

Procédé de déracémisation des acides α -aminés via le pyridoxal. I. Synthèse et activité de formes polymérisables du pyridoxal

Anne-Marie Honnoraty, Louis Mion*, Hélène Collet, Robert Teissedre, Auguste Commeyras

Laboratoire de chimie organique «Hétérochimie et aminoacides»,
URA 1097, Université Montpellier II, place E-Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France

(reçu le 19 janvier 1995, accepté le 14 mai 1995)

Summary – Deracemization process of α -aminoesters via pyridoxal. I. – Synthesis and activity of polymerizable forms of pyridoxal. In order to immobilize pyridoxal, which is a racemization agent of α -aminoesters and could be used in an α -aminoacid deracemization process, two polymerizable analogues of this coenzyme have been synthesized. They were obtained by functionalization in the 2' or 5' position of the pyridinic ring, by a chain containing an acryloyl end group. Their catalytic activity in the homogeneous phase were evaluated in biomimetic conditions (water, pH 7, 25°C), was the same as in the case of pyridoxal.

racemization / α -aminoester / pyridoxal analogue / multistep synthesis / homogeneous catalysis

Introduction

Malgré quelques beaux succès dans la synthèse énantiosélective des acides α -aminés [1], la mise au point de méthodologies, si possibles générales, de déracémisation de ces mêmes composés reste un objectif à atteindre et peut constituer au moins une alternative aux synthèses énantiosélectives. L'ensemble des méthodes de synthèses achirales des α -aminoacides [2], très largement développées s'en trouveraient ainsi valorisées.

Un schéma *a priori* fort simple de déracémisation des acides aminés, sur lequel nous travaillons depuis quelques années [3] est présenté ci-dessous.

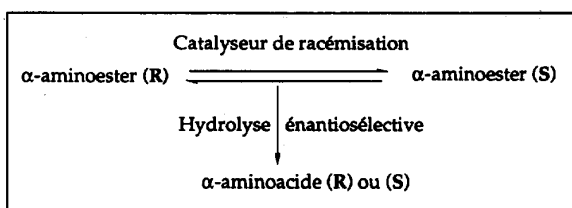


Fig 1

Dans la figure 1, les α -aminoesters *R* et *S* sont maintenus en équilibre de racémisation. Une hydrolyse énantiosélective déplace l'équilibre vers un seul des énantiomères de l'acide. La possibilité d'utilisation d'un solvant unique pour les deux étapes renforce évidemment ce processus réactionnel.

Nous avons donné à un tel schéma une première réalité [3], en montrant que parmi un grand nombre de catalyseurs étudiés, le pyridoxal 5'-phosphate (PLP) 1 (fig 2) racémise rapidement ($t_{1/2} \sim 10$ min) les esters d'acides aminés dans un milieu aqueux permettant, dans le même milieu (eau, pH 7, 20°C), le fonctionnement d'une estérase chirale. Une publication récente [4] a étendu le fonctionnement de ce système au solvant aquo-organique (2-méthylpropan-2-ol/eau), dont l'avantage sur le solvant aqueux est présenté comme pouvant faciliter la séparation entre l'acide formé et l'ester initial, en raison des différences importantes de solubilité de ces deux composés. Dans l'un ou l'autre de ces solvants, les excès énantiomériques obtenus sont du même ordre de grandeur (entre 90 et 98%) selon l'acide aminé étudié. L'énantiométrie *S* obtenue est bien sûr liée à la stéréospécificité des enzymes disponibles.

Si à terme, la généralisation de ce procédé à la production des acides α -aminés de configuration *R* peut être envisageable [5], ce qui accroîtrait encore cette méthode, ce ne peut être à notre point de vue qu'après avoir sensiblement amélioré les problèmes qui sont apparus lorsque nous avons voulu étudier le fonctionnement en continu de ce procédé. En effet dans nos travaux initiaux [6] après avoir montré la nécessité de séparer les réactifs (PLP et enzyme) pour éviter leur interactivité, nous avons fixé de façon non covalente [7] ces deux réactifs sur des supports polymères et montré l'intérêt et les limites de ce procédé. La première de ces limites est liée à l'élution du PLP des supports, la deuxième à la nécessité de séparer physiquement les deux étapes successives de la synthèse (racémisation et hydrolyse énantiosélective) et donc d'isoler les produits

* Correspondance et tirés à part

du milieu réactionnel dès leur formation, pour éviter l'inhibition du PLP qui donne facilement une base de Schiff avec l'acide aminé résultant. Une activité catalytique racémisante maximale du PLP doit en effet pouvoir être maintenue si l'on veut favoriser l'hydrolyse énantiosélective (enzymatique) des esters par rapport à l'hydrolyse chimique et accroître l'excès énantiomérique. Nos premières tentatives de validation [7] ont en effet conduit à une production d'acide aminé, contenant des traces indésirables de PLP, avec des excès énantiomériques de seulement 85% pour les raisons évoquées ci-dessus.

Devant de tels problèmes, il nous est apparu nécessaire d'étudier en priorité les possibilités de fixation covalente sur support du catalyseur de racémisation et comme un préalable, la fonctionnalisation du pyridoxal (PL) 1' (fig 2).

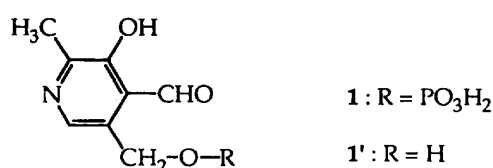


Fig 2

L'étude d'une telle fonctionnalisation a fait l'objet d'une pré-publication [8] et l'ensemble des résultats est présenté dans ce mémoire. Nous examinerons ensuite les possibilités de polymérisation des monomères obtenus avec des comonomères adaptés. La synthèse de ces polymères, dans un premier temps achiraux, ainsi que leur réactivité sera présentée dans le mémoire suivant. La fixation du pyridoxal dans un environnement chiral et sa réactivité seront étudiées ultérieurement.

Résultats et discussion

L'étude de la racémisation des esters d'acides aminés par le pyridoxal a montré que la fonction essentielle intervenant dans le mécanisme de la racémisation est la fonction aldéhyde en position 4 du cycle pyridinique, sans que puissent néanmoins être négligées l'implication de la fonction hydroxyle en position 3, de l'azote pyridinique et celle de la fonction portée en position 5. En effet une exaltation importante de l'activité est observée dans le cas où un groupement phosphate se trouve dans cette position du cycle pyridinique. Seul le groupement méthyle en position 2 ne paraît pas jouer un rôle dans l'activité de ce catalyseur.

Fonctionnaliser le pyridoxal conduisait donc à tenir compte de ces paramètres. La fonctionnalisation idéale

semblant être en position 2' du cycle pyridinique, nous nous sommes orientés dans cette direction sans négliger l'étude de la fonctionnalisation en position 5' de ce cycle, pour des raisons de facilité.

Nous avons choisi de synthétiser des monomères polymérisables de ce coenzyme pour réaliser son immobilisation ultérieure directement par polymérisation ou copolymérisation. Il s'agit d'une démarche originale par rapport aux exemples précédemment décrits [9] qui consistent à greffer de façon covalente le pyridoxal sur un polymère existant. Ces polymères présentent souvent un caractère hydrophobe prononcé incompatible avec une utilisation en milieu aqueux [10]. La méthodologie choisie, par copolymérisation, permet à notre avis de maîtriser l'ensemble des paramètres intervenant dans la réactivité future de l'espèce fixée. En particulier, nous avons montré que parmi les monomères possibles utilisables [11], ceux de type acrylamide confèrent aux polymères correspondants un caractère hydrophile élevé permettant leur utilisation en milieu aqueux, condition indispensable pour assurer l'accessibilité des substrats au site actif du catalyseur.

Ces considérations préalables nous ont conduit à vouloir synthétiser les monomères acrylamides du pyridoxal 9 et 20, représentés dans la figure 3.

Synthèse des O-[ω -(acryloylamino)alkyl]pyridoxals 9 et 20

Le produit de départ de ces synthèses est constitué par l'un des nombreux dérivés du pyridoxal décrit dans la littérature, le chlorhydrate de 5-(chlorométhyl)-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 2 [12]. Le schéma de synthèse a été mis au point pour obtenir 9 puis étendu à la synthèse de 20.

