

NOUVELLES SYNTHÈSES DE L-AMINO-ACIDES—I SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE DE L-PROLINE, *cis(trans)* MÉTHYL-3(4) L-PROLINES

S. LAFQUIH TITOUANI, J.-P. LAVERGNE* et PH. VIALLEFONT

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc
Place E. Bataillon, 34060-Montpellier Cédex, France

et

R. JACQUIER

Laboratoire de Synthèses et d'Etudes Physicochimiques d'Hétérocycles Azotés, Université des Sciences
Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060-Montpellier-Cédex, France.

(Received in France 10 October 1979)

Abstract—The Hofmann–Löffler–Freitag reaction, carried out by irradiation in sulphuric acid of *N*-chloro-L-amino-acids **3a–d**, gives δ -chlorinated compounds which can be cyclized to L-prolines **4a–e**. This convenient synthesis does not affect the asymmetric centres of the starting material giving prolines in optically-pure form directly without the need for resolution.

Résumé—La réaction d'Hofmann–Löffler–Freitag réalisée à partir des *N*-chloro-L-aminoacides **3a–d** par irradiation dans l'acide sulfurique, conduit à des composés δ -chlorés qui peuvent être cyclisés en L-prolines **4a–e**. Cette voie de synthèse rapide n'affecte pas le(s) centre(s) asymétrique(s) et fournit directement sans résolution et avec de bons rendements les L-prolines et L-alkyl prolines.

Les hémi synthèses de prolines en série L sont peu nombreuses, à étapes multiples, et de stéréospécificité difficile à maîtriser.^{1–4} Un résultat particulier doit cependant être signalé: Kollonitsh et coll⁵ étudiant la chloration photochimique de la L-isoleucine et de la L-alloisoleucine forment un dérivé δ -chloré qu'ils cyclisent sans racémisation en milieu basique pour obtenir les *cis* ou *trans* méthyl-3 L-proline.

Le but de notre travail était donc d'ouvrir une nouvelle voie de synthèse des L-prolines et L-alkylprolines de façon stéréospécifique, avec de bons rendements, en un nombre restreint d'étapes, à partir de L-aminoacides naturels. L'application de la réaction d'Hofmann–Löffler–Freitag aux aminoacides **1a–d** nous a permis d'atteindre ce triple objectif.

La réaction d'Hofmann–Löffler–Freitag avait jusqu'alors presque exclusivement permis d'obtenir

des systèmes pyrrolidiniques⁶ à partir de *N*-chlorodialkylamines selon le mécanisme^{7,8} décrit dans le Schéma 1.

La formation quasi exclusive du cycle à cinq éléments à l'issue des réactions d'Hofmann–Löffler–Freitag, s'explique par le fait que l'arrachement de l'hydrogène en δ dans le radical ammonium est très sélectif⁹ car il procède par un état de transition à six centres qui assure un maximum de recouvrement des orbitales concernées et un minimum d'interactions stériques.

Le chemin réactionnel suivi comporte trois étapes (Schéma 2): la préparation des *N*-chloroaminoacides, la réaction proprement dite au cours de laquelle s'effectue la transposition, et la cyclisation.

Pour des raisons de solubilité la préparation des *N*-chloroaminoacides **3a–d** a été réalisée à partir des

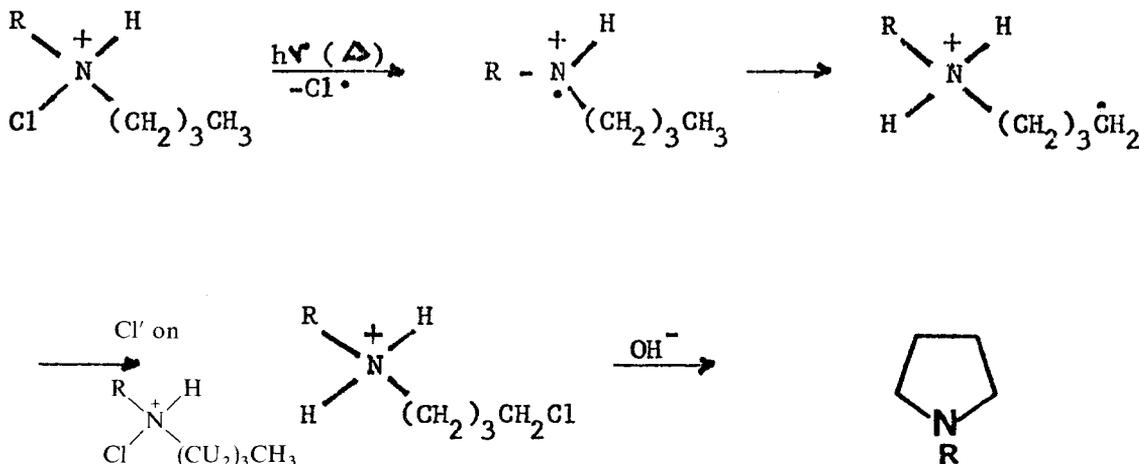
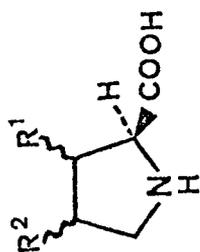
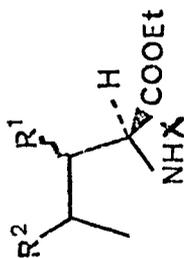


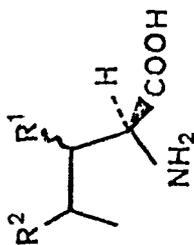
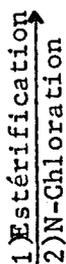
Schéma 1



