

ALCOXYCARBONYLATION DE COMPOSÉS AMINÉS
EN MILIEU AQUEUX HOMOGENE

Eryka Guibé-Jampel, Georges Bram et Michel Vilkas
Laboratoire de Chimie Organique Biologique,
Faculté des Sciences, 91 - Orsay, France.

(Received in France 9 July 1969; received in UK for publication 1 August 1969)

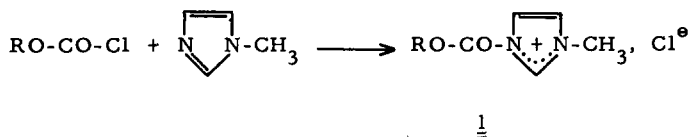
L'étude cinétique de l'hydrolyse du chlorure de N-méthyl N'-acétyl imidazolium a permis à Wolfenden et Jencks (1) de montrer que le N-méthylimidazole est un bon groupement activant des acides carboxyliques. Une corrélation entre la réactivité et le pKa du groupe partant pour l'hydrolyse basique des acétates et autres dérivés acétylés (2) montre que le N-méthylimidazole a, dans cette réaction, un pouvoir "nucléofuge" fortement exalté (de quatre ordres de grandeur) par rapport à la valeur attendue d'après la corrélation. Westheimer et coll. (3) ont mis en évidence son activité catalytique dans la solvolysse du pyrophosphate de benzyle. Mayers et Kaiser (4) l'ont utilisé comme agent activant de l'acide sulfurique vis-à-vis de nucléophiles divers et récemment Reese (5) s'est servi du méthyl-1 chloro-5 imidazole dans une nouvelle méthode de synthèse de dinucléotides.

Dans notre laboratoire, il a été montré que les sels de N-phosphoryl N'-méthyl imidazolium (6) et de N-sulfonyl N'-méthyl imidazolium (7) sont de bons agents de phosphorylation et de sulfonylation (en particulier tosylation et dansylation^{*}) en milieu aqueux homogène.

Nous décrivons maintenant les chlorures de N-alcoxycarbonyl N'-méthyl imidazolium 1 qui sont des dérivés d'esters de l'acide carbonique activés par le N-méthyl imidazole. En milieu aqueux, à température ambiante et au voisinage de la neutralité, ils se sont révélés des agents d'alcoxycarbonylation de composés aminés plus efficaces et plus sélectifs que les chlorocarbonates.

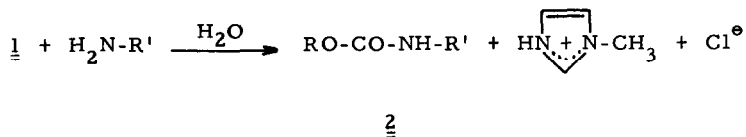
* dansyle = diméthylamino-1 naphthalène sulfonyl-5.

L'addition progressive d'un équivalent de chlorocarbonate d'alcyle au N-méthyl imidazole dans l'éther conduit instantanément et avec un rendement quantitatif au sel d'imidazolium 1 qui précipite.

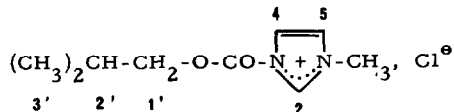


Les composés 1 sont des solides hygroscopiques, mais relativement stables à l'abri de l'humidité ; ils peuvent être recristallisés dans un mélange acétonitrile-éther. Ils sont solubles dans l'eau ; après 10 minutes, une solution aqueuse neutre n'est que faiblement hydrolysée ; en milieu basique par contre l'hydrolyse est très rapide.

En milieu organique (CHCl_3 , CH_3CN ...) les sels 1 réagissent avec les amines et les alcools de la même manière que les chlorocarbonates dont ils dérivent (formation d'uréthanes et de carbonates). Leur principal intérêt semble être leur réactivité particulièrement élevée vis-à-vis des composés aminés en solution aqueuse homogène : à température ambiante, la réaction avec un équivalent d'une amine ou d'un amino-acide (éventuellement à l'état de sel de sodium) est terminée en quelques minutes. Les dérivés alcoxycarbonylés 2 précipitent spontanément ou après acidification lorsqu'on a utilisé le sel de sodium de l'acide-amino.