Dans un premier temps, nous nous sommes orientés vers une synthèse convergente (fig 4), impliquant la condensation en milieu basique de 2 avec le N-(2-hydroxyéthyl)acrylamide 3, aisément obtenue par réaction du chlorure d'acryloyle avec l'éthanolamine dans le chloroforme. Après divers essais en présence d'hydrure de sodium inspirés des travaux de Diner [13], les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant la méthode décrite par Johnstone [14] dans le diméthyl sulfoxyde et en présence de potasse solide finement divisée. Dans ces conditions, nous avons pu atteindre des taux de condensation de l'ordre de 45%. Cependant cette méthode, décrite pour de très petites quantités de substrat (10^{-3} mol), s'avère très décevante lorsqu'on passe à des quantités supérieures ($2 \cdot 10^{-2}$ mol); le rendement diminue alors de façon importante (20%). Dans ces conditions, de nombreuses réactions secondaires que nous n'avons pas pu maîtriser se produisent, en parti-

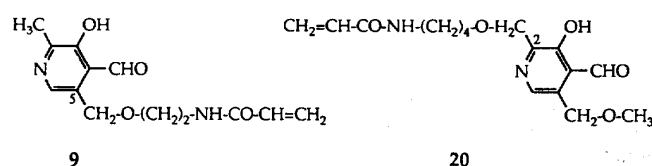


Fig 3

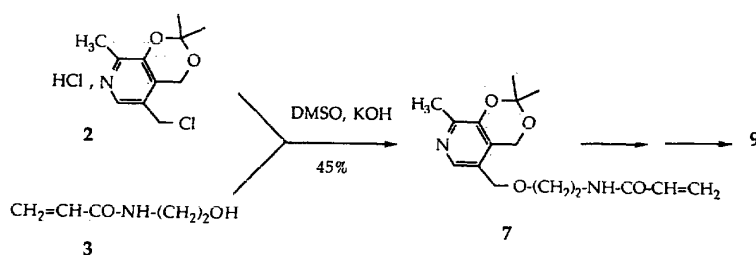


Fig 4

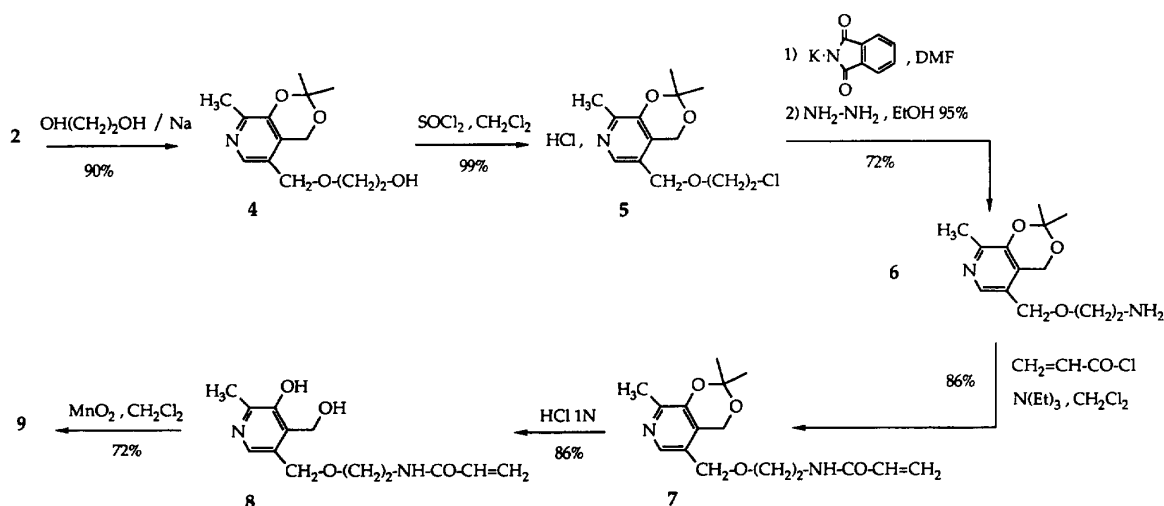


Fig 5

culier les ions dimsyle, provenant de la décomposition du DMSO en milieu basique, réagissent sur les fonctions acryloyle présentes [15].

Ceci nous a amené à développer une synthèse linéaire multi-étape (fig 5) nous permettant d'obtenir l'analogue **9** du pyridoxal avec un rendement global de 23% qui paraît satisfaisant pour le nombre d'étapes nécessaires.

Ainsi **2** est étherifié selon la méthode classique de Williamson, par réaction avec le sel de sodium de l'éthylèneglycol. Ce diol sert également de solvant, puisque des essais préliminaires ont montré que le rendement de cette substitution n'est pas amélioré en présence de solvants dissociants tels que le DMF et le DMSO. L'alcool formé **4** est ensuite transformé de façon quantitative en chlorure **5**, par action du chlorure de thionyle. La réaction de Gabriel conduit au dérivé **6** avec un très bon rendement, en appliquant les conditions décrites dans la littérature [16].

Ainsi dans la première étape de synthèse du *N*-alkylphtalimide, on utilise le phtalimide de potassium, en présence d'un solvant polaire aprotique (DMF); et on préfère pour la seconde étape, l'hydrazinolyse de cet *N*-alkylphtalimide plutôt qu'une étape d'hydrolyse basique ou acide nécessitant souvent des conditions opératoires plus dures et imposant d'être compatibles avec les autres groupes fonctionnels présents dans la molécule. Le composé **6** est ensuite condensé avec le chlorure d'acryloyle, en présence de triéthylamine et conduit au produit **7** avec un bon rendement (86%). Les fonctions

hydroxyle benzyliques et phénoliques sont libérées après traitement par une solution d'acide chlorhydrique. Le produit déprotégé **8** est obtenu directement par lyophilisation du milieu réactionnel.

La dernière étape, l'oxydation de la fonction hydroxyle en position 4α du produit **8** en aldéhyde est réalisée par l'oxyde de manganèse «B» ou activé [17]. Ce réactif est couramment utilisé dans la chimie des analogues du pyridoxal [18], car il assure un bon contrôle du degré d'oxydation. La principale difficulté est de trouver un solvant qui solubilise le dérivé de la pyridoxine, compatible avec l'emploi de cet oxydant. En effet, la nature et la polarité du solvant influencent la réactivité du catalyseur d'oxydation en agissant sur le degré d'adsorption du solvant, sur la vitesse d'adsorption des réactifs et réciproquement sur la vitesse de désorption des produits [19]. Les solvants testés doivent répondre aux critères suivants, d'activation du réactif oxydant et de solubilisation du diol. Ils doivent donc présenter une bonne polarité et accessoirement un point d'ébullition bas. Dans la pyridine et l'acide acétique qui solubilisent parfaitement le diol, la réaction d'oxydation est incomplète et à l'origine de nombreux produits secondaires. Une nette amélioration est apportée en travaillant dans le dichlorométhane, bien que le milieu réactionnel ne soit pas homogène. Le catalyseur d'oxydation et le diol se trouvent en phase solide, tandis que l'aldéhyde s'accumule au fur et à mesure de sa formation dans la phase liquide. Dans ces conditions, la réaction est très

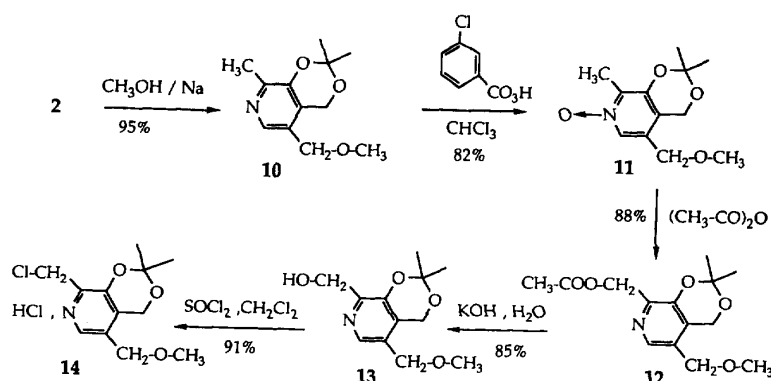


Fig 6

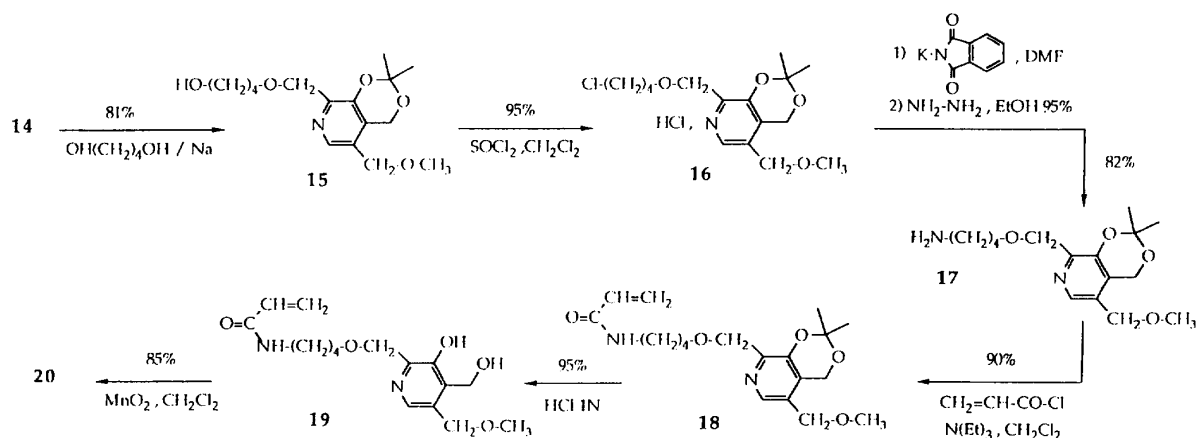


Fig 7

sélective et le taux de transformation maximum si le réactif oxydant est introduit en plusieurs fois au cours des 15 heures de reflux. Le rendement en produit pur est alors de 72%.

Ainsi à partir d'une synthèse linéaire de 9 étapes, nous avons obtenu **9** avec un rendement global de 23%. Ce résultat satisfaisant s'explique par le fait que toutes les étapes de cette voie de synthèse ont été optimisées et sont réalisées avec d'excellents rendements (rendement moyen par étape : 85%).

Pour synthétiser l'analogue **20** du pyridoxal, après avoir étherifié **2** de façon quantitative par le méthanolate de sodium, nous avons fonctionnalisé le méthyle en position 2 du cycle pyridinique en hydroxyméthyle en nous inspirant des méthodes décrites indépendamment par Pocker [20] et Korytnyk [21].

