



0040-4020(94)00526-5

Etude par la Modélisation Moléculaire de la Régiosélectivité de l'Ouverture des Acides Glycidiques par les Amines Aliphatiques

F. Grosjean ^{a,b}, M. Huché ^b, M. Larchevêque ^a, J.J. Legendre ^b, Y. Petit* ^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS

^b Laboratoire de Modélisation Appliquée à la Chimie et aux Procédés

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris,

11 rue Pierre et Marie Curie, 75231-Paris-Cedex-05, France.

Abstract: A model for glycidic acids opening reaction by ammonia and amines has been suggested from semi-empiric orbital calculations. It provides a way for evaluating the different interactions between the incoming nucleophile and the oxirane substituents. Steric and coulombic interactions of the carboxylate in staggered conformation (*cis* substitution) has a major influence to rationalize experimental regioselectivity.

Résumé: Par des calculs orbitaux semi-empiriques, un modèle permettant d'évaluer les différentes interactions dans la réaction d'ouverture des acides glycidiques simples par l'ammoniac et les amines est proposé. La conformation décalée du carboxylate (cas des composés substitués en *cis*) induit un encombrement stérique et une attraction coulombienne qui permet de justifier les résultats expérimentaux.

Introduction

Les acides oxiranecarboxyliques (plus communément nommés acides glycidiques) sont particulièrement intéressants car d'une part l'ouverture du cycle époxyde sous l'action de nucléophiles variés conduit stéréosélectivement à des dérivés polyfonctionnels et d'autre part il est possible de les obtenir avec de haute pureté énantiomérique par différentes méthodes ^{1,2,3,4}.

En revanche, de nombreux résultats expérimentaux ont montré que la régiosélectivité de l'ouverture qui peut se produire sur les carbones 2 ou 3 du cycle oxirane (schéma 1), dépendait de plusieurs paramètres comme la nature du nucléophile, la stéréochimie de l'époxyde et son degré de substitution ^{1,5,6,7}, sans que des règles générales puissent être énoncées.

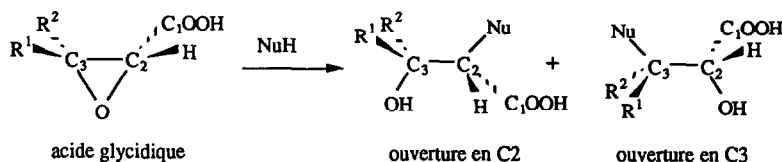


Schéma 1

Pour tenter d'apporter une réponse à cette question nous avons dans une précédente étude théorique ⁸ calculé par une méthode *ab initio* la structure géométrique, la répartition des charges et la localisation des orbitales moléculaires dans le cas des époxyesters simples, complexés ou non avec un ion lithium. Ces calculs attribuaient aux deux carbones de l'époxyde des charges faibles, peu différentes l'une de l'autre, et aucune modification sensible de leur répartition (ni des coefficients orbitaux) n'était introduite suite à la complexation avec l'ion

lithium. Dans ces conditions il semblait que seuls des facteurs stériques pouvaient permettre de justifier la régiosélectivité de l'ouverture des esters glycidiques, mais il restait à montrer comment ils intervenaient.

Pour cela nous avons envisagé d'utiliser des calculs quantiques semi-empiriques⁹ plus faciles à mettre en œuvre que des calculs *ab initio* et d'étudier des molécules simples.

Comme réactifs modèles, parmi le large éventail de nucléophiles possibles, nous avons choisi l'ammoniaque et les amines qui sont particulièrement utilisées, car les produits obtenus lors de l'ouverture du cycle oxirane sont des dérivés d'acides α ou β -aminés hydroxylés dont la structure se retrouve dans des composés aux propriétés biologiques intéressantes comme l'acide aminé MeBmt de la cyclosporine ou la structure carbapénème de la thiénamycine³ et références citées.

Mais si les résultats expérimentaux concernant l'ouverture des esters glycidiques, obtenus le plus souvent à partir de la réaction de Darzens, sont nombreux¹⁰, ceux qui se rapportent aux acides eux-mêmes sont plus rares et souvent un seul des produits d'ouverture est analysé; ils ne permettent donc pas de connaître la régiosélectivité de la réaction^{11,12,13,14}. Aussi avant de rechercher un modèle justifiant ces régiosélectivités, nous avons jugé nécessaire de réaliser une étude expérimentale systématique de la réactivité des acides glycidiques les plus simples vis-à-vis de l'ammoniaque et de quelques amines aliphatiques.

Etude Expérimentale

Préparation des époxydes glycidiques

Quatre époxydes modèles ont été synthétisés par des méthodes déjà décrites: l'acide glycidique simple^{7a}, les deux acides substitués en *cis*^{7b} et en *trans*¹² par un groupement méthyle et l'acide diméthylé en β ¹⁰ (schéma-2).

