLi_2 conduisent également, par action sur 1e, à une totale déshydrohalogénation.
L'examen du tableau 3 montre que ce type de cuprate réagit très rapidement sur 17a. Les produits d'addition sont de même nature que ceux obtenus à partir des diorganocuprates, toutefois aucun dimère n'a été observé du fait probablement de la rapide disparition de 17a.

Tableau 3. Action de R_3CuLi_2 sur la déhydroalanine 17a

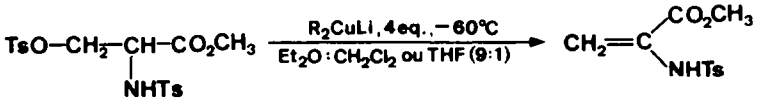


17a 23 24

Essai	Durée h.	Rdt % 23	Rdt % 24
34	3	0	62
35	1	60	31
36	1	71	22
37	1	69	21

A partir des dérivés tosylés

Le meilleur solvant pour la substitution du groupe OTs par les diorganocuprates est l'éther[7,33] ; toutefois, du fait de la faible solubilité dans ce solvant de l'ester méthylique de la N,O-ditosyl L-sérine 1f, nous avons dû utiliser un cosolvant (CH_2Cl_2 ou THF).
Les essais ont montré que, quel que soit le cosolvant employé et la nature du groupe R de l'organocuprate, seul le produit de β-élimination est observé.



1f 17b

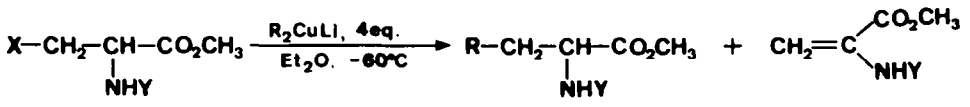
Il est à noter que contrairement à la déhydroalanine N-benzoylée 17a, l'excès de cuprate ne réagit par sur 17b.
Les résultats obtenus à partir de l'ester méthylique de la N-(t-butyloxycarbonyl) O-tosyl L-serine (tableau 4) dépendent très nettement de la nature de R. Les dipropyl et dibutyl-cuprates (essai 40, 41) conduisent avec d'excellents rendements au produit de substitution, tandis qu'avec les diéthyl et diphénylcuprates seul le composé de β-élimination 17c (Y = Boc) est recueilli (essai 39,42).

A partir des dérivés iodés.

Les essais préliminaires ont confirmé que l'éther est le meilleur solvant et l'iode un excellent groupement partant. En effet, l'action des organocuprates sur les esters méthyliques de la N-tosyl β-iodo L-alanine 1h et de la N-(t-butyloxycarbonyl) β-iodo L-alanine 1i conduit dans tous les cas au produit de substitution 2 (tableau 4).
Les rendements dépendent de la nature du groupement N-protecteur :

- avec Y = Ts (1h) (essai 43-48) on obtient d'excellents rendements quelque soit la nature du cuprate utilisé ; seule l'action du diméthylcuprate (essai 43) conduit à une légère deshydrohalogénation.
- avec Y = Boc (1i) (essai 49-55) on observe à côté de 2 le composé 17c qui résulte de la β-élimination et dont la quantité varie avec la nature du cuprate. Il est toutefois important de noter que les dérivés de la déhydroalanine 17 sont facilement éliminés par chromatographie sur colonne de silice.