La première étape de cette fonctionnalisation (fig 6) consiste à former un *N*-oxyde **11** qui se réarrange, sous l'action de l'anhydride acétique en **12**, selon un mécanisme considéré comme radicalaire [22]. Le groupe acétoxy en position 2' du cycle pyridinique de **12** est ensuite hydrolysé par une solution aqueuse de potasse permettant d'obtenir **13**. La chloration de cet alcool benzylique est effectuée par le chlorure de thionyle avec un rendement de 91%.

Pour la suite de la synthèse, l'éthylène glycol n'a pu être utilisé comme bras espaceur. Cet échec peut être attribué à une cyclisation intramoléculaire, se produisant entre le dernier carbone fonctionnalisé de la chaîne et l'azote pyridinique, qui est favorisée par la constitution d'un cycle à six centres. L'augmentation de la longueur de cette chaîne de deux carbones (fig 7) nous a permis d'éviter cet écueil. En effet, la réaction de Gabriel appliquée au dérivé **16**, obtenu par chloration de **15**, conduit à l'amine **17** avec un excellent rendement. Les étapes subséquentes conduisant aux dérivés **18**, **19** et **20** ne présentent pas plus de difficultés que dans le schéma de synthèse de **9** (fig 5). Le composé **20** a été obtenu avec un rendement global de 18%.

Activité catalytique des analogues **9** et **20** du pyridoxal comparée à celle de **1** et de **1'** dans la racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine

Dans le travail de thèse de Pugnière [23] et les publications subséquentes [3, 6, 7], il est montré que le PLP **1**, ainsi que le PL **1'** racémisent en solution aqueuse, à la neutralité et à température ambiante, les esters d'acides aminés par un processus qui a été analysé avec quelques détails. Sur la base de ces travaux et de nombreux autres concernant la formation et la réactivité des bases de

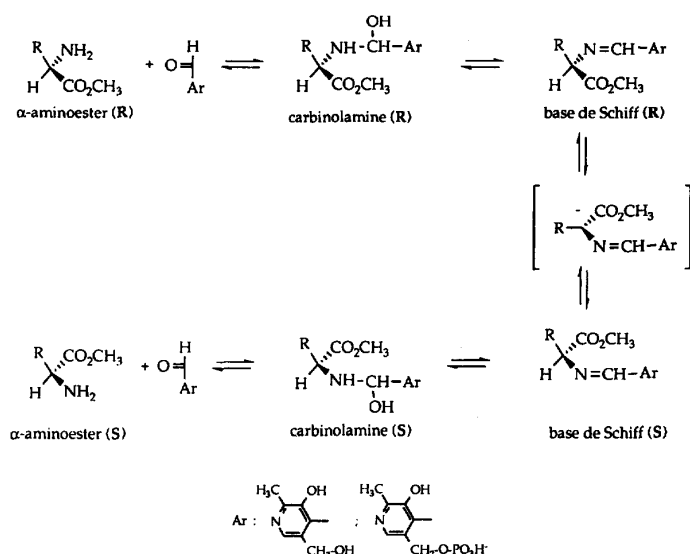


Fig 8

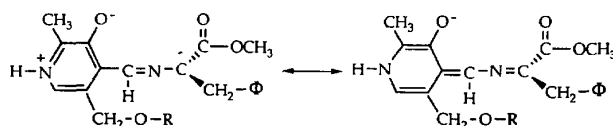


Fig 9

Schiff [24], un mécanisme peut être proposé pour décrire le processus de racémisation des esters d'acides aminés (fig 8).

L'étape essentielle de ce processus consiste en l'arrachement du proton porté par le carbone asymétrique. Différents facteurs sont décrits comme favorisant ou défavorisant cet arrachement. Comme facteur favorisant, nous noterons l'effet inductif exercé par la fonction ester, les formes mésomères indiquées dans la figure 9, favorisées notamment par la protonation de l'azote pyridinique et la présence d'un groupement phosphate en position 5' du cycle pyridinique ($\text{R} = \text{PO}_3\text{H}^-$).

L'absence de ce groupement phosphate a un effet défavorable sur cette réaction au même titre que la présence d'un groupement carboxylate (à la place de la fonction ester). L'effet négatif du groupement carboxylate est tel que les acides aminés ne sont pas racémisés dans ces conditions.

Notre objectif dans ce mémoire n'est pas de tenter d'approfondir les connaissances acquises sur le mécanisme de cette racémisation, mais de comparer la réactivité de nos dérivés **9** et **20** à celle de **1** (PLP) et de **1'** (PL). Cette étude est réalisée sur l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine en raison des résultats antérieurs [6], montrant l'influence positive du groupement méthyle sur la vitesse de racémisation.

En préalable de cette étude, étant donné la réputation de sensibilité vis-à-vis de l'hydrolyse des α -aminoesters [25] et compte tenu du fait qu'aucune étude concernant la stabilité de notre substrat n'a été réalisée dans la zone de pH proche de la neutralité, nous

avons dû étudier la stabilité de ce substrat dans ces conditions.

Nous avons suivi l'évolution de solutions aqueuses de cet ester au cours du temps par CLHP dans une gamme de pH comprise entre 6,5 et 8 à 25°C. Les pourcentages en α -aminoacides formés par hydrolyse au bout de trois heures sont rassemblés dans le tableau I. Il apparaît nettement que la quantité de phénylalanine formée s'accroît notablement lorsque le pH augmente.

Tableau I. Pourcentage relatif de phénylalanine produit, au bout de trois heures à 25°C, par hydrolyse de l'ester méthylique de la *R,S*-phénylalanine, corrigé du pourcentage d'aminoacide déjà présent à t_0 . [α -aminoester] = $2,5 \cdot 10^{-2}$ M dans l'eau à 25°C.

pH initial	6,5	7	7,5	8
% phénylalanine	2	3,7	6	8

D'autre part, nous avons étudié, pour les pH 6,5 et 7 correspondant au maximum de stabilité de cet α -aminoester, l'influence d'un abaissement de la température de 25°C à 20°C sur l'hydrolyse (tableau II).

Alors qu'à pH 6,5 l'abaissement de température n'a pas de réelle influence sur l'hydrolyse, on peut noter qu'à pH 7 le passage de 25°C à 20°C permet de la limiter de façon réelle. En effet, au bout de 7 heures le pourcentage de phénylalanine formée est environ 1,5 fois plus faible à 20°C qu'à 25°C.

Tableau II. Pourcentage relatif de phénylalanine formée, par hydrolyse de solution aqueuse d'ester méthylique de la *R,S*-phénylalanine ($C = 2,5 \cdot 10^{-2}$ M), corrigé du pourcentage d'acide aminé présent à t_0 , à 20 à 25°C.

Temps (h)	1	2	3	4	5	6	7
20°C	pH 6,5	1	1,5	2	3	3,5	4
	pH 7	1	2	3	4	5	6
25°C	pH 6,5	0,5	1	2	2,5	3	4
	pH 7	1	3	4,5	6	8	10

Par ailleurs, des études précédentes [3, 26] ont montré que les espèces ioniques constituant les tampons (les ions acétate) ou la présence d'amines tertiaires ou la présence d'une fonction phosphate sur le catalyseur de racémisation augmentent l'activité du pyridoxal dans la catalyse de racémisation des α -aminoesters. Nous avons donc vérifié la stabilité de l'ester méthylique de la phénylalanine en milieu tamponné à pH 6,5 par les ions hydrogénophosphate (fig 10).

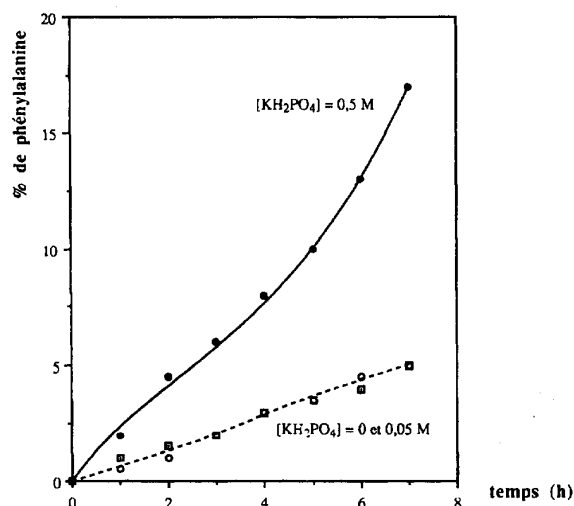


Fig 10. Pourcentage relatif de phénylalanine (%), formée par hydrolyse de l'ester méthylique de la *R,S*-phénylalanine, corrigé du pourcentage d'acide aminé présent au temps t_0 , en fonction de la concentration en tampon hydrogénophosphate. [α -aminoester] = $2,5 \cdot 10^{-2}$ M, [KH_2PO_4] = 0; 0,05 M et 0,5 M, à pH 6,5 et à 20°C.

Si, comparativement aux résultats obtenus en absence de tampon, une concentration en hydrogénophosphate de potassium de 0,05 M n'a pas d'influence sur l'hydrolyse de l'aminoester, une concentration en hydrogénophosphate dix fois plus élevée (0,5 M) se traduit par un accroissement notable du pourcentage d'acide aminé formé. L'utilisation de tampons, à de fortes concentrations en espèces ioniques, n'est donc pas compatible avec la stabilité de l'aminoester.

Cette étude nous a permis de dégager les conditions dans lesquelles l'ester méthylique de la phénylalanine est le plus stable : $6,5 < \text{pH} < 7$; $T = 20^\circ\text{C}$; $0 \leq [\text{Phosphate}] \leq 0,05$ M. Dans ces conditions, nous avons étudié et comparé l'activité catalytique des analogues

9 et **20** du pyridoxal à celle du PLP **1** et du PL **1'**, dans la racémisation de cet α -aminoester. L'effet catalytique des analogues du pyridoxal est mesuré, au micropolarimètre, en suivant l'évolution en fonction du temps du pouvoir rotatoire de solutions aqueuses d'ester méthylique de la *S*-phénylalanine.

