

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES

SYNTHESE ASYMETRIQUE D'ACIDES  $\beta$ -HYDROXY- $\alpha$ -AMINES  
PAR REACTION D'ALDEHYDES AVEC DES COMPLEXES  
DE BASE DE SCHIFF DU CUIVRE (II) EN PRESENCE  
D'UN LIGAND OPTIQUEMENT ACTIF

THESE PRESENTEE A LA FACULTE DES SCIENCES PAR

HENG SU

CHIMISTE DIPLOME DE L'UNIVERSITE NORMALE  
DE CHINE EST A SHANGHAI  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR ES SCIENCES

INSTITUT DE CHIMIE  
DE L'UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
NOVEMBRE 1985

Zürich 1986

ADAG Administration & Druck AG

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

*Synthèse asymétrique d'acides  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -  
aminés par réaction d'aldéhydes avec des  
complexes de base de Schiff du cuivre(II)  
en présence d'un ligand optiquement actif*  
de Monsieur Heng Su.....

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,  
sur le rapport des membres du jury,

*MM. les professeurs K. Bernauer, P. Baccini  
et R. Scheffold (Berne)*.....

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 6 mars 1986.....

Le doyen:

*François Sigrist*

François Sigrist

*A mes parents,*  
*A Li Weiqing.*

## REMERCIEMENTS

Le présent travail a été effectué dans les laboratoires de Chimie Inorganique et Analytique de l'Université de Neuchâtel du printemps 1980 au début de 1984, sous la direction du Professeur K. Bernauer.

La Commission Fédérale des Bourses pour Etudiants Etrangers m'a accordé une bourse de 1980 à 1982. Le Département de l'Instruction Publique de l'Etat de Neuchâtel m'a confié un poste d'assistant de 1982 à maintenant. Je tiens à les en remercier.

J'exprime tout d'abord ma profonde reconnaissance à mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur K. Bernauer, non pas seulement pour ses conseils aussi précieux que judicieux, et pour son constant soutien, mais également pour son accueil, la gentillesse et la confiance dont il a toujours fait preuve à mon égard, tout au long de ce travail, et de mon séjour en Suisse.

Je remercie également Messieurs les Professeurs P. Baccini (Université de Neuchâtel) et R. Scheffold (Université de Berne) d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je dis un très grand merci à tous mes collègues de travail pour leur amitié et leur gentillesse, à Daniel Perret et Gérard Vuille pour la transcription et l'élaboration des programmes de calcul et de dessin par ordinateur, à Daniela Piemontesi pour la correction du manuscrit, à Gilbert Jeseneret, Philippe Pousaz, Robert Deschensaux, et Chantal Sørensen pour des discussions enrichissantes, à Saturnin Claude pour des mesures RMN, à mon laborant Rolf Paustmann pour son excellent travail et sa grande disponibilité, aux étudiants pour leur bonne humeur et l'enrichissement humain que je leur dois, à ma famille pour son soutien moral, ainsi qu'à tous ceux qui d'une façon ou d'une autre ont contribué à l'élaboration de ce travail.

## TABLE DES MATIERES

	ABREVIATIONS	4
CHAPITRE 1	INTRODUCTION	5
1.1	Aperçu historique	6
1.2	Réaction énantiosélective: choix du système	10
1.2.1	Choix des ligands	12
1.2.2	Stéréochimie du réactif	15
1.2.3	Types des réactions sélectives	16
CHAPITRE 2	ETUDES THERMODYNAMIQUES DU SYSTEME	19
2.1	Généralité de la base de Schiff	19
2.2	Détermination des constantes de formation du complexe Cu/L	22
2.2.1	Détermination des constantes de protonation du ligand	22
2.2.2	Détermination de la constante de stabilité du complexe Cu/L	24
2.3	Détermination de la stabilité des complexes mixtes Cu/L/AA	26
2.4	Etudes thermodynamiques du système Cu/L/Gly/Pyr	30
2.4.1	Etude spectrophotométrique de l'équilibre du système Cu/L/Gly/Pyr	31
2.4.2	Equilibre du système Cu/L/(S)-Ala/Glyoxy	34
2.4.3	Equilibre du système Cu/L/(S)-Ala/Pyr	37
2.4.4	Equilibre du système Cu/L/Gly/Glyoxy	39
2.5	Etude de la transamination Gly-Ala en présence de Cu(II) et d'un ligand auxiliaire	41
2.6	Discussion	44

CHAPITRE 3	SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LA THREONINE	49
3.1	Introduction	49
3.2	Résultats	50
3.2.1	Mesures spectrophotométriques	50
3.2.2	Synthèse asymétrique de la thréonine	54
3.3	Discussion	57
3.3.1	Rendement global et vitesse de la réaction	57
3.3.2	Enantiosélectivité de la réaction	58
3.3.3	Sélectivité entre formes thréo- et allo-	63
CHAPITRE 4	SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LA SERINE	68
4.1	Introduction	68
4.2	Résultats	69
4.3	Discussion	71
4.3.1	Comparaison de la réactivité de l'aldéhyde formique et de l'aldéhyde acétique	71
4.3.2	Formation de l'hydroxyméthylsérine	72
4.3.3	Mécanismes	74
CHAPITRE 5	PARTIE EXPERIMENTALE	78
5.1	Détermination des constantes d'équilibre	78
5.1.1	Constantes de déprotonation des ligands	78
5.1.2	Formation des complexes Cu/L	78
5.1.3	Formation des complexes mixtes	78
5.2	Mesures	79
5.3	Synthèses	80
5.3.1	Synthèse de l'aquo-pyruvylidèneglycinato cuivre(II)	80
5.3.2	(R)- et (S)-phényléthylamine	80
5.3.3	Bis-2-(aza-3-butyl)-2,6-pyridine(8ABP)	81
5.3.4	Bis(aza-2-phényl-3-butyl)-2,6-pyridine(8APBP)	81
5.3.5	Formation des thréonines	81
5.3.6	Formation de la sérine	81
5.3.7	Hydroxyméthylsérine	82

5.4	Analyse quantitative des énantiomères d'acides aminés par chromatographie en phase gazeuse	83
5.4.1	Préparation des dérivés	83
5.4.2	Chromatographie en phase gazeuse	84
CHAPITRE 6	RESUME	86
PARTIE 7	REFERENCES	88

## ABREVIATIONS

BAPBP ou L <sub>1</sub>	bis(aza-2-phényl-3-butyl)-2,6-pyridine
BABP ou L <sub>2</sub>	bis-2-(aza-3-butyl)-2,6-pyridine
AA	$\alpha$ -amino-carboxylato (déprotoné)
Gly	glycínato
Ala	alaninato
Thr	thréoninato ou thréonine synthétisée
Ser	sérinato ou sérine synthétisée
Cu	Cu(II) ion métallique
H	proton
Pyr	pyruvate
Glyoxy	glyoxylate
HMS	hydroxyméthylsérine
TPA	acide trifluoroacétique
GC	chromatographie en phase gazeuse
CD	dichroïsme circulaire
UV	ultra-violet
e.e.	excès énantiomérique
eq.	équivalence
l	longueur d'une cuve optique
[x]	concentration de l'espèce x
M	ion métallique, ou centre de coordination
KA	céto-acide déprotoné
BS	base de Schiff

Les similitudes qui existent entre des systèmes chimiques artificiels et des systèmes biologiques ont depuis longtemps incité des chimistes à construire des modèles comme moyen d'étude, afin de mieux comprendre les lois et les mécanismes réactionnels observés dans les systèmes naturels.

Une des principales caractéristiques d'un système naturel est sa spécificité; spécificité de substrat, stéréospécificité, spécificité de cofacteur, etc.

Une réaction enzymatique, telle qu'elle est schématiquement représentée dans la figure 1.1,

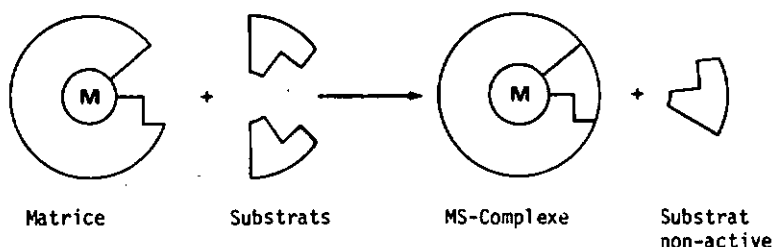


Figure 1.1 Représentation schématique de la formation d'un complexe mixte métal-ligand-substrat

et dans laquelle la spécificité atteint souvent 100 %, est souvent comparée à un système serrure-clef [1]. On a vite reconnu que dans un tel système, certaines parties de l'enzyme peuvent être enlevées, sans que ce dernier perde sa réactivité et sa spécificité. Cela indique que la fonction est localisée dans une partie du système seulement appelée communément le "site actif". Dans environ 30 % des cas, ce site actif contient un ion métallique [2]. C'est ainsi que l'idée est apparue, surtout dans le domaine de la chimie de coordination, d'utiliser des systèmes simples en tant que modèles des systèmes naturels; d'une part, pour mieux comprendre le fonctionnement des systèmes naturels et d'autre part, dans le but d'imiter les systèmes naturels afin d'obtenir des effets analogues.

Parmi les nombreuses connaissances ainsi acquises, et dont témoignent un grand nombre d'articles de revues [3-8], figure également la règle des trois points [9] qui exprime que la sélection d'une unité chirale s'opère comme le tri des gants. Ainsi un seul énantiomère est fixé par trois points disposés de manière définitive et établi ainsi le contact nécessaire à l'activité biologique.

Dans le présent travail, ce principe est appliqué à la synthèse de  $\beta$ -hydroxyaminoacides dans des complexes mixtes du cuivre(II).

### 1.1 Aperçu historique

La condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec un groupe méthylène actif en présence d'une base comme catalyseur est connue sous le nom de réaction Knoevenagel. Akabori et coll. ont effectué cette réaction pour la première fois en utilisant un complexe métallique de la glycine [10]. (voir schéma 1.1)

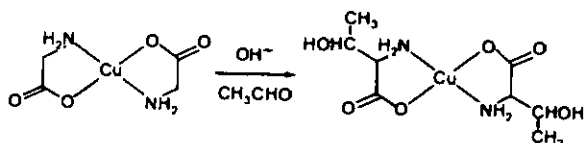


Schéma 1.1 [10]

Le rôle du métal consiste d'une part à activer le groupe méthylène et d'autre part à protéger le groupe amide. En faisant réagir l'aldéhyde acétique avec le complexe bis(glycinate)cuivre(II) dans un milieu légèrement alcalin, ces auteurs ont obtenu un mélange de thréonine et d'allo-thréonine.

Le bon rendement de la réaction, la réalisation expérimentale aisée du système ainsi que l'intérêt général que présente cette réaction et le fait qu'elle inclut également la possibilité d'obtenir des produits optiquement actifs, ont suscité un grand nombre de travaux dans un laps de temps relativement court. Les travaux réalisés ont eu pour but, soit d'améliorer le rendement de la réaction, soit d'en étudier le mécanisme. Ainsi, le cuivre(II) en tant qu'atome central a été remplacé par le cobalt(III) [11], le nickel(II) [12], et l'aluminium(III) [13].

Il est possible d'augmenter l'activité de la glycine lorsque celle-ci réagit sous forme de base de Schiff. Cette dernière est la plus souvent obtenue par condensation avec un céto-acide [14,15], ou bien des o-hydroxyaldéhydes aromatiques, comme l'aldéhyde salicylique [16,17], et le pyridoxal [13].

Même si la formation des différents  $\beta$ -hydroxyaminoacides représente la plus grande partie des recherches entreprises dans ce domaine, des alkylations de la glycine ont été réalisées par réaction avec des halogénures d'alkyles [18] et avec l'acrylonitrile [19].

Les conditions de synthèse de la thréonine par réaction de la glycine avec l'acétaldéhyde ont été optimisées au point de permettre une application industrielle. De nombreux brevets en témoignent [17].

Un premier essai de conduire la réaction de Knoevenagel d'une manière énantiomérique a été réalisé par Murakami et Takahashi en 1959 [20]. En faisant le complexe optiquement actif [(-)-glycinato-bis(éthylènediamine)cobalt(III)] avec l'acétaldéhyde, ces auteurs ont obtenu le complexe correspondant de la thréonine avec un excès énantiomérique de 8 %. Bien que d'un rendement optique faible, cet essai montre la possibilité de l'introduction de chiralité dans la réaction par la chiralité due à la configuration absolue du complexe. En 1974 Cooke et coll. ont examiné à nouveau cette même réaction. En contrôlant soigneusement les conditions réactionnelles et en arrêtant la réaction après un taux de conversion de 11%, ils obtiennent un excès énantiomérique de 33 % pour la thréonine et de 31 % pour l'allo-thréonine [21].

Ishido et coll. ont montré l'avantage que présente l'utilisation de la glycine sous forme de complexe de base de Schiff en 1970 [14]. Ainsi plusieurs  $\beta$ -hydroxyaminoacides ont été synthétisés à partir du complexe N-pyruvylidèneglycinato-aquo-cuivre(II) [15,22]. L'effet de la formation d'une base de Schiff sur la réaction repose d'une part sur l'activation du groupe  $-CN_2-$  de la glycine par la présence de la liaison  $-H=CR-$  et d'autre part sur la protection du groupe amine permettant d'éviter des réactions secondaires. Outre l'acide pyruvique, différents aldéhydes aromatiques, comme l'aldéhyde salicylique ou le pyridoxal ont été utilisés. En comparaison avec le bis(glycinato)cuivre(II), l'utilisation des complexes de base de Schiff permet non seulement d'augmenter considérablement le rendement de la réaction, mais aussi d'effectuer cette dernière dans des conditions réactionnelles plus douces (pH, température, concentration du réactif, etc.).

Parmi les aldéhydes utilisés comme réactifs dans la condensation avec la glycine, on trouve également certains produits naturels optiquement actifs. Bien que les rendements chimiques aient été déterminés, les indications sur une éventuelle stéréosélectivité de la réaction font défaut [23]. Sargeson et Belokon ont respectivement étudié la réactivité du groupe  $-CH_2-$  de la glycine et du groupe  $-CHR-$  d'autres acides aminés dans des complexes métalliques [24-26]. Ainsi, en plus de la réaction de rétro-racémisation [26-28] et de la deutération de complexes optiquement actifs, l'intérêt de ces auteurs s'est porté sur la stéréosélectivité de la condensation de l'acétaldéhyde avec la glycine coordonnée sur un centre métallique. Les deux diastéréoisomères  $\Lambda$ -(1) et  $\Delta$ -(2) (N-salicylidène-glycinato-N-salicylidène-(S)-valinato)cobaltate (III)

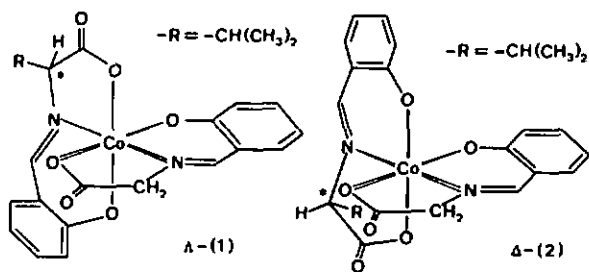


Figure 1.2 Configurations absolues des complexes diastéréoisomères (N-salicylidène-glycinato-N-salicylidène-(S)-valinato)cobaltate(III) [29]

ont été employés par Belokon et coll. dans la synthèse de thréonine et dans le meilleur cas, l'excès énantiomérique était de 82 % (S) pour la thréonine et de 63 % (S) pour l'allo-thréonine, si le diastéréoisomère avec la configuration  $\Delta$ - était employé [29].

Dans un autre exemple, la réaction est effectuée avec le complexe du cuivre(II) de la base de Schiff formée entre le dipeptide glycyglycine et l'aldéhyde optiquement actif 1-(N,N-diméthylaminométhyl)-2-formylcymaotrène (3). La réaction est intéressante par le fait que seule la glycine activée par la double liaison  $-N=C-$  réagit en formant sélectivement le complexe du dipeptide thréonylglycine (4).

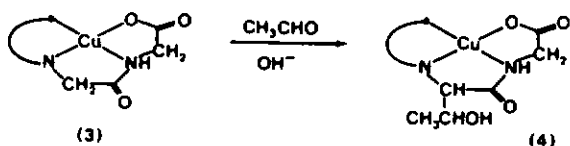


Schéma 1.2 [30]

Le dipeptide peut être isolé par hydrolyse du complexe. La thréonine ainsi obtenue montre un excès énantiomérique de 92-98 % [30].

Récemment les mêmes auteurs ont utilisé des bases de Schiff optiquement actives obtenues à partir de dérivés de la prolina possédant une fonction aldéhyde ou cétone et de la glycine ou d'autres acides aminés (5) [31].

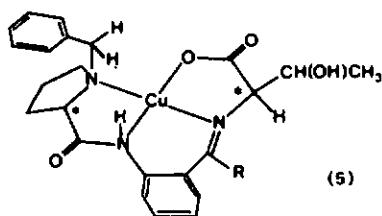


Figure 1.3 [31]

Avec ce système, Selokon et coll. ont étudié la synthèse asymétrique de la thréonine, la résolution partielle et la rétoracémisation d'acides aminés. Dans le cas de la synthèse de la thréonine, l'excès énantiomérique atteignait dans les meilleures conditions 100 %; pour la résolution partielle, ces valeurs se situent suivant les acides aminés entre 4 et 50 % et pour la rétoracémisation entre 12 et 36 % [31].

Il n'était cependant pas possible de construire, à l'aide de ces composés, un système catalytique. En effet, l'échange de l'acide aminé en tant que partie substrat était trop lent et cette étape essentielle à l'établissement d'un cycle catalytique ne pouvait pas être réalisée.

La majeure partie des études utilisant des complexes métalliques du cuivre(II) ou du cobalt(III) pour la synthèse de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acide concernent la thréonine. Lorsque l'on synthétise la sérine par la même méthode en faisant réagir le formaldéhyde avec des complexes de la glycine, l'hydroxyméthylsérine est en général obtenue comme produit secondaire. Suivant les conditions réactionnelles, ce dernier composé achiral, peut même être le produit prédominant. Ainsi Sargeson et coll. en faisant réagir le bis(éthylènediamine)glycinatocobalt(III) avec le formaldéhyde, n'ont pu isoler que les deux produits (6) et (7) [32]. (voir figure 1.4) Les structures des deux composés ont été

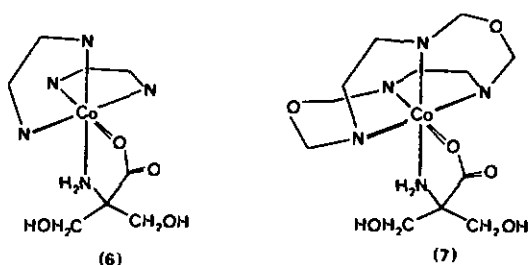


Figure 1.4 Structures par rayons-X de  $\alpha$ -hydroxyméthylsérine-bis(éthylènediamine)cobalt(III) et  $\alpha$ -HMS-1,4,8,11-tetraaza-6,13-dioxacyclotétradécane-cobalt(III) [32]

déterminées par diffraction aux rayons-X. L'absence du complexe de la sérine dans le produit peut être expliquée d'une manière analogue comme pour le complexe de cuivre(II) pour lequel Ugo et coll. ont montré que la formation de l'hydroxyméthylsérine est plus rapide à partir du complexe de la sérine par rapport à celui concernant la glycine [33].

### 1.2 Réaction énantiosélective: choix du système

Les réactions que le groupe  $-\text{CH}_2-$  de la glycine coordonnée peut subir, et cela surtout lorsqu'il est activé par la formation d'une base de Schiff, sont réunies dans le schéma 1.3.

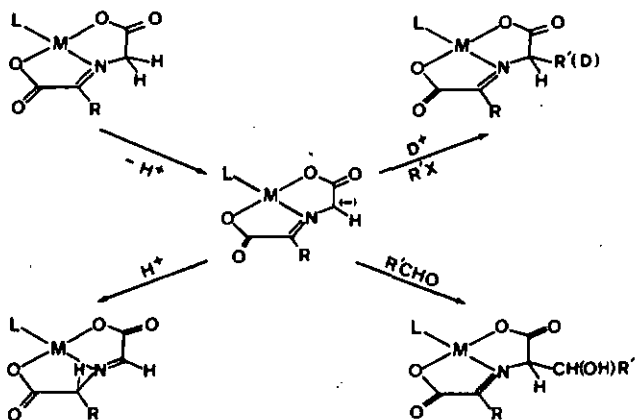


Schéma 1.3

Dans chacune des réactions représentées dans le schéma 1.3, un nouveau centre de chiralité est créé. Lorsque ces réactions se déroulent en présence d'un ligand  $L^*$  optiquement actif, ce centre peut se former d'une manière stéréosélective. Ce ligand peut être un enzyme — les réactions mentionnées présentent en effet un certain intérêt biologique — ou bien une molécule synthétique.

Une telle réaction stéréosélective peut être représentée selon le schéma 1.4 qui est valable pour un très grand nombre de réactions énantiosélectives :



Schéma 1.4

Dans ce schéma réactionnel, l'ion métallique M se coordonne avec un ligand auxiliaire L\* chiral et non-racémique; un complexe mixte ML'S est ensuite transformé en produit P\* par réaction avec le réactif R. Pour que le produit P\* soit optiquement actif, il faut que l'information chirale que porte le ligand soit transmise dans cette dernière étape sur le produit P\*.

La réaction peut être conduite d'une manière catalytique lorsque le produit P dans le complexe ML\*P\* peut être remplacé par le substrat S et que de cette manière le complexe ML\*S puisse se reformer.