Il ne nous a pas été possible d'obtenir des analyses élémentaires satisfaisantes pour les chlorures d'imidazolium 1 (hygroscopicité, difficultés de combustion... ?), à l'exception du terme benzylé $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$; néanmoins leur structure est confirmée par leurs spectres RMN qui présentent les pics caractéristiques à la fois des protons du noyau N-méthyl imidazolium (8) et du radical R. Ainsi pour (1, $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2^-$) on observe les déplacements chimiques suivants : δ (DMSO- d_6) 1,03 (d, 6, H-3'), 2,1 (m, 1, H-2'), 4,11 (s, 3, N- CH_3), 4,3 (d, 2, H-1'), 8,14 (m, 2, H-4 et 5), 10,38 (s, 1, H-2).



| R | Rend ^t en <u>1</u> | F °C | Amine ou amino-acide | Position de la substitution | Rend ^t en 2 % |
|---|-------------------------------|---------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| C ₂ H ₅ - | (^a) | 76-7 | cyclohexylamine | | 80 |
| " | | | glycinate d'éthyle | | 50 |
| (CH ₃) ₂ CH- | (^a) | 106-8 | glycine (^c) | | 65 |
| (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - | (^a) | 88-91 | " | | 90 |
| (CH ₃) ₃ C- | 20% (^b) | - | " | | 10-20 |
| C ₆ H ₅ CH ₂ - | (^a) | 87-9 | " | | (^a) |
| " | | | L-lysine | ε-NH ₂ | 60 |
| " | | | L-histidine | α-NH ₂ | (^a) |
| " | | | L-cystéine | -SH | 80 |
| " | | | L-sérine (^c) | α-NH ₂ | (^a) |

^a) rendement quantitatif

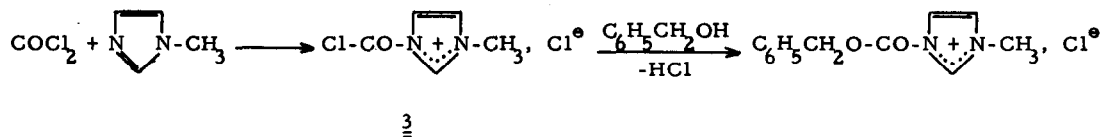
^b) dosage par RMN au bout de 30 minutes

^c) sel de sodium.

Les rendements obtenus sont bons (voir tableau), sauf pour le dérivé t-butyloxylé (1, R = t-Bu) qui s'est révélé trop instable pour être isolé et utilisé. En particulier, le chlorure de N-benzyloxycarbonyl N'-méthyl imidazolium (1, R = C₆H₅CH₂-) permet de préparer facilement les dérivés N-benzyloxycarbonylés des amino-acides, très utilisés en synthèse peptidique. Par rapport aux méthodes classiques, l'emploi des composés 1 présente les avantages suivants :

- réaction pratiquement immédiate en phase aqueuse homogène ;
- réaction sélective sur le centre le plus nucléophile du substrat : ainsi, avec une quantité équimoléculaire de 1 l'histidine conduit directement et uniquement à l'α-benzyloxycarbonyl-histidine, la lysine à l'ε-N-benzyloxycarbonyl-lysine, ce qui permet d'éviter le passage par le sel de cuivre de la lysine pour obtenir ce composé (9). La cystéine donne le dérivé S-benzyloxycarbonylé.

Les chlorures d'imidazolium 1 peuvent également être préparés par une voie différente en additionnant progressivement le N-méthyl imidazole à un excès de phosgène dissous dans l'éther anhydre. Il précipite du chlorure de N-chlorocarbonyl N'-méthyl imidazolium 3 qui réagit en solution dans l'acétonitrile par exemple avec l'alcool benzylique pour donner 1 avec un rendement global de 60 à 70% :



Des essais préliminaires nous ont montré que, d'une manière plus générale, les chlorures de N-acyl N-méthyl imidazolium, malgré leur grande vitesse d'hydrolyse (1, 2), sont d'excellents agents acylants vis-à-vis d'amines en milieu aqueux ou d'autres nucléophiles. Leur étude systématique est actuellement en cours dans notre laboratoire.

Nous remercions M. Savrda (Institut de Biochimie, Orsay) pour de fructueuses discussions.

Ce travail a pu être accompli grâce à une bourse du Centre National d'Etudes et Techniques Nucléaires de Saclay accordée à E. G.-J.

Références

1. R. Wolfenden et W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4390 (1961).
2. S. L. Johnson, "Advances in physical organic chemistry", Academic Press, Londres 1967, p. 237 (297).
3. R. Blakeley, F. Kerst et F. H. Westheimer, J. Am. Chem. Soc. **88**, 112 (1966).
4. D. F. Mayers et E. T. Kaiser, J. Am. Chem. Soc., **90**, 6192 (1968).
5. C. B. Reese, Colloque du CNRS sur la Chimie Organique du Phosphore, Paris, 19-24 mai 1969.
6. E. Jampel, M. Wakselman et M. Vilkas, Tetrahedron Letters, 3533 (1968).
7. C. Jozefczak, G. Bram et M. Vilkas, résultats inédits.
8. G. B. Barlin et T. J. Batterham, J. Chem. Soc. (B), 516 (1967).
9. E. Schröder et K. Lübke, "The Peptides", Academic Press, London 1965, vol. I, p. 152.