

ELECTROREDUCTION D'UNE OXIME CHIRALE. OBTENTION D'UNE DICETOPIPERAZINE OPTIQUEMENT ACTIVE

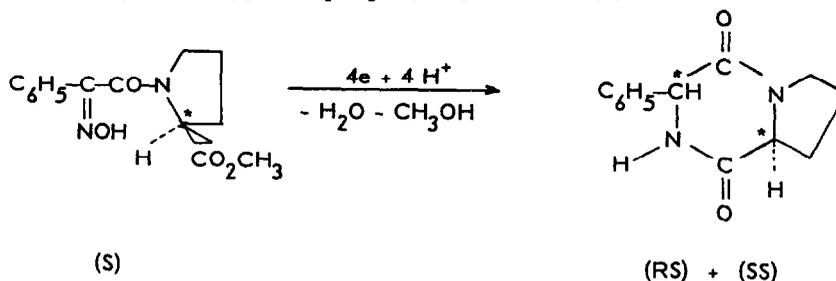
Ali BOULMEDAIS, Michel JUBAULT et André TALLEC*

Laboratoire d'Electrochimie, Unité Associée au CNRS n° 439,
Campus de Beaulieu - Université de Rennes I,
35042 - RENNES Cédex (France)

(Received in Belgium 25 May 1989)

ABSTRACT

Electrochemical reduction of methyl benzhydroxyiminoformyl (S)-prolinate leads to a mixture of the two epimers of pyrrolo [1,2a] 3-phényl 1,4-diketopiperazine



Separation and identification of the two isomers show that preferential formation of the SS epimer is always observed. The optical yield can reach 34%.

An explanation is proposed which takes in account influence of the electrolysis conditions (acidity of the medium, cathodic potential).

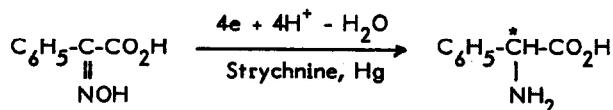
INTRODUCTION

Les techniques de synthèse asymétrique par voie électrochimique peuvent être classées en deux catégories :

- l'électroréduction de composés comportant un groupement optiquement actif lié à une fonction prochirale réductible¹. Ainsi, nous avons montré récemment que la réduction, sur cathode de mercure, de benzoylformamides dérivées de la S(-)- α -méthylbenzylamine² ou de la S(-)-proline³ conduit aux mandélamides optiquement actives ; dans le second cas, le rendement optique en épimère SS peut atteindre 50%³.

- la réduction cathodique ou l'oxydation anodique, dans un environnement asymétrique, de composés comportant une fonction prochirale électroactive⁴ : l'asymétrie peut être induite par utilisation soit d'un électrolyte-support ou d'un solvant optiquement actif, soit d'une électrode rendue chirale par adsorption ou par greffage.

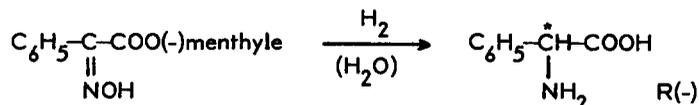
Concernant l'électrosynthèse asymétrique d' α -aminoacides, les seuls essais ont porté sur la réduction d'oximes non chirales, sur cathode de mercure, en présence d'un alcaloïde adsorbé jouant le rôle d'inducteur d'asymétrie⁵ ; la réduction de l'oxime de l'acide phénylglyoxylique, réalisée en présence de strychnine, conduit alors quantitativement à la phénylglycine.



Les meilleurs rendements optiques sont obtenus en tampon acétique ; à potentiel peu cathodique, l'énantiomère R est majoritaire et le rendement optique peut atteindre 20% ; ce rendement diminue lorsque le potentiel de travail est de plus en plus négatif et s'annule vers - 1,15 V ECS. A potentiel très cathodique, c'est l'énantiomère S qui se forme préférentiellement et l'excès énantiomérique maximum observé est de 13%.

A notre connaissance, la réduction électrochimique d'oximes (ou d'imines) possédant un centre optiquement actif n'a jamais été envisagée.

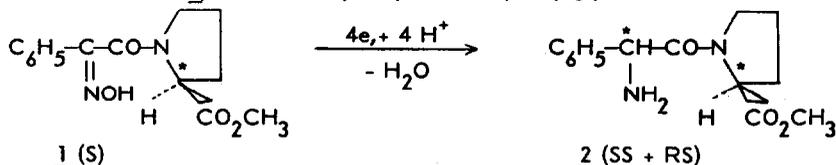
En revanche, les hydrogénations de tels composés ont été réalisées par voie chimique^{6,7,8}. Ainsi, l'hydrogénation catalytique en présence de palladium de l'oxime dérivée du phénylglyoxylate de (-)-menthyle conduit à la phénylglycine de configuration préférentielle R(-) :



Selon les conditions expérimentales, le rendement optique varie entre 22 et 25%⁶.

