

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 02053**

(54)

Procédé de fabrication d'imines d'acides aminés allyl-substitués convertibles notamment en  $\alpha$ -aminoacides.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 119/06.

(22)

Date de dépôt..... 30 janvier 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 31 du 31-7-1981.

(71)

Déposant : INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE, résidant en France.

(72)

Invention de : Jean-Pierre Haudegond, Dominique Commereuc, Jacqueline Collin et Yves Chauvin.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

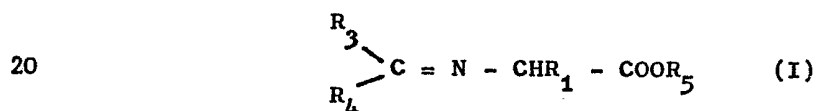
Mandataire :

La présente invention concerne un procédé de synthèse d'imine d' $\alpha$ -aminoacides allyl-substituées racémiques ou optiquement actives.

Parmi les nombreuses méthodes connues de synthèse d' $\alpha$ -aminoacides, une méthode générale consiste à échanger le, ou les atomes d'hydrogène du groupement méthylène de la glycine ou plus généralement l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoacides par un ou deux radicaux hydrocarbonés.

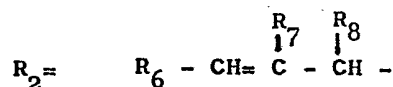
Une telle méthode a été décrite par Elad et alii (J. Amer. Chem Soc. 93 p 967, 1971), méthode qui consiste à faire réagir photochimiquement une oléfine ou le toluène sur la glycine ou sur des polypeptides contenant de la glycine. Bien que fort intéressante, cette méthode souffre de certaines limitations telles que la nature du co-réactif, le rendement et l'impossibilité d'induire une asymétrie lors du couplage.

Il a maintenant été trouvé, et ceci constitue l'objet de la présente invention, qu'il est possible, dans les imines dérivées de la glycine et de certains autres aminoacides, imines de formule générale:



dans laquelle  $R_3 = H$ , hydrocarbyl,  $R_4 =$  hydrocarbyl ou  $R_3$  et  $R_4$  ensemble= radical hydrocarboné divalent,  $R_1 = H$ , hydrocarbyl et  $R_5 =$  hydrocarbyl,

d'échanger le ou les atomes d'hydrogène méthyléniques avec un radical allylique  $R_2$  tel que :



dans lequel  $R_6, R_7, R_8 = H$ , hydrocarbyl, les divers radicaux ci-dessus étant substitués ou non,

au moyen ou en présence de composés du palladium ou du platine.

Dans ce qui précède, chaque radical hydrocarbyl renferme par exemple de 1 à 12 atomes de carbone. A titre d'exemple:

5  $R_1 = \text{H, phényl, méthyl, benzyl;}$

$R_3 = \text{H, phényl, o-tolyl;}$

$R_4 = \text{phényl, o-tolyl;}$

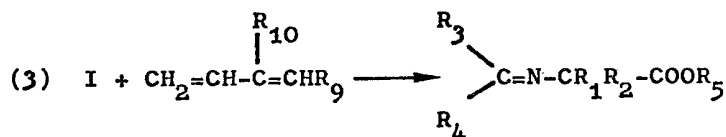
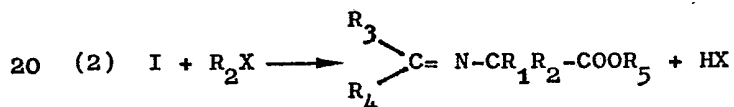
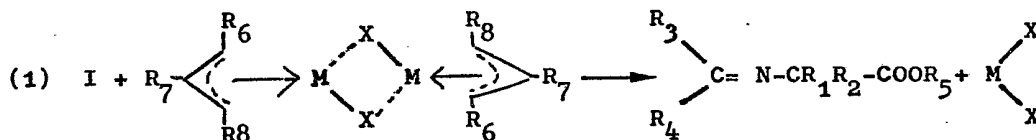
$R_5 = \text{méthyl, éthyl, n-butyl;}$

$R_6 = \text{H, méthyl, pentène-4 yl;}$

10  $R_7 = \text{H, méthyl ;}$

$R_8 = \text{H, méthyl;}$

Cet échange peut se faire stoechiométriquement ou cataly-  
quement par une réaction d'addition ou de substitution, et met en  
oeuvre des dérivés allyliques du palladium ou du platine, des  
dérivés allyliques organiques, ou des dioléfines conjuguées telles  
que le butadiène. Ces trois réactions peuvent être schématisées de  
la façon suivante:

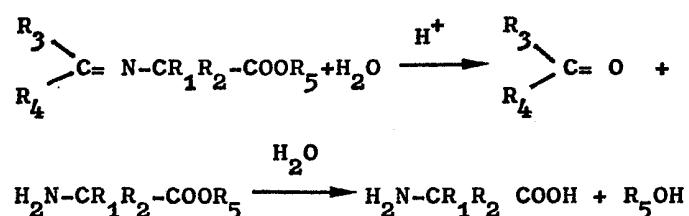


où  $M = Pd, Pt$

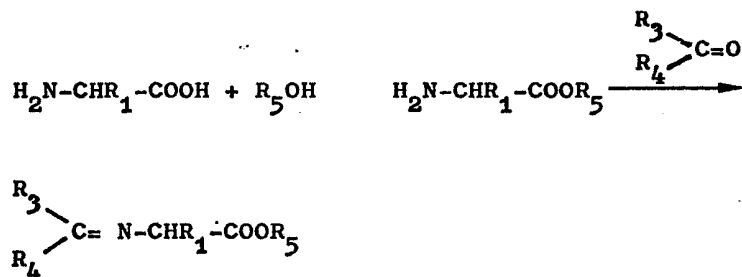
$X = \text{anion, par exemple } Cl^-, OH^-, AcO^-$

$R_9, R_{10} = H, \text{ hydrocarbyle, par exemple méthyl.}$

Il est ensuite possible d'accéder aux aminoacides correspondants, ou à leurs esters, par une hydrolyse ménagée et/ou une saponification :



Les cétones ou aldéhydes obtenus dans la première étape et les alcools obtenus dans la seconde, peuvent être réutilisés dans la synthèse de l'imine (I) selon :



Il est en outre possible de faire réagir le groupement allylique fixé sur le reste aminoacide avec différents composés de façon à modifier le radical  $R_2$ .

Le catalyseur d'allylation des réactions (2) et (3) est un composé du palladium ou du platine de préférence soluble dans le milieu de réaction ou qui le devient par réaction avec un des éléments du mélange réactionnel.

Les composés du palladium ou du platine utilisables selon l'invention peuvent être de nature très diverse. Ce sont, par

exemple, des halogénures tels que les chlorures, bromures, iodures, les nitrates, carbonates ou cyanures, complexés ou non par des sels minéraux, des amines, des nitriles, des phosphines, des arsines; les carboxylates tels qu'acétates, propionates; les  
 5 acétylacétonates; les complexes des métaux zérovalents avec les phosphines, les phosphites, certains composés insaturés; les complexes  $\pi$ -allyliques ou  $\kappa$ -allyliques substitués. Parmi les composés utilisables on peut citer:  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  (benzonitrile) $_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ (acétonitrile) $_2$ ,  $\text{Pd}_2\text{Cl}_4\text{Na}_2$ ,  $\text{Pd}$  (acétate) $_2$ ,  $\text{Pd}$  (cycloocta-  
 10 diène) $_2$ ,  $\text{Pd}$  (triphénylphosphine) $_4$ ,  $\text{Pt}$  (acétate) $_2$ , ( $\kappa$ -allyl)  $\text{Pt}$  (acétate).

Si le complexe mis en oeuvre ne comporte pas de coordinat, on aura intérêt à ajouter dans le milieu réactionnel une phosphine ou une arsine, dans un rapport molaire coordinat: métal allant  
 15 de 1 à 4. Si le métal est introduit sous forme d'un sel bivalent on ajoutera au milieu réactionnel une base telle que le phénate de sodium ou l'éthylate de sodium.

Pour rendre la réaction asymétrique on introduit dans le milieu réactionnel, sous forme libre ou complexée au métal, un  
 20 coordinat optiquement actif. Ce coordinat sera de préférence choisi dans la classe des phosphines ou des arsines et possèdera un ou des, centres chiraux sur la chaîne hydrocarbonée liée à l'hétéroatome ou sera l'hétéroatome lui-même. Comme exemples de coordinats asymétriques on peut citer les diphosphines tertiaires  
 25 chirales telles que la 4,5-bis (diphénylphosphinométhyl)-2,2 diméthyl-1,3-dioxolane (DIOP) et ses dérivés de substitution, la méthylcyclohexyl-o-anisylphosphine, la 1,2-bis (o-anisylphénylphosphino) éthane, la trisnéomenthylphosphine, la trisbornylphosphine.