Dans la mesure où l'induction asymétrique du ligand est efficace, la réaction ne permet pas seulement d'obtenir un produit optiquement actif, ce qui est particulièrement intéressant lorsque le système fonctionne de manière catalytique, mais également d'obtenir une meilleure connaissance des aspects mécanistiques et stéréochimiques du déroulement de la réaction.

Dans le présent travail, nous étudions la formation énantiosélective des  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacides sérine thréonine et allo-thréonine. Pour cette étude, nous avons choisi le complexe du cuivre(II) avec la base de Schiff formée par la glycine et l'acide pyruvique. Ce complexe est relativement stable et peut facilement être préparé et isolé [15]. Il s'est montré que d'une part la formation de la liaison cétimine avec l'acide pyruvique active le groupe  $-CH_2-$  d'une manière considérable et qu'il y a d'autre part peu de transamination cétimine=aldimine, ce qui permet d'éviter la formation d'alanine ainsi que d'autres produits secondaires [14].

### 1.2.1 Choix des ligands

Afin qu'un ligand auxiliaire puisse être efficace dans une réaction énantiosélective, il doit remplir un certain nombre de conditions, dont les plus importantes sont les suivantes:

1. La chiralité du ligand auxiliaire doit être choisie de sorte qu'elle détermine de manière quantitative la configuration absolue du complexe que le ligand forme avec l'ion métallique

2. Les groupes qui déterminent la chiralité du ligand auxiliaire doivent entrer en interaction avec le substrat de sorte à transmettre le plus efficacement possible la chiralité au produit, qui est en train de se former, sans pour autant réduire trop fortement, ni la stabilité de l'ensemble réactionnel, ni la réactivité du substrat. La situation peut être particulièrement favorable, lorsque l'interaction permettant de transférer la chiralité permet, au même temps, de stabiliser le complexe mixte par exemple, par la formation de ponts hydrogène, ou bien par des interactions électroniques de caractère liant entre les ligands.

3. Le complexe mixte formé par le substrat et le ligand auxiliaire ne doit exister que sous une seule forme géométrique. Ainsi, le ligand auxiliaire devrait occuper toutes les positions de coordination laissées libres par le substrat et ne permettre à ce dernier qu'un seul arrangement dans l'ensemble du complexe mixte.

Ainsi, dans le but de satisfaire le mieux possible ces conditions, nous avons choisi deux ligands auxiliaires tridentés, dérivés de la pyridine et présentant un axe de symétrie  $C_2$  :  $L_1$  bis(*ansa*-2-phenyl-3(S)-butyl)-2,6-pyridine, et  $L_2$  bis-2-(*ansa*-3-butyl)-2,6-pyridine.

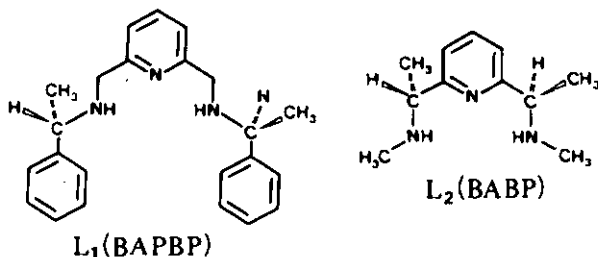


Figure 1.5 Deux ligands choisis:  $L_1$  et  $L_2$

Cette symétrie  $C_2$  est facilement mise en évidence par l'analyse suivante (voir figure 1.6)

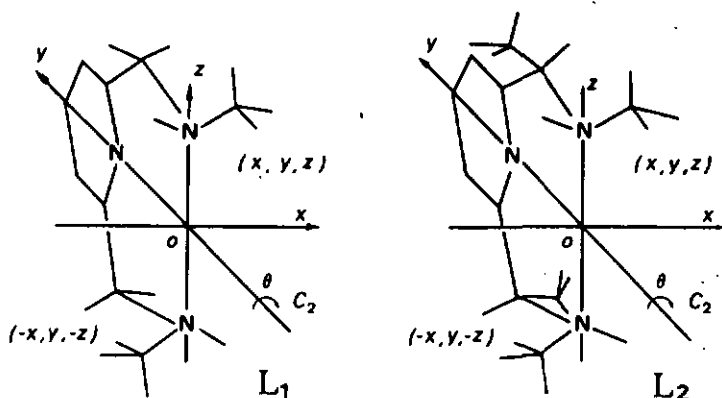


Figure 1.6 Représentation des ligands selon l'explication dans le texte

Dans cette présentation tridimensionnelle, les ligands  $L_1$  et  $L_2$  sont disposés dans le système des coordonnées cartésiennes dans leur conformation la plus favorable. Le centre de coordination est identique avec le point d'origine, l'axe  $C_2$  qui caractérise l'opération de symétrie se confond avec l'axe  $y$ . Pour une rotation autour de l'axe  $y$ , la transformation des coordonnées peut s'écrire sous forme de matrice:

$$\begin{bmatrix} \cos \theta & 0 & \sin \theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta & 0 & \cos \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \\ z_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ y_2 \\ z_2 \end{bmatrix}$$

Quand  $\theta = \pi$ , les coordonnées  $(x_2, y_2, z_2)$  deviennent  $(-x_1, y_1, -z_1)$  comme indiqué dans la figure 1.6 pour les deux ligands [34]. En admettant que le substrat s'approche des complexes le long de l'axe  $y$ , il devient évident que les deux manières a) et b), de coordination sur le métal, comme elles sont montrées dans la figure 1.7, sont identiques.

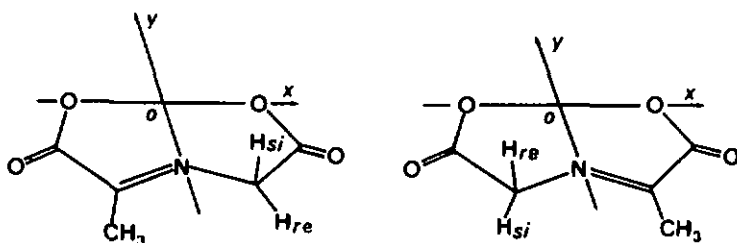


Figure 1.7 Deux manières possibles de coordination du substrat

En effet, les deux atomes d'hydrogène du groupe  $-CH_2-$  se trouvent dans les deux cas dans un même environnement stéréochimique, c'est à dire que les côtés diastéréotopes du diastéreo-zéro-plan (plan  $xy$ ) dans lesquels se trouvent les  $H_{re}$  et  $H_{si}$  ne sont pas changés par rapport au ligand après une rotation de  $180^\circ$  autour de l'axe  $y$ .

### 1.2.2 Stéréochimie du réactif

Un autre facteur important dans la détermination de la structure du produit est la manière d'approche du réactif lors de la formation de l'état de transition. Si la réaction avec le formaldéhyde conduit toujours au même produit, (R)- ou (S)-sérine, indépendamment de l'orientation d'attaque de l'aldéhyde, la molécule d'acétaldéhyde comme les autres aldéhydes portant un substituant alkyle ou aryle possède un énanti-zéro-plan (figure 1.8) et permet aussi deux orientations d'approche différentes conduisant respectivement aux diastéréoisomères thréonine et allo-thréonine.

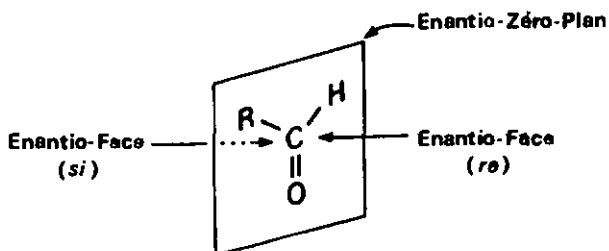


Figure 1.8 Stéréochimie de l'aldéhyde

### 1.2.3 Types de réactions stéréosélectives

Les synthèses asymétriques de la thréonine qui ont été effectuées jusqu'à présent en utilisant des complexes métalliques peuvent être divisées, suivant la manière par laquelle la chiralité est introduite dans le produit :

- réactions énantio-différenciées
- réactions diastéréo-différenciées

Dans une réaction énantio-différenciée, dans laquelle le produit obtenu est un énantiomère, l'induction d'une chiralité définie dans le nouveau centre est provoquée par le milieu réactionnel, (solvant, catalyseur, etc.) ou bien par un réactif dont la chiralité disparaît lorsqu'elle est transférée sur le substrat.

Dans une réaction diastéréo-différenciée, la différenciation dans la formation du nouveau centre de chiralité est due à un centre chiral qui se trouve déjà dans la molécule du substrat, le produit obtenu est donc un diastéréoisomère [35].

La séparation entre deux types de réaction n'apparaît pas toujours d'une manière évidente, en particulier lorsqu'il s'agit de réactions de complexes métalliques, ces derniers pouvant être labiles ou inertes, où l'élément inducteur peut se situer dans la configuration de l'ensemble de coordination, dans un ligand auxiliaire indépendant ou bien dans le ligand fonctionnant comme substrat. Nous considérons comme énantiosélective toute réaction dans laquelle un substrat prochiral coordonné ou contenant aucun atome de carbone asymétrique est transformé en un produit possédant une chiralité préférentielle, et cela indépendamment du fait que le complexe soit labile ou inerte. Dans une réaction diastéréosélective, la transformation est effectuée avec un ligand contenant un centre asymétrique de chiralité donné qui se lie directement avec le substrat. Le schéma 1.5 illustre ces deux possibilités.

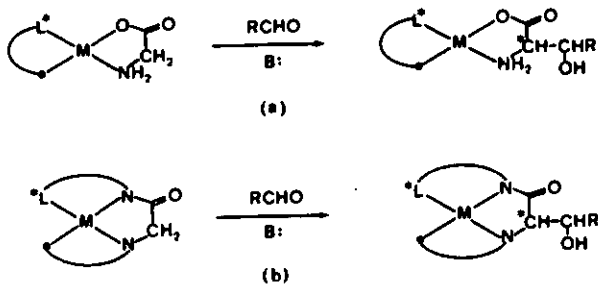


Schéma 1.5 (a) *Enantiosélective*  
(b) *Diastéréosélective*

La différence entre les deux cas réside donc dans la liaison qui existe entre le ligand  $L^*$  qui porte l'information stéréochimique et le substrat : dans le cas (a), cette liaison s'effectue à travers le métal seulement, qui est donc responsable de la création de l'environnement spécifique. Dans le cas (b) par contre, une liaison directe existe entre  $L^*$  et le substrat en plus de la liaison à travers l'ion métallique. Ainsi le centre d'induction de  $L^*$  et le substrat forment une unité chélatante et la combinaison d'effets vicinaux et d'effets configurationnels ou/et conformationnels peuvent provoquer une stéréosélectivité considérable. D'autre part, lorsque des métaux formant des complexes labiles sont utilisés, l'unité  $L^*M$  dans le cas (a) peut être considérée comme catalyseur, si le produit peut être remplacé par le substrat, tandis que le système (b) ne peut travailler que d'une manière stoechiométrique.

La classification des réactions (a) et (b) en énantio-différenciée se justifie donc par ce point de vue.

Il est facile de constater que l'induction de la chiralité dans le cas (b) est plus efficace que dans le cas (a), et différents exemples étayent cette constatation. Ainsi, Par exemple, Belokon et coll. ont obtenu le (S)-valinyl-thréonine avec une diastéréosélectivité élevée après hydrolyse du produit réactionnel de la réaction de l'acétaldéhyde avec le complexe du cuivre(II) et de la base de Schiff obtenue à partir de la (S)-valinyl-glycine et des aldéhydes ou des cétones optiquement actifs [30].

Par contre Beck et coll., qui ont utilisé des acides aminés optiquement actifs comme ligands auxiliaires, n'ont pas observé de stéréosélectivité dans la réaction de (S)-aminoacide-glycinato-cuivre(II) avec l'aldéhyde acétique [36].

Dans le présent travail, les résultats sont décrits, obtenus avec le système de N-pyruvylidèneglycinatocuivre(II) coordonné avec un ligand chiral tridenté, un système donc qui correspond au cas (a), et dont la labilité devrait permettre une réaction catalytique. (voir schéma 1.6)

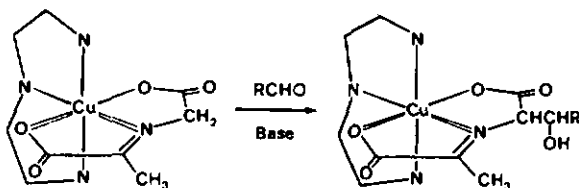


Schéma 1.6 Représentation schématique de la synthèse d'un  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacide par réaction d'un complexe mixte

Afin de pouvoir discuter la réactivité du système, il sera d'abord important de connaître les différentes réactions d'équilibre qui déterminent l'importance relative des nombreuses espèces qui peuvent apparaître dans le système réactionnel. L'étude de la réaction avec le formaldéhyde permettra alors de constater dans quelle mesure une attaque préférentielle sur l'un des deux atomes d'hydrogène diastéréotopiques  $H_{\alpha}$  et  $H_{\beta}$  peut être provoquée par les ligands. L'étude de la réaction avec l'acétaldéhyde permettra finalement de connaître l'influence du ligand sur l'orientation du réactif, par la formation de thréonine d'une part et d'allo-thréonine d'autre part.

L'ensemble des résultats devrait finalement permettre de juger dans quelle mesure le choix des ligands était judicieux et dans quelle mesure, également, les facteurs qui ont conditionné le choix des ligands sont importants pour l'obtention du résultat souhaité.

1.1 Généralités de la base de Schiff

Le rôle que joue la formation de base de Schiff dans des systèmes biologiques est connue depuis longtemps [7]. La première réaction de transamination dans un système non-enzymatique, la réaction entre la pyridoxamine et l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique, était réalisée par Snell en 1945 [37]. Ce premier essai était suivi par de nombreuses études concernant des réactions analogues, c'est à dire des transaminations entre un acide aminé et un  $\alpha$ -cétacide [3, 7, 3E] (voir schéma 2.1).

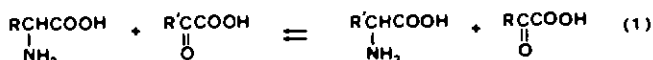


Schéma 2.1

Lorsqu'ils étudiaient la cinétique de la formation des bases de Schiff, Metzler et Snell ont montré pour la première fois en 1952 que les réactions (2) et (3) sont fortement influencées par la présence d'ions métalliques [39].

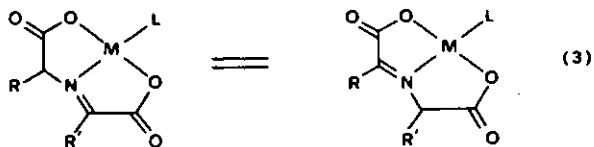
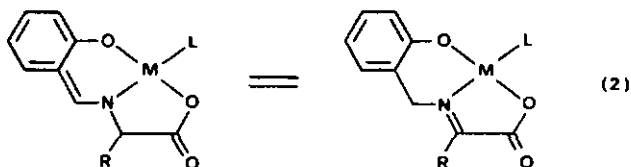


Schéma 2.2 Transamination en présence d'ions métalliques

Les ions métalliques qui se trouvent dans des systèmes naturels ont trouvé un intérêt particulier afin de permettre une comparaison entre des systèmes naturels et artificiels, et les nombreux résultats obtenus concernant la formation, la stabilité et la réactivité des bases de Schiff et de leur complexes métalliques avec le pyridoxal, l'aldéhyde salicylique ou encore les acides glyoxylique et pyruvique ont été extensivement résumés [3,6].

L'influence d'un ion métallique sur la stabilité et la réactivité d'un complexe métallique d'une base de Schiff peut être résumée dans les trois points suivants:

1) L'effet pronastique: la tendance de formation de la liaison imine est augmentée par la coordination avec un centre métallique. Cette augmentation de la stabilité est particulièrement grande lorsque la composante carbonyle possède encore un groupe coordinateur comme p.ex. le groupe hydroxyle dans le pyridoxal ou l'aldéhyde salicylique ou le groupe carboxylique dans les  $\alpha$ -céto acides [3].

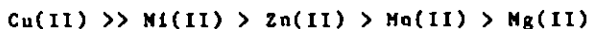
2) L'effet électronique: l'effet attracteur d'électrons de l'ion métallique se fait sentir dans la liaison imine et dans les liaisons voisines de l'atome d'azote. Ainsi, par exemple, la racémisation d'un acide aminé optiquement actif peut être accélérée [40].

3) Par la fusion des cycles de coordination, la possibilité de tautomérisation est particulièrement prononcée dans les complexes dans lesquels la base de Schiff est tridentée, due à une géométrie favorable à cette réaction [41].

Grace à ces influences de l'ion métallique, différentes réactions des complexes de base de Schiff d'acides aminés et de céto-acides peuvent être étudiées, entre autres la transamination, la racémisation, l'élimination en  $\beta$ , l'échange de protons en position  $\alpha$ , la désamination oxydative, la décarboxylation d'un acide aminé, la rétroaldolisation (dégradation d'un  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacide) ainsi que la synthèse de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacides, sujet du présent travail.

Afin de mieux comprendre l'influence du centre métallique, ainsi que celui des composants de la base de Schiff, il est important de connaître les stabilités thermodynamiques des bases de Schiff et de leur complexes métalliques. Ainsi, par exemple, Leussing et Martell ont montré parmi les nombreux travaux, dont les résultats sont résumés dans la littérature [3,7], que la série Irving-Williams est suivie par les complexes métal-

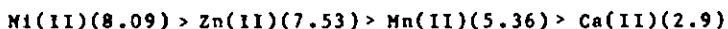
pyridoxylidènevaline:



Bien que le cuivre soit un élément d'une grande importance biologique - ainsi p. ex. l'enzyme catalysant la désamination oxydative, qui utilise le pyridoxal comme cofacteur, a besoin de cuivre pour pouvoir fonctionner [42] - la détermination précise de stabilité de ses complexes en solution aqueuse se révèle parfois difficile. Pour les complexes obtenus à l'aide de la glycine et de l'acide pyruvique selon (1)



Les valeurs suivantes, qui suivent également la série Irving-Williams, ont été obtenues pour  $\log K$  :



Parmi ces valeurs, celle du cuivre(II) manque. La forte interaction qui a lieu entre le pyridoxylidène-glycine et le cuivre se traduit par l'abaissement du pKa du groupe pyridinium de 8.54 dans le pyridoxal libre à 5.60 dans le complexe. On peut ainsi admettre que, dans ce cas, un transfert de la charge ait lieu entre le cycle aromatique de la base de Schiff et le métal.

Pour la base de Schiff la plus simple cependant, le glyoxylidène-glycine, une oxydo-réduction entre cuivre(II) et le ligand est observée [43]. Deux mécanismes sont proposés pour cette dernière:

1) Oxydo-réduction aérobie due à une désamination oxydative par  $\text{O}_2$  et catalysée par  $\text{Cu(II)}$ , ou

2) Oxydo-réduction anaérobie par transfert électronique intramoléculaire faisant intervenir le couple  $\text{Cu(II)/Cu(I)}$ -acide aminé [6].

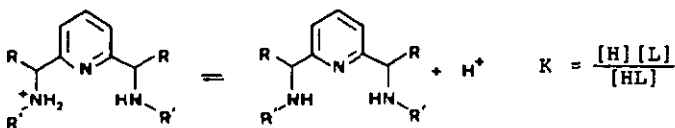
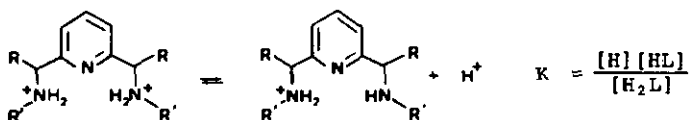
Il est cependant certain, que l'ion  $\text{Cu(II)}$ , par sa configuration électronique  $d^9$  qui détermine sa stéréochimie (effet Jahn-Teller), la grande stabilité de ses complexes et sa grande réactivité, présente un atome central favorable pour la construction d'un système réactionnel permettant de transmettre aussi bien des influences électroniques que stériques à la partie substrat dans le système.

L'adjonction d'un ligand auxiliaire dans un tel système crée cependant une certaine complication par l'augmentation du nombre d'équilibres. Vu cette complexité du système, il semblait important d'entreprendre d'abord une étude thermodynamique, afin de connaître la concentration de chacune des espèces présentes dans le système afin de pouvoir effectuer ainsi les réactions de synthèse dans des conditions optimales ainsi que d'éviter le mieux possible des réactions secondaires comme la tautomérisation et la racémisation, par exemple.