Nous avons alors envisagé l'électroréduction d'oximes, dérivées de benzoylformamides chirales, dans le but de préparer des α -aminoamides optiquement actives, hydrolysables en α -aminoacides.

Le groupement S(-)-proline s'étant révélé un bon inducteur d'asymétrie dans le cas d' α -cétoamides³, nous avons choisi d'étudier le benzhydroxyimino-formylprolinatate de méthyle 1, réductible en α -aminoamide 2, lui-même hydrolysable en phénylglycine.



Nous analyserons d'abord son comportement électrochimique, puis nous présenterons les caractéristiques de ses produits de réduction et les résultats stéréochimiques des électrolyses préparatives.

RESULTATS et DISCUSSION

I. COMPORTEMENT ELECTROCHIMIQUE DE L'OXIME 1

I.1. Etude polarographique

a) Etude préliminaire

Les polarogrammes de l'oxime 1, enregistrés en solution à 10^{-3} mol.l⁻¹ dans les milieux habituellement utilisés en électrolyses préparatives, font apparaître une vague unique de réduction. Les valeurs des potentiels de demi-vague sont rassemblées dans le tableau I.

En milieu acide sulfurique, la réduction correspond à un processus à 4 électrons. En revanche, en tampons acétique et ammoniacal, la hauteur de la vague est nettement plus faible (environ 70% de la hauteur observée en milieu très acide, pour une période de chute des gouttes de mercure ($\tau = 3s$). Cependant, l'intensité-limite augmente avec τ : pour $\tau = 7s$, elle atteint 80% de celle observée en milieu acide sulfurique. Cette observation traduit le caractère cinétique de la vague de réduction de l'oxime 1 en tampons acétique et ammoniacal. Il en résulte qu'il sera possible, en électrolyse préparative, d'effectuer la réduction à 4 électrons du substrat, même dans les milieux où l'intensité-limite observée est inférieure à l'intensité de diffusion attendue.

Tableau I

Potentiels de demi-vague de l'oxime 1
en milieu électrolyte-support + éthanol (1-1) ($\tau = 3s$)

Electrolyte-support + éthanol (1-1)	- $E_{\frac{1}{2}}$ (V ECS)
H ₂ SO ₄ 0,5 mol.l ⁻¹	0,52
Tampon acétique	1,14
Tampon ammoniacal	1,37

b) Variations $E_{\frac{1}{2}} = f(\text{pH})$

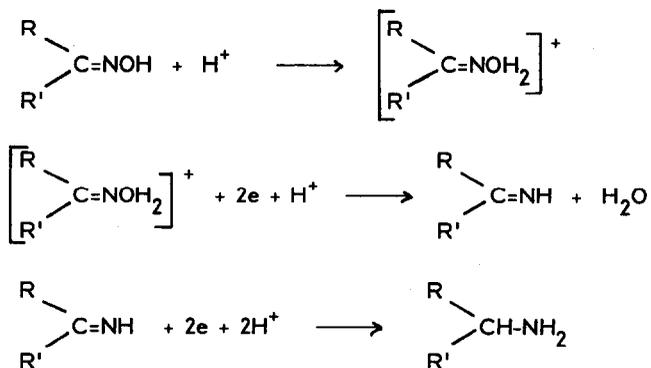
De façon à préciser le mécanisme de la réduction électrochimique de l'oxime 1, nous avons enregistré les polarogrammes de ce composé dans des tampons Britton-Robinson² de pH croissant. Cette étude nous a permis de mettre en évidence les deux caractéristiques essentielles du comportement polarographique des oximes en milieu protique.

1ère caractéristique : le déplacement progressif du potentiel de demi-vague vers les valeurs cathodiques au fur et à mesure que le pH augmente. La courbe $E_{\frac{1}{2}} = f(\text{pH})$ fait d'abord apparaître pour $2 < \text{pH} < 8,5$ une partie linéaire de pente $- 0,08 \text{ V/unité pH}$; cette variation de $E_{\frac{1}{2}}$ traduit l'intervention d'une réaction de protonation, antécédente au transfert électronique. On observe ensuite, pour $8,5 < \text{pH} < 11$, une partie arrondie ; au-delà la vague n'est pratiquement plus observable. L'oxime non-protonée n'est donc pas réductible avant la décharge de l'électrolyte-support.

2ème caractéristique, confirmant l'étude préliminaire, la diminution progressive de la hauteur de la vague à partir de $\text{pH} \geq 3$; ce phénomène traduit une limitation du courant par la cinétique de protonation de l'oxime au voisinage de l'électrode. De plus, pour $\text{pH} \geq 6$, il apparaît une modification de la morphologie de la vague qui prend une forme en S, déjà signalée pour ce type de composé^{9,10}.