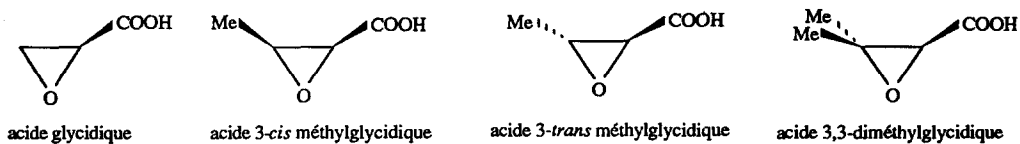


Schéma 2

D'autre part dans le but de mettre en évidence le rôle de l'encombrement stérique du réactif, l'ammoniaque, la méthylamine et la diméthylamine ont été choisis comme réactifs nucléophiles.

Conditions de réaction

Après avoir testé diverses conditions opératoires il s'est avéré que des rendements quantitatifs pouvaient être obtenus en réalisant les réactions d'ouverture des acides glycidiques avec des solutions aqueuses d'ammoniaque, de méthyl- ou de diméthylamine, maintenues à température ambiante. Remarquons que la réaction se fait en fait sur les glycidates d'ammonium, les acides glycidiques étant neutralisés par l'amine du milieu.

Les temps de réaction sont généralement longs (de quelques heures à plusieurs jours) mais seuls les produits d'ouverture sont visibles sur les spectres RMN des bruts réactionnels en solution dans D₂O. Les signaux pour chacun des produits d'ouverture ont des déplacements chimiques et des multiplicités de spin différents et ils sont d'autant plus faciles à interpréter que les spectres des produits d'ouverture par l'ammoniaque sont connus³ et que dans le cas de la méthylamine et de la diméthylamine, seuls les méthyles portés par l'azote donnent un signal supplémentaire (tableau 5). Il faut ajouter que seuls les produits d'ouverture en *anti* sont observés du moins dans les cas où l'analyse est possible (composés monosubstitués en *cis* ou en *trans*).

Résultats expérimentaux

Nos résultats expérimentaux sont consignés dans le tableau 1. Les rapports d'ouverture C3/C2 sont mesurés grâce aux intégrations des différents signaux des spectres RMN du proton obtenus à 250 MHz. Les

essais ont été répétés au moins trois fois et les résultats ne s'écartent que de 1 à 2% les uns des autres et l'avancement des réactions est total pour les durées indiquées (tableau 1).

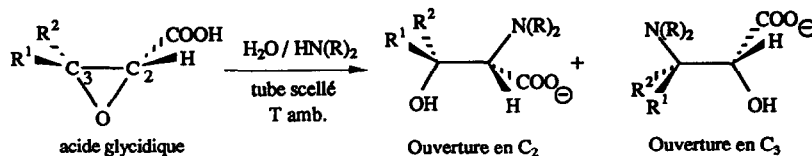


Tableau 1: Régiosélectivité de l'Ouvverture des Acides Glycidiques par les Amines

Entrée	Nucléophile	Durée	Rapport C3/C2	Entrée	Nucléophile	Durée	RapportC3/C2
Acide glycidique (R ¹ = R ² = H)				Acide 3- <i>trans</i> -méthylglycidique (R ¹ = Me et R ² = H)			
1	NH ₃	6 h	91 / 09	7	NH ₃	8j	26/74
2	MeNH ₂	3 h	88 / 12	8	MeNH ₂	6j	13/87
3	Me ₂ NH	2 h	86 / 14	9	Me ₂ NH	5j	11/89
Acide 3- <i>cis</i> -méthylglycidique (R ¹ = H et R ² = Me)				Acide 3,3-diméthylglycidique (R ¹ = R ² = Me)			
4	NH ₃	20 j	86 / 14	10	NH ₃	7j	89/11
5	MeNH ₂	10 j	85 / 15	11	MeNH ₂	7j	93/07
6	Me ₂ NH	8 j	77 / 23	12	Me ₂ NH	7j	92/08

Dans ces conditions opératoires et pour ces nucléophiles, cette étude systématique permet de remarquer que :

- la stéréospécificité n'est jamais totale contrairement à ce qui est généralement admis⁵,
- tous les époxydes étudiés, sauf le composé *trans*, s'ouvrent majoritairement en C3.

On peut aussi dire que si l'acide 3,3-diméthylglycidique s'ouvre de la même manière que le non substitué ou le 3-*cis*-méthylglycidique, les facteurs qui gouvernent l'ouverture en C3 ne sont pas de caractère stérique simple, mais qu'ils sont en grande partie liés à la géométrie des substituants. De plus, le fait que la régiosélectivité varie peu avec l'encombrement stérique du nucléophile renforce cette hypothèse.

Finalement la question de la régiosélectivité de l'ouverture des acides glycidiques peut se résumer à :

pourquoi un époxyde glycidique substitué en *trans* s'ouvre-t-il majoritairement en C2 contrairement aux autres ?

Etude de la régiosélectivité par modélisation moléculaire

Prévision de la régiosélectivité de l'ouverture

Si la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes simples est généralement justifiée selon les mêmes règles que les substitutions nucléophiles⁵, celles concernant les époxydes fonctionnalisés et tout particulièrement les époxydes glycidiques ne sont pas clairement définies¹.