## 2.2 Détermination des constantes de formation des complexes Cu(II)/ligand auxiliaire

### 2.2.1 Détermination des constantes de protonation des ligands

Les deux ligands tridentés, BABP et BABPB peuvent fixer trois protons. Tandis que les atomes d'azote des groupes amines aliphatiques sont fortement basiques et fixeront un proton à des pH élevés, l'azote du noyau pyridinique ne sera protoné qu'en milieu fortement acide. Le pKa de ce groupe ne sera donc pas pris en considération par la suite. Etant donné que les deux atomes d'azote dans la chaîne latérale se trouvent relativement éloignés l'un de l'autre, il faudra s'attendre à des valeurs de pKa relativement proches :



BABP: R = R' = -CH<sub>3</sub>, BABPB: R = H, R' = -CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>

Schéma 2.4

La détermination des constantes d'acidité est effectuée sur la base de titrations acide-base du dichlorhydrate des ligands obtenus comme décrit dans la partie expérimentale. L'évaluation de la courbe de titration est faite d'une part par la méthode graphique proposée par Schwarzenbach [44] et d'autre part par calcul à l'ordinateur utilisant le programme SCOGS 60 [45], permettant ainsi de comparer les deux méthodes. Dans la méthode graphique :

$c$  = concentration totale du ligand (1)

$a$  = degré de neutralisation ( quantité de NaOH ajoutée en mol/l =  $a.c$  ) (2)

$$a.c = [HL] + 2[L] + [OH] - [H] \quad (3)$$

En substituant (1) et (2) dans (3) on obtient :

$$K_2 \left[ \frac{(2-a)c}{[H]} - 1 \right] - \frac{[H](ac+[H])}{K_1} = (a-1)c + [H] \quad (4)$$

(4) représente l'équation des droites dont les interactions avec les axes sont données par

$$A = \frac{[H] + (a-1)c}{\left[ \frac{(2-a)c}{[H]} - 1 \right]} \quad (5) \text{ et}$$

$$B = \frac{[H] + (a-1)c}{[H](ac+[H])} \quad (6)$$

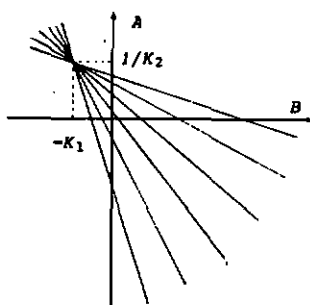


Figure 2.1

Toutes les droites ainsi obtenues à partir des points expérimentaux de  $a$  et de  $[H]$  se coupent en un seul point dont les coordonnées de  $B$  et de  $A$  sont respectivement  $-K_1$  et  $1/K_2$  (voir figure 2.1).

Les valeurs ainsi obtenues sont représentées dans le tableau 2.1 de même que les valeurs calculées par ordinateur.

Tableau 2.1 Constantes d'acidité  $K_1$  et  $K_2$  de BABP et BAPBP

	$pK_{\sigma_1}$	$pK_{\sigma_2}$
BABP (éval. graphique)	9,02	9,78
BABP (calculée)	$9,00 \pm 0,002$	$9,80 \pm 0,002$
BAPBP (calculée)	$7,49 \pm 0,004$	$8,57 \pm 0,005$

### 2.2.2 Détermination de la constante de stabilité du complexe Cu/L

La courbe de la titration potentiométrique d'un mélange  $Cu(II)/L = 1:1$  montre deux points d'équivalence, un en milieu neutre et l'autre en milieu alcalin. Lorsque l'on titre un mélange  $Cu(II)/L = 1:2$  une courbe de la même forme est obtenue. Ce résultat permet les deux conclusions suivantes:

1) En milieu alcalin un hydroxycomplexe est formé selon le schéma 2.4. Cette réaction d'hydrolyse est confirmée par des mesures spectrophotométriques qui permettent d'obtenir une valeur pour la constante d'hydrolyse qui est identique à celle obtenue par les mesures potentiométriques.

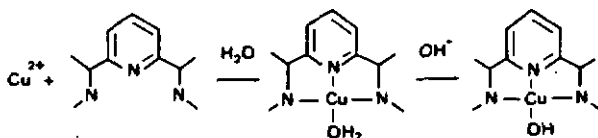


Schéma 2.5

2) Le bis-complexe  $[CuL_2]$  ne se forme pas en quantité mesurable dans ces conditions réactionnelles, ce qui confirme la difficulté du Cu(II) d'établir une sphère de coordination  $CuN_6$ .

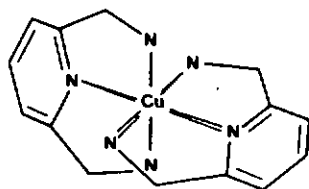


Figure 2.2

Dans le calcul des constantes, les bilans suivants ont été utilisés:

$$C_m = [M] + [ML(H_2O)] + [ML(OM)]$$

$$C_l = [L] + [HL] + [H_2L] + [ML(H_2O)] + [ML(OM)]$$

Les valeurs des constantes obtenues pour les deux ligands sont indiquées dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2 Constantes de formation et constantes d'hydrolyse des complexes  $[CuL(H_2O)]$

L	$\log K_{ML}^M$	$\log K_{MLH-1}^{ML}$
BABP	$14,13 \pm 0,004$	$8,50 \pm 0,004$
BAPBP	$10,50 \pm 0,009$	$11,23 \pm 0,02$

Dans le diagramme de répartition pour  $[CuBASP]$  (figure 2.3) on voit que le Cu(II) peut ainsi être complexé jusqu'à 99.9 %, soit sous forme d'aquo- ou d'hydroxy-complexe.

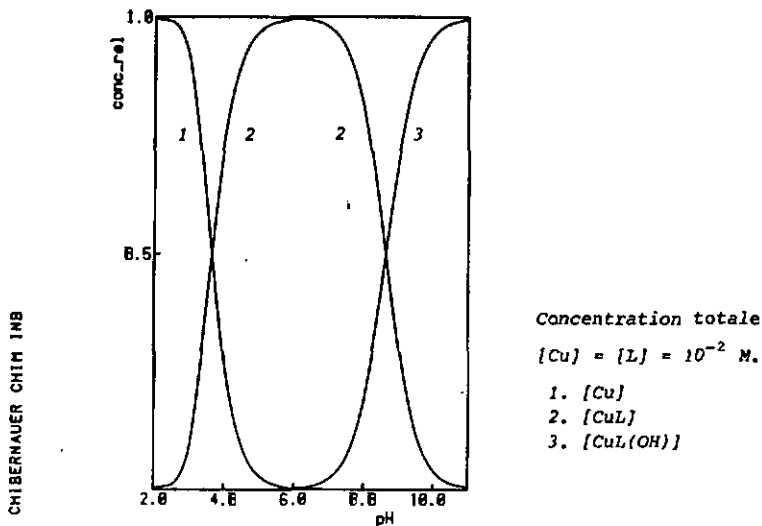


Figure 2.3 Distribution des espèces en fonction du pH  
 Système CuBAPB

### 2.3 Détermination de la stabilité des complexes mixtes Cu/L/AA

Les constantes de stabilité des complexes ternaires  $[CuL(AA)]$  ont été estimées d'abord à l'aide de mesures spectrophotométriques, puis déterminées avec précision sur la base de titrations potentiométriques. Dans la réaction (schéma réactionnel) M représente toujours l'ion  $Cu(II)$ , L les ligands BAPB et BAPBP et AA un acide aminé.

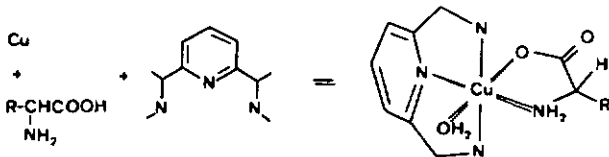


Schéma 2.6

De ces derniers c'est la glycine et l'alanine qui ont été choisis, vu l'intérêt que ces deux composés présentent dans le cadre de ce travail. Les différents équilibres dont nous avons tenu compte dans le calcul, ainsi que les valeurs obtenues sont réunis dans le tableau 2.3. Les valeurs du ligand BAP&P ont été déterminées par C.Sörensen [46].

Tableau 2.3 Constantes de formation des complexes mixtes Cu/ligand/acide aminé

Equilibres	M L AA H	$\log_{10} K_{L_1}$ AA=Gly	$\log_{10} K_{L_2}$ AA=Ala
1. $M + L \rightleftharpoons ML$	0 1 0 1	7,49	9,80
2. $2H + L \rightleftharpoons H_2L$	0 1 0 2	16,06	18,80
3. $M + AA \rightleftharpoons MAA$	0 0 1 1	9,57	9,69
4. $2H + AA \rightleftharpoons H_2AA$	0 0 1 2	11,93	11,99
5. $M + AA \rightleftharpoons MAA$	1 0 1 0	8,15	8,13
6. $M + 2AA \rightleftharpoons M(AA)_2$	1 0 2 0	15,03	14,92
7. $M + L \rightleftharpoons ML$	1 1 0 0	10,50	14,13
8. $M + L \rightleftharpoons ML(OH) + H$	1 1 0 -1	11,23	8,50
9. $M + L + AA \rightleftharpoons MLAA$	1 1 1 0	15,42	18,15
$M + L + AA \rightleftharpoons MLAA$	1 1 1 0	AA=Ala 15,20	AA=Gly 18,60

Toutes les titrations ont été effectuées sous une atmosphère d'azote, une force ionique fixée à  $\mu = 0.1$  par l'adjonction de  $KNO_3$  et une température de 25 °C.

Avec les constantes d'équilibre ainsi obtenues il est possible de calculer la répartition de toutes les espèces en fonction de pH, permettant ainsi de trouver le pH de la formation maximale de l'espèce mixte. A titre d'exemple la répartition des espèces du système contenant la glycine et BAP&P comme ligand est présentée dans la figure 2.4.

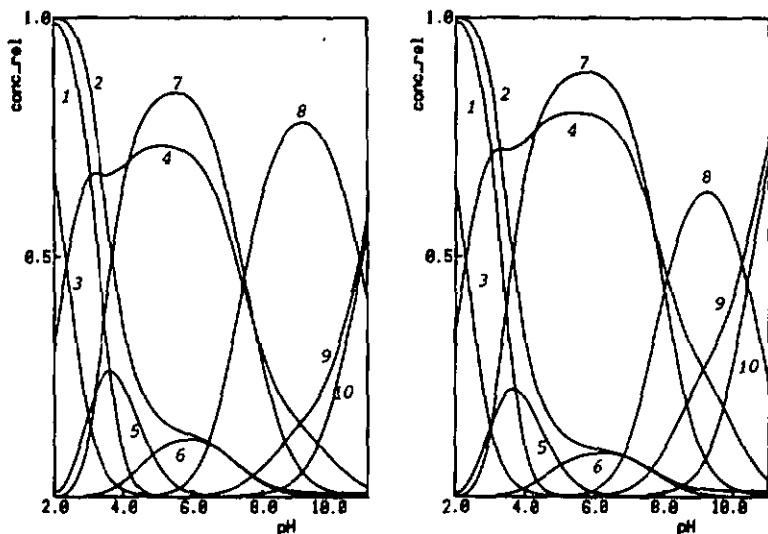


Figure 2.4 Distributions des espèces en fonction du pH,  
Systèmes CuBAPP-Gly et CuBAPP-Ala.

Concentrations totales:  $[Cu] = [L] = [AA] = 10^{-2}$  M.

1.  $[Cu]$ , 2.  $[H_2L]$ , 3.  $[H_2AA]$ , 4.  $[HAA]$ , 5.  $[CuAA]$ , 6.  $[CuAA_2]$ ,
7.  $[CuL]$ , 8.  $[CuLAA]$ , 9.  $[CuL(OH)]$ , 10.  $[AA]$ .

On peut ainsi constater que pour ce système la formation de  $[CuBAPP(Gly)]$  atteint un maximum à  $pH = 9,25$  et représente quelques 78 % pour un mélange Cu/L/gly équimolaire et une concentration totale de chaque constituant égale à  $10^{-2}$  M.

Dans les mêmes conditions, mais avec l'alanine le taux du complexe mixte n'est plus que de 62 %. Cette différence dans la stabilité doit être la conséquence d'interaction stérique dans le complexe mixte (fig. 2.5)

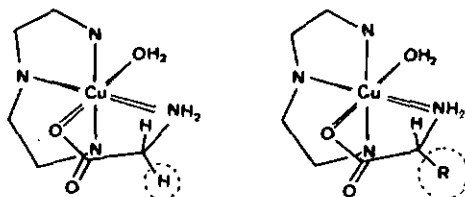


Figure 2.5

Si l'on compare les valeurs indiquées dans le tableau 2.4 et qui sont

Tableau 2.4 Comparaison des constantes de formation des complexes avec des ligands et des acides aminés

Acide Aminé	L = BABP		L = BAPBP	
	Gly	Ala	Gly	Ala
MAA + AA $\rightleftharpoons$ M(AA) <sub>2</sub>	6,88	6,79	6,88	6,79
ML + AA $\rightleftharpoons$ MLAA	4,47	4,02	4,92	4,70

calculées à partir de celles données dans le tableau 2.2, on peut constater les points suivants:

1) La fixation de l'acide aminé est plus faible dans le complexe ML que dans le complexe contenant une molécule du même acide aminé (formation du bis-complexe [M(AA)<sub>2</sub>]). Cette diminution peut être attribuée au fait que le ligand L occupe déjà trois positions de coordination et que l'acide aminé doit donc occuper la quatrième et la cinquième position.

2) La diminution de l'affinité pour l'acide aminé du complexe ML est plus forte pour L<sub>2</sub> = BABP que pour L<sub>1</sub> = BAPBP. Les valeurs du tableau 2.1 montrent que BAPBP est une base sensiblement plus faible, et donc un donneur électronique plus faible, ce qui se traduit en une stabilité plus faible, du complexe ML. Le ligand BAPBP diminue donc moins fortement la charge positive de l'atome central, ce qui lui laisse une plus grande affinité pour un acide aminé comme ligand secondaire.

3) Cependant que la stabilité du bis-complexe [Cu(AA)<sub>2</sub>] de l'alanine est très semblable à celle de la glycine, l'introduction du ligand tridenté provoque une nette différenciation des deux acides aminés. On peut donc admettre que cette différenciation est la conséquence d'interactions de nature stérique entre les deux ligands dans le complexe mixte. L'effet est plus prononcé dans le cas du ligand BABP que dans le cas du ligand BAPBP le premier ayant une structure plus rigide que le dernier.

A la vue de ces résultats, on peut s'attendre à ce que les complexes mixtes montrent une certaine diastéréosélectivité et qu'elle devrait être plus grande avec BASP comme ligand.

Il faut cependant être prudent avec ce genre d'interprétation. Il n'est par exemple pas connu si les complexes mixtes existent sous forme d'isomères géométriques en solution ou si dans tous ces cas une seule forme est prédominante.

#### 2.4 Etude thermodynamique du système Cu/L/Cly/Pyr

Bien que la base de Schiff de la glycine et de l'acide pyruvique ainsi que ses complexes métalliques aient fait l'objet de nombreux travaux [41,43,47,48], nos connaissances concernant la cinétique et la stabilité du système, en particulier dans le cas du Cu(II) sont encore insuffisantes.

Mix et coll. ont étudié le système Cu(II)/glycine/acide pyruvique dans le but de mieux comprendre la réaction de transamination non-enzymatique dans des conditions physiologiques [49]. Les résultats obtenus montrent, que l'ion métallique catalyse la mise en équilibre de la réaction qui est lente entre la glycine et l'acide pyruvique, mais rapide dans le sens inverse entre l'alanine et l'acide glyoxylique.

Nakahara et coll. ont également étudié ces systèmes à "cycles condensés" du Cu(II) avec les bases de Schiff dérivées d'acides aminés et de cétos-acides. Ces auteurs communiquent un certain nombre de données comme les points de fusion ou des propriétés électroniques, sans pour autant déterminer les constantes d'équilibre de formation [50].

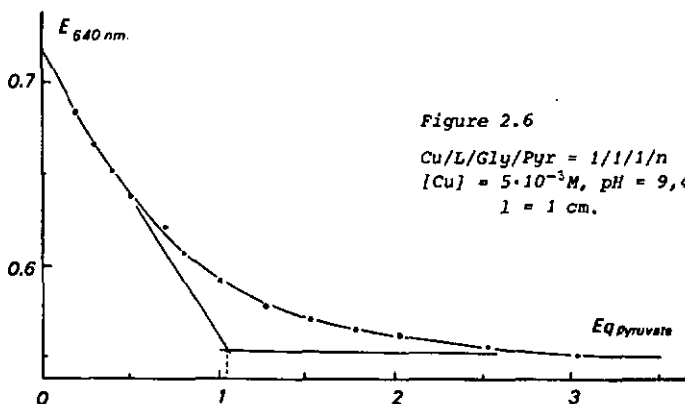
Dans le système qui est étudié dans le présent travail, la présence du ligand auxiliaire permet de maintenir le Cu(II) en solution sur toute l'étendue du domaine pH en solution aqueuse, donc également en milieu alcalin où la formation du complexe mixte avec la base de Schiff est la plus favorable, étant donné que la formation de la base de Schiff nécessite la déprotonation de l'acide aminé dont le domaine tampon se situe à environ pH = 9.

Comme le montre le diagramme de répartition pour le ligand BASP (fig. 2.3) le complexe avec l'ion Cu(II) se forme quasi quantitativement dans un domaine pH de 5.5 à 10. Nous pouvons donc considérer le complexe [CuL] comme une espèce unique, désigné par la suite comme:



d'absorption dans le domaine UV due à la formation de la liaison imine qui permettrait de suivre la formation de la base de Schiff, comme cela est le cas pour les composés aromatiques dérivés de l'aldéhyde salicylique ou du pyridoxal [51]. Dans le spectre visible cependant ( $\lambda_{\text{max}} = 640 \text{ nm}$ ) on peut observer une diminution régulière de l'intensité dans la mesure que la concentration de l'acide pyruvique dans la solution augmente. Pour une solution contenant un mélange Cu(II)/L/Gly/Pyr dans un rapport 1:1:1 à pH = 9,29 la variation de l'absorption à  $\lambda = 640 \text{ nm}$  indique la formation du complexe du Cu(II) avec la base de Schiff ayant une vitesse correspondant à une demi-vie d'environ 10 min pour une concentration de chaque espèce  $5,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ . Selon les indications données dans la littérature [51], ces variations de l'absorption peuvent être considérées comme étant dues à la formation de la base de Schiff sous forme de complexe mixte.

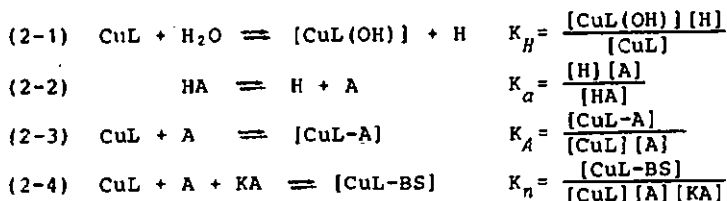
Lorsque l'on porte l'absorption limite — obtenue après un temps suffisant pour permettre la mise en équilibre du système, — en fonction du nombre d'équivalent d'acide pyruvique, on obtient des courbes dont un exemple est représenté dans la figure 2.6.



Etant donné que plusieurs réactions d'équilibre sont impliquées dans le système, il n'est pas possible d'évaluer directement la constante de formation du complexe mixte de la base de Schiff, mais seulement par un calcul en tenant compte de l'ensemble de ces réactions d'équilibre. Pour simplifier le calcul, des espèces dont la concentration est si faible dans les conditions choisies, qu'elle ne pourront pas modifier le résultat n'ont cependant pas été incluses dans le calcul. Ainsi il n'a pas été tenu compte des espèces suivantes:  $[\text{CuL-Pyr}]$ ,  $[\text{CuPyr-Gly}]$  et  $[\text{Cu}(\text{Gly})_2]$ . Au pH = 9,25 qui a été choisi et qui correspond à une

formation maximum du complexe mixte [CuLGly], Les espèces suivantes pouvant être présentes en quantités appréciables: [CuL], [CuL(OH)], [CuLGly], et [CuL(Pyr-Gly)]; c'est ces espèces qui seront prises en considération pour le calcul.

Chacune de ces particules peut contribuer à la mesure utilisée, absorption dans le cas présent ou bien la rotation optique (cf. 2.4.2). La contribution individuelle de chaque particule peut être exprimée par sa concentration, et un coefficient X, soit  $\epsilon$  (coefficient d'absorption molaire), soit  $[\alpha]$  (coefficient de la rotation molaire:  $[\alpha] = \epsilon / [n]$ ). Les particules qui ne contribuent pas à la mesure sont associées d'un coefficient égal à zéro. Les équilibres concernés (2-1 à 2-4) permettent de formuler les constantes suivantes:



ainsi que d'établir les bilans du système:

$$\begin{aligned}
 (2-5) \quad C_{\text{CuL}} &= [\text{CuL}] + [\text{CuL(OH)}] + [\text{CuLA}] + [\text{CuLBS}] \\
 (2-6) \quad C_A &= [\text{A}] + [\text{HA}] + [\text{CuLA}] + [\text{CuLBS}] \\
 (2-7) \quad C_{\text{KA}} &= [\text{KA}] + [\text{CuLBS}] \\
 (2-8) \quad X &= x_A[\text{A}] + x_{\text{HA}}[\text{HA}] + x_{\text{CuL}}[\text{CuL}] + x_{\text{CuLOH}}[\text{CuLOH}] \\
 &\quad + x_{\text{CuLBS}}[\text{CuLBS}]
 \end{aligned}$$

La valeur de  $K_n$  est obtenue par un calcul itératif utilisant les valeurs connues de  $K_H$ ,  $K_a$  et  $K_A$  ainsi de  $x_A$ ,  $x_{\text{HA}}$ ,  $x_{\text{CuL}}$ ,  $x_{\text{CuLOH}}$  et  $x_{\text{CuLBS}}$  déterminées indépendamment. Les iterations sont poursuivies jusqu'à ce que la constante  $K_n$  trouvée permet de calculer une valeur pour X qui correspond à celle trouvée expérimentalement. Le tableau 2.5 donne un exemple des valeurs obtenues pour une série de mesures.

Tableau 2.5 Calcul de la constante de formation de la concentration de complexe cuivre(II) par variation de la concentration en pyruvate\*

No.	$C_{PA} \cdot 10^3$	Eq PA	$E_{\lambda=640}$	pH	$K_1 \cdot 10^{-7}$	$\lg K_1$
1	3,50	0,7	0,611	9,416	9,87	7,99
2	4,00	0,8	0,597	9,416	9,87	7,99
3	5,00	1,0	0,582	9,416	8,33	7,92
4	6,25	1,25	0,567	9,416	8,14	7,91
5	7,50	1,5	0,560	9,418	8,14	7,91
6	8,75	1,75	0,554	9,414	8,14	7,91
7	10,0	2,0	0,551	9,412	8,19	7,91
8	12,5	2,5	0,544	9,407	8,61	7,94
9	15,0	3,0	0,539	9,410	8,92	7,95
10	20,0	4,0	0,538	9,410	8,90	7,95
11	25,0	5,0	0,534	9,409	9,38	7,97

\* Les conditions des mesures se trouvent dans le chapitre 5.1.