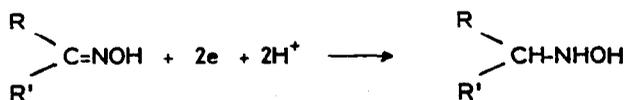
c) Mécanisme de réduction de l'oxime 1

Des études qui précèdent, il résulte que seule la forme protonée de l'oxime 1 est électro-active en milieu protique. La réduction suit donc le mécanisme généralement admis pour ce type de composé¹¹ : transfert de 2 électrons avec coupure de la liaison azote-oxygène, conduisant à une imine plus facilement réductible que l'oxime de départ :



L'imine intermédiaire a d'ailleurs été isolée dans le cas particulier de la réduction de l'oxime de la dihydroxy-2,4 benzophénone¹².

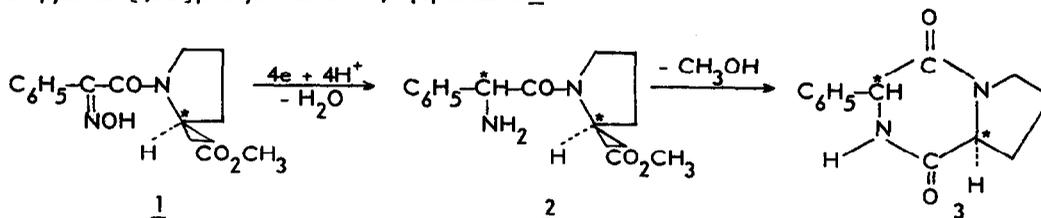
Nous admettons que le mécanisme ci-dessus intervient exclusivement dans les conditions que nous avons utilisées. Cependant, il n'est pas exclu que d'autres modes de réduction puissent intervenir dans des milieux différents. Ainsi, LUND signale la formation d'hydroxylamine lors de la réduction de la benzaldoxime en tampon phosphate de $\text{pH} = 12,3$ ¹³ ; ces conditions d'électrolyse correspondent probablement à l'existence de la vague polarographique en S signalée ci-dessus. On pourrait alors admettre que cette morphologie de vague entraîne la possibilité d'un autre mécanisme de réduction, s'effectuant sans coupure de la liaison azote-oxygène avec formation d'une hydroxylamine :



Pour notre part, nous avons seulement vérifié par voltammétrie qu'il ne se forme pas d'hydroxylamine par réduction de l'oxime 1 en milieu tampon acétique ; en effet, l'hydroxylamine serait décelable par l'apparition de sa vague d'oxydation en nitroso.

1.2. Electrolyses préparatives

Dans tous les milieux envisagés, la réduction électrochimique de l'oxime 1 consomme 4 moles d'électron par mole de substrat ; elle conduit à un amino-ester 2 susceptible de se cycliser en pyrrolo [1,2a]phényl-3 dicéto-1,4 piperazine 3 :



En milieu ammoniacal, quels que soient la concentration de l'électrolyte-support et le pourcentage d'éthanol, on obtient un mélange des composés 2 et 3 difficilement séparables ; de plus, le traitement du mélange entraîne une transformation progressive de l'amine 2 en composé cyclique 3.

En revanche, en milieu acide, il y a formation quasi-quantitative du dipeptide 3 ; les électrolyses ont par suite été réalisées dans les milieux suivants :

- acide sulfurique 3 mol.l^{-1} + éthanol (1-5)
- tampon chloroacétique $0,5 \text{ mol.l}^{-1}$ + éthanol (1-1)
- tampon acétique $0,5 \text{ mol.l}^{-1}$ dans l'éthanol.

II. ETUDE DES DICETOPIPERAZINES EPIMERES

La détermination du rendement optique des électrolyses préparatives nécessite la connaissance des caractéristiques des épimères RS et SS de la dicétopipérazine 3.

On remarquera que le spectre RMN du mélange obtenu par électrolyse (cf. partie expérimentale) présente un signal à 6,5 ppm et un multiplet situé entre 7,2 et 7,7 ppm, dont les intégrations ne correspondent pas à des nombres entiers de protons. Le signal à 6,5 ppm correspond vraisemblablement au proton du groupement NH de l'un des épimères ; pour l'autre isomère, ce proton résonnerait entre 7,2 et 7,7 ppm, le signal se superposant au multiplet dû aux protons aromatiques.

Pour confirmer cette interprétation du spectre de RMN et pour déterminer la configuration absolue de chacun des deux isomères, nous avons réalisé leur séparation, par cristallisation fractionnée dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi :

- l'épimère α , $F = 201^\circ\text{C}$
- l'épimère β , $F = 220^\circ\text{C}$.