Tableau 4. Substitution par les organocuprates des dérivés β-iodés ou β-tosylés



1 2 17

g ; X = OTs Y = Boc
h ; X = I Y = Ts
i ; X = I Y = Boc

b ; Y = Ts
c ; Y = Boc

Essai	1	R	Durée h.	F °C	Rdt % 2	$[\alpha]_D^{20°}$ (c, solvant) mesuré	lit.	ee[b] 2	Rdt % 17
38	1g	Me	3	huile	42	-39(2, MeOH)	-	>95	45
39		Et	3	-	0	-	-	-	90
40		Pr	3	huile	72	-22(2, MeOH)	-26(2, MeOH)[c]	85	6
41		Bu	3	"	75	-17(3, MeOH)	-18(3, MeOH)[c]	88	0
42		C_6H_5[a]	3	-	0	-	-	-	89
43	1h	Me	3	64	62	-18(1, EtOH)	-22(1, EtOH)[d]	82	12
44		Et	3	54	70	-13(2, EtOH)	-15(3, EtOH)[d]	87	0
45		Pr	3	52	74	-11(2, EtOH)	-12(2, EtOH)[d]	92	0
46		Bu	3	49	70	-10(4, EtOH)	-	-	0
47		C_6H_5[a]	5	95	65	+3 (1, MeOH)	+3,1(1, MeOH)[36]	-[e]	0
48		CH_2=CH	18	63	69	-6 (4, EtOH)	-	-	0
49	1i	Me	5	huile	27	-39(2, MeOH)	-	>95	63
50		Et	3	"	48	-30(2, MeOH)	-30(1, MeOH)[24]	>95	42
51		Pr	3	"	64	-23(3, MeOH)	-26(2, MeOH)[c]	90	10
52		Bu	3	"	68	-16(3, MeOH)	-18(3, MeOH)[c]	84	9
53		t-Bu	3	45	34	-26(2, MeOH)	-	>95	48
54		C_6H_5[a]	5	huile	16	-3 (2, MeOH)	-3,1(2, MeOH)[37]	>95	70
55		CH_2=CH	18	"	60	-9 (2, MeOH)	-	>95	21

[a] Température réactionnelle -10°. [b] Les excès énantiomériques des produits de substitution obtenus à partir de 1h sont déterminés par l'intermédiaire des $[\alpha]_D$. [c] Voir tableau 2. [d] Préparé par N-tosylation[34] de l'aminoester correspondant. [e] La faible valeur des $[\alpha]_D$ rend impossible la détermination précise de l'excès énantiomérique.

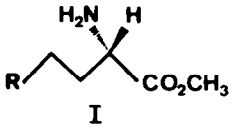
L'examen des excès énantiomériques (tableau 4) montre que les produits de substitution 2 sont obtenus énantiomériquement purs (ee > 95 %) sauf dans les cas où l'on observe une faible deshydrohalogénation (82 < ee < 95).

Lorsque l'on met en contact des aminoesters 2 avec une solution de cuprate, aucune perte d'activité optique n'est observée ; cette racémisation ne peut également s'expliquer par une addition 1-4 des cuprates sur les dérivés de la déhydroalanine 17b et 17c car, dans les conditions réactionnelles utilisées, nous avons vérifié que les cuprates sont inactifs sur 17b et 17c. Nous pensons donc que cette racémisation peut être liée soit à un mécanisme d'élimination concerté ou non soit à un processus d'isoracémisation[35].

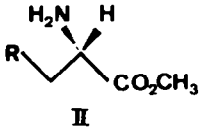
L'intérêt de nos travaux est mis en évidence par de récents travaux portant sur l'obtention de la néopentylglycine[16]. Sa synthèse comporte plusieurs étapes suivies d'une résolution par la brucine. Notre procédé permet de préparer très facilement un précurseur de la néopentylglycine énantiomériquement pur (essai 53) (ee > 95 % ; rdt = 34 %).

CONCLUSION

Ainsi, à partir des dérivés de la L-homosérine, nous proposons une méthode facile à mettre en oeuvre, permettant en une seule étape la synthèse avec d'excellents rendements d'une grande variété d'aminoesters (I) énantiomériquement purs (aliphatiques, insaturés, aromatiques, carbonylés, thioéthers) difficilement accessibles par d'autres techniques. La généralité de la méthode apparaît être limitée seulement par la disponibilité des organométaliques ; ceci est un inconvénient mineur si l'on considère que la chimie de ces réactifs est en plein développement.



I



II

La gamme d'aminoesters (II) que l'on peut préparer énantiomériquement purs à partir des dérivés de la L-sérine est moins large. Nous pensons toutefois l'étendre par l'emploi de réactifs récemment proposés et plus nucléophiles : les cyanocuprates de type $R_2CuCNLi_2$[38].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian T60 et A90, δ est donné en ppm, le TMS étant pris comme référence et CCl_4 comme solvant. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de masse JEOL JMS D100. Les pouvoirs rotatoires, donnés à partir de la raie D du sodium, ont été mesurés avec un polarimètre Perkin - Elmer 141. Les points de fusion ont été pris en capillaires. Les analyses élémentaires, effectuées par le service de microanalyse du CNRS, ont donné des résultats à $\pm$ 0,3 % de la théorie.