Dans les premières minutes suivant l'addition du catalyseur (**9** ou **20**), on observe une variation rapide du pouvoir rotatoire vers une valeur nettement plus élevée que celle correspondant au substrat. Cette variation traduit la formation de la base de Schiff entre la fonction aldéhyde du dérivé du pyridoxal et la fonction amine de l'ester. A cette phase rapide succède une évolution plus lente du pouvoir rotatoire vers zéro, correspondant au phénomène de racémisation de la base de Schiff. Cette évolution du pouvoir rotatoire est tout à fait similaire à celle observée en présence de **1** ou **1'**, corroborant parfaitement le mécanisme de racémisation envisagé (fig 8).

La valeur du pouvoir rotatoire mesurée à un instant donné est la somme des pouvoirs rotatoires des différentes espèces présentes : α -aminoester, carbinolamine et base de Schiff. Ainsi, en faisant l'hypothèse que la concentration en carbinolamine est faible, donc négligeable par rapport à la concentration des autres espèces, l'étude du processus de racémisation peut se ramener à l'étude de l'équilibre de racémisation des bases de Schiff énantiomères (fig 11).

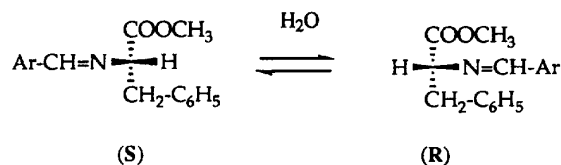


Fig 11

En appelant [R] et [S] les concentrations en bases de Schiff énantiomères, à un temps t de la réaction de racémisation et k_{rac} la constante de vitesse de racémisation, la vitesse de disparition de l'énantiomère S est donnée par la relation : $-\frac{d[S]}{dt} = k_{\text{rac}}([S] - [R])$. La disparition de l'énantiomère S peut s'exprimer de la façon suivante : $-\frac{d[S]}{dt} = k_{\text{rac}}[S] - k_{\text{rac}}([S]_0 - [S]) = 2k_{\text{rac}}([S] - [S]_0/2)$; $[S]_0$ étant la concentration initiale en base de Schiff. L'intégration de cette loi de vitesse conduit alors à la relation : $\ln \frac{[S]_0/2}{[S] - [S]_0/2} = 2k_{\text{rac}}t$.

Sachant que le pouvoir rotatoire α_t du mélange réactionnel au temps t est donné par : $\alpha_t = [\alpha]([S] - [R])$, avec $[\alpha]$ le pouvoir rotatoire spécifique de la base de Schiff, la relation entre α_t et le temps t de la réaction est alors : $\ln \frac{\alpha_{t=0}}{\alpha_t} = 2k_{\text{rac}}t$. Dans les réactions de racémisation $k_{\text{exp}} = 2k_{\text{rac}}$, l'expression devient : $\ln \frac{\alpha_{t=0}}{\alpha_t} = k_{\text{exp}}t$.

La variation de α en fonction du temps suit donc une loi de vitesse exponentielle. La vitesse de la racémisation de l' α -aminoester, catalysée par les analogues **9** et **20**

du pyridoxal est du premier ordre par rapport à la concentration en base de Schiff. La détermination des pentes des droites $\ln \alpha_t = \ln \alpha_{t=0} - k_{\text{exp}} t$, conduit aux valeurs des constantes k_{exp} (tableau III) à partir desquelles sont calculés les temps de demi-racémisation en appliquant la relation : $t_{1/2} = \frac{1}{k_{\text{exp}}} \ln 2$.

Tableau III. Valeurs des constantes de vitesse expérimentales de racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine et des temps de demi-racémisation correspondants, en présence de quantités équimolaires de catalyseurs. Solution aqueuse à pH 7 et à 20°C, $[\alpha\text{-aminoester}] : a = 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$; $b = 2,31 \cdot 10^{-2} \text{ M}$.

Catalyseur de racémisation	$k_{\text{exp}} \cdot 10^{-3} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2} \text{ (min)}$
1^a	182	3,8
1'^b	3,22	215
9^b	7,92	87,5
20^b	9,54	73

Au vu des résultats, on constate qu'en milieu aqueux les constantes de vitesse de racémisation observées en présence de **9** et **20** sont du même ordre de grandeur et même légèrement supérieures à celle provoquées par **1'**. La présence de la chaîne, permettant l'immobilisation du PL, ne diminue donc pas l'activité de ces analogues dans la racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine. La légère exaltation pourrait être interprétée par une augmentation de l'interaction de type hydrophobe entre ces catalyseurs davantage hydrocarbonés et l'aminoester. La réactivité de **9** plus faible que celle de **20** pourrait être due à un effet de gêne stérique causé par le bras d'immobilisation dans la position 5' du cycle pyridinique par rapport à l'immobilisation via la position 2'. Notons toutefois que l'activité catalytique de **1** reste nettement supérieure à celle des autres catalyseurs de racémisation, probablement en raison d'une assistance de la fonction phosphate en position 5' dans l'arrachement du proton porté par le C α de l'aminoester.

Dans le tableau IV, nous rappelons les résultats que nous avons obtenus montrant l'exaltation du pouvoir catalytique, par un tampon phosphate à la concentration de 0,05 M qui est vraisemblablement due à une assistance d'origine intermoléculaire. Les paramètres cinétiques (k_{exp} et $t_{1/2}$) de la réaction ont été déterminés en suivant comme précédemment l'évolution du pouvoir rotatoire en fonction du temps, d'une solution tamponnée à pH 7 de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine, en présence de quantité équimoléculaire de catalyseur de racémisation.

D'une façon générale, la racémisation catalytique de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine par le pyridoxal ou ses analogues est sensiblement plus rapide en présence de tampon phosphate. L'effet catalytique observé est d'ailleurs deux fois plus important sur **9** que sur **1'** et **20**, sans que l'on puisse apporter d'explications raisonnables à cette observation. A pH 7, les ions dihydrogénophosphate ($\text{p}K_{\text{a}1} = 2,12$) pourraient être responsables de cette exaltation de l'effet catalytique des analogues du pyridoxal, par un processus complexe qui pourrait s'apparenter à celui analysé par Kuroda [27] pour expliquer la racémisation de la phénylglycine par le système $\text{PL}/\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$, à pH 10 et

Tableau IV. Valeurs des constantes de vitesse expérimentales de racémisation et des temps de demi-racémisation, évalués en milieu tamponné au cours de la réaction de racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine, catalysée par des quantités équimolaires de catalyseur. $[\alpha\text{-aminoester}] = 2,31 \cdot 10^{-2} \text{ M}$, $[\text{KH}_2\text{PO}_4] = 0,05 \text{ M}$, à pH 7 et à 20°C.

Catalyseur de racémisation	$k_{\text{exp}} \cdot 10^{-3} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2} \text{ (min)}$
1'	5,19	133
9	25,8	27
20	15,5	45

à 30°C. Notons tout de même que l'assistance intermoléculaire des ions dihydrogénophosphate reste sensiblement moins efficace que celle exercée intramoléculairement par la même fonction phosphate de **1**.

Conclusion

Au cours de ce travail nous avons fonctionnalisé le pyridoxal en position 5 et 2 et ainsi obtenu les composés **9** et **20** polymérisables, avec des rendements globaux de 23% et 18%, en appliquant une stratégie de synthèse linéaire. Cette stratégie de synthèse présente l'intérêt d'impliquer des réactions simples qui présentent une bonne spécificité, dont les conditions opératoires sont compatibles avec la stabilité des dérivés du pyridoxal et qui sont de plus parfaitement transposables au stade préparatif. Par ailleurs, en modulant la longueur de la chaîne carbonée, elle a pu être généralisée aux deux types d'analogues.

En déterminant l'activité catalytique de **9** et **20**, dans la racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine, nous avons montré que la présence du bras d'immobilisation assure une meilleure solvation du substrat, ce qui se traduit par une activité supérieure à celle du PL lui-même. De plus, il ressort de l'étude de l'activité en milieu tamponné par des ions hydrogénophosphate, que **9** constitue un meilleur catalyseur de racémisation de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine que **20**.

La suite immédiate de ce travail concerne l'immobilisation par polymérisation de ces composés et l'étude des potentialités catalytiques de ce cofacteur positionné dans un environnement macromoléculaire.

Partie expérimentale

Généralités

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur des spectromètres de type Varian EM 360 (60 MHz) et Bruker AC 250 (250 MHz). Les valeurs de déplacements chimiques δ sont données en parties par million (ppm) avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. Les spectres infrarouge et ultraviolet ont été respectivement enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 1420 et un spectrophotomètre Kontron modèle Uvikon 860. Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Jeol JMS DX 100. Les points de fusion (PF), non corrigés, ont été mesurés en

capillaire sur un appareil Büchi 510. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du CNRS de Montpellier. Les chromatographies analytiques sont effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ sur support aluminium et révélées sous radiation ultraviolette, sauf indications contraires. Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur gel de silice Merck Si 60 (230-400 mesh), conditionné en colonnes de différentes capacités. Les analyses en CLHP ont été réalisées sur un appareil Varian muni d'un détecteur UV 2550, d'une pompe Varian 2510 et d'un intégrateur Varian 4290. La colonne utilisée est une Nucléosil RP C18 ou une Kromasil C18 (granulométrie 100 Å, longueur 15 cm). Les mesures de pouvoir rotatoire ont été effectuées sur un polarimètre Perkin-Elmer 241, à 549 nm (raie D du sodium) et à 578 nm (lampe de mercure).