L'examen des spectres de RMN montre, dans le cas de l'épimère β , un couplage entre les protons H_4 et H_5 (constante de couplage $J = 4$ Hz) ; un tel couplage n'apparaît pas sur le spectre de l'épimère α . Cette observation permet l'identification des deux épimères en considérant l'angle dièdre formé par les directions $C-H_4$ et $N-H_5$. En effet, les travaux de KARPLUS¹⁴ montrent qu'en règle générale, la constante de couplage J_3 entre protons liés à des carbones vicinaux augmente avec la valeur de l'angle dièdre formé par les directions CH ; de plus, il est établi que le même sens de variation est observé lorsque l'un des atomes de carbone est remplacé par un hétéroatome.

L'examen des modèles moléculaires de la dicétopipérazine **3** fait apparaître deux conformations privilégiées pour chacun des deux épimères ; les projections de Newman sont représentées à la figure 1.

La configuration RS présente un angle dièdre moyen nettement plus élevé que pour la configuration SS ; le couplage sera donc marqué dans le premier cas et trop faible pour être détecté dans le second.

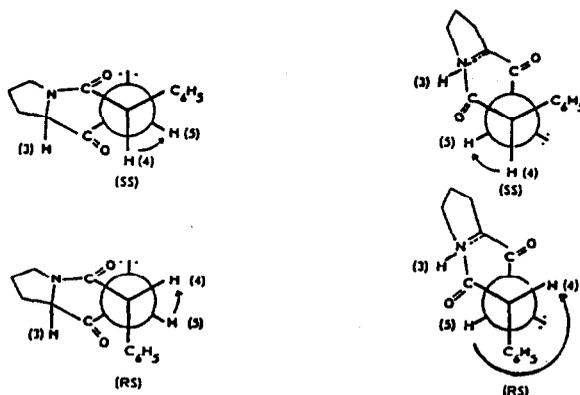


Figure 1 : Conformations privilégiées des deux épimères de la dicétopipérazine **3**

Dans ces conditions, il est possible d'attribuer :

- la configuration SS à l'épimère α ($F = 201^\circ\text{C}$)
- la configuration RS à l'épimère β ($F = 220^\circ\text{C}$).

Ces attributions ont été confirmées par hydrolyse de l'épimère α , obtenu majoritairement par électrolyse (*vide infra*) : il se forme un mélange de S(-)-proline et de phénylglycine de configuration préférentielle S(+) (cf. partie expérimentale, § III.3).

III. STEREOCHIMIE DE L'ELECTROREDUCTION DE L' α -OXIMINOAMIDE 1

III.1. Détermination du rendement optique

Le dosage du mélange d'épimères obtenu par électrolyse a été effectué par RMN du proton, sur des solutions dans CDCl_3 .

Les signaux utilisés correspondent aux protons H_3 (cf. fig. 1) des deux dicétopipérazines isomères. La résolution étant insuffisante à 60 MHz, nous avons utilisé les spectres enregistrés à 300 MHz ; on obtient alors des triplets suffisamment séparés, centrés à 4,2 ppm pour l'épimère SS et 4,0 ppm pour l'épimère RS. L'intégration de ces signaux permet de déduire la fraction molaire de chacun des isomères dans le mélange obtenu.

L'excès en épimère SS est alors donné par :

$$\rho (\%) = \frac{[\text{SS}] - [\text{RS}]}{[\text{SS}] + [\text{RS}]} \times 100$$

Remarque : L'intensité relative du signal centré à 6,4 ppm (proton H_5) est directement proportionnelle à la fraction molaire de l'épimère SS. Nous avons vérifié qu'il y avait accord entre les résultats obtenus sur ce signal et ceux obtenus à partir des signaux des protons H_3 ; la précision du dosage peut être estimée à 5%.

III.2. Résultats

Les résultats relatifs aux électrolyses effectuées dans les trois milieux acides utilisés sont rassemblés dans le tableau II.

On constate que l'épimère majoritaire possède, quel que soit l'électrolyte, la configuration SS :
 - en milieu acide sulfurique, le rendement optique, de l'ordre de 30%, est indépendant du potentiel de la cathode.

- en milieu moins acide, le rendement optique le plus élevé est obtenu à potentiel peu négatif.

Les comparaisons entre les trois milieux sont délicates, la zone de recouvrement des potentiels étant limitée.