Des séries analogues de mesures ont aussi été obtenues pour des concentrations de céto-acide fixes, mais en variant la concentration de la glycine. Ainsi une valeur moyenne de

$$K_1 = [\text{CuL}(\text{Pyr-Gly})] / [\text{CuL}][\text{Pyr}][\text{Gly}] = 8.71 \times 10^7$$

a finalement été obtenue.

#### 2.4.2 Equilibre du système Cu/L/(S)-Ala/Glyoxy

Il a déjà été mentionné qu'en présence d'un ion métallique, une forte tautomérisation existe entre l'alanine et l'acide glyoxylique et par leur travail du début des années soixantes, Mix et coll. ont montré que l'équilibre se situe fortement du côté du système glycine/acide pyruvique [49]. Nikarara et coll. étudient le complexe de Pt(II) avec l'alanine et l'acide glyoxylique et ils ont constaté que le comportement de la résonance magnétique nucléaire de ce complexe était identique à celui obtenu avec la glycine et l'acide pyruvique [52]. Les auteurs proposent que l'isomérisation ait lieu instantanément.

Dans le cadre de notre travail il est intéressant de constater que la forme aldimine du complexe est également moins stable que la forme cétimine en présence du ligand auxiliaire,

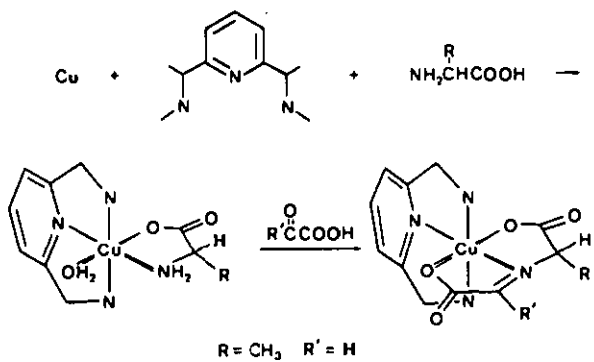
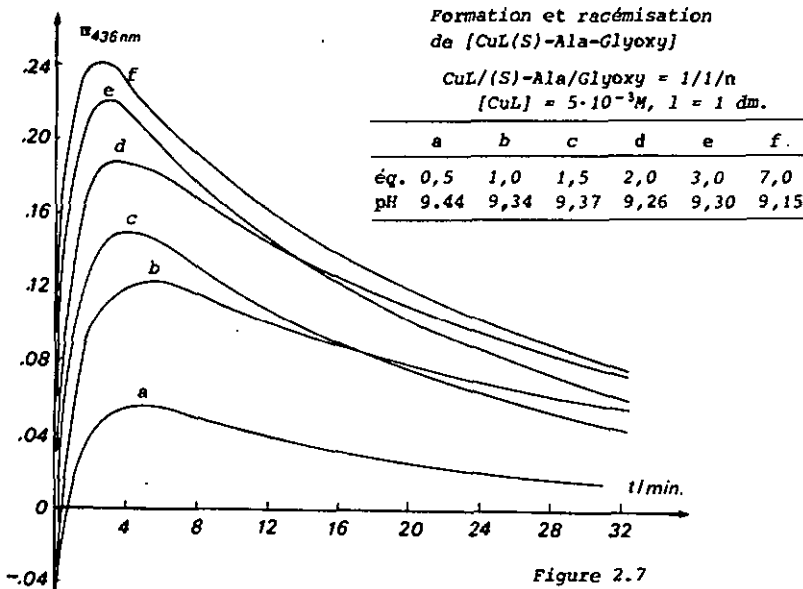


Schéma 2.8

contrairement au cas de la formation du complexe cuivre(II)ligand-pyruvylidène-glycine décrit sous 2.4.1, la formation du complexe cuivre(II)-ligand-glyoxylidène-alanine ne peut pas être déterminée par une mesure de la variation des spectres d'absorption, étant donné que cette variation du spectre des deux complexes est très semblable. Pour cette raison la caractérisation de la formation de la base de Schiff a été effectuée par la mesure de l'activité optique en utilisant (S)-alanine comme acide amine. Lors de l'isomérisation, le centre de chiralité dans l'acide aminé est perdu et la mesure de l'activité optique permet donc de distinguer clairement entre les deux complexes, à condition toutefois que la réaction d'isomérisation soit plus rapide que la racémisation du complexe Cu(II)-ligand-glyoxylidène-(S)-alanine, réaction qui conduit également à une perte de l'activité optique.



La figure 2.7 montre la variation de l'activité optique en fonction du temps et pour des concentrations d'acide glyoxylique variables. On peut constater que la valeur de l'activité optique augmente rapidement, passe par un maximum, pour décroître ensuite. Au temps infini la solution réactionnelle est optiquement inactive indiquant que tout l'acide aminé a été soit racémisé, soit transformé en acide glyoxylique.

En admettant que les seules espèces optiquement actives dans le système sont l'alanine libre et le complexe de la base de Schiff de cette acide aminé et de l'acide glyoxylique, la rotation maximale observée pour une concentration d'acide glyoxylique donnée permet de calculer la constante de formation du complexe. A l'aide de ces valeurs la constante  $K_2$  peut être calculée:

$$K_2 = [\text{Cu(II)L(Glyoxy-Ala)}] / [\text{Cu(II)L}][\text{Ala}][\text{Glyoxy}] = 1.00 \times 10^7$$

En tenant compte de la précision relativement faible des mesures utilisées pour le calcul, la valeur de  $K_2$  obtenue doit être considérée comme une valeur approximative. Ceci est due d'une part au fait que la réaction d'isomérisation se déroule déjà avant que la formation du complexe soit complète et d'autre part, parce que des réactions secondaires, qui seront discutées plus tard, peuvent apparaître.

2.4.3 Calcul de la constante d'équilibre du système Cu/L/(S)-Ala/Pyr

La réaction entre (S)-alanine et l'acide pyruvique ne conduit qu'à un seul isomère (voir schéma 2.9) et selon

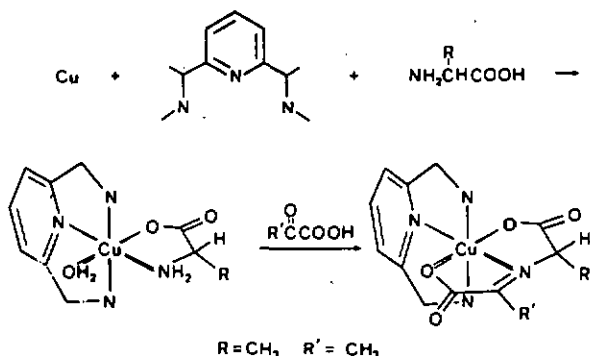


Schéma 2.9

la variation de la rotation optique en fonction du temps (fig 2.8), la réaction de racémisation est très lente, ce qui permet de déterminer facilement la constante de formation du complexe par des mesures

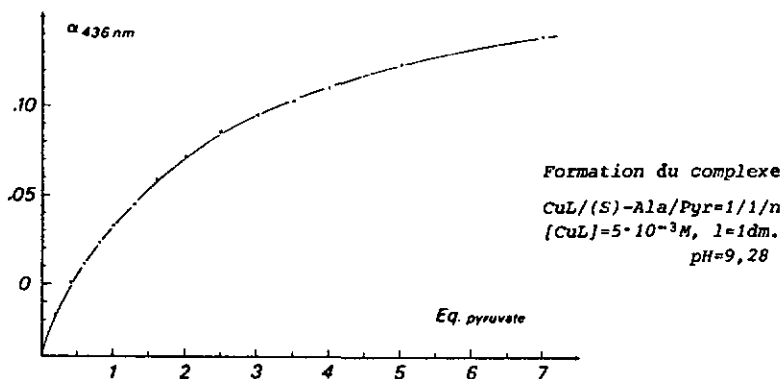


Figure 2.8

spectrophotométriques ou par des mesures polarimétriques :

$$K_3 = [\text{Cu(II)L(Ala-Pyr)}] / [\text{Cu(II)}][\text{Ala}][\text{Pyr}] = 3.55 \times 10^6$$

On remarquera que dans ce système la réaction d'isomérisation ne peut pas être observée par des méthodes courantes (schéma 2.10).

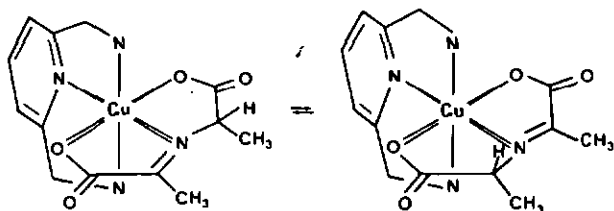


Schéma 2.10

La lenteur de la racémisation peut être la conséquence du fait que l'isomérisation de la double liaison n'ait pas lieu, ou bien que l'isomérisation ait lieu plus rapidement que la racémisation mais que l'acide formé retrouve pour la plus part du temps la même configuration après l'isomérisation. Ceci est en effet concevable avec l'observation que les deux groupes méthyles ne peuvent que difficilement changer leur positions respectives dans le complexe.

Il serait intéressant d'étudier ce problème, par exemple par une comparaison de la vitesse d'échange de  $^{13}\text{C}$  entre l'acide pyruvique et l'alanine avec celle de la racémisation. Une telle étude dépasse cependant le cadre du présent travail.

En comparaison avec les mesures effectuées par Gillard [40], il semble que la racémisation se déroule plus lentement en présence du ligand par rapport au système ne contenant pas le ligand. Cette observation est en accord avec le ralentissement de la racémisation de systèmes analogues [53] dans lesquels la présence du ligand empêche un arrangement coplanaire de la base de Schiff dans l'état de transition.

#### 2.4.4 Détermination de l'équilibre Cu/L/Gly/Glyoxy

De tous les systèmes celui formé par la glycine et l'acide glyoxylique est le plus réactif. Lorsque l'on laisse reposer une solution contenant du Cu(II), le ligand et les deux composantes de la base de Schiff pendant une période prolongée, un dépôt de cuivre métallique apparaît dû au pouvoir réducteur de l'acide glyoxylique.

En plus, plusieurs possibilités de réactions secondaires semblent exister. Ainsi le spectre d'absorption visible montre une diminution rapide de

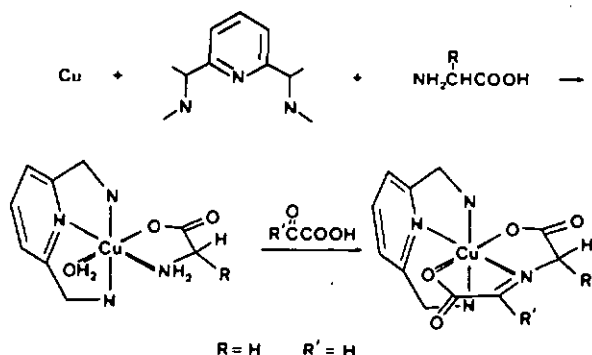


Schéma 2.11

l'intensité après l'addition de l'acide glyoxylique, que nous attribuons — de manière analogue comme pour la formation du complexe Cu(II)(pyruvylidéneglycine) — à la formation du complexe de la base de Schiff. Après 2 à 3 minutes, selon la concentration de l'acide glyoxylique, l'intensité atteint un minimum, pour ensuite augmenter (fig. 2.9).

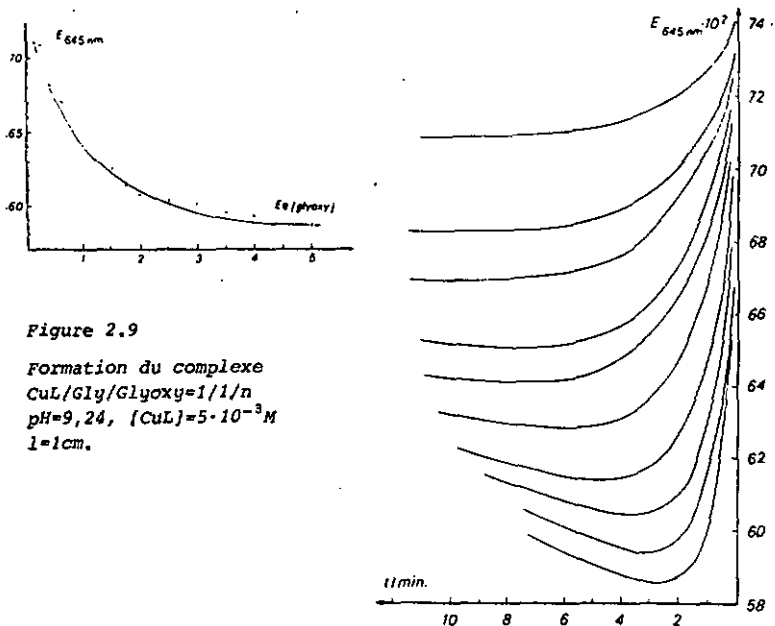


Figure 2.9

Formation du complexe  
 $\text{CuL}/\text{Gly}/\text{Glyoxy}=1/1/n$   
 $\text{pH}=9,24$ ,  $[\text{CuL}]=5 \cdot 10^{-3} \text{M}$   
 $l=1 \text{cm}$ .

L'augmentation est accompagnée de l'apparition d'une bande dans l'UV à 380 nm.

Pour le calcul de la constante de formation  $K_4$ , nous utilisons la valeur du minimum d'absorption dans le domaine visible. Comme dans le cas de  $K_2$ , la valeur de  $K_4$  doit être considérée comme une valeur approximative, vue la précision limitée de la détermination:

$$K_4 = \frac{[\text{CuL}(\text{Glyoxy-Gly})]}{[\text{CuL}][\text{Gly}][\text{Glyoxy}] = 4.17 \times 10^7$$

La valeur de  $K_4$  a également été déterminée par une série de mesures obtenues en variant la concentration de glycine. Les deux valeurs ainsi obtenues concordent dans des limites d'erreur acceptables.



transamination du complexe mixte peut être étudié par analyse chromatographique en phase gazeuse, malgré le fait

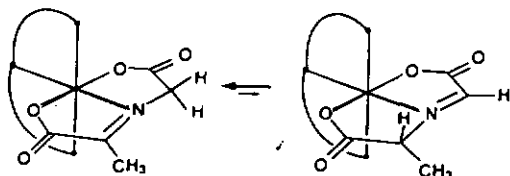


Schéma 2.13

que l'équilibre soit fortement situé à gauche.

Dans le cas du complexe de Ni(II) avec la glycine et l'acide pyruvique, Leusaing a trouvé une quantité appréciable d'alanine, dans l'analyse quantitative par électrophorèse sur papier du mélange réactionnel après une durée de réaction de 60 h à pH = 9. [54]. Par contre Nakahara et coll. indiquent l'absence d'alanine dans une solution de pyruvylidène—glycinatoaquoivre(II) en milieu neutre et à température ambiante[41].

En vue de l'application du système Cu(II)L(Pyr-Gly) pour des synthèses de  $\beta$ -hydroxyaminoacides (voir chapitres suivants) il était intéressant, de connaître l'équilibre de transamination d'une manière quantitative.

A une température de 25 °C, dans une solution avec le rapport Cu/L/Gly/Pyr = 1/1/1/1, tampon  $H_3BO_3/H_2BO_3^-$  à pH = 9,4 et 72 heures après la préparation de la solution, le système montre un rapport glycine : alanine de 95 : 5, ce qui permet d'estimer la constante  $K_i$  :

$$K_i = [CuL(Pyr-Gly)]/[CuL(Glyox-Ala)] = 19$$

en admettant que la formation des complexes des bases de Schiff soit pratiquement quantitative.

A l'aide de toutes ces constantes d'équilibre, il est possible de calculer une répartition approximative des espèces dans un système donné en fonction des conditions réactionnelles. Dans la figure 2.10, une telle répartition est donnée pour le système Cu/L/Gly/Pyr dans des proportions équivalentes en fonction du pH.

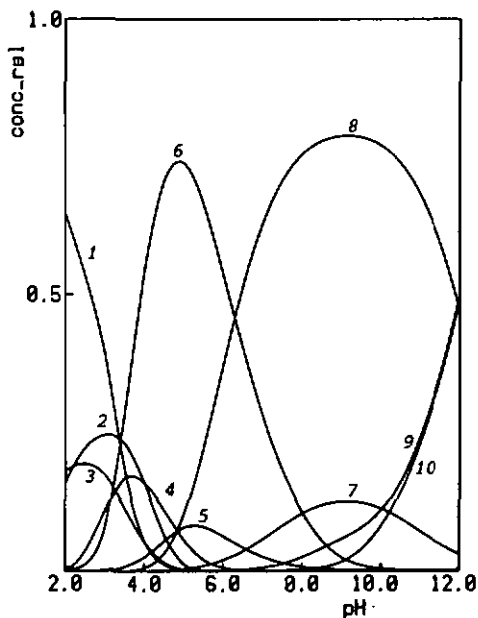


Figure 2.10 Distribution des espèces en fonction du pH, Système CuBAPP-Gly-Pyr.

Concentration totale:  
Cu=L=Gly=Pyr=0,01M

1. [Cu], 2. [CuPyr<sub>2</sub>],
3. [CuPyr], 4. [CuGly],
5. [CuGly<sub>2</sub>], 6. [CuL],
7. [CuLGly], 8. [CuLGly-Pyr],
9. [CuLOH], 10. [Gly].

On peut ainsi constater que la concentration du complexe mixte [CuL(Pyr-Gly)] traverse un maximum aux environs de pH = 9 et qu'elle atteint — pour les conditions choisies — environ 60 %. Dans l'optique du but du présent travail, la synthèse de  $\beta$ -hydroxyaminoacides par condensation d'aldéhydes sur des complexes de bases de Schiff de la glycine, les conditions sont donc favorables, dans la mesure que des réactions secondaires par la formation d'autres complexes de base de Schiff semblent peu importantes.

## 2.6 Discussion

La stabilité des complexes mixtes des bases de Schiff semble très élevée si l'on la compare à la stabilité d'autres ligands tridentés. A titre d'exemple le tableau 2.7 indique les valeurs correspondantes des complexes formés par l'acide iminodiacétique et la diéthylènetriamine:

Tableau 2.7 Constantes de formation des complexes de cuivre avec des ligand tridentés

[CuL <sub>n</sub> ]	HOOCCH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> COOH	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
log K <sub>1</sub>	10,6	16,0
log K <sub>2</sub>	5,65	5,3

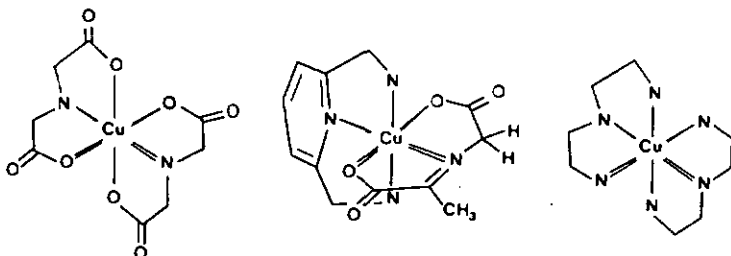


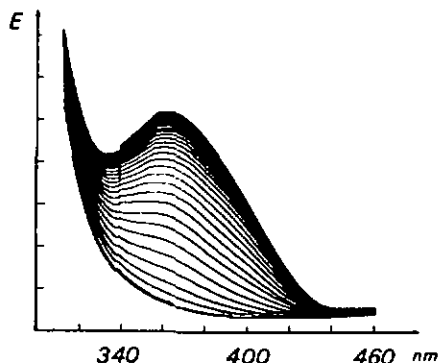
Figure 2.11

Bien que l'arrangement géométrique des ligands ne soit pas le même dans ces trois complexes, on peut constater que la valeur de  $\log K \{MLL'/ML.L'\} = 7,94$  pour la fixation de la base de Schiff dans le complexe mixte Cu(II)-L-pyruvylidèneglycine est plus que deux ordres de grandeurs plus élevée que celle pour la fixation de la deuxième molécule de ligand dans les bis-complexes de l'acide iminodiacétique ou de la diéthylènetriamine.

Nous attribuons cette plus grande stabilité à la configuration électronique particulière du Cu(II) qui détermine la géométrie d'un octaèdre déformé. Lorsqu'il est hexacoordonné, le cuivre(II) préfère donc nettement un chromophore  $CuN_4O_2$  par rapport à  $CuN_2O_4$  ou  $CuN_6$ .

Lorsque l'on compare les constantes de formation des complexes mixtes des quatre bases de Schiff, on constate que le plus stable est celui qui porte un substituent sur le carbone de la double liaison  $-N=C-$ , et le moins stable celui qui porte un substituent sur les deux atomes de carbone qui se trouvent en position voisine à l'azote. La grande stabilité du premier peut être attribuée à l'apport électronique du substituant à la double liaison favorisant ainsi la formation de la base de Schiff, cependant que la faible stabilité du dernier est due aux interactions stériques entre les deux substituants. On peut donc constater, que la stabilité d'un complexe de base de Schiff aliphatique peut varier d'une manière considérable en fonction de facteurs électroniques ainsi que stéréochimiques.