En dehors de l'encombrement stérique, deux effets électroniques qui jouent en sens contraire sont généralement invoqués :

- l'activation en α du groupement carboxylate pour des raisons orbitales^{1,6} qui conduirait à une ouverture préférentielle en C2,

- la conjugaison entre le cycle époxyde et les systèmes insaturés (double liaison ou groupement carbonyle)¹⁵ qui laisse prévoir une régiosélectivité en C3.

Aucun de ces deux effets ne peut justifier la différence de régiosélectivité entre les isomères *cis* et *trans*. D'autre part dans les conditions expérimentales utilisées- milieu polaire très dissociant- nous ne pouvons pas invoquer le phénomène de chélation⁶.

Comme le mécanisme de la réaction est considéré de type SN2 (donc concerté et stéréospécifique en *anti*)

une étude quantitative complète supposerait la connaissance des états de transition pour chacun des époxydes pour chaque site réactionnel et pour les trois amines employées. Si le cas simple de la réaction de l'ammoniac sur l'oxyde d'éthylène a déjà été étudié¹⁶, des études préliminaires nous ont rapidement montré la complexité du système réactionnel à cause des fortes interactions intermoléculaires (reflet de la polarité du milieu) entre les molécules d'ammoniac (ou d'amines) et d'eau, les ions ammonium et le groupement carboxylate chargé. Il était donc nécessaire de simplifier le modèle.

L'hypothèse selon laquelle la régiosélectivité était d'origine stérique permettait d'envisager une étude des interactions d'une part dans des conditions éloignées des états de transition¹⁷ et d'autre part de la limiter à la réactivité de l'ammoniac vu la faible influence de l'encombrement stérique du réactif. Dans ce but des calculs quantiques semi-empiriques de type AM1¹⁸ ont été utilisés pour modéliser les quatre époxydes puis ensuite pour comparer les modifications qu'entraînent l'approche d'une molécule d'ammoniac.

Modélisation des substrats

La géométrie du cycle époxydique (schéma 4) obtenue par les calculs est semblable pour les quatre époxydes modèles. Dans le tableau 2 concernant leur structure électronique, remarquons que les carbones C2 et C3 portent des charges négatives faibles et peu différentes ce qui montre une faible conjugaison et qui limite les interactions coulombiennes entre substrat et réactif. Quant aux coefficients des orbitales atomiques de la plus basse orbitale moléculaire vide (LUMO) -orbitale frontière, pour les carbones C2 ou C3 ils pourraient, malgré les très faibles différences, justifier la régiosélectivité des composés substitués, mais pas celle du glycidate simple.

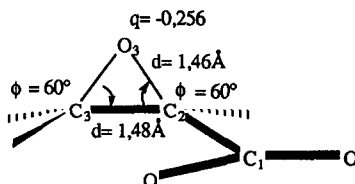


Schéma 4

Tableau 2: géométrie et structure des glycidates d'ammonium

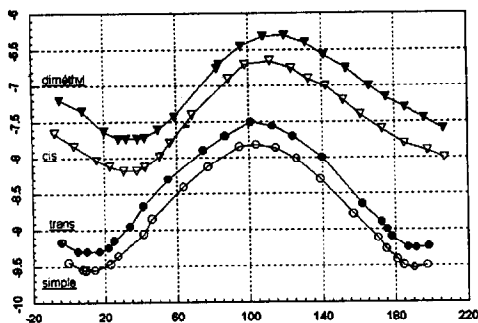
glycidate	qC2	qC3	E LUMO+1 ^a	Σc^2C1	Σc^2C2	Σc^2C3	dièdre ψ^b	ΔH_f^c	gradient ^d
glycidate	-0,073	-0,087	2,65	0,39	0,13	0,12	10°	-88,5	0,06
trans-méthyl	-0,070	-0,038	2,66	0,37	0,14	0,13	7°	-95,18	0,04
cis-méthyl	-0,071	-0,027	2,58	0,34	0,15	0,18	31°	-94,06	0,06
diméthyl	-0,067	+0,02	2,54	0,31	0,17	0,21	43°	-98,61	0,05

a) la LUMO proprement dite est localisée sur l'ammonium; b) voir schéma 5 c) ΔH_f en kcal/mol d) kcal/Å

En revanche la conformation du carboxylate n'est pas la même pour les différents substrats (dièdre ψ -schéma 5). Il a déjà été montré par des mesures expérimentales et des calculs quantiques^{8,19,20} que généralement le groupement carbonyle peut se conjuguer avec le cycle des époxydes et que dans la conformation la plus stable les deux plans définis par les trois atomes de l'époxyde et par ceux du carbonyle (ou du carboxyle) sont approximativement perpendiculaires (dièdre $\psi = 0^\circ$).