Tableau II

Electroréduction de l' α -oximinoamide 1

Configuration préférentielle et rendement optique en dicétopipérazine 3

Milieu	E_T (V ECS)	Configuration préférentielle	ρ (%)
H_2SO_4 à $1,5 \text{ mol.l}^{-1}$ + éthanol (1-5)	- 1,1	SS	30
	- 1,2	SS	29
	- 1,3	SS	30
Tampon chloracétique à $0,5 \text{ mol.l}^{-1}$ + éthanol (1-1)	- 1,2	SS	34
	- 1,3	SS	17
	- 1,4	SS	18
Tampon acétique à $0,5 \text{ mol.l}^{-1}$ dans l'éthanol	- 1,4	SS	28
	- 1,5	SS	21
	- 1,6	SS	22

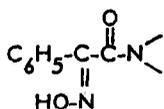
III.3. Essai d'interprétation

Par rapport aux cas des α -cétamide chirales, précédemment étudiées^{2,3}, des problèmes supplémentaires interviennent lors de la réduction de l'oxime 1 en dipeptide 3. Pour tenter d'interpréter les résultats obtenus, il est alors nécessaire d'émettre des hypothèses simplificatrices.

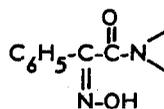
a) Problèmes particuliers posés par la réduction de l'oximinoamide 1

1) Dans le cas présent, la formation de l'amine 2 à l'électrode est suivie d'une réaction chimique de cyclisation se produisant en solution. Nous admettrons que le passage de l'amine 2 à la dicétopiperazine 3 s'effectue avec rétention complète de configuration. Dans ces conditions, la stéréochimie du composé cyclisé reflète celle de l'amine formée à la cathode.

2) Il existe, pour l'oxime de départ, la possibilité d'une isomérisie syn-anti :



Anti



Syn

L'étude physico-chimique de l'oxime 1 (cf. partie expérimentale) semble indiquer l'existence d'un seul stéréoisomère. L'examen des modèles moléculaires montre que la forme syn est encombrée (interaction entre la fonction oxime et le noyau proline). Nous rejetons par conséquent l'existence de cet isomère et supposons que le substrat possède la géométrie anti.

Deux présentations de cette structure à l'électrode sont à envisager : une présentation pro-R peu encombrée et une présentation pro-S pour laquelle une interaction entre la fonction oxime et le groupement ester est possible (cf. figure 2) ; cependant, cette interaction est minimisée si le groupement CO_2CH_3 est situé au-dessus du plan de la molécule (rejeté par la cathode que l'on suppose toujours située sous le plan de la molécule de substrat).

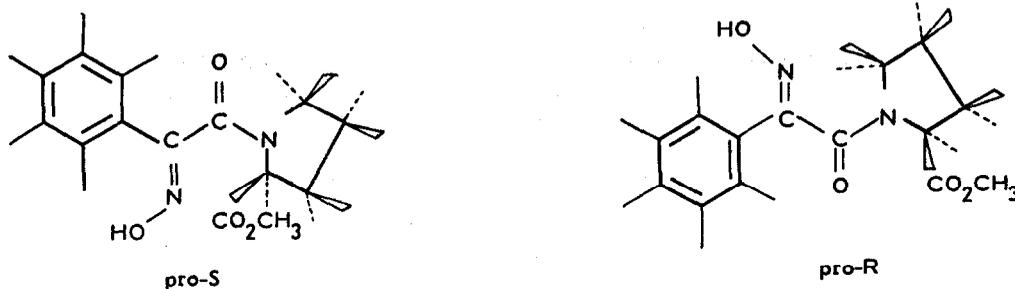


Figure 2 : Conformations transoides de l'anti-oximinoamide 1 (L'électrode est sous le plan de la molécule).

Au vu de ces deux conformations, il est difficile de prévoir celle qui se présente préférentiellement à l'électrode. Tout au plus peut-on remarquer que la structure pro-S conduit, à la cathode, à une amine directement stabilisée par liaison hydrogène ; au contraire, pour la conformation pro-R, l'établissement de la liaison hydrogène nécessite une désorption de la molécule et des rotations autour des liaisons C-C et C-N.

3) Enfin, l'étude de la réduction électrochimique d'une oxime conduit à envisager la formation intermédiaire d'imine ; celle-ci peut posséder une durée de vie non-nulle à la cathode, en particulier lorsque la hauteur de la vague polarographique est inférieure à celle d'un processus à 4 électrons par molécule ($\text{pH} \geq 3$). Des changements de conformation de l'imine intermédiaire ne peuvent être exclus.

b) Réduction en milieu acide sulfurique

Le processus électrochimique est alors à 4 électrons par molécule et la durée de vie de l'imine à la cathode est alors trop faible pour permettre un changement de conformation de cet intermédiaire. Si l'on admet, comme dans le cas de la réduction des cétones, que la protonation du carbanion final est rapide et s'effectue exclusivement à l'électrode, l'obtention d'un excès d'épimère SS de la dicétopipérazine implique une présentation préférentielle pro-S de l'oxime de départ.

c) Réduction en milieux tampons chloroacétique et acétique

Il faut d'abord remarquer que, dans ces deux tampons, le rendement optique est constant lorsque le potentiel est suffisamment cathodique, mais qu'il augmente à potentiel peu négatif ; en particulier, la valeur obtenue à $-1,2$ V ECS en milieu chloroacétique (34%) est supérieure à celle obtenue en milieu acide sulfurique.