Une autre observation doit encore être discutée. Il a été mentionné que la formation du complexe de la base de Schiff entre l'acide glyoxylique et la glycine se manifeste par une diminution rapide de l'absorption dans le visible, mais cette variation ne conduit pas à une valeur stable, mais augmente à nouveau après avoir passée par un minimum. (cf. fig. 2.9) Cette augmentation est accompagnée de l'apparition d'une bande intense dans l'UV à



*L'absorption UV du système  
CuL/Gly/Glyoxy (=1/1/1)  
[CuL] =  $5 \cdot 10^{-3} M$ , T = 25°C,  
pH = 9,25, l = 1cm.*

*Figure 2.12*

$\lambda = 380 \text{ nm}$  (fig. 2.12). L'apparition d'une bande identique est également observée lors de la réaction entre l'alanine et l'acide glyoxylique. Dans le cas du complexe  $[CuL(Glyox-Gly)]$  l'absorption atteint son maximum après un temps qui dépend de la concentration de l'acide glyoxylique, mais qui est beaucoup plus longue que celui de la formation de la base de Schiff. Cette absorption maximale reste ensuite stable jusqu'à ce que la réduction de Cu(II) en

cuivre métallique commence.

Dans le cas de la réaction entre l'alanine et l'acide glyoxylique l'intensité maximale de la bande d'absorption est beaucoup plus faible (— 15%) et après avoir atteint le maximum, l'intensité diminue de nouveau jusqu'à la disparition complète de la bande. (fig. 2.13) Une analyse par chromatographie en phase gazeuse

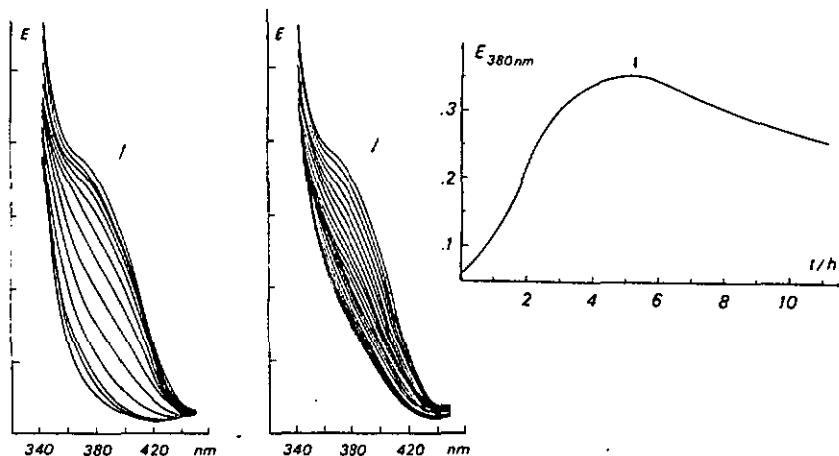


Figure 2.13 L'absorption UV du système Cu/L/Ala/Glyoxy  
(=1/1/1/1). pH=9,25, T=25°C, l=1cm.

du système après le temps nécessaire pour atteindre le maximum de l'intensité UV (point +) montre un taux de transamination (glycine : alanine) de 85 %, ce qui correspond au fait que l'intensité maximale ne représente que —15% de celle du cas CuL/Gly/Glyoxy. Pour le système CuL/Gly/Pyr, la bande UV n'apparaît pas.

Toutes ces observations semblent indiquer que l'acide glyoxylique peut réagir dans certaines conditions avec un complexe de base de Schiff. Le schéma réactionnel suivant serait compatible avec l'ensemble des observations décrites plus haut:





## 3.1 Introduction

Par rapport aux autres acides aminés, la thréonine a été découverte relativement tard. C'était en 1933, lorsque Rose et coll. ainsi que Haeda essayaient indépendamment d'isoler un facteur de croissance pour les rats à partir d'hydrolysats de la fibrine ou de la caséine que Haeda obtenait une substance cristalline, dont l'analyse élémentaire indiquait qu'il s'agissait soit de l'acide hydroxyaminovalérique ou de l'acide hydroxyaminobutyrique.

En 1935, par une analyse plus approfondie, Rose pouvait montrer qu'il s'agissait effectivement de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxybutyrique et c'est lui qui a ensuite désigné cet acide aminé comme D-(+)thréonine par analogie de sa structure par rapport à celle de la tréose [17].

Actuellement, la thréonine occupe une place importante dans le domaine pharmaceutique ainsi qu'en tant qu'inhibiteur enzymatique.

Les synthèses habituelles fournissent un mélange de quatre isomères, montrant une certaine préférence diastéréomérique entre les formes thréo et allo, suivant la méthode utilisée. Les quatre isomères sont représentés dans la figure 3.1. On constate, que la formation des quatre isomères est la conséquence de la présence des deux atomes de carbone asymétriques.

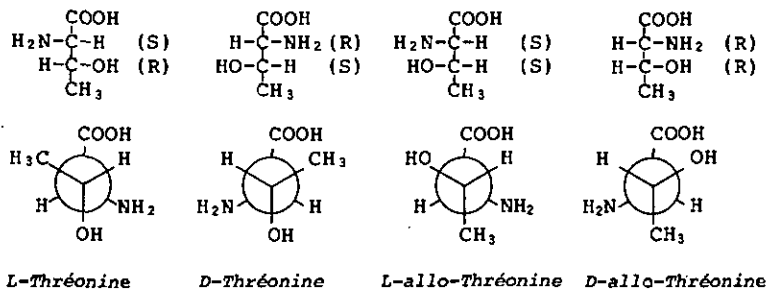


Figure 3.1 Isomères de l'acide  $\beta$ -hydroxyaminobutyrique

Dans le complexe mixte qui est utilisé dans le présent travail pour la synthèse, la configuration du  $\alpha$ -carbone du produit dépend de l'environnement stéréochimique déterminé par la sphère de coordination du complexe. La configuration du  $\beta$ -carbone cependant est déterminée par l'orientation de l'attaque du réactif — l'aldéhyde acétique. (voir figure 1.8 et schémas 3.2, 3.5)

Pour des raisons de stabilité et de solubilité du complexe mixte, la réaction est effectuée dans un mélange eau/alcool, le rendement chimique et optique est mesuré en fonction de différents facteurs réactionnels.

### 3.2 Résultats

#### 3.2.1. Mesures spectrophotométriques

Dans le but de pouvoir suivre la cinétique de la réaction de condensation de l'aldéhyde acétique avec le complexe mixte Cu(II)-pyruvylidène-glycine-ligand, une série de mesures spectrophotométriques a été effectuée. Il a été ainsi possible, grâce à la différence qui existe entre les spectres du produit de départ et du produit final, notamment les spectres de dichroïsme circulaire, d'estimer le temps de la condensation dans différentes conditions réactionnelles.

Dans les figures 3.2 à 3.6 les spectres CD d'un certain nombre de systèmes sont représentés. Il ne s'agit pas des espèces pures, mais de spectres de mélanges d'équilibre dans lesquels une seule espèce est en général nettement prédominante. Ainsi, d'une manière quantitative, les caractéristiques des spectres relatives aux différentes espèces peuvent être discutées.

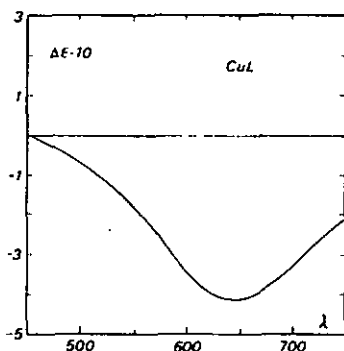


Figure 3.2 Spectre CD

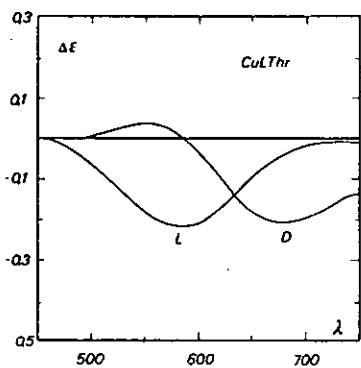


Figure 3.3

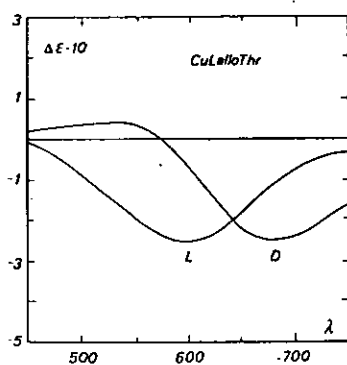


Figure 3.4

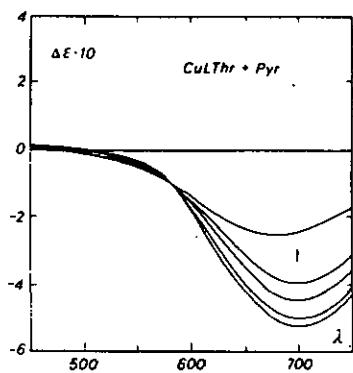


Figure 3.5

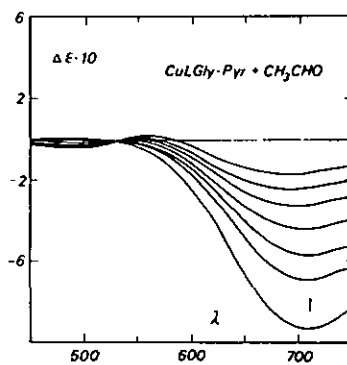


Figure 3.6

Dans le tableau 3.1 ces caractéristiques sont réunies.

Tableau 3.1 Les données des spectres CD des complexes Cu(II) avec L<sub>1</sub> et la base de Schiff

Fig.	Composés (Rapport)	pH	CD <sub>λ(nm)max.</sub> (Δε)
3.1	[CuL] (1:1,5)	10,70	647(-0,42)
3.2	[CuL(S)Thr] (1:1,5:1)	10,97	581(-0,22)
3.2	[CuL(R)Thr] (1:1,5:1)	10,70	555(+0,045),674(-0,21)
3.3	[CuL(S)allo-Thr] (1:1,5:1)	11,20	598(-0,26)
3.3	[CuL(R)allo-Thr] (1:1,5:1)	10,75	532(+0,045),675(-0,25)
3.4	[CuLGly-Pyr] (1:1,5:1:25)	10,60	710(-0,93)
3.4	[CuLGly-Pyr] + CH <sub>3</sub> CHO * (1:1,5:1:25:42)	10,60	682(-0,17)
3.5	[CuL(S,R)Thr-Pyr]**(1:1,5:1:25)	10,40	670(-0,26)
3.5	Idem, mesuré après 4 heures	11,10	705(-0,54)

\* Solution identique à la précédente mesurée 16h après l'addition.

\*\* La solution est mesurée immédiatement après l'addition de NaPyr.

Conditions des mesures: L<sub>1</sub>=(R,R)BAPBP, solvant H<sub>2</sub>O/EtOH(v/v=1/1), T=25±0,2°C, pH ajusté par NaOH 1N, concentration l'éq.=4·10<sup>-3</sup>M, l=1cm. (longueur de la cuve CD), sans indication, les spectres sont stables pendant 24 heures.

Pour ces spectres CD, le domaine le plus intéressant se situe dans le visible, dans ce domaine les spectres des différentes espèces montrent des différences considérables, tandis que dans le domaine UV les spectres CD ne subissent pas de modifications significatives lors de la transformation des bases de Schiff, indiquant que le chromophore n'est que peu influencé par la présence de l'ion métallique. Dans le domaine visible les différences des spectres CD sont suffisantes pour permettre de suivre facilement la cinétique des réactions.

Dans le cas des complexes mixtes entre le cuivre(II), le (R,R)(-)-BAPBP et la (R)- ou la (S)-thréonine, les spectres CD montrent pour les deux antipodes de l'acide aminé une large bande négative dont le maximum se situe aux environs de 680 nm pour la (R)-thréonine et à 590 nm pour la (S)-thréonine. (figure 3.2) Une telle situation peut être créée par la superposition des spectres énantiomères des chromophores Cu(II)-, (R)- et (S)-thréonine avec une large

bande de signe négatif due au chromophore Cu(II)-(R,R)(-)-BAPBP. Ceci à condition qu'il n'y ait pas d'interaction spécifique entre les deux sortes de chromophores et que leur contributions soient additives [55].

La ressemblance des spectres des complexes mixtes de la thréonine avec ceux de l'allo-thréonine (figure 3.3) montre qu'un changement de la configuration du  $\beta$ -carbone n'a qu'une faible influence sur la chiralité du chromophore, contrairement à un changement de la configuration de l'atome de carbone en position  $\alpha$ . Il s'en suit que la mesure du spectre CD permet de distinguer entre les deux antipodes de la thréonine ou de l'allo-thréonine mais qu'elle ne permet pas de distinguer entre la thréonine et l'allo-thréonine.

L'adjonction d'un grand excès d'acétaldéhyde à une solution basique du complexe mixte [Cu(Pyr-Gly)((-)-BAPBP)] provoque une diminution de la bande CD située à 700 nm pour aboutir à un spectre très semblable à celui du complexe mixte [Cu(Pyr-(S),(R)-Thr)(-)-BAPBP]. Par contre si l'on laisse évoluer un système composé de Cu(II), de (S),(R)-thréonine, d'acide pyruvique et de (-)-BAPBP dans les mêmes conditions réactionnelles, mais en absence d'acétaldéhyde, le spectre CD évolue dans le sens opposé, donnant finalement un spectre qui est proche de celui du complexe correspondant de la glycine. Ce comportement met clairement en évidence la réversibilité de la réaction de condensation selon le schéma 3.1 [56].

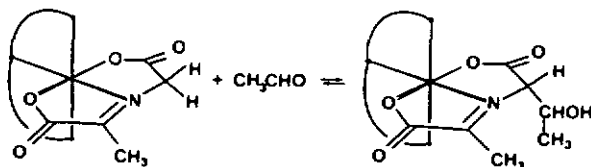


Schéma 3.1

Bien que la mesure du dichroïsme circulaire et du spectre visible permet de suivre globalement la cinétique de la réaction, il semble difficile d'établir les lois de cinétiques précises, vu le nombre élevé d'espèces différentes qui sont formées dans la réaction, ainsi que de déterminer une éventuelle sélectivité dans la formation de ces différentes espèces.

### 3.2.2 Synthèse asymétrique de la thréonine

Sur la base des études décrites dans la littérature, ainsi par des essais préalables, nous avons d'abord déterminé les conditions réactionnelles qui semblent favorables pour une détermination de la stéréosélectivité de la réaction. Il a ainsi été trouvé, que les facteurs les plus importants, à côté des facteurs usuels comme la température, la concentration totale, etc., étaient (a) la quantité de la base qui catalyse la réaction, (b) la solvant, ainsi que (c) la quantité du ligand auxiliaire relatif à la quantité du complexe. La synthèse est très sensible à une variation de la quantité de base. La formation de thréonine à température ambiante devient trop lente lorsque le pH apparent (activité  $H^+$  à l'électrode de verre) est inférieur à 9,7. Apparemment une quantité trop faible de base ne permet pas de déprotoner suffisamment le groupe méthylène de la glycine. La présence d'une base catalyse d'autre part également la racémisation du produit formé, ce qui impose un pH le moins élevé possible. Pour ces raisons un pH qui se situe juste au-dessus d'une valeur de 9,8 a finalement été choisi, dans la plupart des essais.

Dans le chapitre précédent il a été montré que le complexe mixte  $[Cu(Pyr-Gly)(BAPF)]$  est formé en solution aqueuse à un taux maximal de 78 % à un pH de 9,25, si les constituants sont mélangés dans des proportions équivalentes et pour une concentration de  $10^{-2}$  M. Dans le cas du ligand BAPFP, un mélange  $H_2O/EtOH$  a dû être utilisé pour des raisons de solubilité. Le fait qu'une augmentation de la quantité du ligand n'a apparemment qu'un faible effet sur le rendement optique de la réaction montre que le complexe mixte est formé dans ce milieu en une proportion plus élevée encore. C'est donc dans un rapport de 1 à 4 que la concentration de ligand comparée à celle du cuivre a été choisie. Cette dernière était de  $10^{-2}$  M environ. Les résultats d'un certain nombre d'essais sous différentes conditions réactionnelles sont réunis dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2 Synthèse des thréonines par condensation de [CuLGly-Pyr] avec l'acétaldéhyde

Ligand (eq.)	Temps (min.)	pH (appar.)	T (°C)	Rdt. %Chim.	Thr/allo-Thr	%e.e. Thr	%e.e. allo-Thr
RR(-)L <sub>1</sub> (1)	15	10,0	20	60	2,4	9,8(S)	36,2(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (2)	45	9,9S	20	80	1,9	9,2(S)	37,7(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (4)	15	10,0	20	75	2,4	13,6(S)	29,2(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (4)	45	10,0	20	83	2,6	8,5(S)	38,0(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (4)	45	10,1	7	25	2,4	14,9(S)	32,7(S)
SS(+)L <sub>1</sub> (2)	90	12,2	-20	65*	5,1	7,9(R)	52,2(R)
(+)L <sub>2</sub> (1)	45	9,8	20	58	3,0	45,0(S)	64,6(S)
(+)L <sub>2</sub> (1)	150	9,8	20	70	3,0	43,9(S)	64,5(S)

\* Solvant CH<sub>3</sub>OH

Conditions de synthèse: 1 équivalent = 10<sup>-2</sup>M, Cu/Gly/Pyr/L=1/1/1/n, CH<sub>3</sub>CHO/Gly=40~80/1, solvant H<sub>2</sub>O/EtOH(1/1), L<sub>1</sub>=BABPB, L<sub>2</sub>= BABP, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup><sub>365</sub>=+223,1°.

Dans la figure 3.7, trois diagrammes sont représentés indiquant l'évolution de la réaction en ce qui concerne la formation des quatre isomères en fonction du temps et pour les deux ligands L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub> mentionnés dans le tableau 3.2.

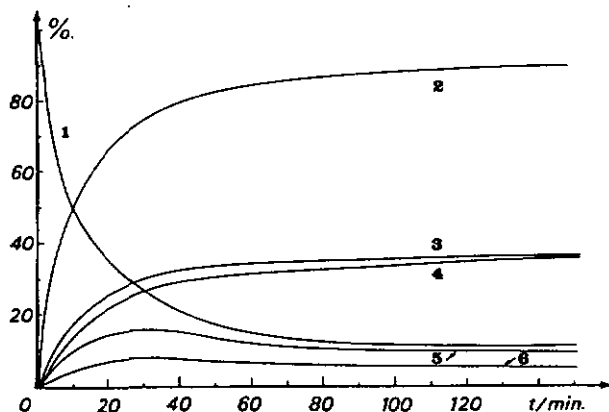


Figure 3.7 (a) Evolution des espèces réactionnelles, L<sub>1</sub> 1éq.

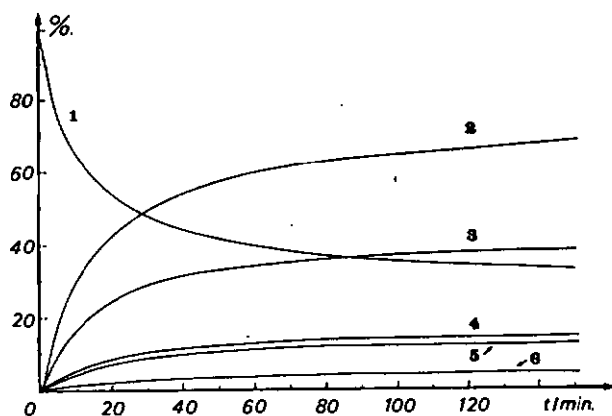


Figure 3.7 (b)  $L_2$  1 éq.

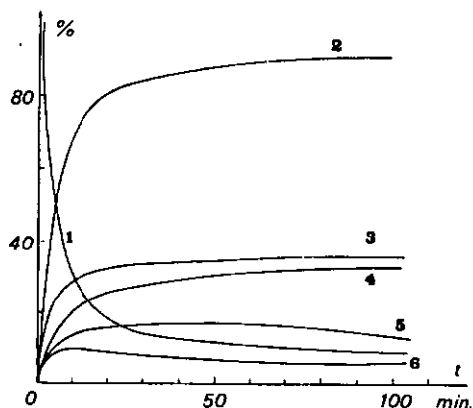


Figure 3.7 (c)  $L_1$  4 éq.

1. Glycine
2. Thréonine total
3. (S)-Thréonine
4. (R)-Thréonine
5. (S)-allo-Thréonine
6. (R)-allo-Thréonine

Les mesures avec ligand  $L_2$  (BABP) n'ont malheureusement pas pu être poursuivies plus à fond en raison des difficultés que présente le dédoublement du ligand. En effet, le produit obtenu lors de la synthèse représente un mélange de ligand  $L_2$  sous forme de méso et racémique, dont la séparation n'a pas pu être réalisée d'une manière reproductible.

### 3.3 Discussion

Au vu des résultats reportés dans le tableau 3.2 et dans la figure 3.7, les points suivants méritent d'être discutés en détail.

#### 3.3.1 Rendement global et vitesse de la réaction

Dans la plus part des essais indiqués dans le paragraphe 3.2.2, la réaction a été arrêtée avant que la formation des thréonines était terminée. L'évolution de la réaction en fonction du temps montre cependant, que le rendement global peut dépasser 90 % à condition que la concentration de l'acétaldéhyde soit suffisamment élevée pour déplacer l'équilibre aldolisation / rétroaldolisation du côté de l'hydroxyaminoacide.

En plus du rendement élevé on peut constater que la vitesse de la réaction est sensiblement plus grande en présence du ligand par rapport à des systèmes qui ne contiennent pas de ligand. Ainsi le taux de conversion est très faible, si la réaction est effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles, mais en absence d'un ligand.

La comparaison entre les deux ligands montre que l'effet catalytique du ligand L<sub>1</sub> est légèrement plus grand que celui du ligand L<sub>2</sub>. Ainsi avec le premier, et dans des conditions comparables, le rendement atteint 60 % après un temps de 15 minutes, cependant qu'il faut 45 minutes pour atteindre le même rendement avec le second.