Dérivés de l'homosérine

Composés iodés : l'iodhydrate de l'acide α-amino γ-iodobutyrique est obtenu par chauffage à reflux pendant 10 heures d'une solution de bromhydrate d' α-amino γ-butyrolactone dans l'acide iodhydrique à 57 %[11]. Rdt = 95 %, F = 198°C (éther - méthanol) lit.[11] F = 200°C.
L'aminoester correspondant est préparé[25] par barbotage d'acide chlorhydrique dans une solution méthanolique. Rdt = 71 %, F = 123°C (éther - méthanol).
La fonction amine de cet aminoester a été protégée par trois groupements différents.
- l'action du chlorure de benzoyle selon Painter[13] conduit à 1a (Y = Bz). Rdt = 70 %, F = 90°C (éther - éther de pétrole).
- 1b (Y = Z) est préparé selon Dubois[10] par action du chloroformiate en présence d'hydrogénocarbonate de sodium. Rdt = 72 %, F = 70°C (éther - hexane).
- 1c (Y = Boc) est obtenu par traitement avec $(Boc)_2O$ selon Moroder[14]. Rdt = 75 %, F = 64°C (hexane).

Composés bromés : le bromhydrate de l'acide L-α-amino γ-bromobutyrique 15 est préparé à partir du chlorhydrate de la L- α -amino γ-butyrolactone[39] par barbotage d'acide bromhydrique gazeux dans l'acide acétique cristallisable selon Dubois[10]. Rdt = 76 %, F = 188°C (éther - méthanol), $[\alpha]_D$ = + 5,2° (1, DMF) lit.[40] $[\alpha]_D$ = + 5,3° (0,4 , DMF).
L'ester méthylique correspondant est préparé selon le mode opératoire[12] analogue à celui du dérivé iodé. Rdt = 78 %, F = 103°C (éther - méthanol), $[\alpha]_D$ = + 30° (1, méthanol).
L'action de $(Boc)_2O$[14] donne après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther -hexane 35/65) le composé 1d. Rdt = 76 %, F = 55°C, $[\alpha]_D$ = - 46° (3, méthanol) lit.[8] $[\alpha]_D$ = - 37° (0,5 , méthanol).

Dérivés de la L-sérine

Composés chlorés : 1e est obtenu à partir du chlorhydrate de l'ester méthylique de la β-chloro L-alanine[34] par action du chlorure de benzoyle selon la méthode de Painter[13]. Rdt = 69 %, F = 114°C (benzène), $[\alpha]_D$ = - 18° (1, éthanol).
Composés tosylés : l'ester méthylique de la N,O-ditosyl L-sérine 1f est préparé[34] par action du chlorure de tosyle sur l'ester méthylique de la L-sérine. Rdt = 71 %, F = 75°C (benzène), $[\alpha]_D$

= + 16° (2, méthanol) ; à partir de l'ester méthylique de la N-t-butyloxycarbonyl L-sérine $[\alpha]_D$ = - 19° (4, méthanol) obtenu par action de $(Boc)_2O$[14] sur l'ester méthylique de la L-sérine (rdt = 82 %), le même procédé[34] conduit à 1g. Rdt = 68 %, F = 94°C (hexane), $[\alpha]_D$ = + 4,6° (2, méthanol).

Composés iodés : ils sont préparés à partir des dérivés tosylés correspondants par action des ions iodures en milieu acétonique[41].

1h : chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther - éther de pétrole 50/50). Rdt = 74 %, F = 74°C (éther - hexane), $[\alpha]_D$ = + 4,2° (6, éthanol).

1i : recristallisation dans l'éther de pétrole. Rdt = 76 %, F = 51°C, $[\alpha]_D$ = - 3,7° (3, méthanol).