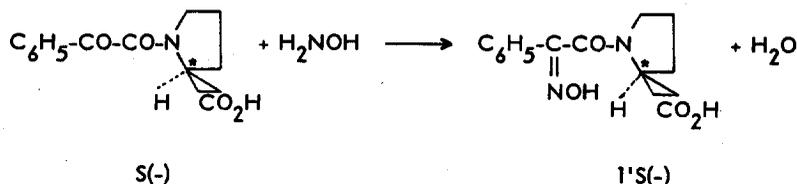
Concernant les rendements optiques observés à potentiel très cathodique, ils sont inférieurs à ceux atteints en milieu sulfurique : on peut alors supposer que la présentation préférentielle du substrat est toujours pro-S mais que la protonation du carbanion final est plus lente ; une fraction de ce carbanion se désorberait et s'inverserait avant de fixer un proton.

L'explication de l'influence du potentiel sur le résultat stéréochimique est plus délicate. Il convient de noter que, dans ces deux milieux, la vague polarographique est moins haute que celle observée en milieu acide sulfurique. Dans ces conditions, on peut supposer que la durée de vie de l'imine à l'électrode augmente ; mais cette durée de vie, nécessairement fonction du potentiel, doit être d'autant plus grande que celui-ci est moins cathodique.

Les valeurs plus élevées du rendement optique (34 et 28%), obtenues lorsque l'on opère à des potentiels correspondant à la partie montante de la courbe de polarisation, pourraient être dues à un changement de conformation de l'imine adsorbée : la structure pro-R se transformerait en structure pro-S, stabilisée par liaison hydrogène. Au bilan, le taux d'imine pro-S sur laquelle porterait la réduction ultérieure serait supérieur au taux d'oxime pro-S ayant subi la réduction initiale. Bien entendu, il ne s'agit là que d'une hypothèse de travail ; des études complémentaires sur le comportement électrochimique des oximes seraient nécessaires pour la confirmer.

PARTIE EXPERIMENTALEI. SYNTHÈSE de L'OXIME 1

1ère étape : Condensation du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la S(-)-benzoylformylproline³

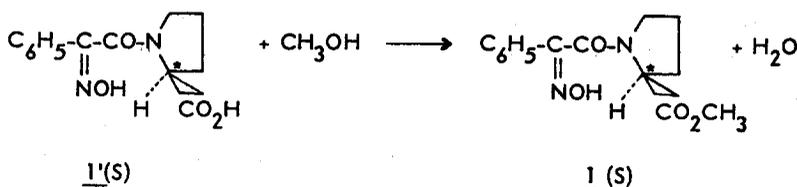


Mode opératoire : à 20 g (0,081 mole) de benzoylformylproline, dissous dans 100 ml de méthanol, on ajoute 100 ml d'une solution aqueuse contenant 12 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,086 mole). Le mélange est laissé sous agitation pendant 48 heures à la température ambiante. Après évaporation du méthanol, la solution est acidifiée par de l'acide sulfurique à 3 mol.l⁻¹. Un trouble apparaît rapidement ; on agite la solution jusqu'à précipitation complète du produit. Après filtration, le solide blanc recueilli est recristallisé dans l'eau. Rendement : 71% (15 g).

Caractéristiques de l'oxime obtenue 1'

- Point de fusion : F = 122 à 180°C (mélange d'isomères syn et anti)
- Spectre IR (CH₂Cl₂) $\nu_{\text{OH}} = 3560 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1770 \text{ et } 1730 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$.
- Spectre RMN ¹H 60 MHz (CD₃COCD₃) δ (ppm) = 1,7 à 2,3 (m, 4H) ; 3,3 (m, 2H) ; 4,6 (m, 1H) 5,0 (large 2H des groupements OH) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,6 (m, 2H).
- Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}} = + 38^{\circ}4$ (c = 0,2 ; éthanol)

2ème étape : Estérification de la fonction acide de 1' par le méthanol



Mode opératoire : une solution de 9 g (0,034 mole) de l'oxime 1' dans 100 ml de méthanol est refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace fondante. On ajoute alors goutte à goutte, sous forte agitation, 8 ml de chlorure de thionyle. On laisse la réaction se poursuivre à 0°C pendant une heure, puis on porte à reflux pendant deux heures. Après évaporation du méthanol et du chlorure de thionyle en excès, le précipité blanc obtenu est filtré et recristallisé dans le chlorure de méthylène. Rendement 64% (6 g).