30 La réaction d'allylation se fait de préférence en phase liquide, en présence éventuellement d'un solvant tel que le tétrahydrofurane, la diméthylformamide, l'hexaméthylphosphoramide, le dioxanne ou leurs mélanges.

La concentration du composé du palladium ou du platine utilisé pour catalyser les réactions (2) et (3) se situe de préférence entre 0,00001 et 0,5 mole par litre et mieux entre 0,001 et 0,01 mole par litre.

- 5 Le coordinat asymétrique est ajouté dans le milieu, de préférence en quantité telle que le rapport molaire coordinat: métal soit compris entre 1 et 3.

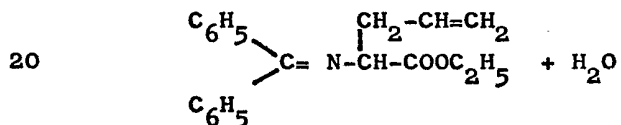
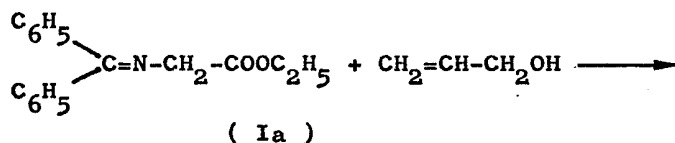
La réaction est conduite entre -80°C et 180°C et de préférence entre -70°C et 100°C, à une pression telle que les réactifs  
10 restent en phase liquide.

La durée de réaction est comprise, par exemple, entre 15 minutes et 20 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

#### EXEMPLE 1 -

- 15 Alkylation catalytique de la diphenylméthylène-imine du glycinate d'éthyle par l'alcool allylique en présence de palladium.  
Réaction (2):



Dans un ballon en verre muni d'une double enveloppe à circulation d'eau et d'un système d'agitation, ballon qui a été préalablement purgé d'air et d'humidité au moyen d'azote sec, on a introduit à température ambiante :

- 5            0,037g (0,165mM) d'acétate de palladium;  
              0,071g (0,33mM) de triphénylphosphine ;  
              0,380g (5mM) de phénate de sodium;  
              3,2g (0,012 M) de l'imine (Ia) ci-dessus;  
              0,82ml (0,012 M) d'alcool allylique;  
 10           10ml de diméthylformamide.

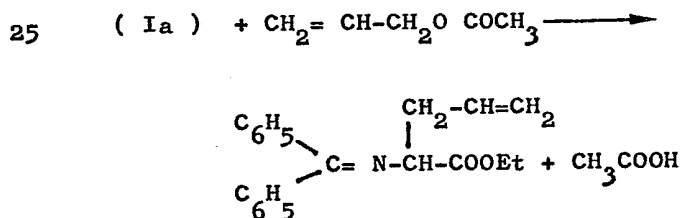
- On porte la température du mélange à 85°C tout en agitant. Après 7 heures de réaction, la solution refroidie est traitée 2 fois par 50ml d'une solution aqueuse de cyanure de potassium pour en extraire le palladium, puis lavée à l'eau. La solution,  
 15 reprise au chloroforme, est évaporée sous vide.

L'analyse RMN révèle, à côté du composé Ia non converti, la présence de 1,23g d'allyl(diphénylméthylène imine) du glycinat d'éthyle, soit 33,4% de rendement par rapport au composé Ia de départ.

- 20           L'hydrolyse ménagée suivie d'une saponification et d'une acidification a conduit à l'allylglycine.

#### EXEMPLE 2-

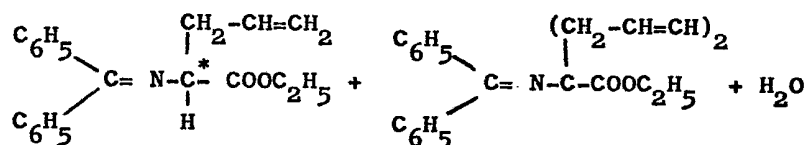
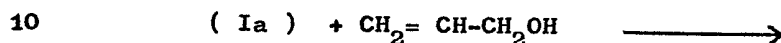
Allylation catalytique de la diphénylméthylène-imine du glycinat d'éthyle par l'acétate d'allyle en présence de palladium. Réaction (2):



Dans les mêmes conditions que celles de l'exemple 1 à ceci près que l'alcool allylique a été remplacé par 0,012 Mole d'acétate d'allyle on a obtenu 1,6g d'allyl (diphénylméthylène imine) du glycinat d'éthyle soit 43,5% de rendement par rapport au composé 5 Ia de départ.