En plus du fait que la présence du ligand permet de travailler à un pH plus élevé sans qu'une précipitation apparaisse dans le système, nous pouvons comprendre l'accélération de la réaction par les influences électroniques que subit le substrat dans les systèmes respectifs. Ces influences sont schématiquement représentées dans la figure 3.8. C'est ainsi que la déprotonation du groupe -CH<sub>2</sub>- devient plus facile par la présence du ligand.

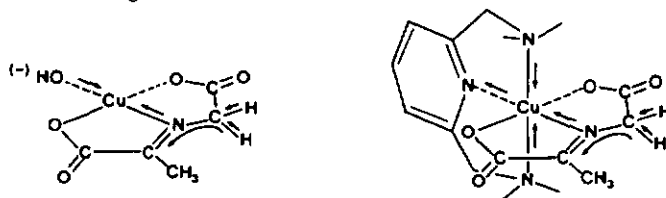


Figure 3.8

### 3.3.2. Enantiosélectivité de la réaction

Le mécanisme proposé pour la formation d'un  $\beta$ -hydroxy  $\alpha$ -aminoacide par condensation entre un aldéhyde et un complexe de glycine a été présenté dans le chapitre 1.2. Selon ce mécanisme, l'étape déterminante est la dissociation d'un proton du groupe  $-\text{CH}_2-$ . Une stéréosélectivité de la réaction en présence d'un ligand optiquement actif -- au cas où cette stéréosélectivité est de nature cinétique -- devrait donc se manifester dans cette étape de déprotonation.

L'observation d'une deutération stéréosélective de la glycine d'un complexe chiral du cobalt(III) [27] peut être considérée comme un argument en faveur de l'hypothèse d'un contrôle cinétique de la stéréosélectivité par l'étape de déprotonation.

Nous pouvons discuter cette question à l'aide du modèle représenté dans le schéma 3.2.

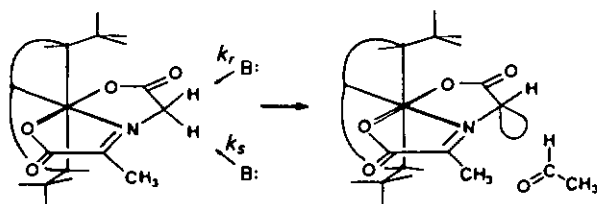


Schéma 3.2

Il se pose ainsi la question de la stabilité configurationnelle du groupe méthylène déprotoné. Le carbanion est-il suffisamment stable dans sa structure  $\text{sp}^3$  pour permettre l'attaque de l'électrophile avant son inversion, qui peut se dérouler selon le schéma 3.3 par une structure intermédiaire du type  $\text{sp}^2$  ?

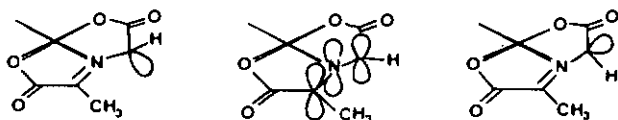


Schéma 3.3

Les facteurs qui peuvent influencer une telle inversion sont :

(i) la configuration électronique du système

(ii) le nombre et le volume des substituants qui sont fixés sur les deux atomes de carbone qui se trouvent de part et d'autre de l'atome d'azote de la base de Schiff,

(iii) l'influence stérique et électronique du ligand auxiliaire.

Dans le cas des complexes de bases de Schiff, avec des acides aminés et le pyridoxal, l'échange du deutérium montre que la rétention de la configuration est suffisante pour que le deutérium entre du même côté que celui par lequel le proton a quitté la molécule [27]. Belokon et coll. ont montré que les signaux du groupe méthyle de l'acétaldéhyde et celui des protons en position  $\alpha$  de la glycine disparaissent à la même vitesse lorsque l'acétaldéhyde réagit avec bis(salicylidèneglycinato)cobalt(III) dans  $D_2O$  à  $pD = 10.35$  [27]. Cela signifie que l'attaque de l'électrophile suit immédiatement la déprotonation.

Selon les résultats obtenus dans le présent travail, et en particulier ceux qui sont représentés dans la figure 3.7, on constate une certaine différence entre les deux ligands  $L_1$  (BAPBP) et  $L_2$  (BASP) en ce qui concerne la stabilité optique. Si l'excès énantiomérique des deux diastéréomères dans le cas du ligand  $L$  est parfaitement stable pendant toute la durée de la réaction, on constate par contre une diminution de l'excès énantiomérique des deux diastéréoisomères dans le cas du ligand  $L_1$  (BAPBP). Cette diminution est apparemment due à une transformation de (S)-allo-thréonine (présent en excès par rapport à (R)-allo-thréonine si la réaction est effectuée en présence de (S,S)-BAPBP) en (R)-thréonine (présent en quantité plus faible par rapport à (S)-thréonine). Il s'agit ainsi d'une épimérisation du carbone  $\alpha$ , ce qui montre que la répartition initiale ne correspond pas à une situation d'équilibre.

Dans le chapitre précédent nous avons décrit la réaction de racémisation des complexes de bases de Schiff. Il a été montré que la racémisation est rapide -- plus rapide que la formation des thréonines -- lorsqu'un seul des atomes de carbone voisins de l'atome d'azote est substitué comme s'est par exemple le cas pour le complexe formé à

partir de l'acide glyoxylique et l'alanine optiquement actif (1) et (2) (figure 3.9).

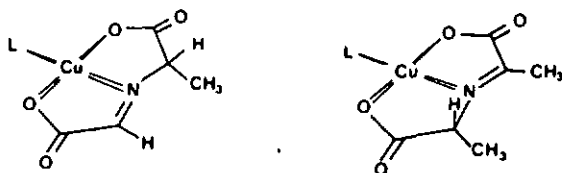


Figure 3.9

Par contre, si l'acide glyoxylique est remplacé par l'acide pyruvique, la racémisation n'a pratiquement pas lieu dans les conditions réactionnelles utilisées. Visiblement, l'inversion du carbone  $\alpha$  de l'acide aminé est fortement ralentie par l'interaction stérique des deux groupes méthyles dans la structure planaire de l'état de transition.

La réaction d'épimérisation des thréonines semble donc être due plutôt à un mécanisme de rétro-aldolisation qu'à un mécanisme d'inversion du carbone  $\alpha$ .

Une inversion de la configuration du carbanion ne peut cependant pas être exclue dans le cas du complexe pyruvylidène-glycinato-cuivre(II) et un contrôle cinétique de la stéréosélectivité implique donc une attaque rapide de l'aldéhyde sur le carbanion, plus rapide que l'inversion de ce dernier.

Bien que la question de la nature exacte du contrôle de la stéréosélectivité ne puisse pas trouver de réponse définitive au stade actuel de nos connaissances, il semble peu probable que le produit de condensation subisse une mise en équilibre rapide.

En admettant donc un contrôle cinétique de la stéréosélectivité on peut postuler que le ligand par sa structure impose une vitesse différente de la disassociation des deux protons par une orientation préférentielle de l'attaque de la base (schéma 3.4).

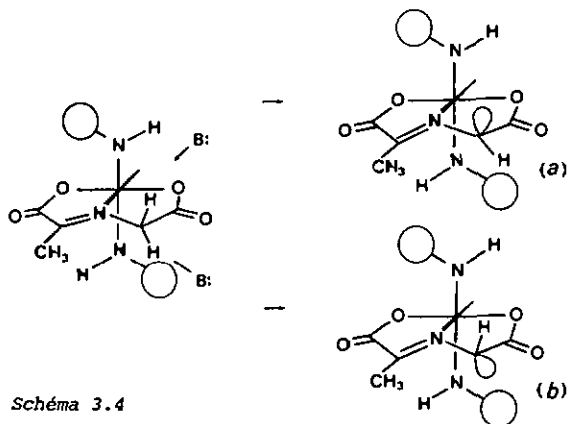


Schéma 3.4

Cette attaque de la base devrait avoir lieu de préférence par le chemin le plus accessible; pour une configuration (S) des deux atomes d'azote, l'intermédiaire (a) serait donc formé en quantité plus importante que l'intermédiaire (b).

Les ligands utilisés dans ce travail sont du type tridenté linéaire, ne permettant qu'une coordination périphérique. Ils se distinguent cependant par la position des carbones asymétriques qui sont à leur tour responsables de la chiralité des atomes d'azotes lorsque ces derniers sont fixés sur l'ion métallique (figure 3.10). Dans le ligand  $L_1$ , les centres asymétriques se situent à l'extérieur des atomes coordinateurs



Figure 3.10

terminaux, cependant que dans le ligand  $L_2$ , les centres asymétriques sont fixés sur des atomes qui se trouvent à l'intérieur des cycles de chélation. Lorsque ce dernier ligand est coordonné sur le centre métallique les atomes d'azote peuvent présenter deux arrangements relatifs aux substituants du carbone asymétrique (figure 3.11).

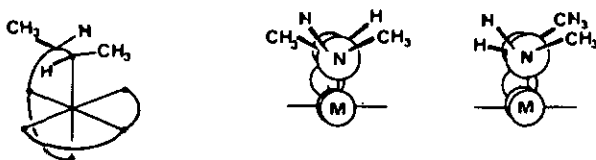


Figure 3.11

L'arrangement, dans lequel les groupes méthyles vicinaux se trouvent dans une position éclipsée paraît cependant si peu favorable, que l'on peut admettre que la forme C(S)N(R) est la seule présente, comme cela a pu être montré pour des complexes de cobalt(III) de ligands contenant des caractéristiques structurales identique [57].

Pour le ligand L<sub>1</sub> la situation est plus compliquée. L'interaction entre les substituents qui fixent la configuration des atomes d'azote n'existent plus, le ligand L<sub>1</sub> peut adopter trois configurations différentes dans le complexe mixte (figure 3.12).

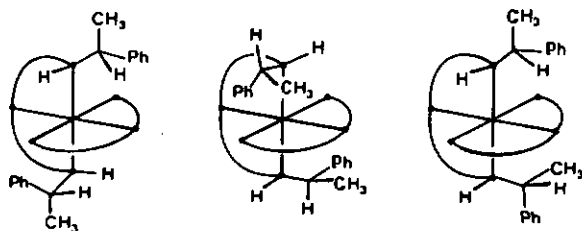


Figure 3.12

Une hypothèse concernant celui des trois isomères qui prédomine dans le mélange réactionnel peut être avancée sur la base de la stéréosélectivité de la réaction du substrat. Ainsi le tableau 3.2 montre que le ligand présentant une configuration C(S,S) conduit de préférence aux acides aminés de configuration (R) et cela aussi bien pour la thréonine comme pour l'allo-thréonine. Il s'agit donc d'une orientation dans le même sens comme celle qui a été trouvée pour les différents acides aminés obtenus par transamination à partir des céto-acides correspondants [53]. Le haut degré de sélectivité observé pour cette réaction a été expliqué par une fixation de la configuration C(S,S)N(S,S) comme conséquence des interactions entre les cycles phényles du ligand auxiliaire et la partie aromatique de la base de Schiff formée avec la pyridoxamine.

Dans le cas du complexe Cu(II)-ligand-pyruvylidèneglycine il est possible qu'une fixation configurationnelle analogue se produise par une interaction entre le système d'électrons  $\pi$  du substrat et les cycles aromatiques du ligand auxiliaire. La stabilité plus faible de cette arrangement en raison de l'étendu moins important du système pourrait ainsi expliquer la stéréosélectivité plus faible comparée à celle observée pour la réaction de transamination.

### 3.3.3. Sélectivité entre les formes thréo et allo

Dans notre cas la synthèse des thréonines est effectuée par condensation de l'acétaldéhyde avec la glycine coordonnée.

Le schéma 3.5 montre que les différents diastéréoisomères sont formés suivant la direction de l'approche de l'aldéhyde vers la glycine.

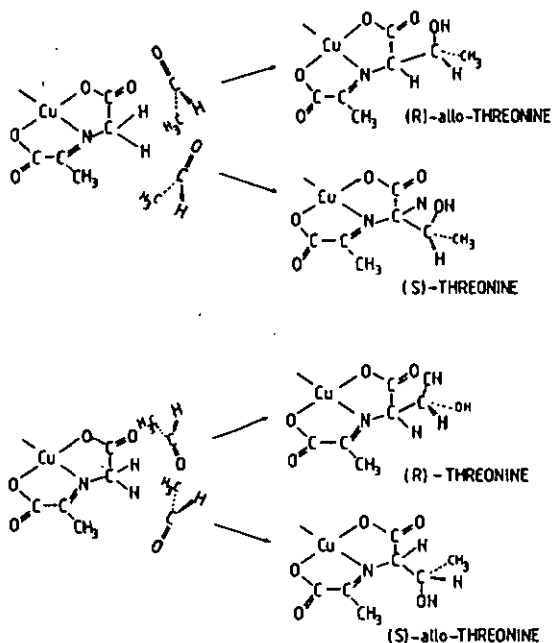


Schéma 3.5

L'approche préférentielle de l'aldéhyde vers un des deux atomes d'hydrogènes diastéréoisotopiques détermine la configuration du carbone  $\alpha$ , cependant que celle du carbone  $\beta$  est déterminée par la face ré ou si par laquelle l'aldéhyde est attaqué par le carbanion.

La sélectivité du carbone  $\alpha$ , c'est à dire la réactivité préférentielle de l'un des deux atomes d'hydrogène, est ainsi donnée par le rapport des sommes de (R)-Thr + (R)-allo-Thr et (S)-Thr + (S)-allo-Thr. La sélectivité du carbone  $\beta$  par contre est donnée par le rapport des sommes (R)-Thr + (S)-allo-Thr et (S)-Thr + (R)-allo-Thr.

En admettant que la formation du carbone  $\beta$  ne soit pas sélective et qu'il se forme donc d'une manière statistique, il est facile de calculer la formation des quatre diastéréoisomères en fonction du rapport thréonine : allo-thréonine. Si nous posons

$$\% \text{ R-Thréonine} = a$$

$$\% \text{ S-Thréonine} = b$$

$$\% \text{ R-allo-Thréonine} = c$$

$$\% \text{ S-allo-Thréonine} = d$$

le système est décrit par les équations suivantes :

$$a + b + c + d = 100$$

$$(a + c)/(b + a) = X$$

$$a + d = b + c$$

$$(a + b)/(c + d) = Y$$

X exprime la sélectivité du carbone  $\alpha$  et Y le rapport entre la thréonine et l'allo-thréonine.

Selon les résultats expérimentaux la valeur moyenne de X vaut 1,43. La figure 3.13 montre la répartition de quatre isomères en fonction de Y. La formation du carbone  $\beta$  ne montre que peu ou pas de sélectivité et que

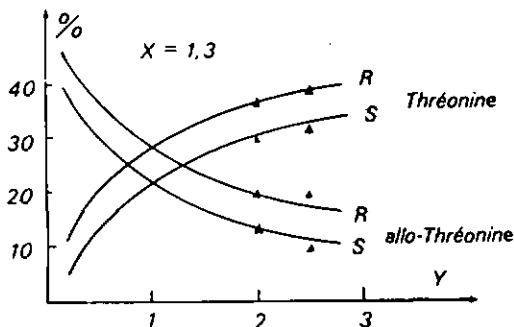


Figure 3.13

cette dernière est constante pour la formation du carbone  $\alpha$  indépendamment du rapport entre la thréonine et l'allo-thréonine.

Le tableau 3.3 laisse reconnaître que les sélectivités calculées pour les expériences sont remarquablement constantes, avec environs 18 % pour le carbone  $\alpha$ , et à environs 2 % pour le carbone  $\beta$ , et cela malgré le fait que le rapport  $\text{thr}(\text{total}) : \text{allo-thr}(\text{total})$  varie considérablement.

Tableau 3.3 Répartition des espèces dans les synthèses des thréonines, calcul des sélectivités

Essais	%tot		Thr		allo-Thr		$\alpha$ -(R)		$\alpha$ -(S)		$\beta$ -(S)		$\beta$ -(R)	
	Thr	allo-Thr	% R	% S	% R	% S	%R-Thr+	R- $\alpha$ lo-Thr	%S-Thr+	S- $\alpha$ lo-Thr	%R-Thr+	S- $\alpha$ lo-Thr	%S-Thr+	R- $\alpha$ lo-Thr
1	70,6	29,4	38,9	31,8	20,0	9,4	58,8		41,2		48,2		51,8	
2	65,5	34,5	35,8	29,7	23,8	10,7	59,6		40,4		46,5		53,5	
3	70,6	29,4	40,1	30,5	19,0	10,4	59,1		40,9		50,5		49,5	
4	72,2	27,8	39,2	33,0	19,2	8,6	58,4		41,6		47,8		52,2	
5	70,6	29,4	40,6	30,0	19,5	9,9	60,1		39,9		50,5		49,5	
6	83,6	16,4	45,1	38,5	12,4	4,0	57,5		42,5		49,1		50,9	
<i>moyenne</i>							58,9		41,1		48,8		51,2	

Il est intéressant de constater que la sélectivité que le ligand exerce sur la formation du carbone  $\beta$  est très faible. Le ligand est donc capable de différencier les deux atomes d'hydrogène de la glycine, mais n'a pratiquement pas d'influence sur l'orientation préférentielle de l'une des deux faces prochirales de l'acétaldéhyde.

La question finalement de savoir quels facteurs étaient responsables pour le rapport entre thréonine et allo-thréonine ne peut apparemment pas être discutée sur la base de la formation sélective des deux atomes de carbone. Cette question reste donc sans réponse pour l'instant.

Lorsque la synthèse de la thréonine est effectuée par hydrogénation de l'alpha-hydroxyiminoacétoscétate d'éthyle par exemple, le produit constitué pour la plus grande partie de l'allo-forme de l'acide aminé [58]. Si par contre la synthèse est effectuée par condensation d'un aldéhyde sur la glycine coordonnée sur un ion métallique, la thréo-forme prédomine dans le produit.

Dans la nature l'allo-thréonine n'existe pas, il ne fait pas partie de la composition des protéines.

Il est intéressant d'étudier à l'aide de modèles moléculaires les possibilités d'une stabilisation des différentes formes par des ponts hydrogène intramoléculaires entre le groupe hydroxyle et le groupe carboxylate.

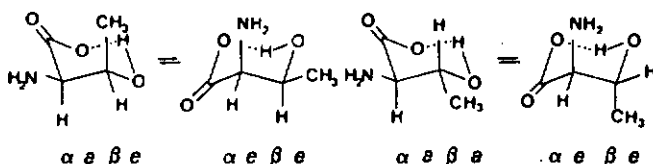


Figure 3.14

Selon la représentation de la figure 3.14 les deux substituents volumineux  $-NH_2$  et  $-CH_3$  se trouvent respectivement dans une position "axiale" et "équatoriale" dans le cas de la thréonine, mais les deux dans une position équivalente, soit "équatoriale" ou "axiale" dans le cas de l'allo-thréonine. Pour ce dernier la stabilisation par des ponts hydrogène semble donc plus grande puisqu'elle permet de placer les substituents à une distance plus grande. Cette cyclisation est confirmée par les spectres RMN représentés dans la figure 3.15 qui montrent que le déplacement chimique du groupe méthyle de l'allo-thréonine est plus fortement blindé vers un champ plus élevé par rapport à celui de la thréonine, et que la constante de couplage  $J_{\text{thréo-}}$  est plus grande que  $J_{\text{allo-}}$ . De plus dans le spectre IR  $\nu_{OH}$  (libre) -  $\nu_{OH}$  (associé) est plus grand pour la forme thréo que pour la forme allo[59].

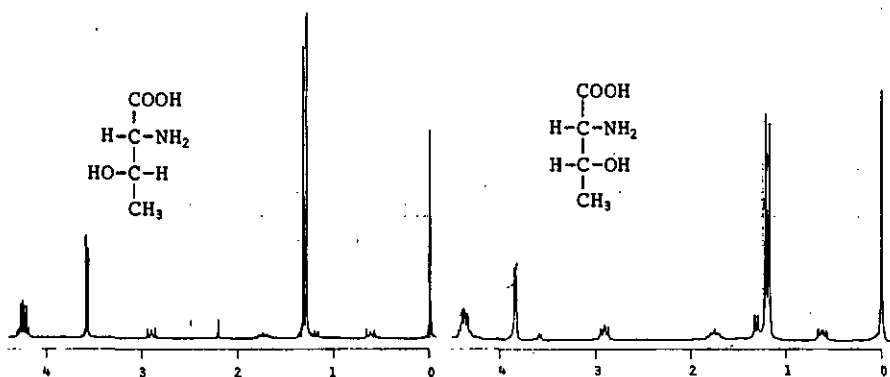


Figure 3.15

Pour la synthèse par hydrogénation on peut proposer que le produit principal est l'allo-thréonine puisque les deux hydrogènes qui sont fixés sur le carbone et carbone sont introduits du même côté dans le substrat lorsque celui-ci est fixé sur le catalyseur.

4.1. Introduction

La sérine a été isolée pour la première fois en 1865 par Gramer qui a obtenu une sorte de cristallin doux lors de l'hydrolyse acide de la sérine, une protéine de la soie. En 1880 Erlenmeyer proposait que la structure de ce composé soit celle de l'acide  $\alpha$ -amino-8-hydroxypropionique. Cette structure a été confirmée en 1902 par Fischer et Leuchs. Fischer montrait en outre en 1907 que le composé était optiquement actif et finalement Bergman a isolé la L-sérine à partir d'un hydrolysat de soie sous forme de p-hydroxyazobenzène-p-sulfonate [17].

Le principe de la synthèse par condensation d'un aldéhyde sur un complexe métallique de la glycine est le même comme pour la thréonine, mais en effectuant la réaction avec le formaldéhyde selon le schéma 4.1, le rendement chimique était inférieur à celui obtenu lors de la synthèse de la thréonine et ne dépassait pas 30 % [60].