Chlorhydrate de la 5-(chlorométhyl)-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 2

A une solution de 2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine [28] (21 g, 0,0855 mol), dans CH₂Cl₂ (100 mL) est ajoutée une solution de SOCl₂ distillé (22 mL, 0,303 mol) dans du CH₂Cl₂ (30 mL). La réaction est laissée sous agitation pendant 2 h à 25°C. Le SOCl₂ en excès est éliminé en évaporant sous pression réduite le solvant et le précipité obtenu est repris au CH₂Cl₂ trois fois de suite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/Et₂O. La cristallisation est complète après 2 h à 0°C. Les cristaux sont filtrés et soigneusement lavés à l'éther, puis séchés à 40°C sous pression réduite.

Rdt : 99%.

PF (chlorhydrate) : 193°C (cristaux blancs) [29] : 188-190°C (décompo).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,75 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,85 (s, 3H, CH₃-C²); 4,8 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 5,3 (s, 2H, Cl-CH₂-C⁵); 8,45 (s, 1H, H-C⁶).

N-(2-Hydroxyéthyl)acrylamide 3

A 0°C, une solution de chlorure d'acryloyle (8,2 mL, 0,1 mol) dans CHCl₃ (20 mL) est ajoutée lentement (débit = 1 mL/min) à une solution d'éthanolamine (12,07 mL, 0,2 mol) dans CHCl₃ (100 mL). Le chlorhydrate d'éthanolamine précipite dans le milieu réactionnel au cours de la réaction. Après 1 h d'agitation à 25°C, il est filtré et soigneusement rincé au CHCl₃. Le filtrat est évaporé sous pression réduite en présence de quelques cristaux d'hydroquinone. L'analyse du produit brut (Rdt : 75%) par RMN ¹H et CCM (CHCl₃/CH₃OH 8:2) montre qu'il est pratiquement pur. Il peut être chromatographié sur gel de silice (250 g, CHCl₃/CH₃OH 8:2). Les fractions contenant le produit de R_f = 0,376 sont rassemblées et concentrées. Le composé 3 est conservé à +4°C.

Rdt : 70% (huile fluide).

IR : (CHCl₃, ν cm⁻¹) 3 440, 3 360 et 1 650 (CO-NH); 3 520 et 1 400 (OH).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : 3,28 (s large, 1H, OH); 3,45 (td, J_{CH} = J_{NH} = 5,5; 2H, CH₂-NH); 3,75 (t, J_{CH} = 4,7; 2H, -CH₂-OH); 5,65 (dd, J_{gem} = 1,8; J_{cis} = 10; 1H, H_{cis}); 6,15 (m, J_{trans} = 17; J_{cis} = 10; 1H, H_{gem}); 6,30 (dd, J_{gem} = 1,8; J_{trans} = 17; 1H, H_{trans}); 6,60 (s large, 1H, N-H).

5-[(2-Hydroxyéthoxy)méthyl]-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 4

Dans un ballon équipé d'une garde à CaCl₂, on fait réagir du sodium (3,5 g, 0,15 mol) et de l'éthylèneglycol

(80 mL, 1,43 mol). Après réaction complète du sodium, à 0°C, on introduit en une seule fois le composé 2 (13,2 g, 0,05 mol). L'évolution de la réaction est suivie par CCM (CHCl₃/CH₃OH 9:1). Après 5 h d'agitation à 25°C, on ajoute de l'eau (300 mL) et le produit est extrait par du CHCl₃ (4 × 75 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (6 × 30 mL), puis séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange CH₃OH-Et₂O.

Rdt : 90%.

PF : 82°C (cristaux blancs).

IR : (CHCl₃, ν cm⁻¹) 3 600-3 300 (OH).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,55 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,45 (s, 3H, CH₃-C²); 2,75 (s, 1H, (CH₂)₂-OH); 3,7 (m, 4H, -(CH₂)₂-O-CH₂-C⁵); 4,45 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 4,9 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 8 (s, 1H, H-C⁶).

Anal calc pour C₁₃H₁₉NO₄ : C 61,66; H 7,5; N 5,53; O 25,29. Tr : C 61,59; H 7,36; N 5,78; O 25,36.

Chlorhydrate de 5-[(2-chloroéthoxy)méthyl]-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 5

A une solution du composé 4 (8 g, 0,0316 mol) dans CH₂Cl₂ (50 mL) est ajoutée une solution de SOCl₂ (8 mL, 0,109 mol) dans CH₂Cl₂ (20 mL). L'excès de SOCl₂ est éliminé en évaporant sous pression réduite et en reprenant plusieurs fois le milieu réactionnel au CH₂Cl₂. Le produit brut est recristallisé dans un mélange CH₃OH-Et₂O.

Rdt : 99%.

PF (chlorhydrate) : 184°C (cristaux blancs).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,6 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,5 (s, 3H, CH₃-C²); 3,75 (s, 4H, Cl-CH₂-CH₂-O); 4,55 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 8,05 (s, 1H, H-C⁶).

Anal calc pour C₁₃H₁₉NO₃ : C 50,65; H 6,17; N 4,54; O 15,58. Tr : C 50,74; H 6,14; N 4,52; O 15,45.

5-[(2-Aminoéthoxy)méthyl]-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 6

1) A une solution de phtalimide de potassium (9,8 g, 0,1 mol) dans du DMF (70 mL), est ajouté le composé 5 (18,5 g, 0,0318 mol). Le mélange réactionnel est porté à 75°C pendant 10 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM (CHCl₃/CH₃OH 9:1). Après retour à 25°C, on introduit de l'eau (250 mL) et le produit est extrait par CHCl₃ (3 × 100 mL). La phase organique est lavée par une solution de NaOH 0,2 N (2 × 150 mL) pour éliminer les traces de phtalimide, puis lavée à l'eau jusqu'à atteindre un pH voisin de la neutralité. Elle est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. Les cristaux marrons clairs obtenus, sont recristallisés dans un mélange CH₃OH/Et₂O.

Rdt : 87%.

PF : 118°C (cristaux blancs).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,55 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,45 (s, 3H, CH₃-C²); 3,9 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-O); 4,55 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 4,9 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 7,9 (s, 5H, H-C⁶, C₆H₄).

Anal calc pour C₂₁H₂₂N₂O₅ : C 65,97; H 5,76; N 7,33; O 20,94. Tr : C 65,98; H 5,92; N 7,12; O 20,64.

2) A une solution d'hydrazine (2 mL, 0,064 mol) dans de l'éthanol 95 (50 mL), est ajouté le 5-[(2-phtalimidoéthoxy)méthyl]-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine (8,7 g, 0,022 mol). L'évolution de la réaction est suivie par CCM (CHCl₃/CH₃OH 8:2) et en révélant à la ninhydrine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5 h. Au bout de 1 h de chauffage, un précipité blanc de phtalylhydrazide apparaît. En fin de réaction, il est solubilisé en introduisant une solution de KOH 2 N (100 mL). Après extraction au

CH_2Cl_2 (4 \times 100 mL), la phase organique est lavée à l'eau (2 \times 30 mL), séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous pression réduite.

Rdt : 83%.

IR : (CHCl_3 , ν cm^{-1}) 3 380, 3 200 et 1 600 (NH_2).

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 1,6 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 2,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^2$); 2,85 v (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 3,6 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 4,55 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^4$); 4,9 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 8 (s, 1H, H-C^6).

RMN ^1H (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$) : iden sauf 2,8 v (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$).

5-{[2-(Acryloylamino)éthoxy]méthyl}-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 7

1) Selon la méthode d'alkylation décrite par Johnstone [12].

Dans du DMSO distillé (4 mL), on introduit KOH (0,63 g, 0,011 mol) finement pulvérisée au moment de l'emploi. Après 5 min d'agitation, on ajoute successivement une solution du composé 3 (0,65 g, $5,68 \cdot 10^{-3}$ mol) dans du DMSO (2 mL) et le composé 2 (1 g, $3,78 \cdot 10^{-3}$ mol). L'agitation est poursuivie 30 min à 25°C. L'évolution de la réaction est suivie en CCM ($\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ abs 7:3). Le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau (40 mL) et le produit extrait par CH_2Cl_2 (4 \times 20 mL). La phase organique est lavée à l'eau (5 \times 10 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur gel de silice (40 g), élue par un mélange d' Et_2O et de quantités croissantes d'éthanol abs, variant en volume de 5 à 30%. Les fractions contenant le produit 7 sont rassemblées et concentrées.

Rdt : 45%.

2) A une solution du composé 6 (4,5 g, 0,0189 mol) dans du CH_2Cl_2 (200 mL) est ajoutée de la triéthylamine (2,65 mL, 0,0189 mol). A 0°C une solution de chlorure d'acryloyle (1,54 mL, 0,0189 mol) dans du CH_2Cl_2 (70 mL) est ajoutée lentement (débit = 2 mL/min). L'évolution de la réaction est suivie en CCM ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:2). L'agitation est maintenue 2 h à 25°C. Puis la phase organique est lavée jusqu'à neutralité des eaux de lavage, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite.

Rdt : 86%.