Pour mettre en évidence cette propriété, la variation de l'énergie totale du système en fonction de la conformation du carboxylate dans le cas des sels d'ammonium de nos glycidates modèles a été calculée toujours par la méthode semi-empirique AM1. Ces calculs montrent (schéma 5) qu'il existe effectivement une position privilégiée du carboxylate donc qu'il n'est pas en libre rotation et que la position du minimum est nettement différente dans le cas des composés substitués en *cis*.

Rotation du carboxylate



- L'échelle des énergies est exprimée en kcal/mol
- Les courbes sont arbitrairement décalées pour mettre en évidence leur similitude
- En abscisse valeur de l'angle dièdre ψ .

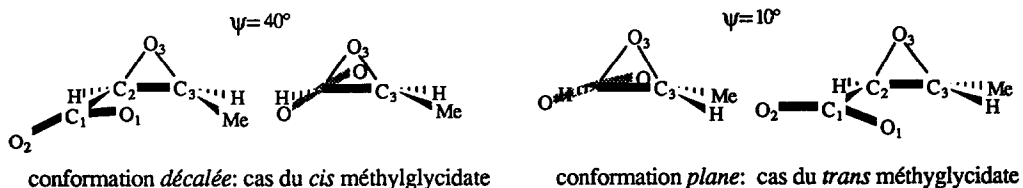


Schéma 5

Nous constatons que dans le cas du *cis*-méthylglycidate et du diméthylglycidate, le dièdre est de l'ordre de 30-40°: cette conformation sera dite *décalée*. Par contre, dans le cas du glycidate simple et du *trans*-méthylglycidate, l'angle dièdre est faible, autrement dit, l'une des liaisons CO du carboxylate et la liaison C2-C3 du cycle sont presque coplanaires: cette conformation sera dite *plane*. Ces valeurs avaient déjà obtenues dans le cas des esters méthyliques⁸. Ces conformations jouent-elles un rôle dans la régiosélectivité de la réaction? Pour le savoir, nous devons donc entreprendre des calculs faisant intervenir le nucléophile.

Calcul des interactions époxyde-ammoniac

Pour modéliser l'interaction réactif-substrat, une molécule d'ammoniac est placée dans la position la plus probable pour une réaction de type SN2 sur chacun des atomes de carbone-cible C2 ou C3. La géométrie choisie (schéma 6) a du être précisée par des calculs préliminaires: distance azote-carbone cible de 3Å, angle d'attaque vis-à-vis de la liaison C-O de 152°, doublet de l'azote orienté dans la direction de l'attaque et hydrogènes de l'ammoniac mis dans une conformation décalée par rapport aux substituants du carbone-cible. Ainsi est modélisée l'approche de la molécule d'ammoniac avant les interactions orbitales conduisant à la réaction d'ouverture.

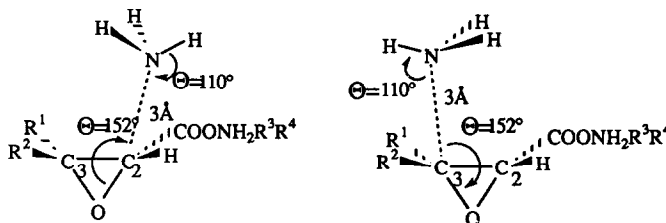


schéma 6

Seuls quelques cycles d'optimisation de géométrie sont ensuite effectués par minimisation énergétique (toujours par la méthode AM1) sur chaque ensemble moléculaire. Des valeurs des interactions dans l'approche

réactif-substrat sont ainsi mesurables soit au niveau global par la comparaison des énergies de formation des ensembles moléculaires correspondants à une attaque en C2 ou en C3 (tableau 3) soit encore par l'analyse des structures électroniques ou des géométries.

Dans le cas du glycidate simple et celui du *trans* glycidate l'ensemble moléculaire correspondant à la stéréosélectivité observée est le plus stable ce qui semble suffisant pour la justifier. Mais dans les deux autres cas c'est l'inverse; toutefois le très important gradient d'énergie révèle un fort encombrement stérique dans l'approche de l'ammoniac quel que soit l'atome cible.

Tableau 3: Energie d'interaction glycidates d'ammonium-ammoniac

glycidate	attaque	qC2	qC3	E LUMO+1 ^a	E LUMO+2 ^a	dièdre ψ	ΔH_f^c	gradient ^d
glycidate	C2	-0,042	-0,082	2,99	3,00	10,9°	-93,2	0,50
glycidate	C3	-0,069	-0,055	2,92	2,95	10,3°	-94,1	0,50^b
trans-méthyl	C2	-0,038	-0,034	3,00	3,01	7,8°	-99,6	0,45^b
trans-méthyl	C3	-0,066	-0,006	2,95	2,96	7,8°	-98,5	1,9
cis-méthyl	C2	-0,04	-0,023	2,95	2,98	30,7°	-98,5	1,4
cis-méthyl	C3	-0,067	+0,003	2,85	2,92	30,3°	-97,9	2,3^b
diméthyl	C2	-0,035	+0,023	2,89	2,97	39,2°	-102,9	3,05
diméthyl	C3	-0,063	+0,05	2,87	2,97	41,8°	-99,53	3,5^b

a) E en eV; b) les entrées en gras sont celles qui correspondent aux résultats expérimentaux c) ΔH_f en kcal/mol d) kcal/Å

D'un autre côté au niveau des orbitales frontières (LUMO+1 ou +2 souvent très proches) pour chacun des substrats l'attaque en C3 conduit toujours à des LUMO de plus basses énergie. Quant aux variations de charges elles sont négligeables.