Préparations diverses

bromo-6 hexanone-3 6a

Action du diéthylcuprate sur le chlorure de γ-bromobutyryle 5[42]. Temp. - 70°C, durée 5 min., solvant : éther, chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther - hexane 8/92), rdt = 88 % (huile), RMN [0,95 (t, 3H), 3,46 (t, 2H)].

bromo-7 heptanone-4 6b

Mode opératoire analogue au précédent, réactif : dipropylcuprate. Rdt = 90 % (huile), RMN [0,91 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 3,46 (t, 2H)].

bromo-6 hexanone-3 éthylène-acétal 7a

La protection du carbonyle est effectuée selon Sterzycki[20] ; chromatographie sur colonne d'alumine activée (éluant : éther - hexane 5/95), rdt = 90 % (huile), RMN [0,83 (t, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,96 (s, 4H)].

bromo-7 heptanone-4 éthylène-acétal 7b

Même procédé[20]. Rdt = 84 % (huile), RMN [3,45 (t, 2H), 3,96 (s, 4H)].

bromo-6 hexène-1 one-3 10

Préparé selon le procédé de Calas[21] ; chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther - hexane 5/95), rdt = 78 % (huile), RMN [2,2 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,90 (t,2H), 3,50 (t, 2H)].

bromo-6 hexène-1 one-3 éthylène-acétal 11

La protection du carbonyle est effectuée selon Noyori[43] (réactif : 1,2 bis triméthylsiloxy-éthane en présence de triméthylsilyltrifluorométhane sulfonate). 24 h à - 30°C sous atmosphère d'azote ; chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther - hexane 3/97), rdt = 61 % (huile), RMN [3,46 (t, 2H), 3,96 (s, 4H), 5,13-6,1 (m, 3H)].

Préparation des lithiens

Les lithiens classiques sont préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.

La synthèse de 8a, 8b et 12 est effectuée selon le procédé suivant : on introduit sous atmosphère d'azote 0,5 g (72 mmoles) de lithium finement coupé dans un ballon contenant 25 ml d'éther anhydre, puis on ajoute à froid ($0° < t < 5°C$) 36 mmoles de dérivé bromé 7a, 7b ou 11 dans 30 ml d'éther. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure. La solution obtenue est filtrée sous atmosphère d'azote puis dosée par iodométrie. 7a : rdt = 66 %, 7b : rdt = 71 %, 12 : rdt = 55 %.

Préparation des cuprates

Cas des di-n-alkylcuprates et du diphénylcuprate : à 30 mmoles d'iodure de cuivre suspendu dans 60 ml d'éther anhydre (ou THF) et refroidi à - 60°C sous atmosphère d'azote, on ajoute à l'aide d'une seringue 60 mmoles d'une solution d'organolithien dans 30 ml d'éther (ou THF). La transformation organolithien - organocuprate est complète en moins de 30 min. L'absence d'organolithien dans le milieu réactionnel est vérifiée au moyen du test de Gilman[44]. On obtient une solution limpide jaune clair.

Cas des autres cuprates : à 30 mmoles d'iodure de cuivre, on ajoute sous atmosphère d'azote 60 mmoles de sulfure de dibutyle. L'ensemble est agité à température ambiante jusqu'à dissolution complète de l'iodure de cuivre, on ajoute ensuite 60 ml d'éther anhydre (ou THF). La solution jaune clair ainsi obtenue est refroidie à - 60°C ; 60 mmoles d'une solution d'organolithien dans le solvant approprié sont alors introduites ; on obtient une solution noire qui est agitée pendant 30 min. à la même température.

Action des cuprates : mode opératoire général

On ajoute à la solution de cuprate, à - 60°C et sous atmosphère d'azote, 7,5 mmoles de

l'aminoester 1 dans 30 ml de solvant (on ajoute le cas échéant le cosolvant). La solution est alors portée à la température indiquée. Après le temps de réaction et toujours à la même température, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après retour à la température ambiante et décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur Na_2SO_4, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : éther - éther de pétrole). Les produits de substitution 2 sont généralement décrits dans la littérature sous la forme racémique. Les points de fusion et leur $[\alpha]_D$ sont répertoriés dans les tableaux (1, 2, 4).

Ester méthylique de l'acide (N-benzyloxycarbonyl) amino-2 oxo-8 décanoïque 4b
Obtenu après déprotection[20] du carbonyle de l'aminoester 2 (essai 16) ; purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther - hexane 50/50), rdt = 74 %, RMN [0,87 (t, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,26 (s, 5H)]. Calc. ($C_{19}H_{27}NO_5$) : C, 65.38 ; H, 7.80 ; Tr. : C, 65.38 ; H, 8.02.

Ester méthylique de l'acide (N-benzyloxycarbonyl) amino-2 oxo-8 undécanoïque 4c
Mode opératoire analogue au précédent à partir de l'aminoester 2 (essai 17). Rdt = 78 % (huile), RMN [3,73 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,28 (s, 5H)]. Calc. ($C_{20}H_{29}NO_5$) : C, 66.12 ; H, 7.99 ; Tr. : C, 66.25 ; H, 7.92.