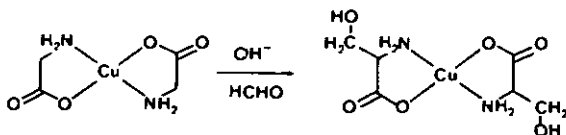


Schéma 4.1

Gillard et coll. ont travaillé avec le complexe bis-éthylènediamineglycinatocobalt(III) dans le but de réaliser une synthèse stéréosélective. Bien que la méthode d'analyse utilisée ne permette seulement qu'une estimation, l'énantiosélectivité de la réaction semble très modeste, comparée aux résultats obtenus pour la thréonine [61,62]. Casella et coll. montrait la formation de l'hydroxyméthyl-sérine comme produit secondaire [33]. Il est donc probable que la formation de ce produit achiral soit la cause principale du faible rendement et d'une sélectivité presque négligeable.

Il semble donc que la synthèse de la sérine pose des problèmes particuliers, par rapport aux autres  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacides. En plus il n'existe pas encore de méthode convenable d'analyse énantiomérique du produit. Le développement d'une telle méthode fait donc partie du présent travail.

#### 4.2. Résultats

Les résultats d'un certain nombre des expériences de synthèses sont réunis dans le tableau 4.1 (voir la page suivante).

La synthèse de la sérine est en générale effectuée dans le méthanol comme solvant et en présence de méthanolate de sodium comme base. Des essais comparatifs ont montré que ce milieu est - contrairement au cas de la thréonine - un milieu convenable pour la synthèse de la sérine. Ce milieu réactionnel ne permet pas seulement de supprimer la formation de l'hydroxyméthylsérine comme produit secondaire, mais également d'augmenter le rendement chimique et le rendement optique.

Les résultats montrent qu'une variation de la température modifie la vitesse de la réaction, mais n'influence que peu le rendement et l'excès énantiomérique. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse révèle que la formation d'hydroxyméthylsérine est négligeable et qu'elle reste en générale inférieure à 1% du taux de formation de la sérine.

Afin de pouvoir identifier hydroxyméthylsérine dans le mélange réactionnel, ce produit a été synthétisé par la réaction de formaldéhyde avec le complexe de la base de Schiff pyruvylidènesérinatocuvre(II). La réaction est pratiquement quantitative comme l'ont déjà signalé Casella et coll. en même temps qu'ils ont constaté, que la réaction est plus rapide avec pyruvylidènesérinatocuvre(II) comparé au complexe analogue avec la glycine. Pour cette raison l'hydroxyméthylsérine était toujours le produit prédominant obtenu par ces auteurs [33].

Tableau 4.1 Synthèse de la sérine par condensation  
de [CuLGly-Pyr] avec le formaldéhyde

Ligand (eq.)	Conc. $\times 10^2 M$	HCHO eq.	pH (appar.)	Solvent	T °C	Temps min.	Rdt. %Chim.	%e.e. (Config.)
RR(-)L <sub>1</sub> (2)	1,0	3	10,3	H <sub>2</sub> O:EtOH 1:1	+20	30	34	32(S)
						60	59	24(S)
						100	68	12(S)
						160	74	10(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (1,5)	0,95	3	-	CH <sub>3</sub> OH	+20	30	70	50(S)
						45	61	52(S)
						90	64	49(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (2,7)	1,5	8	11,4	H <sub>2</sub> O:CH <sub>3</sub> OH 1:4,4	0	180	68	44(S)
						360	57	35(S)
						90	44	59(S)
						180	58	61(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (2)	1,0	3	11,0	CH <sub>3</sub> OH	0	90	39	60(S)
						180	73	61(S)
RR(-)L <sub>1</sub> (2)	1,0	3	11,0	CH <sub>3</sub> OH	-10	60	59	54(S)
						120	77	60(S)
						180	86	57(S)
						240	94	52(S)
SS(+)L <sub>1</sub> (2)	2,0	3	13,4	CH <sub>3</sub> OH	-20	60	29	60(R)
						120	48	61(R)
						180	52	62(R)
						240	82	62(R)
RR(-)L <sub>1</sub> (2,7)	1,5	4	11,4	CH <sub>3</sub> OH	-30	115	22	54(S)
						215	39	-
						310	55	58(S)
						810	63	61(S)
(+)L <sub>2</sub> (1)	1,5	10	12,7	CH <sub>3</sub> OH	0	240	>90	39(S)
						480	>90	40(S)

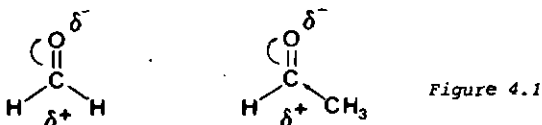
L<sub>1</sub> = BAPBP, L<sub>2</sub> = BABP,  $[\alpha]_{336}^{20} = +223,1^\circ$ .

### 4.3. Discussion

#### 4.3.1. Comparaison de la réactivité de l'aldéhyde formique et de l'aldéhyde acétique

La différence la plus importante entre la synthèse de la sérine et celle de la thréonine est que pour la première une quantité de l'aldéhyde correspondant à 3 - 4 fois celle de la glycine est suffisante, cependant que la dernière demande un excès dix à vingt fois plus grand pour un même rendement. Dans le cas de la sérine un plus grand excès de formaldéhyde est même défavorable, puisqu'il diminue le rendement dans la mesure qu'il favorise la formation d'hydroxyméthylsérine.

Nous pouvons comprendre cette différence de réactivité de l'aldéhyde dans la différence de son caractère électrophile. Comme la figure 4.1



le montre, plus l'atome de carbone du groupe carbonyle est positif, plus la réactivité de l'aldéhyde avec le carbanion de la glycine est grande.

Le groupe méthyle dans l'acétaldéhyde semble également exercer un certain effet stérique. Ainsi la réaction de rétroaldolisation de la thréonine est importante, si l'acétaldéhyde n'est pas en excès (cf. chapitre 3). D'autre part le produit disubstitué (1) n'a pas été observé, cependant qu'il se forme facilement avec l'aldéhyde formique (2) (figure 4.2).



Figure 4.2

#### 4.3.2. Formation de l'hydroxyméthylsérine

Comme cela a été montré dans les chapitres précédents, dans la plupart des réactions effectuées jusqu'à présent, l'hydroxyméthylsérine constitue le produit réactionnel prédominant. Ainsi, les travaux de Casella et coll. montrent pour la plupart des complexes de la glycine que la condensation avec l'aldéhyde formique fournit principalement de l'hydroxyméthylsérine et cela en dépit des changements de ligands et du centre métallique [33]. Toutes les tentatives de ces auteurs, d'arrêter la réaction au niveau de la sérine étaient sans succès. Comme déjà mentionné ce comportement est attribué à une réactivité plus élevée des sérinato-complexes comparé à celle des composés avec la glycine. En conclusion Casella propose pour la réaction de l'aldéhyde formique avec des complexes de glycine que la double condensation soit la règle cependant que la réaction avec l'aldéhyde acétique ne fournit que le produit mono-substitué.

Dans notre travail nous avons pu confirmer cette proposition, le taux de conversion du pyruvylidène-sérinatocuivre(II) en complexe de l'hydroxyméthylsérine atteint pratiquement 100 %.

Dans le système que nous étudions, la présence du ligand tridenté et l'utilisation du méthanol comme solvant modifient fondamentalement la situation. Les vitesses relatives de la formation de la sérine et de l'hydroxyméthylsérine semblent inversées et la réaction se déroule ainsi en deux étapes bien distinctes. En contrôlant les conditions de la réaction le taux de formation de sérine peut ainsi atteindre une valeur supérieure à 90 %.

Les différents points qui permettent d'effectuer un contrôle sur la réaction sont les suivants:

1) La durée de la réaction. La cinétique de la réaction a été étudiée afin de déterminer la durée optimale de la réaction.

2) la quantité de la base ajoutée. Cette quantité doit être calculée d'une manière qu'il reste seulement un léger excès de base après la neutralisation des protons libérés par la formation du complexe mixte. Le milieu réactionnel devient ainsi suffisamment basique pour permettre une vitesse de réaction convenable, mais en limitant d'autre part la possibilité de racémisation au maximum.

3) Le rapport formaldéhyde / substrat. Un trop grand excès de formaldéhyde favorise la formation de l'hydroxyméthylsérine. D'autre part il existe la possibilité d'un déplacement de l'équilibre de la base de Schiff selon le schéma 4.2.

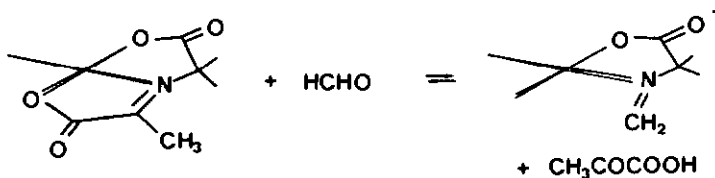


Schéma 4.2

4) Le solvant. Il semble qu'une augmentation de la polarité du solvant par l'adjonction de l'eau favorise la formation de l'hydroxyméthylsérine. Une raison de ce comportement pourrait être l'équilibre d'hydratation de l'aldéhyde formique selon le schéma 4.3

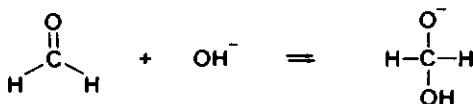


Schéma 4.3

ou encore une stabilisation du carbanion du complexe pyruvylidènesérine-cuivre par une solvataion plus importante.

5) Le ligand. Un des buts de la présence du ligand est de différencier le produit obtenu par rapport aux deux énantiomères. Cette différenciation est obtenue par un empêchement stérique plus important sur un des deux côtés moléculaires. Il semble donc évident qu'un tel ligand empêche la formation du produit disubstitué et qu'il favorise la formation d'un antipode par rapport à l'autre.

### 4.3.3 Mécanisme

On peut, dans les grandes lignes, admettre que le mécanisme de la réaction de formation de la sérine soit le même que celui de la réaction de formation des thréonines. Le fait que l'acide aminé enrichi a la même configuration dans les deux cas, est parmi d'autres un argument en faveur de cette hypothèse.

En examinant les résultats du tableau 4.1 on constate que l'excès énantiomérique ne varie que peu en fonction de la température, qui s'étend sur un domaine de 50 °C. Vu que l'excès énantiomérique est une fonction de la quantité de produit qui est formé par intermédiaire du complexe mixte, deux explications sont possibles :

a) la formation du complexe mixte est pratiquement quantitative dans le milieu réactionnel et ne varie que peu avec la température.

b) la formation du complexe mixte n'est pas complète, mais la vitesse de réaction du complexe mixte est plus grande que celle du complexe ne contenant pas le ligand auxiliaire. Une variation de la concentration du complexe mixte par un changement de température affecte alors la vitesse de la réaction, mais ne modifierait pas l'excès énantiomérique.

Dans le cas b), la stéréosélectivité de la réaction serait nécessairement due à un contrôle cinétique. Un tel contrôle cinétique de la stéréosélectivité est entre autre également probable par l'observation que l'excès énantiomérique ne change pas dans le courant de la réaction et qu'il reste constant après la fin de la réaction.

En admettant un contrôle cinétique de la réaction, l'apparition de la stéréosélectivité serait une conséquence de la dissymétrie dans l'état de transition qui devrait posséder un caractère de carbanion.

Deux possibilités mécanistiques peuvent être considérées.

Dans le premier cas, le processus serait du type "contrôle de l'approche stérique". En admettant que la formation du complexe mixte soit complète, — ou que tout le produit soit formé par l'intermédiaire du complexe mixte, le mécanisme peut alors être illustré de la manière suivante (schémas 4.4)

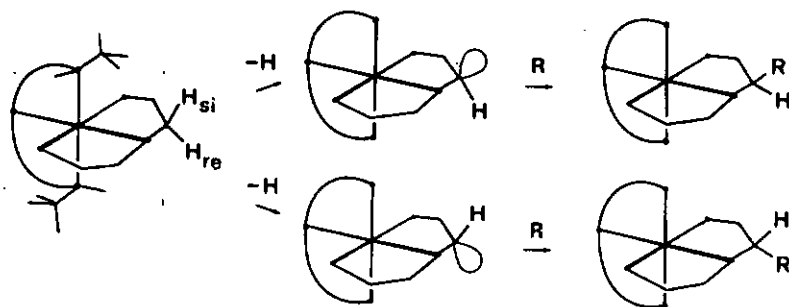


Schéma 4.4 Réaction du type "contrôle de l'approche stérique"

En admettant que la configuration du ligand dans le complexe mixte est fixe, la stéréosélectivité est uniquement due à la différence de la vitesse des deux voies réactionnelles. Pour un excès énantiomérique de 60 % (R), le rapport  $k_{si}/k_{re}$  serait égale à 1/4.

La deuxième possibilité consiste dans l'hypothèse que le complexe mixte existe dans plusieurs formes diastéréoisomères dont chacune conduit vers un produit défini. Selon l'arrangement du ligand chiral tridenté, trois formes sont possibles en fonction de la chiralité des atomes d'azote coordinateurs, N(S,S); N(R,R) ou N(R,S) (figure 4.3).

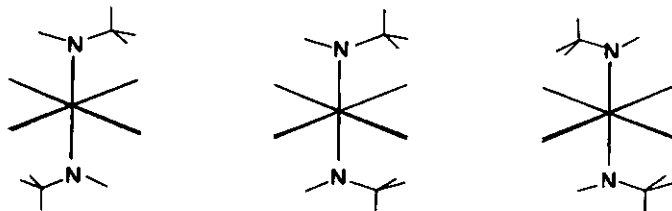


Figure 4.3 Trois possibilités d'arrangement de l'azote coordinateur

En admettant que (1) conduit vers un produit de configuration (S), (3) vers un produit de configuration (R) et (2) vers un produit racémique, un excès énantiomérique de 60 % signifierait alors que

$$([\alpha] + [(2)]/2) : ([\alpha] + [(2)]/2) = 4 : 1.$$

Indépendamment du mécanisme, un excès énantiomérique de 60 % correspond à une différence d'énergie libre entre les états déterminant la formation du produit (R) et du produit (S) de  $\Delta \Delta G = 3.2 \text{ kJ/mole}$ .

En inspectant les tableaux des résultats correspondants on constate que l'excès énantiomérique dans la synthèse de la sérine est considérablement plus élevé comparé à celui de la thréonine. Cette observation peut être expliquée par le caractère particulier de la réaction du formaldéhyde avec les acides aminés en présence d'un ion métallique, une réaction qui a trouvé beaucoup d'attention en relation avec la polymérisation. O'Connor et coll. ont trouvé que les protons de l'azote d'un acide aminé sont facilement remplacés par le formaldéhyde en milieu alcalin [63]. Dans le cas de la glycine coordonnée à un ion métallique, les deux hydrogènes du groupe amino peuvent être substitués par le formaldéhyde même en absence de base, formant le dérivé 1,3-dioxa-5-cyclo-hexyl [64] (fig. 4.4)

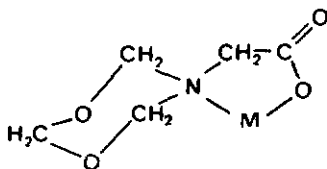


Figure 4.4

Quant au complexe avec la sérine coordonnée, on a constaté à l'aide de mesures polarimétriques qu'en présence de base, le complexe (S)-sérinatocuvivre(II) subit d'abord une condensation avec le formaldéhyde et "racémise" ensuite. La vitesse de la formation de unité  $\text{-NHCH}_2\text{OH}$  est environ 400 fois plus élevée que celle de la "racémisation", c'est-à-dire de la formation de l'hydroxyméthylsérine. La réactivité du proton sur l'atome d'azote est donc environ 400 fois plus élevée que celle du proton sur le carbone  $\alpha$  de l'acide aminé [65].

En présence d'une quantité suffisamment élevée de base le produit bicyclique (figure 4.5). est obtenu à partir de la glycine et quatre moles de formaldéhyde [63].

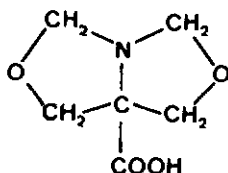


Figure 4.5

Avec des amines secondaires comme ligands dans des complexes, le formaldéhyde peut également entrer en réaction conduisant à des polymérisations. Des exemples correspondants sont indiqués dans le premier chapitre.

On pourrait ainsi postuler l'hypothèse que dans la synthèse de la sérine par le complexe mixte un des groupes amide secondaire soit condensé spécifiquement avec la glycine. Une telle cyclisation pourrait augmenter la stéréosélectivité grâce à la rigidité de l'intermédiaire.

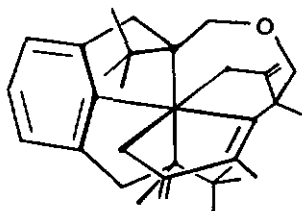


Figure 4.6 Structure proposée par l'hypothèse de cyclisation

L'hypothèse qu'une telle cyclisation soit responsable pour la plus grande stéréosélectivité dans la synthèse de la sérine n'est cependant pas étayée par des résultats expérimentaux.

Les mécanismes proposés dans ce chapitre représentent naturellement des images simplifiées. En réalité, un grand nombre de réactions d'équilibre participent à la formation des espèces réactives dont les structures précises ne sont pas connues.

### 5.1. Détermination des constantes d'équilibres

#### 5.1.1. Constantes de déprotonation des ligands

Les constantes de déprotonation indiquées au schéma 2.4 ont été obtenues à l'aide de méthodes conventionnelles comme elles ont été décrites dans le chapitre 2. Des solutions de concentration  $5 \cdot 10^{-3}$  M et dont la force ionique est amenée à  $\mu = 0,1$  par l'adjonction de  $\text{KNO}_3$ , sont thermostatées à 25 C et titrées sous azote avec  $\text{NaOH}$  0,1 N.

#### 5.1.2. Formation des complexes $\text{Cu(II)L}$ et $\text{CuLOH}$

Les constantes d'équilibre des réactions indiquées au schéma 2.5 ont été déterminées à l'aide des courbes de titration obtenues dans les mêmes conditions comme indiqué sous 5.1.1; ainsi que les constantes d'équilibre de  $[\text{CuLAA}]$ .

#### 5.1.3. Formation des complexes mixtes

Les constantes de formation des complexes mixtes ont été obtenues sur la base de mesures optiques. Afin d'illustrer la technique de mesure et de calcul, un exemple est décrit en détail ci-après:

Pour l'étude de l'équilibre: cuivre, ligand, pyruvate, glycine et le complexe de la base de Schiff, une série de solutions sont préparées contenant chacune  $\text{Cu(II)}$ , BABP et pyruvate dans un rapport équimolaire, et d'une concentration de  $5 \cdot 10^{-3}$  M ainsi que de la glycine, dont la concentration varie entre  $10^{-3}$  et  $1,9 \cdot 10^{-3}$  M. Le pH initial de la solution est ajusté à environ 9,4 par l'adjonction de diméthylaminoéthanol. Après le temps nécessaire pour compléter la réaction — ce temps a été déterminé préalablement — le spectre d'absorption et le pH des solutions sont mesurés. Les valeurs obtenues ainsi que les résultats de calcul sont indiqués pour une série de mesures dans le tableau 5.1. Dans le calcul il est tenu compte de la formation des espèces suivantes:

[CuL], [CuLOH], [CuGly], [CuGly<sub>2</sub>], [CuL(Gly-Pyr)].

Tableau 5.1 Calcul de la constante de formation du complexe cuivre et base de Schiff par variation de la concentration de la glycine

No.	Eq. Gly	E <sub>λ=643</sub>	pH	K <sub>1</sub> ·10 <sup>-7</sup>	lg K <sub>1</sub>
1	0,4	0,602	9,10	15,5	8,19
2	0,5	0,577	9,81	15,5	8,19
3	0,6	0,569	10,31	9,75	7,99
4	0,8	0,571	10,52	4,09	7,61
5	1,0	0,568	10,79	4,43	7,65
6	1,2	0,561	10,91	4,87	7,69
7	1,4	0,560	10,99	4,87	7,69
8	1,8	0,555	11,03	5,12	7,71
9	2,6	0,550	11,11	5,68	7,75
10	3,8	0,556	11,08	4,09	7,61
moyenne				7,39	7,87

Ce tableau est à comparer avec le tableau 2.5.

## 5.2. Mesures

Les mesures d'absorption UV et visible ont été effectuées sur un spectrophotomètre UVIKON 820, les mesures de spectres dichroïsme circulaire sur un spectropolarimètre JASCO 500. Les titrations s'effectuent avec l'installation Dosimat de Metrohm.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker WP-200 et pour la chromatographie en phase gazeuse, un instrument de la marque DANI 3400 a été utilisé (cf. 5.4.2).

### 5.3. Synthèse

#### 5.3.1. Synthèse de l'aquo-pyruvylidèneglycinato-cuivre(II) Cu(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>7</sub>) PH = 260,67

Le complexe a été obtenu selon la préparation d'Ishido [60]. L'analyse élémentaire montre;

Calculé: C 23,04, H 4,49, N 5,37 %

Trouvé: C 23,21, H 4,37, N 5,47 %.