Cette étude des interaction liées aux attaques sélectives ne permet donc pas une justification des régiosélectivités. C'est seulement une analyse fine des états d'approche qui va nous le permettre.

Rôle de la conformation du carboxylate.

Entre les ensembles glycidate d'ammonium-ammoniac, on peut observer des différences notables au niveau de la molécule d'ammoniac. Dans le cas des composés substitués en *cis* où la conformation du carboxylate est *décalée*, l'angle des liaisons NH avec la direction NC2 (tableau 4- schéma 7) prouve que le doublet de l'azote n'est plus dans une direction favorable à l'interaction avec l'époxyde, et qu'un des atomes d'hydrogène de l'ammoniac forme une liaison hydrogène avec le carboxylate de l'époxyde. C'est cette liaison qui semble la cause de l'abaissement des niveaux d'énergie observé. En d'autres termes, dans le cas d'une conformation *décalée* du carboxylate la molécule d'ammoniac, lors d'une attaque sur le carbone C2, va "tomber" vers le carboxylate et s'éloigner de sa cible, d'où une vitesse de réaction plus faible. Dans le cas du glycidate simple et de l'isomère *trans* avec une conformation *plane* du carboxylate, cette liaison hydrogène est beaucoup plus faible -distance HO de 3,1 au lieu de 2,5-2,7- il n'y a donc pas d'abaissement du niveau d'énergie du système moléculaire et l'approche du doublet de l'azote n'est ni gênée ni déviée.

Tableau 4: Géométrie et charges des ensembles glycidates d'ammonium-ammoniac

glycidate	attaque	qNH ^a	dHO ^b	HNC2 ^b	dièdre ψ^b	ΔH_f^c	gradient ^d
glycidate	C2	0,137	3,11	108°	10,9°	-93,2	0,50
glycidate	C3	0,139	3,59	106°	10,9°	-94,1	0,50
trans-méthyl	C2	0,138	3,18	109°	7,8°	-99,6	0,45
trans-méthyl	C3	0,134	3,53	108°	7,8°	-98,5	1,9
cis-méthyl	C2	0,140	2,71	104°	30,7°	-98,5	1,4
cis-méthyl	C3	0,135	3,77	98°	30,7°	-97,9	2,3
diméthyl	C2	0,144	2,53	101°	39,2°	-102,9	2,9
diméthyl	C3	0,128	3,88	109°	41,8°	-99,5	3,5

a) qNH: charge de l'hydrogène de l'ammoniac le plus proche du carbonyle; b) voir schéma 7; c) en kcal/mol; d) en kcal/Å

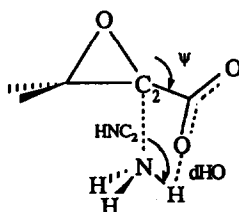


schéma 7

Il faut ajouter que toute optimisation complète de géométrie sans contrainte des ensembles moléculaires modélisant l'attaque en C2, conduit à un état stable où l'ammoniac est lié au carboxylate par liaison hydrogène.

Discussion et généralisation

Dans le cas du glycidate simple, étant donné que dès le début de la minimisation d'énergie le gradient mesurant les contraintes d'interaction est faible, on peut en déduire que l'approche de l'ammoniac (ou d'un autre nucléophile) n'est pas perturbée par le carboxylate. Donc, si l'ensemble moléculaire correspondant à une attaque en C3 conduit à un ensemble plus stable que pour celle en C2, on peut dire qu'elle sera favorisée.

Pour l'isomère substitué en *trans* il en est de même. De plus, le gradient, soit faible pour l'attaque en C2, révèle le peu d'interaction avec le carboxylate, soit fort pour l'attaque en C3, montre l'encombrement du groupement méthyle d'où l'attaque privilégiée en C2.

Dans les deux autres cas le gradient élevé qui traduit l'encombrement stérique à la fois en C2 et en C3 ne permet pas cette justification. Il semble donc que la régiosélectivité de l'ouverture des composés substitués en *cis* soit liée à la conformation du carboxylate: la conformation *décalée* entraîne une gêne stérique du côté du carbone 2 et induit une attraction coulombienne entre le carboxylate et l'ammoniac qui conduit à un intermédiaire non réactif. Dans ces conditions l'attaque en C3 devient majoritaire.

Nous pouvons à partir de notre modèle justifier les résultats obtenus par l'emploi de complexants tels que les dérivés du titane ou encore de l'aluminium, qui imposent au carboxylate la conformation *décalée* ⁶ et donc une ouverture majoritaire en C3. Mais il est aussi possible de comprendre la différence de régiosélectivité dans le cas de l'ouverture des acides glycidiques *cis* ou *trans* par des dialkylcuprates ^{7b,21}.