IR : (CHCl_3 , ν cm^{-1}) 3 440, 3 340 et 1 660 (CO-NH).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 1,6 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 2,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^2$); 3,55 (m, 4H, $\text{NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 4,45 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^4$); 4,85 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,67 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{cis}} = 10,1$; 1H, $\text{CH=CHH}_{\text{cis}}$); 5,95 (s large, 1H, N-H); 6,1 (dd, $J_{\text{cis}} = 10,1$; $J_{\text{trans}} = 17$; 1H, CO-CH=CH_2); 6,3 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{trans}} = 17$; 1H, $\text{CH=CHH}_{\text{trans}}$); 8 (s, 1H, H-C^6).

5-{[2-(Acryloylamino)éthoxy]méthyl}-3-hydroxy-2-méthylpyridine-4-méthanol 8

Le composé 7 (7,5 g, 0,0245 mol) est ajouté à une solution d'HCl 1 N (75 mL). Le milieu réactionnel est porté à 40°C pendant 2 h. L'évolution de la déprotection est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:2). La phase aqueuse est extraite par CHCl_3 (1 \times 50 mL), neutralisée avec une solution de Na_2CO_3 10% puis lyophilisée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (100 g, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:2). Les fractions contenant le produit de $R_f = 0,340$ sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. Le composé 8 est recristallisé dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

Rdt : 77%.

PF : 153°C (cristaux blancs).

RMN ^1H (250 MHz, CD_3OD) : 2,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^2$); 3,45 (t, $J = 5$; 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-}$); 3,55 (t, $J = 5$; 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 4,5 (s, 2H, $\text{HO-CH}_2\text{-C}^4$); 4,9 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,6 (dd, $J_{\text{cis}} = 5,4$; $J_{\text{trans}} = 8,4$; 1H, CH=CH_2); 6,2 (2d, $J_{\text{cis}} = 5,4$; $J_{\text{trans}} = 8,4$; 2H, CH=CH_2); 7,8 (s, 1H, H-C^6).

Anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C 58,65; H 6,77; N 10,53; O 24,06. Tr : C 58,34; H 7,05; N 10,45; O 23,72.

5-{[2-(Acryloylamino)éthoxy]méthyl}-3-hydroxy-2-méthylpyridine-4-carbaldéhyde 9

A une solution du composé 8 (1 g, $3,75 \cdot 10^{-3}$ mol) dans du CH_2Cl_2 (30 mL), est ajouté de l'oxyde de manganèse «B» (1,63 g, 0,0188 mol soit 5 équiv). Après 3 h de reflux, on ajoute de nouveau 5 équiv de MnO_2 . Le milieu réactionnel est alors maintenu à reflux pendant 15 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:2). Le MnO_2 est éliminé par filtration à travers de la celite déposée sur deux filtres en microfibrilles de verre (Whatman GF/F et GF/C). La celite est ensuite abondamment rincée par du CH_2Cl_2 . Le filtrat est alors concentré et séché sous pression réduite à 30°C. Le composé 9 est conservé à +4°C.

Rdt : 72%.

PF : 91°C (cristaux jaunes pâles).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 2,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^2$); 3,55 (t, $J = 5,3$; 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-}$); 3,65 (t, $J = 5$; 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 4,85 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,65 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{cis}} = 10,21$; 1H, $\text{CH=CHH}_{\text{cis}}$); 5,95-6,1 (m, $J_{\text{cis}} = 10,21$; $J_{\text{trans}} = 17$; 2H, NH-CO-CH=CH_2); 6,3 (m, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{trans}} = 17$; 1H, $\text{CH=CHH}_{\text{trans}}$); 8,05 (s, 1H, H-C^6); 10,35 (s, 1H, $\text{C}^4\text{-CHO}$); 11,4 (s, 1H, HO-C^3).

UV (H_2O , $4 \cdot 10^{-4}$ mol, $\lambda = 400$ nm) : $\epsilon = 3\,439 \text{ L mL}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ($\pm 2\%$).

Anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C 59,09; H 6,06; N 10,61; O 24,24. Tr : C 59,28; H 6,25; N 10,71; O 24,27.

5-(Méthoxyméthyl)-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 10

A 0°C, on ajoute petit à petit du sodium (5,5 g, 0,239 mol) dans CH_3OH anhydre (60 mL, 1,485 mol). Après réaction complète du sodium, on introduit en une seule fois le composé 2 (25 g, 0,0947 mol). L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ abs 7:3). L'agitation est maintenue 1 h à 25°C, puis on ajoute de l'eau (750 mL). Le produit est extrait par CH_2Cl_2 (3 \times 100 mL), la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (5 \times 50 mL), puis à l'eau (50 mL). Elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite.

Rdt : 95% (huile orangée).

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 1,6 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 2,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^2$); 3,2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 4,3 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}^4$); 4,9 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 8 (s, 1H, H-C^6).

Anal calc pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C 64,55; H 7,67; N 6,27; O 21,5. Tr : C 64,19; H 7,36; N 6,42; O 21,76.

5-(Méthoxyméthyl)-2,2,8-triméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine-7-oxyle 11

A l'abri de la lumière, on ajoute l'acide 3-chloroperbenzoïque (11,92 g, 0,0691 mol) à une solution du composé 10 (7,7 g, 0,0345 mol) dans CHCl_3 (170 mL). Le milieu réactionnel est agité 15 h à 25°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ abs 6:4). Après avoir vérifié l'absence de peroxydes par le test «Quantofix peroxide» (Aldrich),

le solvant est évaporé. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (250 g, Et₂O/EtOH abs 6:4). L'acide chlorobenzoïque est récupéré dans les fractions de tête, les fractions suivantes contiennent le produit attendu.

Rdt : 82%.

PF : 149°C (cristaux blancs).

IR : (CHCl₃, ν cm⁻¹) 1 300-1 200 (N-O).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,65 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,5 (s, 3H, CH₃-C²); 3,45 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 4,4 (s, 2H, CH₂-C⁴); 4,9 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 8,05 (s, 1H, H-C⁶).

Anal calc pour C₁₂H₁₇NO₄ : C 60,24; H 7,16; N 5,85; O 26,75. Tr : C 59,97; H 7,35; N 5,72; O 26,42.

8-(Acétoxyméthyl)-5-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 12

Le composé 11 (5,89 g, 0,0246 mol) est ajouté à de l'anhydride acétique (24 mL, 0,253 mol). Le milieu réactionnel est porté à 60°C pendant 3 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM (Et₂O/EtOH abs 6:4). En fin de réaction, on introduit de l'eau (75 mL) et on extrait le produit au CH₂Cl₂ (4 × 30 mL). La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ 10% (5 × 10 mL), puis à l'eau jusqu'à la neutralité des eaux de lavage. Elle est ensuite concentrée en co-évaporant plusieurs fois avec de l'éthanol abs pour éliminer l'acide acétique restant.

Rdt : 88%.

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,6 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 2,25 (s, 3H, CH₃-CO-O); 3,4 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 4,4 (s, 2H, CH₂-C⁴); 4,9 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 5,25 (s, 2H, O-CH₂-C²); 8,15 (s, 1H, H-C⁶).

5-(Méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine-8-méthanol 13

Le composé 12 (6,08 g, 0,0216 mol) est additionné à une solution de KOH (40 mL, 1,5 M). Le milieu réactionnel est porté à 50°C pendant 3 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM (Et₂O/CH₂Cl₂ 5:5). En fin de réaction, le produit est extrait par du CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à la neutralité des eaux de lavage. Elle est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous pression réduite. Le solide brun obtenu est purifié par chromatographie sur une faible quantité de gel de silice (100 g). Il s'agit d'une étape de filtration sur silice, en effet les impuretés ne sont pas éluées par un mélange Et₂O/CH₂Cl₂ 50:50.

Rdt : 85%.

PF = 92°C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : 1,53 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 3,35 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 4,4 (s, 2H, CH₂-C⁴); 4,7 (s, 2H, HO-CH₂-C²); 4,9 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 8,03 (s, 1H, H-C⁶).

Anal calc pour C₁₂H₁₇NO₄ : C 60,23; H 7,16; N 6,68; O 26,75. Tr : C 60,05; H 7,58; N 5,99; O 26,80.

Chlorhydrate de 8-(chlorométhyl)-5-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 14

A une solution du composé 13 (3,74 g, 0,0156 mol) dans CH₂Cl₂ (40 mL) est ajoutée une solution de SOCl₂ distillé (5,6 mL, 0,078 mol) dans CH₂Cl₂ (10 mL). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à 25°C. La réaction est suivie par CCM (CHCl₃/CH₃OH 9:1). Le SOCl₂ est éliminé en co-évaporant plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. On obtient un solide qui est recristallisé dans l'éther.

Rdt : 91%.

PF (chlorhydrate) = 159-161°C.

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,7 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 3,5 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 4,6 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 5,15 (s, 2H, Cl-CH₂-C²); 8,35 (s, 1H, H-C⁶).

Anal calc pour C₁₂H₁₇Cl₂NO₃ : C 48,99; H 5,82; N 4,76; O 16,31; Cl 24,01. Tr : C 49,21; H 6,19; N 4,85; O 16,35; Cl 23,35.

8-[(4-Hydroxybutoxy)méthyl]-5-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 15

On introduit dans du butane-1,4-diol (60 mL, 0,737 mol) du sodium (4 g, 0,176 mol). Le milieu réactionnel est porté à 120°C et agité jusqu'à réaction complète du sodium. Après retour à 25°C, le composé 14 (7,42 g, 0,0252 mol) est ajouté. L'évolution de la réaction est suivie par CCM (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1) et en révélant par H₂SO₄ 10%. L'agitation est maintenue à 25°C pendant 48 h. Le milieu réactionnel est dilué par de l'eau (150 mL) et extrait par CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ 10% (30 mL), à l'eau jusqu'à la neutralité des eaux de lavage, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (250 g, CH₂Cl₂/Et₂O 5:5).