Action des cuprates sur la déhydroalanine N-benzoylée 17a
Selon le mode opératoire général, par action du diméthylcuprate sur 17a, on obtient 18. Rdt = 62 %, F = 72°C, RMN [0,84 (t, 3H), 2,16 (s, 3H)]. Calc. ($C_{12}H_{15}NO_2$) : C, 70.24 ; H, 7.31 ; Tr. : C, 70.51 ; H, 7.25.
Produits obtenus par action du dipropylcuprate sur 17a.
19a : rdt = 8 %, F = 64°C, RMN [2,55 (t, 2H), 7,3-8,0 (m, 5H arom.)]. Calc. ($C_{16}H_{23}NO_2$) : C, 73.62 ; H, 8.88 ; Tr. : C, 73.62 ; H, 8.89. 20a : rdt = 19 %, F = 72°C, RMN [3,80 (s, 3H), 7,8-8,0 (m, 5H arom.)]. 21a : rdt = 51 %, F = 93°C, RMN [2,3-3,0 (m, 2H), 3,6-3,8 (4s, 6H)], m/z = 454. Calc. ($C_{25}H_{30}N_2O_6$) : C, 66.13 ; H, 6.66 ; Tr. : C, 66.02 ; H, 6.72.
Produits obtenus par action du dibutylcuprate sur 17a.
19b : rdt = 7 %, F = 47°C, RMN [2,49 (t, 2H), 7,3-8,0 (m, 5H arom.)]. Calc. ($C_{18}H_{27}NO_2$) : C, 74.80 ; H, 9.42 ; Tr. : C, 74.68 ; H, 9.45.
20b : rdt = 20 %, F = 60°C, RMN [3,80 (s, 3H), 7,3-8,0 (m, 5H arom.)].
21b : rdt = 56 %, F = 88°C, RMN [2,49 (t, 2H), 3,6-3,8 (4s, 6H), 7,3-8,0 (m, 5H arom.)] , m/z = 468. Calc. ($C_{26}H_{32}N_2O_6$) : C, 66.72 ; H, 6.89 ; Tr. : C, 66.53 ; H, 7.03.

REFERENCES

[1] Revues récentes sur la synthèse asymétrique d'aminoacides : D. Hoppe, Nachr. Chem. Tech. Lab., 30, 782 (1982) ; ibid., 30, 852 (1982) ; D. Valentine et J. W. Scott, Synthesis, 329 (1978) ; G.C. Barrett, Amino-Acids, Pept., Proteins, 14, 1-33 (1983) ; J. W. ApSimon et R. P. Seguin, Tetrahedron, 35, 2797 (1979).

[2] U. Schöllkopf, J. Nozulak et U. Groth, Tetrahedron, 40, 1049 (1984) et références citées.

[3] S. Shimizu et H. Yamada, J. Synth. Org. Chem. Japan, 41, 1064 (1983).

[4] D. Seebach et H. O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. Lab., 24, 415 (1976).

[5] D. Seebach et J. D. Aebi, Tetrahedron Lett., 2445 (1984) et références citées ; P. J. Maurer, H. Takahata et H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 106, 1095 (1984).

[6] Publications préliminaires : J. A. Bajgrowicz, A. El Hallaoui, R. Jacquier, Ch. Pigière et Ph. Viallefont, Tetrahedron Lett., 3717 (1983) ; ibid., 2231 (1984) ; ibid., 2759 (1984).

[7] G. H. Posner, Org. React., 50, 253 (1975).

[8] Z. Prochazka et K. Jost, Collection Czech. Chem. Commun., 45, 1982 (1980).

[9] A. J. H. Nollet, C. M. Huting et U. K. Pandit, Tetrahedron, 25, 5971 (1969).

[10] G. E. Dubois, R. Stephenson et G. Grosby, Brevet U.S., N° 4.226.804 (1980).

[11] M. Krankel et Y. Knobler, J. Am. Chem. Soc., 80, 3147 (1958).

[12] R. A. Boissonas, S. Guttmann, P. A. Jaquenaud et J. P. Waller, Helv. Chim. Acta, 38, 1491 (1955).