D'un autre côté, dans le cas de réactifs où l'interaction orbitale est forte, la régiosélectivité sera excellente avec les composés *trans* et médiocre pour les *cis* (cas de l'azoture²²) ou même mauvaise pour le méthanthiolate vis-à-vis du glycidate de méthyle non substitué²³.

Conclusion

La régiosélectivité de ces réactions ne peut donc être prévue, ni par une étude des structures moléculaires des époxydes, ni par celle des énergies d'interaction liées aux attaques sélectives. Seule une analyse fine des états d'approche peut permettre d'atteindre des prévisions réactionnelles.

La prédiction d'une régiosélectivité de l'ouverture d'un époxyde glycidique devra donc tenir compte d'une part, de la géométrie du substrat et, d'autre part de la capacité du réactif et du milieu réactionnel à complexer le groupement carboxylate avec l'oxygène de l'époxyde (conformation dite *décalée*) ou au contraire d'avoir une forte interaction orbitale (réactifs "mou" type azoture ou cuprate) et conformation dite *plane* (schéma 5).

Notons que notre étude se limite aux époxydes glycidiques aliphatiques, mais nous la poursuivons en vue de la généraliser à d'autres types d'époxydes. De plus, des calculs quantiques sont entrepris dans le but de modéliser le mécanisme de la réaction et de déterminer les chemins réactionnels et les états de transition.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse des époxydes

Préparation de l'acide 2,3-époxypropanoïque 7a

Dans 500 ml d'eau sont dissous 200 g (1,75 mol) de bromure de potassium, 72,5 ml (1,05 mol) d'acide bromhydrique à 66% et 52,5 g (0,5 mol) de S-sérine. Le mélange agité est alors refroidi à -13°C et placé sous un flux d'azote. 38g (soit 0,55 mol) de NaNO₂ sont ensuite additionnés par petites portions en environ 8 heures. L'agitation est ensuite maintenue 14 heures à température ambiante. L'acide brut est extrait avec 7 x 500 ml d'éther et les phases étherées réunies sont concentrées sous pression réduite et soigneusement séchées sur sulfate de magnésium. Les dernières traces d'éther éliminées au vide de la pompe. Le produit huileux jaunâtre obtenu pèse 78,6 g soit un rendement brut de 90%. Les spectres correspondent à l'acide 2-bromo 3-hydroxy propanoïque attendu pratiquement pur.

Le mélange brut de désamination nitreuse obtenu à partir de 0,5 mol de S-sérine (78 à 80g) est dilué dans 625 ml de méthanol et le mélange est refroidi à -40°C sous agitation et à l'abri de l'humidité. Une solution de potasse méthanolique (350 ml; 56,1 g de KOH - 1 mol - 2eq) est ajoutée lentement. A la fin de l'addition le mélange est porté à 0°C et agité pendant plusieurs heures, jusqu'à ce que le milieu atteigne un pH neutre. Le méthanol est alors évaporé sous pression réduite pour moitié et les sels sont précipités par addition d'un large excès d'éther anhydre (2 litres). Après filtration et séchage 106 g de sels sont récupérés.

Le glycidate de potassium est extrait du mélange des sels avec un litre d'éthanol à 97,5% bouillant. Après filtration et refroidissement, une partie du glycidate de potassium précipite; le mélange des sels est de nouveau extrait à chaud avec le filtrat et du glycidate reprécipite au refroidissement; on obtient en tout 51 g de glycidate de potassium contenant 13 à 15% de bromure de potassium soit un rendement corrigé de 68-70%. 5 g (0,04 mol) de glycidate de potassium sont dissous dans 20 ml d'eau, puis refroidis à -5°C²⁴. Une solution d'acide nitrique 5N est ajoutée lentement (1h) à la solution de sel pour atteindre un pH de 1,5. Puis la solution est saturée par du sulfate d'ammonium et extraite avec 5 x 30 ml d'éther. Les phases étherées sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. L'acide obtenu est conservé en phase étherée à 0°C.

IR (cm⁻¹): 3400-3200 (ν -OH), 1740 (ν C=O)- Masse: M⁺ = 88; RMN ¹H, D₂O (δ ppm): 3,50 (dd, 1H, J₁ = 6,2 Hz, J₂ = 2,6 Hz, CH trans); 3,66 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 1,1 Hz, CH cis); 3,97 (dd, 1H, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 2,4 Hz, CH-COOH).

Préparation de l'acide (2R, 3R)-2,3-époxybutanoïque 7b

Même méthode que pour la sérine; rendement 85%.

Le solide légèrement jaune obtenu (Rdt: 50%) est dissous dans 400 ml d'éther pour être conservé.

IR (cm⁻¹): 3400-3000 (ν -OH); 1740 (ν C=O)- Masse: M⁺ = 102; RMN ¹H dans D₂O (δ ppm): 1,22 (d, 3H, J = 5,5 Hz, CH₃); 3,28 (m, 1H, J = 5,3 Hz, HC-CH₃); 3,46 (d, 1H, J = 5,2 Hz, HC-COOH).