Rdt : 81%.

IR : (CHCl₃, ν cm⁻¹) 3 300 et 3 450 (OH).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : 1,55 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 1,65 (m, 4H, -(CH₂)₂-CH₂-O-CH₂-C²); 3,35 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 3,6 (m, 5H, HO-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-C²); 4,35 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 4,6 (s, 2H, O-CH₂-C²); 4,85 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 8,05 (s, 1H, H-C⁶).

SM (FAB positif, matrice NBA) : m/z = 312 [M + 1]⁺; 254 [M - (CH₃)₂CO + 1]⁺; 222 [M - O-(CH₂)₄-O + 1]⁺.

Anal calc pour C₁₆H₂₅NO₅ : C 61,71; H 8,09; N 4,49; O 25,69. Tr : C 61,49; H 8,41; N 4,4; O 25,35.

Chlorhydrate de 8-[(4-chlorobutoxy)méthyl]-5-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 16

A une solution du composé 15 (7,16 g, 0,023 mol) dans CH₂Cl₂ (150 mL), est ajouté du SOCl₂ distillé (3,34 mL, 0,046 mol). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à 25°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM (CH₂Cl₂/CH₃OH 8:2). L'excès de SOCl₂ est éliminé en co-évaporant plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Le produit est ensuite recristallisé dans l'éther.

Rdt : 95%.

PF (chlorhydrate) = 106-108°C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : 1,6 (s, 6H, (CH₃)₂-C); 1,87 (m, 4H, -(CH₂)₂-CH₂-O-CH₂-C²); 3,4 (s, 3H, CH₃-O-CH₂-C⁵); 3,55 (m, 4H, Cl-CH₂...CH₂-O-CH₂-C²); 4,47 (s, 2H, O-CH₂-C⁴); 4,82 (s, 2H, O-CH₂-C⁵); 5 (s, 2H, O-CH₂-C²); 8,42 (s, 1H, H-C⁶).

SM (FAB positif, matrice NBA) : m/z = 330 [M + 1]⁺; 272 [M - (CH₃)₂CO + 1]⁺.

Anal calc pour C₁₆H₂₅Cl₂NO₄ : C 52,46; H 6,87; N 3,82; Cl 19,35. Tr : C 52,42; H 7,14; N 4,01; Cl 17,25.

8-[(4-Aminobutoxy)méthyl]-5-(méthoxyméthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino[4,5-c]pyridine 17

1) A une solution du composé 16 (7,68 g, 0,0201 mol) dans du DMF (50 mL), est ajouté du phthalimide de potassium (11,66 g, 0,0603 mol). L'évolution de la réaction est suivie par CCM (Et₂O/CH₂Cl₂ 5:5). La réaction est laissée sous agitation à 70°C pendant 20 h. Le milieu réactionnel est dilué par de l'eau (150 mL) et le produit est extrait au

CH_2Cl_2 (5 × 30 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 × 30 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (400 g, Et_2O).

Rdt : 89%.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 1,55 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,7 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 3,32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 3,55 (t, $J = 6,3$; 2H, $-\text{N-CH}_2-$); 3,62 (t, $J = 6,8$; 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,35 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^4$); 4,57 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,85 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 7,67 (dd, $J_{\text{ortho}} = 6$; $J_{\text{méta}} = 3,2$; 2 $H_{\text{méta}}$); 7,8 (dd, $J_{\text{ortho}} = 6$; $J_{\text{méta}} = 3,2$; 2 H_{ortho}); 8,05 (s, 1H, $H\text{-C}^6$).

2) A une solution de 5-(méthoxyméthyl)-2-[(4-phthalimido-butoxy)méthyl]-4H-1,3-dioxino[4,3-c]pyridine (6,47 g, 0,0147 mol) dans l'alcool 95 (100 mL), est ajoutée de l'hydrazine (4,6 mL, 0,147 mol). La réaction est laissée sous agitation à 70°C pendant 5 h, puis 15 h à 25°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 30% 12:8:1) et en révélant à la ninhydrine. En fin de réaction, une solution de KOH 0,5 N (100 mL) est ajoutée pour dissoudre le précipité d'hydrazide phthalique. Après extraction par CH_2Cl_2 (3 × 100 mL), la phase organique est lavée à l'eau (2 × 30 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite.

Rdt : 92% (huile jaune).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 1,35 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$, $\text{C-}(\text{CH}_2)_2\text{-C}$, NH_2); 2,45 (t, $J = 6,9$; 2H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2-$); 3,1 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 3,32 (t, $J = 6,5$; 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,12 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^4$); 4,35 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,63 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 7,82 (s, 1H, $H\text{-C}^6$).

8-{[4-(Acryloylamino)butoxy]méthyl}-5-(méthoxy-méthyl)-2,2-diméthyl-4H-1,3-dioxino-
[4,5-c]pyridine **18**

A une solution du composé **17** (4,22 g, 0,0136 mol) dans CH_2Cl_2 (150 mL) est ajoutée de la triéthylamine (3,83 mL, 0,0272 mol). A 0°C une solution de chlorure d'acryloyle (1,1 mL, 0,0136 mol) dans CH_2Cl_2 (50 mL) est additionnée lentement (débit = 2 mL/min). L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). La réaction est laissée sous agitation 2 h à 25°C. Puis la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à la neutralité des eaux de lavage, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite.

Rdt : 90% (huile jaune).

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 1,6 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$); 1,75 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$); 3,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 3,65 (t, 4H, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,4 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^4$); 4,65 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,95 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,4 à 6,3 (m, 3H, CO-CH=CH_2); 6,8 (s large, 1H, $-\text{NH-CO-}$); 8,15 (s, 1H, $H\text{-C}^6$).

2-{[4-(Acryloylamino)butoxy]méthyl}-3-hydroxy-
5-(méthoxyméthyl)pyridine-4-méthanol **19**

Le composé **18** (4,45 g, 0,0122 mol) est ajouté à une solution d'HCl 1 N (80 mL). L'avancement de la déprotection est suivi par CCM ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à 40°C, avant d'être extrait par le CHCl_3 (1 × 30 mL), puis neutralisé par une solution de Na_2CO_3 10%. La phase aqueuse est lyophilisée, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (200 g). L'éluant est un mélange de CH_2Cl_2 et de quantités croissantes de CH_3OH variant de 1 à 15% (v/v).

Rdt : 95%.

PF : 127°C.

IR : (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) 3 455 (OH et NH); 3 291, 1 550 (CO-NH); 1 654 (CO-CH=CH₂); 1 621 (cycle pyr).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 1,65 (m, 4H, $\text{C-}(\text{CH}_2)_2\text{-C}$); 3,32 (td, $J_{\text{NH}} = J_{\text{CH}} = 6,2$; 2H, NH-CH_2-); 3,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 3,65 (t, $J = 5,7$; 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,5 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,85 (s, 4H, $\text{HO-CH}_2\text{-C}^4$, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,62 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,5$; $J_{\text{cis}} = 10$; 1H, $\text{CO-CH=CHH}_{\text{cis}}$); 5,95 à 6,15 (m, $J_{\text{cis}} = 10$; $J_{\text{trans}} = 16,9$; 2H, NH-CO-CH=); 6,27 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,5$; $J_{\text{trans}} = 16,9$; 1H, $\text{CH=CHH}_{\text{trans}}$); 7,27 (s, 1H, $-\text{OH-CH}_2\text{-C}^4$); 8 (s, 1H, $H\text{-C}^6$).

Anal calc pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59,24; H 7,47; N 8,63; O 24,66. Tr : C 58,92; H 7,54; N 8,2; O 24,33.

2-{[4-(Acryloylamino)butoxy]méthyl}-3-hydroxy-
5-(méthoxyméthyl)pyridine-4-carbaldéhyde **20**

A une solution de **19** (2,5 g, 7,72 10^{-3} mol) dans CH_2Cl_2 (70 mL), est ajouté du dioxyde de manganèse «B» (3,5 g, 0,0385 mol soit 5 équiv). Après 3 h et 15 h de reflux on ajoute respectivement 5 et 2,5 équiv de MnO_2 . Le reflux est maintenu 5 h supplémentaires. L'évolution de la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). En fin de réaction, le milieu réactionnel est filtré sur de la célite déposée sur deux filtres en microfibrilles de verre (Whatman GF/F et GF/C). La célite est ensuite abondamment rincée au CH_2Cl_2 . Le filtrat est concentré sous pression réduite à 30°C et purifié par chromatographie sur gel de silice (100 g, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4). Le produit est conservé à +4°C.

Rdt : 85% (huile jaune vif).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : 1,7 (m, 4H, $\text{C-}(\text{CH}_2)_2\text{-C}$); 3,35 (t, $J = 6$; 2H, NH-CH_2-); 3,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-C}^5$); 3,65 (t, $J = 5,6$; 2H, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,5 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,7 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^2$); 4,75 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}^5$); 5,6 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{cis}} = 10$; 1H, $\text{CO-CH=CHH}_{\text{cis}}$); 6,1 (m, $J_{\text{cis}} = 10$; $J_{\text{trans}} = 17$; 1H, NH-CO-CH=); 6,27 (dd, $J_{\text{gem}} = 1,6$; $J_{\text{trans}} = 17$; 1H, $-\text{CH=CHH}_{\text{trans}}$); 6,42 (s, 1H, NH-CO-CH=); 8,18 (s, 1H, $H\text{-C}^6$); 10,42 (s 1H, CHO-C^4); 11,4 (s, 1H, HO-C^3).