Caractéristiques de l'oxime 1

- Point de fusion : F = 180°C
- Spectre IR (CCl₄) : $\nu_{OH} = 3600 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1755 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=N} = 1660 \text{ cm}^{-1}$.
- Spectre RMN ¹H 60 MHz (CDCl₃) δ (ppm) = 1,7 à 2,5 (m, 4H) ; 3,4 (t, 2H) ; 3,8 (s, 3H) ; 4,6 (t, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8 à 9 (large 1H, groupement OH de l'oxime).
- Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = + 33^\circ 6$ (c = 0,4 ; éthanol)
- Spectre de masse : m/z = 276 (M⁺).
- Analyse C₁₄H₁₆N₂O₄ Calc. (Tr.) : C : 60,87 (61,53) ; H : 5,80 (6,10) ; N : 10,14 (10,39).

II. ELECTROLYSES PREPARATIVES

Elles ont été réalisées en milieu hydroalcoolique dans les conditions décrites précédemment².

Toutes les expériences ont été conduites à la température ambiante, dans la même cellule. Chaque électrolyse a porté sur 250 mg d'oxime 1 (0,905.10⁻³ mole) et fournit, avec un rendement de 90%, un mélange des épimères RS et SS du dipeptide 3.

Au terme des électrolyses, l'éthanol est évaporé ; par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, le pH de la solution aqueuse est fixé à une valeur proche de 8. On procède alors à une extraction au chloroforme ; la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée sous vide partiel. Le mélange d'épimères du composé 3 est alors obtenu sous la forme d'une masse huileuse qui cristallise progressivement.

Caractéristiques spectroscopiques de la pyrrolo [1,2a] phényl-3 dicéto-1,4 pipérazine

- Spectre de masse : m/z = 230 (M⁺)
- Spectre IR (CCl₄) : $\nu_{NH} = 3440 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1710$ et 1680 cm^{-1}
- Spectre RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) = 1,7 à 2,5 (m, 4H) ; 3,5 (m, 2H) ; 3,9 à 4,2 (m, 1H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,5 (large ; inférieur à 1H) ; 7,2 à 7,7 (m ; supérieur à 5H).
- Analyse C₁₃H₁₄N₂O₂ Calc. (Tr.) : C : 67,82 (67,49) ; H : 6,08 (6,22) ; N : 12,17 (11,98).

III. CARACTERISTIQUES DES DICETOPIPERAZINES EPIMERESIII.1. Séparation des épimères

Les essais de séparation par chromatographie sur couche mince ont tous échoué. Seule la cristallisation fractionnée s'est révélée efficace.

Mode opératoire

Dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on dissout à chaud 1 g du mélange d'épimères obtenu par électrolyse. Après abandon pendant une nuit à la température ambiante, des cristaux blancs apparaissent (épimère ; F = 201°C). Le solide est filtré sur buchner et le filtrat est complété à 30 ml avec de l'acétate d'éthyle. Rendement en épimère α : 30% (0,3 g).

Après une nouvelle nuit, cette solution laisse déposer des cristaux dont le point de fusion est moins net. Ceux-ci sont à nouveau dissous dans l'acétate d'éthyle et abandonnés une nuit ; l'opération est répétée quatre fois de suite. A la dernière expérience, la solution mère est ajustée à 20 ml ; l'évaporation progressive du solvant entraîne la précipitation de cristaux blancs (épimère β ; F = 220°C). Rendement : 10% (0,1 g).

III.2. Caractéristiques des deux épimères

Les deux épimères donnent le même spectre infra-rouge, identique à celui du mélange.

- Spectre RMN ^1H (60 MHz ; CDCl_3) (cf. formule ci-dessous pour l'identification des protons)

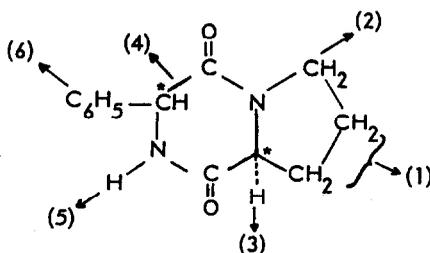
* Epimère α : $\delta(\text{ppm}) = 1,7$ à $2,5$ (m, 4H, H_1) ; $3,5$ (t, 2H, H_2) ; $4,2$ (t, H_3) ; $5,0$ (s, H_4) ; $6,4$ (large, H_5) ; $7,3$ (m, 5H, H_6).