Préparation de l'acide "trans"-époxybutanoïque (ou "trans"méthylglycidique)

L'acide crotonique recristallisé (2 g -0,023 mol) est dissous dans 100 ml d'eau glacée. Une solution de brome (1,86 g -0,6ml - 0,5 eq) dans l'eau est additionnée goutte à goutte jusqu'à coloration jaune persistante. Le mélange est ensuite saturé par du bromure de potassium et extrait avec 5 x 100 ml d'éther; les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite et les traces d'éther sont éliminées au vide de la pompe. On récupère 4,2 g (Rdt = 83%) d'un produit visqueux dont les spectres correspondent au produit attendu. La bromhydrine brute (4,2 g -0,02 mol) dissoute dans 20 ml de méthanol est agitée à -10°C sous un courant d'azote et 10 ml (2,6 g de KOH -0,04 mol -2eq) de potasse méthanolique sont additionnés goutte à goutte (en 1 heure). Le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Le précipité blanc de bromure de potassium est filtré, le filtrat est concentré sous pression réduite et un résidu huileux de 3,2g de 2,3-époxybutanoate de potassium est récupéré. Le résidu obtenu est dilué dans le minimum d'eau (15 ml), agité et refroidi à -5°C. Une solution d'acide nitrique à 5N y est ajoutée goutte à goutte en 1 heure pour atteindre un pH = 2 (soit 9 ml de HNO₃). Le mélange est extrait avec 5 x 60 ml d'éther, les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient 2,55 g d'acide brut. Après recristallisation dans le chlorure de méthylène (5 ml), on récupère 2g (Rdt: 70%) d'un solide blanc sous forme d'aiguilles.

F: 86-88°C; IR (cm⁻¹): 3300-3500 (ν OH), 1740 (ν C=O)-Masse: M⁺ = 102; RMN ¹H dans CDCl₃ (δ ppm): 1,44 (dd, 3H, J = 5 Hz, CH₃); 3,23 (d, 1H, J = 1,8 Hz, HC-COOH); 3,30 (dq, 1H, J₁ = 5 Hz et J₂ = 1,8 Hz, HC-CH₃); 10,87 (s, 1H, COOH).

Préparation de l'acide 3,3-diméthyl-2,3-époxypropanoïque (ou β,β-diméthylglycidique)

Sur 6,3 g (0,27 mol) de sodium en suspension dans 75 ml d'éther anhydre et refroidi entre 0 et 5°C est additionné un mélange de 35g (0,60 mol) d'acétone et 30 g (0,24 mol) de chloro-acétate d'éthyle. Lorsque la totalité du sodium est dissoute, le milieu est chauffé au bain marie à 40-50°C. Le mélange est alors hydrolysé avec une solution d'acide acétique à 10% (100 ml); la phase aqueuse est extraite avec 2 x 40 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et concentrées; le résidu obtenu est distillé: Eb15= 68°C- Rdt = 44%). A une solution refroidie à 5°C d'éthanolate de sodium (0,02 mol) dans l'éthanol absolu est ajouté l'ester (3g, 0,02 mol). Le mélange est laissé sous agitation 14h. Le précipité est filtré, lavé avec 2 ml d'éthanol puis avec 2 ml d'éther: 2,4 g d'époxyde sous forme de sel de sodium sont récupérés (Rdt:85%). L'acide est obtenu de la même manière que précédemment mais en maintenant

toutes les solutions à une température inférieure à 0°C. Un produit jaune-orange très hygroscopique (1,2 g; Rdt = 60%) est obtenu.

IR (cm⁻¹): 3600-3400 (ν COOH); 1770 (ν C=O); 1220-1180 (ν C-O); RMN ¹H dans D₂O (δ ppm): 1,30 (s, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 3,40 (s, 1H, HC-COOH)- (L'acide est conservé en solution dans l'éther à -30°C).

Ouverture des époxy-acides par les amines

Le mode opératoire est identique pour tous les acides glycidiques préparés et avec l'ammoniaque, la méthylamine et la diméthylamine. Un prélèvement de 2 mmol d'acide glycidique en phase étherée (soit ~ 20 ml) est extrait par 4 x 1,5 ml d'une solution aqueuse d'amine (soit NH₃ à 28%, MeNH₂ ou Me₂NH à 40%). Les phases aminées sont placées dans des tubes scellés laissés à température ambiante. Des prélèvements permettent de suivre en RMN l'avancement de la réaction.

Le mode opératoire est alors le suivant: 1,5 ml du mélange réactionnel est évaporé pour chasser toute trace d'amine, le résidu est ensuite lyophilisé, le solide brut obtenu est repris dans D₂O et lyophilisé une nouvelle fois avant d'être analysé en RMN à 250 MHz. Le tableau 4 donne les déplacements chimiques pour les produits d'ouverture par l'ammoniaque; pour ceux avec la méthylamine ou la diméthylamine les déplacements chimiques, les multiplicités de spin et les constantes de couplage sont identiques ou très proches, seuls apparaissent en plus vers δ = 2,5 ppm les pics correspondant aux méthyles fixés sur l'azote.