UV (H_2O , 4 10^{-4} mol, $\lambda = 400\text{ nm}$) $\epsilon = 1\,630\text{ L mL}^{-1}\text{ mol}^{-1}$ ($\pm 2\%$).

Chlorhydrate de l'ester méthylique de la R
et de la R,S-phénylalanine

Cette synthèse résulte d'une modification de la méthode d'estérification proposée par Greenstein [30], décrite par Blondelle [31]. A 0°C, à CH_3OH (260 mL) on ajoute goutte à goutte SOCl_2 (16 mL, 0,22 mol). A 25°C, on introduit en une seule fois la R- ou la R,S-phénylalanine (10 g, 0,0605 mol). Le milieu réactionnel est porté 5 h à reflux. La réaction est suivie par CCM (propan-1-ol/ NH_3 30% 7:3). Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un minimum de CH_3OH et 200 mL d'éthanol (Rdt : 90%). Il peut également être purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1).

Rdt : 94%.

Ester méthylique de la R,S-phénylalanine, PF : 156°C; S-et R-phénylalanine méthyl ester, PF : 157-158°C [32] 159-161°C.

Ester méthylique de la R-phénylalanine, $[\alpha]_D^{20} = -35,5$ (C = 2; EtOH abs); ester méthylique de la S-phénylalanine, $[\alpha]_D^{20} = +35$ (C = 2; EtOH abs).

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : 3,5 (d, 2H, $\phi\text{-CH}_2-$); 3,8 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$); 4,5 (m, 1H, $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$); 7,5 (s, 5H, $\phi-$); 9 (m, 3H, NH_3^+).

Protocole général d'étude de la stabilité de l'ester méthylique de la phénylalanine en solution aqueuse

L'évolution de la réaction d'hydrolyse est suivie en CLHP, l'éluant est un mélange dans les proportions 50:50 de MeOH et d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de potassium (0,05 M) ajustée à pH 6. Une solution du chlorhydrate de l'ester méthylique de la *R,S*-phénylalanine (0,108 g, 0,025 mol) dans l'eau (15 mL) est rapidement ajustée au pH désiré par addition de NaOH 0,1 N, puis complétée précisément à 20 mL. L'évolution du pH est suivie au cours du temps dans une cuve thermostatée à 20°C. Des prélèvements réguliers du milieu réactionnel (0,1 mL) sont effectués, dilués dans 2 mL d'éluant (MeOH/KH₂PO₄ pH 6/phénol (0,02 mg/mL)) et analysés en CLHP. Les temps de rétention des différentes espèces sont à un débit de 0,7 mL/min : *tr*_{phénylalanine} = 3,1 min; *tr*_{phénol} = 4,3 min; *tr*_{ester méthylique de la phénylalanine} = 6,7 min.

En suivant le même protocole, nous avons étudié l'hydrolyse de cet aminoester en solution dans des tampons hydrogénophosphate 0,05 M (20 mL) et 0,5 M (20 mL) ajustés à pH 6,5.

Racémisation en phase homogène de l'ester méthylique de la S-phénylalanine par les analogues 9 et 20 du pyridoxal

La réaction de racémisation est suivie cinétiquement au moyen d'un polarimètre à 578 nm (lampe Hg) directement dans une cuve polarimétrique de (6,5 mL; 1 dm), thermostatée à 20°C. Les solutions aqueuses d' α -aminoester et des analogues du pyridoxal sont préparées extemporanément. *a* : les analogues du pyridoxal (6 mg ou 7,4 mg des composés 9 ou 20, 2,31 10⁻³ M) sont solubilisés dans environ 7 mL d'eau. Le pH est ajusté à 7 avec une solution de NaOH 0,1 N puis la solution est complétée à 10 mL précisément. *b* : la solution de l'ester méthylique de la *S*-phénylalanine (2,31 10⁻² M) est préparée, en solubilisant le chlorhydrate de cet aminoester (25 mg) dans de l'eau (4 mL), le pH est rapidement ajusté à 7 par addition de NaOH 0,1 N et la solution est complétée à 5 mL précisément. A *t* = 0, la solution *a* (10 mL) et la solution *b* (1 mL) sont mélangées. Le milieu est homogénéisé et introduit dans la cuve polarimétrique. On suit ensuite l'évolution du pouvoir rotatoire en fonction du temps.

Références

- 1 a) Williams RM In : *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, 1989
b) Duthaler RO, *Tetrahedron* (1994) 50, 1539
- 2 Greenstein JP, Winitz M In : *Chemistry of the Amino Acids*, Robert E Krieger, Floride, 1984, Vol 1, p 697
- 3 Pugnière M, Commeyras A, Préviero A, *Biotechnol Lett* (1983) 5, 447
- 4 Chen S-T, Huang W-H, Wang K-T, *J Org Chem* (1994) 59, 7580
- 5 Atassi MZ, Manshoury T, *Proc Ntl Acad Sci USA* (1993) 90, 8282
- 6 Préviero A, Kraicsovists F, Pugnière M, Coletti-Préviero M-A, *Biotechnol Lett* (1981) 3, 571
- 7 Commeyras A, Préviero A, Pugnière M, *Brevet français n° 8204 886* du 23.08.82
- 8 Mion L, Honnoraty A-M, Rousset A, Préviero A, *Tetrahedron Lett* (1991) 32, 7401
- 9 Shtilman MI In : *New Concepts in Polymer Science : Immobilization on Polymers*, VSP, Utrecht, 1993, p 203
- 10 a) Toi K, Izumi Y, Akabori S, *Bull Chem Soc Jpn* (1963) 36, 734
b) Toi K, *Bull Chem Soc Jpn* (1963) 36, 739
c) Pugnière M, San Juan C, Préviero A, *Biotechnol Lett* (1985) 7, 31
- 11 a) Sola R, Brugidou J, Taillades J, Commeyras A, Préviero A, *Tetrahedron Lett* (1983) 24, 1501
b) Sola R, Brugidou J, Taillades J, Commeyras A, *Nouv J Chim* (1984) 8, 459; *Ibid* (1986) 10, 499
c) Taillades J, Garrel L, Lagriffoul P-H, Commeyras A, *Bull Soc Chim Fr* (1992) 129, 191
- 12 Mühlradt PF, Snell EE, *J Med Chem* (1967) 10, 129
- 13 Diner UE, Sweet F, Brown RK, *Can J Chem* (1966) 44, 1591
- 14 Johnstone RAW, Rose ME, *Tetrahedron* (1979) 35, 2169
- 15 a) Walling C, Bollyky L, *J Org Chem* (1964) 29, 2699
b) Argabright PA, Hofmann JE, Schriesheim A, *J Org Chem* (1965) 30, 3233
- 16 a) Gibson MS, Bradshaw RW, *Angew Chem, Int Ed Engl* (1968) 7, 919
b) Nigh WG, *J Chem Educ* (1975) 52, 670
- 17 Fieser LF, Fieser M In : *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1967, Vol 1, p 637
- 18 a) Ikawa M, Snell EE, *J Am Chem Soc* (1954) 76, 637
b) Sattsangi PD, Argoudelis CJ, *J Org Chem* (1968) 33, 1337
c) Korytnyk W, Ahrens H, *J Med Chem* (1971) 14, 947
d) Iwata M, *Bull Chem Soc Jpn* (1981) 54, 2835
- 19 Fatiadi AJ, *Synthesis* (1976) 66
- 20 Pocker A, *J Org Chem* (1973) 38, 4295
- 21 Korytnyk W, Srivastava SC, Angelino N, Potti PGG, Paul B, *J Med Chem* (1973) 16, 1096
- 22 a) Oae S, Kitao T, Kitaoka Y, *J Am Chem Soc* (1962) 84, 3359
b) Oae S, Kozuka S, *Tetrahedron* (1964) 20, 2671
c) Oae S, Kitaoka Y, Kitao T, *Tetrahedron* (1964) 20, 2685
- 23 Pugnière M, *Thèse de 3e cycle*, Montpellier, 1983
- 24 a) Jencks WP In : *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Mc Graw-Hill, New York, 1969, p 490
b) Mesli A, *Bull Soc Chim Fr* (1975) 1745
c) Gout E, Zador M, Béguin CG, *Nouv J Chim* (1984) 8, 243 et références citées; Vazquez MA, Muñoz F, Donoso J, Garcia Blanco F, *Int J Chem Kinet* (1990) 22, 905
d) Sola R, Commeyras A, *J Chem Res (S)* (1992) 180
- 25 a) Hay RW, Porter LJ, Morris PJ, *Aust J Chem* (1966) 19, 1197
b) Robson Wright M, *J Chem Soc (B)* (1967) 1265; *Ibid* (1968) 545; *Ibid* (1968) 707
c) Hay RW, Porter LJ, *J Chem Soc (B)* (1967) 1261; *Ibid* (1970) 1577
- 26 Pugnière M, San Juan C, Préviero A, *Biotechnol Lett* (1985) 7, 31
- 27 Tabushi I, Kuroda Y, Yamada M, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 5695
- 28 Korytnyk W, Wiedeman W, *J Chem Soc* (1962), 2531
- 29 Tomita I, Brooks HG, Metzler DE, *J Heterocycl Chem* (1966) 3, 178
- 30 Greenstein JP, Winitz M In : *Chemistry of the Amino Acids*, Robert E Krieger, Floride 1984, Vol 2, p 926
- 31 Blondelle S, *Thèse de Doctorat*, Montpellier II, 1988, p 128
- 32 Schwaz H, Bumpus FM, Page IH, *J Am Chem Soc* (1957) 79, 569