### EXEMPLE 3 -

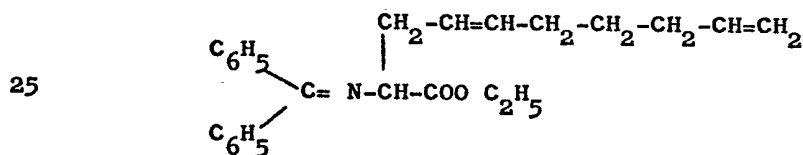
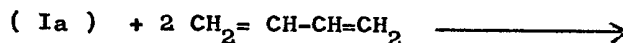
Allylation catalytique asymétrique de la diphénylméthylène imine du glycinat d'éthyle par l'alcool allylique en présence de palladium et (+) DIOP\*. Réaction (2).



Dans des conditions identiques à celles de l'exemple 1 à ceci près que la triphénylphosphine a été remplacée par 0,328g (0,66 mM) de (+) DIOP on a obtenu un mélange de bis(allyl) (diphénylméthylène imine) du glyoxylate d'éthyle et d'allyl (diphénylméthylène imine) du glyoxylate d'éthyle avec un rendement de 54% par rapport au produit de départ et un pouvoir rotatoire de 4°.

### EXEMPLE 4 -

20 Allylation catalytique de la diphénylméthylène imine du glycinat d'éthyle par le butadiène en présence de palladium. Réaction (3):





Dans un autoclave en acier inoxydable muni d'un système d'agitation et d'une double enveloppe, autoclave qui est purgé de l'air et de l'humidité on a introduit :

- 5            0,012g (0,05mM) d'acétate de palladium;  
            0,026g (0,1 mM) de triphénylphosphine;  
            0,175g (1,5 mM) de phénate de sodium;  
            2,67g (0,01 M) de l'imine (Ia);  
            10 ml de tétrahydrofuranne contenant 10% d'hexaméthyl-  
            phosphoramide;  
10           3,07g (0,057 M) de butadiène.

On a porté la température à 80°C. Après 8 heures de réaction, on a refroidi l'autoclave, évaporé le tétrahydrofuranne, repris au chloroforme, traité 2 fois par 50 ml de solution aqueuse à 10% de cyanure de potassium, lavé à l'eau puis soumis  
15 à une évaporation.

L'analyse RMN du produit a montré qu'il renfermait 0,9g d'octadiényl (diphénylméthylène imine) du glycinat d'éthyle soit un rendement de 24% par rapport au produit (Ia) de départ.

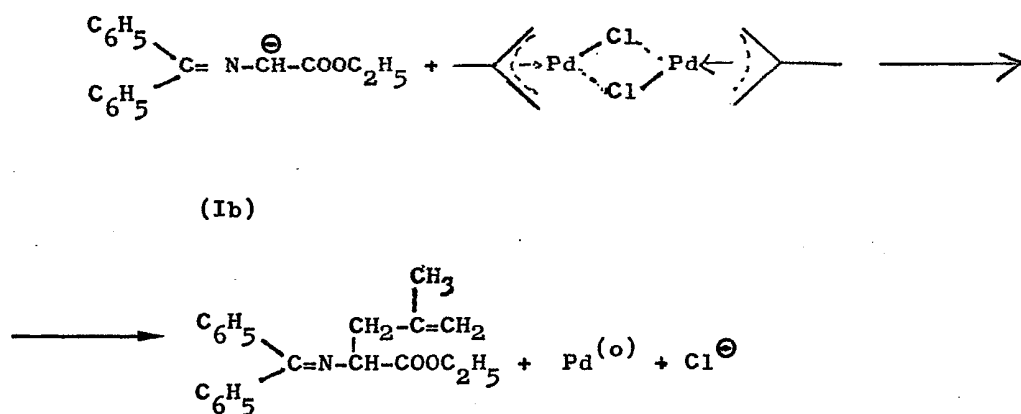
L'hydrolyse, l'hydrogénation, la saponification et l'aci-  
20 dification ont conduit à l'octylglycine.