* Epimère β : $\delta(\text{ppm}) = 1,7$ à $2,5$ (m, 4H, H_1) ; $3,5$ (t, 2H, H_2) ; $4,0$ (t, H_3) ; $5,1$ (d, H_4) ; $7,3$ (m, 5H, H_6) ; $7,8$ (d, H_5).

- Pouvoirs rotatoires

* Epimère α : $[\alpha]_{\text{D}} = -44^\circ 5$ ($c = 0,4$; éthanol)

* Epimère β : $[\alpha]_{\text{D}} = -86^\circ 0$ ($c = 0,2$; éthanol)



III.3. Hydrolyse de l'épimère α

Mode opératoire

Dans 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 6 mol.l^{-1} sont dissous 75 mg de l'épimère α . Après dissolution totale, le pouvoir rotatoire mesuré est :

$$\alpha_i = -190.10^{-3}$$

La solution est alors portée à reflux pendant 4 heures de façon à provoquer l'hydrolyse du dipeptide. Après refroidissement, on mesure le pouvoir rotatoire :

$$\alpha_{\text{mes}} = +217.10^{-3}$$

Le signe du pouvoir rotatoire indique déjà, sans ambiguïté, que le mélange obtenu après hydrolyse est constitué de S(-)proline et de S(+)phénylglycine ; en effet, la formation de R(-)phénylglycine conduirait nécessairement à une valeur négative du pouvoir rotatoire.

Cependant, une interprétation plus quantitative de l'expérience peut être donnée en calculant le pouvoir rotatoire théorique qui correspondrait à une hydrolyse totale s'effectuant sans racémisation.

Calcul du pouvoir rotatoire théorique

Les données utiles, concernant les composés mis en jeu, sont les suivantes :

- dipeptide 3 : masse molaire = 230
- phénylglycine : masse molaire = 151 ; $[\alpha]_D$ de S(+) = + 168,8 (c = 0,012 dans HCl à 6 mol.l⁻¹).
- S(-)proline : masse molaire = 115 ; $[\alpha]_D$ = - 55,9 (c = 0,012 dans HCl à 6 mol.l⁻¹).

Dans l'hypothèse d'une hydrolyse complète, il se forme :

- en phénylglycine : $\frac{75 \cdot 10^{-3}}{230} = 3,26 \cdot 10^{-4}$ mole, soit 49,24 mg.
- en proline : $3,26 \cdot 10^{-4}$ mole, soit 37,50 mg.

Le pouvoir rotatoire théorique du mélange de S(+)phénylglycine et de S(-)proline est alors :

$$\alpha_{th.} = \frac{(168,8 \times 49,24) - (55,9 \times 37,5) \cdot 10^{-3}}{20} = + 310,8 \cdot 10^{-3}$$

Bien que l'écart entre les valeurs de α_{th} et α_{mes} soit nettement marqué, le calcul ci-dessus confirme l'hypothèse de la formation de S(+)phénylglycine et par là-même, la configuration SS de l'épimère α du composé 3.

Par ailleurs, cette étude prouve encore que l'hydrolyse s'accompagne d'un phénomène de racémisation partielle déjà observé à propos des mandélamides 2.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Hazard R., Jaouannet S. et Tallec A., Bull. Soc. Chim. Fr., (1983) II, 263.
- 2 - Boulmedais A., Jubault M. et Tallec A., Bull. Soc. Chim. Fr., (1988), 610.
- 3 - Boulmedais A., Jubault M. et Tallec A., Bull. Soc. Chim. Fr., (1989), à paraître.
- 4 - Tallec A., Bull. Soc. Chim. Fr., (1985), 743.
- 5 - Jubault M., Raoult E. et Peltier D., Electrochim. Acta, (1980), 25, 1359.
- 6 - Harada K. et Matsumoto K., J. Org. Chem., (1967) 32, 1794.
- 7 - Matsumoto K. et Harada K., J. Org. Chem., (1966) 31, 1956.
- 8 - Hiskey R.G. et Northrop R.C., J. Amer. Chem. Soc., (1965) 87, 1753.
- 9 - Souchay P. et Ser S., J. Chim. Phys., (1952) 149, 172.
- 10 - Gardner H.J. et Georgans W.P., J. Chem. Soc., (1956) 4180.

- 11 - Lund H., *Electrochemistry of the carbon-nitrogen double bond*, dans "The chemistry of the carbon-nitrogen double bond", S. Patai éditeur, Wiley-Interscience, New-York, p. 505 à 564 (1970).
- 12 - Lund H., *Acta Chem. Scand.*, (1964) 18, 563.
- 13 - Lund H., *Tetrahedron Letters*, (1968) 33, 3651.
- 14 - a) Karplus M., *J. Chem. Phys.*, (1959) 30, 11.
b) Karplus M., *J. Amer. Chem. Soc.*, (1963) 85, 2870.