#### 5.3.2. (R)- et (S)-phényléthylamine

Le dédoublement de la phényléthylamine racémique a été effectué selon une méthode analogue à celle décrite par Newmann [66]. Après l'isolement de (S)-phényléthylamine par cristallisation répétée du bitartrate, il reste une quantité de l'amine enrichie en (R). 240 g (1,97 mol) de cette amine enrichie à 51 % (1,0 mol) en (R) sont dissous dans 1200 ml d'éthanol et porté à ébullition. A la solution chaude une solution de 51,5 g (0,5 mol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95 %) dans 2450 ml d'éthanol est ajoutée soigneusement et sous forte agitation. Après refroidissement les cristaux sont filtrés et lavés à l'éthanol. On obtient ainsi 185 g du sulfate de phényléthylamine, Fortement enrichie en (R). Le sel est dissous dans un minimum d'eau et neutralisé en ajoutant par 10 g de sel dissous 5 ml de NaOH à 50 %. La couche supérieure formée par l'amine libre est séparée et la solution aqueuse est extraite trois fois avec l'éther. Après distillation, 125 g de phényléthylamine sont obtenus montrant une activité optique de  $[\alpha]_D^{22}$  (neat) = +37,44°, correspondant à une pureté optique de 92 %. Après une nouvelle cristallisation sous forme de sulfate, neutralisation et distillation, 85 g de (R)-phényléthylamine;  $[\alpha]_D^{22}$  (neat) = +40,27°, (pureté optique = 99%) sont finalement obtenus.

### 5.3.3. Bis-2-[3-szabutyl]-2,6-pyridine (EASP)

Ce composé a été préparé selon Ch.Soerensen [46].

### 5.3.4. Bis-[szs-2-phényl-3(R)-butyl]-2,6-pyridine

Préparé selon R.Descheaux [67].

### 5.3.5. Formation des thréonines

Dans une cuve thermostatée de 30 ml, une solution du complexe de cuivre(II) préparé selon 5.3.1 et une solution du ligand - les deux dans  $N_2O/EtON$  (1:1) comme solvant, sont mélangées et le mélange est rendu basique par l'adjonction de NaOH 2N dans la solution qui est évaporée à sec pour avoir une formation du complexe complète. Le volume est amené à 20 ml avec le solvant et agité sous  $N_2$ . Après stabilisation à la température choisie, une quantité précise d'acétaldéhyde est ajoutée. Des échantillons sont ensuite prélevés à différents intervalles de temps et la réaction est stoppée par l'adjonction de HCl 2 N.

Les échantillons acidifiés sont ensuite analysés de la manière suivante: après l'introduction dans une petite colonne Dowex 50 sous forme  $H^+$  (l = 5 cm,  $\phi$  = 1 cm), cette dernière est lavée à l'eau afin d'éluier HCl et l'acide pyruvique. L'acide aminé est ensuite déplacé avec  $NH_3$  0,4 N. Dans ces conditions Cu(II) et le ligand restent fixés sur la colonne. Les fractions de l'éluat sont contrôlées par chromatographie sur couche mince et celles qui contiennent l'acide aminé sont évaporées à sec. Le dosage quantitatif est ensuite effectué comme décrit sous 5.5.

### 5.3.6. Formation de la sérine

Pour la formation de la sérine le procédé utilisé est semblable à celui employé pour les thréonines, sauf que la réaction est effectuée dans du méthanol pur comme solvant.

### 5.3.7. Hydroxyméthylsérine (C<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>)

3,15 g (0,03 mol) de OL-sérine et 3,33 g (0,03 mol) de pyruvate de sodium sont mélangés dans 30 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1). En chauffant à 50 °C la dissolution devient complète, 3,7 g (0,03 mol) de carbonate de cuivre(II) sont ajoutés à cette solution avec précaution. La dissolution du carbonate de cuivre s'effectue lentement accompagnée d'un dégagement de CO<sub>2</sub>. Lorsque le dégagement est terminé, la solution est diluée à 200 ml avec de l'eau et le pH est ajusté à 8,5 avec NaOH 2 N. Après l'adjonction de 14 ml HCNQ (36 %, dans H<sub>2</sub>O), on agite la solution encore pendant 10 heures à température ambiante. La réaction est ensuite arrêtée en acidifiant la solution jusqu'à pH = 3 avec HCl 2 N. La solution acidifiée est introduite dans une colonne Dowex 50 sous forme de H<sup>+</sup> (l = 20 cm, φ = 4 cm). La colonne est d'abord rincée avec 500 ml d'eau, puis éluée avec NH<sub>3</sub> 0,3 N. Les fractions contenant l'acide aminé (détecté par CCM) sont évaporées à sec. Le produit brut (2 g) est cristallisé dans H<sub>2</sub>O/EtOH. La chromatographie sur papier (solvant: pyridine 80 %) montrait l'absence complète de glycine et seulement de trace de sérine (R<sub>f</sub> = 0,34). L'identité de l'hydroxyméthylsérine (R<sub>f</sub> = 0,45) a été confirmée par analyse élémentaire:

Calculé: C 35,6 N 6,7, N 10,4 %

Trouvé: C 35,3 N 6,6, N 9,6 %.

et par le spectre RMN reproduit dans la figure 5.1.

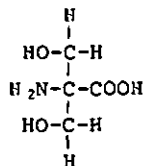
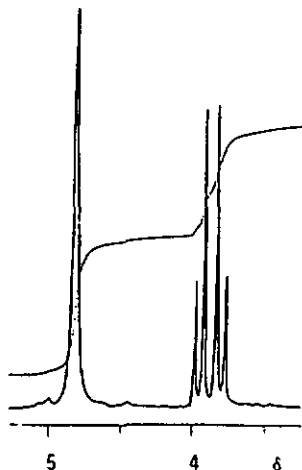


Figure 5.1 Spectre RMN de l'hydroxyméthylsérine, Système AB.

## 5.4. Analyse quantitative des énantiomères d'acides aminés par chromatographie en phase gazeuse [68]

### 5.4.1. Préparation des dérivés

Les échantillons contenant environ 5 mg d'acide aminé sec sont estérifiés avec 4 ml d'une solution HCl 2 N dans l'isopropanol. Le mélange est placé dans un petit ballon et chauffé à reflux à 110 °C pendant 45 min, puis évaporé à sec.

L'ester est dissous dans 3 ml de dichlorométhane et la solution est laissée réagir pendant 10 min avec 0,5 ml d'anhydride trifluoroacétique à température ambiante.

Après l'élimination de l'excès du réactif et du solvant par évaporation, le dérivé N,O-difluoroacétylé (N,O-di-TFA) est dissous dans du méthanol afin de solvolysier le groupe O-trifluoroacétylé. La solution est laissée reposer à température ambiante pendant 20 heures dans le cas des thréonines et pendant 7 heures dans le cas de la sérine. Après ce temps la solvolysé du groupe O-TFA est complète sans que le groupe N-TFA ne réagisse.

Après évaporation du solvant, 0,1 ml de pyridine, 2 ml d'acétone et 0,2 ml d'anhydride acétique sont ajoutés et le mélange est agité pendant 10 min à température ambiante. Le solvant et les réactifs sont évaporés et pour éliminer entièrement la pyridine, l'évaporation est répétée avec 2 ml de dichlorométhane. On obtient enfin le dérivé mixte (a et b) qui peut être analysé directement par chromatographie en phase gazeuse (figure 5.2).

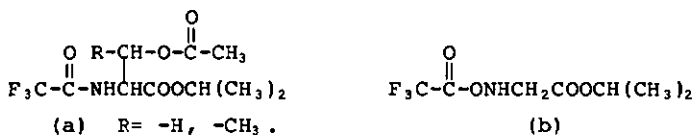


Figure 5.2 Les dérivés des acides aminés pour la GC.

### 5.4.2. Chromatographie en phase gazeuse

Les chromatogrammes ont été enregistrés avec un intégrateur HP-3390A relié avec l'appareil DANI-3400. Deux colonnes (3,75 m, diamètre intérieur 2 mm) avec un support optiquement actif 10 % SP-300 Supelcoport (100-120 mesh) ont été utilisées. Les conditions de chromatographie étaient les suivantes: T colonne : 130 °C, Débit N<sub>2</sub> : 20 ml/min.

La figure 5.3 montre un chromatogramme d'un mélange test comprenant les dérivés N-TFA-glycineisopropylester et les N-TFA-O-acétyl-isopropylester de D,L-thréonine et de D,L-allo-thréonine.

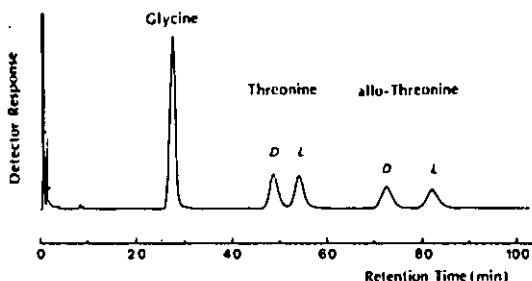


Figure 5.3

La figure 5.4 montre un chromatogramme analogue d'un essai de synthèse asymétrique.

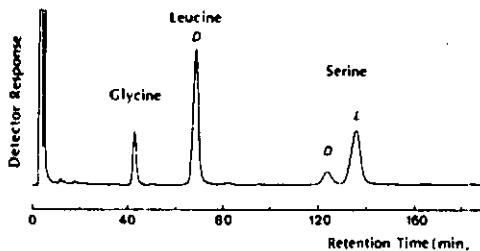


Figure 5.4

Ces chromatogrammes de test montrent que la formation du dérivé mixte est quantitative et la comparaison avec les dérivés N,O-di-TFA, N-TFA-OH-libre indique que ces produits sont absents et qu'ils ne se forment pas non plus pendant le passage sur la colonne.

Pour les déterminations quantitatives des courbes d'étalonnages ont été établies. Ces mesures indiquent une précision de la méthode de  $\pm 5 \%$  entre différents acides aminés et de  $\pm 2 \%$  entre les deux antipodes du même acide aminé.

Le temps de rétention et les rapports des temps pour les antipodes sont indiqués dans le tableau 5.2.

Tableau 5.2 Séparation des énantiomères de N-TFA-O-acétyl isoptoyl esters de thréonine et N-TFA isopropyl ester de glycine

Acide aminé	Enantiomère	Temps de rétention(min)	r(L/D)
Glycine	-	27,4	
Thréonine	D	48,2	
	L	53,5	1,11
allo-Thréonine	D	71,7	
	L	81,3	1,13

La synthèse asymétrique, c'est-à-dire la formation sélective de composés optiquement actifs, est un domaine de recherche auquel s'intéressent actuellement un grand nombre de chimistes. Ces études ne permettent pas seulement de développer de nouvelles méthodes de synthèse, mais fournissent également des informations précieuses relatives à la stéréochimie et aux mécanismes des réactions concernées.

L'objet du présent travail est la synthèse énantiosélective de  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acides par condensation d'un aldéhyde avec un complexe de cuivre(II) comprenant un ligand optiquement actif. Comme ligands des triamines linéaires présentant une symétrie  $C_2$  ont été utilisées.

Dans une première partie, les constantes de formation des différents complexes qui peuvent être présents dans les systèmes ont été déterminées. Il a été ainsi constaté que l'isomérisation du complexe de base de Schiff pyruvylèneglycinecuivre(II) est relativement peu importante, ce qui permet de synthétiser le produit souhaité sans trop de produits secondaires.

Avec le ligand (+)-bis-[aza-3-butyl]-2-pyridine-2,6 l'excès énantiomérique observé dans la synthèse des thréonine était de 43,9 % (S) pour la thréonine et de 64 % (S) pour l'allo-thréonine. Le taux de conversion (rendement chimique) dans cette réaction était de 70 % et le rapport thréonine : allo-thréonine égal à 3,0.

En utilisant le bis[aza-2-phényl-3(S)-butyl]-pyridine-2,6 comme ligand l'excès énantiomérique de la thréonine était de 13,6 % (R) et pour l'allo-thréonine 29,2 % (R), le rendement chimique de 75 % et le rapport thréonine : allo-thréonine égal à 2,4.

Ce même ligand montre cependant une stéréosélectivité plus élevée dans la synthèse de la sérine. Dans les meilleures conditions l'excès énantiomérique est de 62 % et le rendement chimique de 90 %. Le rendement chimique élevé est entre autre dû à la suppression totale de l'hydroxyméthylesérine, qui apparaît généralement comme produit secondaire, lorsque la synthèse est effectuée sans ligand.

Des raisons possibles pour la différences de stéréosélectivité entre la formation des thréonines et celle de la sérine sont discutées.

Les résultats obtenus dans ce travail montrent non seulement que la présence d'un ligand optiquement actif peut induire une chiralité dans un groupe d'un substrat coordonné lors de la formation d'une liaison C-C, mais aussi qu'un choix judicieux de ce ligand permet également d'augmenter l'efficacité de la réaction.

Ainsi la symétrie C du ligand supprime la possibilité d'isomère géométrique dans le complexe mixte, ce qui peut être un facteur important pour l'excès énantiomérique atteignable dans un système donné.

L'influence électronique et stérique du ligand provoque une accélération sensible de la réaction toute en supprimant la formation de produits secondaires.

La présence du ligand provoque finalement une destabilisation du complexe-substrat ce qui devrait faciliter le développement d'un système catalytique.

Au vu des résultats, il semble qu'une augmentation de l'efficacité du système réactionnel en vue d'une plus grande stéréosélectivité pourrait être réalisée par une modélisation du ligand auxiliaire — en tenant compte des différents facteurs mentionnés — en particulier par l'introduction d'une plus grande rigidité.

- [1] K. Bernauer <Diastereoisomerism and diastereoselectivity in metal complexes>, *Topics in Current Chemistry*. (1976) Vol. 65, 1-37.
- [2] Ei-Ichiru Ochiai, <Bioinorganic Chemistry>, Allyn et Bacon, (1977), 12.
- [3] D.L. Leussing, dans <Metal ions in biological systems>, Vol. 5, Edité par H. Sigel, Marcel Dekker, Inc. (1976), 1.
- [4] R.D. Gillard, *Inorg. Chim. Acta. Rev.* (1967) 1 69.
- [5] A. Pasini et L. Casella, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1974) 36 2133.
- [6] D.A. Phipps, *Molecular Catalysis*, (1979) 5 81.
- [7] R.M. Molm, <Inorganic Biochemistry>, Edit. G. L. Eichhorn. (1973), Vol. 2, Chap. 31, 1138.
- [8] B. Bosnich et M. Fryzuk, <Topics in Inorganic and Organometallic Stereochemistry>, Edit. G.L. Geoffroy, J.Wiley et Sons. (1981), Vol. 12, 119.
- [9] M. Kagan, <La Stéréochimie Organique>, Presse Universitaire de France, 1ere Edit. (1975), 124-125.
- [10] M. Sato, K. Okawa, et S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1957) 30 937.
- [11] Y. Ikutani, T. Okuda, M. Sato, et S. Akabori, *ibid*, (1959) 32 203.
- [12] M. Tanaka, Japanese Patent No. 40-27732 (1965)
- [13] D.E. Metzler, J. Olivard et E.E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.* (1954) 76 644.
- [14] T. Ichikawa, S. Maeda, Y. Araki et Y. Ishido, *ibid*, (1970) 92 5514.
- [15] A. Nakahara, H. Yamamoto et M. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1964) 37 1137.
- [16] K. Marada, et J. Ohhashi, *J. Org. Chem.* (1967) 32 1103.

[17] T. Kaneko, Y. Izumi, I. Chibata, et T. Itoh, <Synthetic Production and Utilization of Amino Acids>, Kodansha Ltd., J. Wiley et Sons. (1974), 196 (pour thréonine), 187 (pour sérine).

[18] A. Nakahara, S. Nishikawa, et J. Mitani, Bull. Chem. Soc. Jpn., (1967) 40 2212.

[19] Y.M. Belokon, V.M. Belikov, N.I. Kuzhetsoca et M.M. Solgaya, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. khim, (1972) 7 1338.

[20] M. Murakami et K. Takahashi, Bull. Chem. Soc. Jpo., (1959) 32 308.

[21] J. Dabrowiak et D.W. Cooke, Inorg. Chem., (1975) 14 1305.

[22] S. Ohdan, T. Ichikawa, Y. Araki, et Y. Ishido, Bull. Chem. Soc. Jpo., (1974) 47 1295.

[23] T. Ichikawa, T. Okamoto, S. Maeda, S. Ohdan, Y. Araki et Y. Ishido, Tetrahedron Letters, (1971) 1 79.

[24] D.A. Buckingham, L.G. Marzilli et A.M. Sargeson, J. Am. Chem. Soc., (1967) 89 5133.

[25] B.T. Golding, G.J. Gainsford, A.J. Herlt et A.M. Sargeson, Tetrahedron, (1976) 32 389.

[26] Yu.N. Belokoo, A.S. Melikyan, T.F. Salel'Eva, V.I. Bakhmutov, S.V. Vitt, et V.M. Belikov, Tetrahedron. (1980) 36 2327.

[27] Yu.N. Belokoo, V.M. Belikov, S.V. Vitt, T.F. Savel'Eva, V.M. Burbelo, V.I. Backmeitov, G.G. Aleksandrov et Yu.T. Struchkov, Tetrahedron, (1977) 33 2551.

[28] Yu.N. Belokon, A.S. Melikyan, V.I. Bakhmutov, S.V. Vitt, et V.M. Belikov, loorg. Chim. Acta, (1981) 55 117.

[29] Yu. N. Belokon, V.M. Belikov, S.V. Vitt, M.M. Dolgaya et T.F. Salel'Eva, J. C. S. Chem. Comm., (1975) 86.

[30] Yu.N. Belokoo, I.E. Zel'tzer, N.M. Loim, V.A. Tsiryapkin, Z.N. Parnes, D.M. Kursakov et V.M. Belikov, J. C. S. Chem. Comm. (1979) 789.

[31] Yu.N. Belokon et coll., J. Am. Chem. Soc. (1983) 105 2010.

- [32] R.J. Geue, M.R. Snow, J. Spzingsborg, A.J. Herit, A.M. Sargeson, et D. Taylor, J. C. S. Chem. Comm. (1976) 285.
- [33] L. Casella, A. Pasini, R. Ugo, et M. Visca, J. C. S. Dalton, (1980) 1655.
- [34] F. A. Cotton, <Chemical Application of Group Theory>, Intersciences, J. Wiley and Sons. Inc. (1963), 60.
- [35] Y. Izumi et A. Tai, <Stereodifferentiating Reactions>, Kodansha, Academic Prease, (1977), 75.
- [36] M. Girnth-Weller et W. Beck, Inorg. Chim. Acta, (1982) 57 107.
- [37] E.E. Snell, J. Am. Chem. Soc., (1945) 67 194.
- [38] E.E. Snell, P.M. Fasella, A. Braunstein et A. Rossi-Fanelli, <Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis>, MacMillan, (1963).
- [39] D.E. Hetzler et E.E. Snell, J. Am. Chem. Soc., (1952) 74 979.
- [40] R.D. Gillard et P. O'Brien, J. C. S. Dalton, (1978) 1444.
- [41] A. Hakahara, H. Yamamoto et H. Matsumoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., (1964) 37 1137.
- [42] R.D. Gillard, P.D'Brien, P.R. Norman et D.A. Phipps, J. S. C. Dalton, (1977) 1988.
- [43] Y. Hakao, K. Sakurai et A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Jpn., (1966) 39 1471.
- [44] G. Schwarzenbach, A. Willi, et R.D. Bach, Helv. Chim. Acta, (1947) 30 1303.
- [45] D. Perret et G. Vuille, Collections de programmes non publiés, Université de Neuchâtel, (1981).
- [46] C. Sørensen, Thèse présentée à la Faculté des Sciences, Université de Neuchâtel, (1985).
- [47] D.L. Leussing et K. Stanfield, J. Am. Chem. Soc., (1964) 86 28D5.
- [48] D.L. Leussing et D.C. Schultz, J. Am. Chem. Soc., (1964) 86 4846.

[49] H. Mix, *Z. Physiol. Chem.*, (1961) 323 173, *ibid*, (1961) 323 177.

[50] V. Nakao, K. Sakurai et A. Nakahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1966) 39 1471.

[51] K. Nagano et D.E. Netzler, *J. Am. Chem. Soc.*, (1967) 89 2891.

[52] R. Yoneda, Y. Morimoto, Y. Nakao et A. Nakahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1968) 41 255.

[53] K. Bernauer, R. Deschenaux et T. Taura, *Helv. Chim. Acta*, (1983) 66 2049.

[54] D.L. Leussing, *J. Am. Chem. Soc.* (1963) 85 231.

[55] G. Vuille, Thèse présentée à la Faculté des Sciences à l'Université de Neuchâtel.

[56] J.A. Marcello et A.E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982) 104 1087.

[57] K. Bernauer et Ph. Pouzas, *Helv. Chim. Acta*, (1984) 67 796.

[58] H. Kawasaki, *Nippon Kagakukaihi*, (1967) 78 1251, J. Kato et N. Sato, *Yakugaku Zasshi*, (1967) 87 1209.

[59] H.O. House, D.S. Crumrine, A.Y. Teranishi et N.D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, (1973) 95 3313, S. Mataui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1984) 57 426.

[60] T. Ichikawa, S. Maeda, T. Okamoto, Y. Araki et Y. Iahido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1971) 44 2779.

[61] R.D. Gillard, S.N. Laurie, D.C. Price, D.A. Phipps, et C.F. Weick, *J. C. S. Dalton*, (1974) 1385.

[62] R.D. Gillard et P.M. Harrison, *J. Chem. Soc. (A)* (1967) 1675.

[63] J.R. Brush, R.J. Magee, M.J. D'Coonor, S.B. Teo, R.J. Geue et M.R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.*, (1973) 95 2034.

[64] S. Teo et S. Teoh, *Inorg. Chim. Acta*, (1984) 97 L17.

[65] S. Teo et M.J. D'Coonor, *Inorg. Chim. Acta*, (1984) 92 57.

[66] P. Newman, <Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds>, Vol. 1, Optical Resolution Information Center, N.Y. Manhattan College. 79.

[67] R. Deschensux, Thèse présentée à la Faculté des Sciences, Université de Neuchâtel, (1983).

[68] H. Su et K. Bernauer, J. Chromatography, (1984) 301 461.