#### EXEMPLE 5-

On a opéré comme dans l'exemple 4 à ceci près qu'on n'a pas introduit de solvant. Le rendement en produit attendu est de 19%.

#### 25 EXEMPLE 6-

Allylation stoechiométrique de la diphénylméthylène imine du glycinat d'éthyle par di-*p*-chloro, bis (méthylallyl) dipalladium. Réaction (1):



#### 5 Préparation du carbanion (Ib)

A une solution de 0,98 ml de diisopropylamine dans 2ml d'hexaméthylphosphoramide et 14 ml de tétrahydrofurane on a ajouté à 0°C 7 mM de butyl-lithium, puis, après refroidissement à -78°C, 1,869g du composé (Ia), sous forme de solution dans 20 ml de tétrahydrofurane.

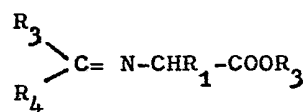
#### Allylation

A une solution de 0,22g (0,56 mM) de di- $\mu$ -chloro bis (méthyl-2  $\pi$ -allyl) dipalladium et de 0,448g (1,12 mM) de bis (diphénylphosphino)-1,2 éthane dans 10 ml de tétrahydrofurane maintenue à -78°C, on ajoute 12 ml de la solution obtenue précédemment. Puis on laisse la solution revenir à la température ambiante.

Après évaporation du solvant et traitement habituel, on obtient une huile qui, par chromatographe sur silice au moyen du mélange hexane-acétate d'éthyle permet d'isoler 38 mg de méthallyl (diphényl méthylène imine) du glycinat d'éthyle qui par traitement ultérieur conduit à la méthallylglycine.

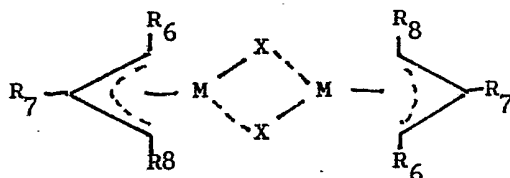
# REVENDECATIONS

- 1.- Procédé de fabrication d'imine dérivée d'allylaminoacide racémique ou optiquement active, par allylation catalytique ou stoechiométrique au moyen de composés du palladium ou du platine d'une imine dérivée d'un ester de la glycine ou d'un autre  $\alpha$ -aminoacide, de formule générale:



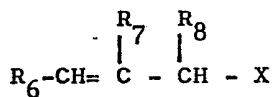
- dans laquelle  $R_1 = H$  ou hydrocarbyl,  $R_2 = H$  ou hydrocarbyl,  $R_3 = H$  ou hydrocarbyl,  $R_4 = H$  ou hydrocarbyl, ou  $R_3$  et  $R_4$  ensemble forment un radical hydrocarboné divalent, les radicaux hydrocarbyl ou hydrocarboné pouvant être substitués.

- 2.- Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'allylation est effectuée au moyen d'un composé allylant de formule:



- dans laquelle  $M = Pd, Pt$ ;  $R_6, R_7$  et  $R_8$  sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux hydrocarbyl substitués ou non;  $X$  est un anion par exemple un atome d'halogène ou un groupement carboxylique.

- 3.- Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'allylation est effectuée au moyen d'un composé allylant de formule:



dans laquelle X, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes définitions que dans la revendication 2.

- 4.- Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'allylation est effectuée au moyen d'une dioléfine conjuguée, par exemple le butadiène, l'isoprène ou le pipérylène.
- 5 5.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4 dans lequel on opère en présence d'un catalyseur constitué par un composé du palladium ou du platine.
- 6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lequel on opère en présence additionnelle d'une phosphine ou d'une arsine.
- 10 7.- Procédé selon la revendication 6 dans lequel on utilise une phosphine ou une arsine asymétrique, de manière à obtenir un produit optiquement actif.
- 15 8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lequel l'imine de départ est obtenue par estérification de la glycine ou d'un autre  $\alpha$ -aminoacide, suivie de la condensation de l'ester ainsi formé avec une cétone ou un aldehyde.
- 9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans lequel l'imine d'allylaminoacide obtenue est ensuite hydrolysée et/ou saponifiée pour libérer l'aminoacide correspondant, ainsi que de l'alcool et une cétone ou un aldehyde.
- 20 10.- Procédé selon l'une des revendications 8 et 9, dans lequel l'alcool et la cétone ou l'aldehyde sont réutilisés pour reformer l'imine de départ.
- 25