[13] E. Painter, J. Am. Chem. Soc., **69**, 229 (1947).

[14] L. Moroder, A. Hallet, E. Wunsh, O. Keller et G. Wersin, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., bd 357, S., 1651 (1976).

[15] J. L. M'Boula, Thèse de 3ème cycle, U.S.T.L. Montpellier (1982).

[16] J. Pospisek et K. Blaha, Pept., Proc. Eur. Pept. Symp., 17 th, 333 (1983).

[17] D. H. Rich et J. H. Gardner, Tetrahedron Lett., 5305 (1983).

[18] A. Hirota, A. Suzuki, K. Aizawa et S. Tamura, Agr. Biol. Chem., **37**, 955 (1973).

[19] M. Kawai et D. H. Rich, Tetrahedron Lett., 5309 (1983).

[20] R. Sterzycki, Synthesis, 724 (1979).

[21] R. Calas, M. M. J-P. Pillot et J. Dunoguès, C. R. Acad. Sc. Paris, T. 278 (11 Mars 1984) Série C-789.

[22] V. N. Drozd, Yu. A. Ustynyk, M. A. Tsel'eva et L. B. Dmitriev, Zh. Obshch. Khim., **38**, 2114 (1968) ; ibid., **39**, 1991 (1969).

[23] J. F. Garst et C. D. Smith, J. Am. Chem. Soc., **98**, 1520 (1976).

[24] E. S. Pysh et C. Toniolo, J. Am. Chem. Soc., **99**, 6211 (1977).

[25] N. T. Boggs, B. Goldsmith, R. E. Gawley, K. A. Koehler et R. Hiskey, J. Org. Chem., **44**, 2262 (1979) et références citées.

[26] D. Theodoropoulos, I. L. Schwartz et R. Walter, Biochemistry, **6**, 3927 (1967).

[27] C. Zioudrou, M. Wilchek et A. Patchornik, Biochemistry, **4**, 1811 (1965).

[28] J. Klaveness et K. Undheim, Acta Chem. Scand., B 37, 258 (1983) ; T. Olsson et J. M. Wilkins, J. Org. Chem., **43**, 2443 (1978) ; J. A. Marshall et R. A. Ruden, J. Org. Chem., **37**, 659 (1972) ; C. R. Johnson et G. A. Dutra, J. Am. Chem. Soc., **95**, 7777 (1973).

[29] C. Chuit, R. Sauvêtre, D. Masure et J. F. Normant, Tetrahedron, **35**, 2645 (1979).

[30] H. O. House et J. M. Wilkins, J. Org. Chem., **43**, 2443 (1978).

[31] F. Naïf et P. Degen, Helv. Chim. Acta, **54**, 1939 (1971).

[32] E. C. Ashby et J. J. Lin, J. Org. Chem., **42**, 2805 (1977).

[33] J. F. Normant, J. Organomet. Chem. Lib., **1**, 219 (1976).

[34] E. Hardegger, F. Szabo, P. Liechti et C. Rostetter, Helv. Chim. Acta, **51**, 84 (1968).

[35] J. Kovacs, H. Cortegiano, R. E. Cover et G. L. Mayer, J. Am. Chem. Soc., **93**, 1541 (1971) ; M. Barber, J. H. Jones et M. J. Witty, J. Chem. Soc. Perkin I, 2425 (1979).

[36] M. Miyoshi, Bull. Chem. Soc. Japan, **46**, 1489 (1973).

[37] C. Toniolo et G. M. Bonora, Bioorganic Chemistry, **3**, 114 (1979).

[38] B. H. Lipshutz et R. S. Wilhelm, J. Am. Chem. Soc., **104**, 4696 (1982).

[39] S. M. Birnbaum et J. P. Greenstein, Arch. Biochem. Biophys., **42**, 212 (1953).

[40] K. Jost et J. Rudinger, Collection Czech. Chem. Commun., **32**, 2485 (1967).

[41] T. W. Gibson et W. F. Erman, J. Am. Chem. Soc., **91**, 4771 (1969).

[42] G. Redeulh, B. Marçot et C. Viel, Bull. Soc. Chim. France, 850 (1975).

[43] T. Tsunoda, M. Suzuki et R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1357 (1980).

[44] H. Gilman et F. Schulze, J. Am. Chem. Soc, **47**, 2002 (1925).