L'intégrations des différents signaux a permis d'obtenir les pourcentages entre les composés présents dans les bruts réactionnels.

Tableau 5: Spectres RMN des amino-alcools obtenus

Proton	ouverture en C2			ouverture en C3		
	δ	m	J (Hz)	δ	m	J (Hz)
Sérine						
HA	3,86	d x d	4,6; 2,5	3,25	d x d	13,2; 4,2
HA'	3,86	d x d	4,6; 2,6	3,03	d x d	13,0; 8,5
H	3,76	t	4,6	4,18	d x d	12,8; 4,3
Thréonine						
CH ₃	1,29	d	6,8	1,31	d	6,8
HA	4,18	m	-	3,50	m	-
H	3,32	d	5,1	3,98	d	5,2
Allothréonine						
CH ₃	1,08	d	6,7	1,10	d	6,6
HA	4,23	m	-	3,60	m	-
H	3,70	d	4,0	4,10	d	3,6
acide 2-amino-3-méthyl-3-hydroxy butanoïque						
CH ₃	1,2	s	-	1,25	d	1,7
CH ₃ '	1,25	s	-	1,25	d	1,7
H	2,74	s	-	3,82	s	-
Isosérine						
Isothréonine						
Isallothréonine						
acide 2-hydroxy-3-méthyl-3-amino butanoïque						

Modélisation moléculaire

Logiciels de modélisation utilisant l'hamiltonien AM1 ("Austin Model 1")¹⁶; calculs effectués grâce au logiciel HyperChem[®] implanté sur un Compatible PC.

BIBLIOGRAPHIE

- Behrens, C.H.; Sharpless, K.B., *Aldrichimica Acta.*, **1983**, 16, 67.
- Larchevêque, M.; Petit, Y., *Janssen Chim. Acta*, **1990**, 28, 10.
- Pons, D.; Savignac, M.; Genêt J.P., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5023.
- Akita, H.; Matsukura, H.; Oishi, T., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5397.
- Parker, R.E.; Isaacs, N.S., *Chem. Rev.*, **1959**, 59, 737.
- Chong, J.M.; Sharpless, K.B., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1563.
- a) Larchevêque, M.; Petit, Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, 130.
b) Sanner, C.; Larchevêque, M.; Petit, Y., *Synthesis*, **1988**, 538.
- Foucault, M.; Leclercq, J.M.; Petit, Y.; Larchevêque, M., *J. Chim. Phys.*, **1988**, 85, 907.

9. Anh, N. T.; Thanh, B.T., *L'Actualité Chimique*, 1987, 1.
10. Newman, M.S; Magerlein, B.S., *Org. Reactions*, vol.V, 1949, 413.
11. Melikoff, P.B., *Chem. Ber.*, 1880, 13, 1265.
12. Melikoff, P.B., *Chem. Ber.*, 1883, 16, 1270.
- 13.a) Liwschitz, Y.; Rabinsohn, Y.; Perera, D., *J. Chem. Soc.*, 1962, 1116;
b) Liwschitz, Y.; Singerman, A.; Luwish, M., *Isr. J. Chem.*, 1963, 1, 441.
14. Aberhart, D.J.; Tann, C.H., *Bio. Chem.*, 1981, 10, 375.
15. Jaine, C.; Ortuño, R.M.; Font, J., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 139.
16. a) Shiboiev, A. Yu.; Astratieva, N.V.; Tereshchenko, G.F., *Zh. Obshch. Khim.*, 1984, 54, 2744.
b) Koldobskiy, S.G.; Tereshchenko, G.F.; Bobylev, V.A.; Dalin, A.R., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1986, 81, 1036 et 1042.
17. Wipke, W.T., Gund, P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 299.
18. Dewar, M.J.S.; Zoebish, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3902.
19. a) Furman, E.G.; Meleshevich, A.P., *Teor. Eksp. Khim.*, 1977, 13, 328;
b) Furman, E.G.; Meleshevich, A.P., *Teor. Eksp. Khim.*, 1978, 14, 107.
20. Benassi, R.; Folli, U.; Schenetti, L.; Taddei, F., *Gazz. Chim. Ital.*, 1990, 120, 89.
21. Chong, J.M.; Sharpless, K.B., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 4683.
22. Saito, S.; Takahashi, N.; Ishikawa, T.; Moriwake, T., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 667.
23. Bihovsky, R., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 3902.
24. Payne, G.B.; Van Ess, P.R., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2984.

Remerciements: Nous remercions Monsieur le Professeur J.P. Genêt pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour les fructueuses conversations qui en ont résulté.

Les schémas ont été réalisés grâce au logiciel "Moldraw" créé par J.M. Cense de l'ENSCP.

(Received in Belgium 5 May 1994)