4



2 (X=H), 3 (X=Cl)



1

- 4a - L-proline
 b - Cis méthyl-3 L-proline
 c - Trans méthyl-3 L-proline
 d - Cis méthyl-4 L-proline
 e - Trans méthyl-4 L-proline

| 1-4 | R ¹ | R ² |
|-----|-----------------|-----------------|
| a | H | H |
| b | CH ₃ | H |
| c | CH ₃ | H |
| d | H | CH ₃ |
| e | H | CH ₃ |

- 1a - L-norvaline
 b - L-alloisoleucine
 c - L-isoleucine
 d - L-leucine

esters éthyliques **2a-d**, soit par action de l'hypochlorite de sodium dans le chlorure de méthylène, soit par l'hypochlorite de tertiobutyle dans le benzène, à une température comprise entre 0 et 5°. Dans ces conditions le rendement oscille entre 80 et 90%.

Nous avons ensuite déterminé les conditions les plus favorables à la réalisation de la réaction. Trois facteurs sont déterminants: le solvant, l'initiation et la température. L'acide sulfurique à 85% a été choisi comme solvant de préférence à l'acide trifluoroacétique, les essais préliminaires ayant montré qu'après cyclisation le rendement en L-prolines était supérieur. La durée de la réaction est cependant beaucoup plus élevée dans l'acide sulfurique (40 hr en moyenne contre 2 hr). Pour initier la réaction nous avons essentiellement employé la voie photochimique en irradiant les solutions précédemment décrites avec des longueurs d'onde de 2500 ou 3000 Å. Nous avons également utilisé une initiation thermique en chauffant à 95° les N-chloroamino-acides en solution dans l'acide sulfurique, ou un processus rédox à l'aide du sulfate d'ammonium ferreux, mais dans ces deux cas le rendement de la réaction est diminué de 20%. Notons enfin que la température a été maintenue en dessous de 5° durant l'irradiation, nous avons observé que le fait de travailler à la température ambiante peut baisser de 20% le rendement final.

L'intermédiaire δ -chloré qui est formé à l'issue de la réaction n'a pas été isolé; la cyclisation a été réalisée directement en traitant le mélange réactionnel par la soude 2N, à 0°, jusqu'à l'obtention d'un pH compris entre 7 et 7.4.

RÉSULTATS

Les chromatogrammes (CCM/silice) du mélange réactionnel issu de la cyclisation, développés dans le mélange A-B 20/12 (A: n-butanol-acétone 1/1, B: eau-acide acétique 23/7) révèlent à la ninhydrine dans tous les cas, deux taches: un spot bleu violet correspondant à l'acide initial, un spot jaune pour les L-proline et L-alkylprolines. En fait les proportions, établies soit à partir des spectres de rmn, soit à l'issue des séparations par chromatographie préparative sur plaques ou sur résines échangeuses d'ions, varient entre 10 et 15% pour les aminoacides initiaux et entre 80 et 90% pour les L-prolines.

Ainsi après séparation et purification la L-proline **4a** est obtenue à partir de **1a**. Le pouvoir rotatoire spécifique ainsi que les spectres de RMN ^1H , ^{13}C et le spectre de masse sont identiques à ceux de la L-proline commerciale.

Les L-alloisoleucine et L-isoleucine **1b** et **1c** conduisent respectivement de la même façon aux cis ou trans méthyl-3 L-proline **4b**, **4c** identifiées à partir des pouvoirs rotatoires spécifiques et des spectres de RMN.¹⁰

Nous avons enfin obtenu à partir de **1d** le mélange des cis et trans méthyl-4 L-proline **4d**, **4e** dont nous avons réalisé la séparation à partir du procédé expérimental décrit par Dalby.¹¹ Les deux diastéréoisomères ont été également identifiés à partir des données spectrales et analytiques.

La méthode que nous venons de décrire permet donc d'obtenir de façon strictement stéréospécifique et avec de bons rendements les L-prolines. Elle s'effectue en trois étapes sans nécessité d'isoler les intermédiaires

et peut être réalisée à partir d'une fonction amine primaire ce qui n'est que très rarement cité dans la littérature pour les réactions d'Hofmann-Löffler-Freytag.^{12,13} Enfin cette synthèse a l'avantage de se dérouler à tous les stades à basse température et en milieu acide ou neutre ce qui permet d'envisager son application à la préparation de composés dont on pourrait craindre la racémisation sous l'effet de la chaleur et en milieu basique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaires. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur les appareils Varian T60 et A90 du Laboratoire de Mesures Physiques de L'U.S.T.L., δ est donné en ppm, le TMS étant pris comme référence et D₂O ou l'acide trifluoroacétique comme solvant. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de masse JEOL JMS D100. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les pouvoirs rotatoires, donnés à partir de la raie D du sodium, ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Estérification

On ajoute 0,35 mole de chlorure de thionyle à 0,05 mole des amino-acides **1a-d** en suspension dans 300 ml d'éthanol absolu. On agite jusqu'à dissolution de l'acide puis on porte à reflux pendant environ 10 hr. On concentre à sec, reprend par l'eau, puis neutralise par le bicarbonate de sodium ou une solution d'ammoniaque à 20%. L'ester est alors extrait au benzène, puis la phase benzénique est séchée et concentrée à sec. Les esters des aminoacides **2a-d**, sont isolés sous forme huileuse. Les rendements, les caractéristiques physiques et spectrales des produits **2** sont indiqués dans le Tableau 1.

Préparation des N-chloroaminoacides

(a) *Par l'hypochlorite de sodium.* On agite pendant 20 min une solution de 0,03 mole de **2a-d** dans 50 cm³ de chlorure de méthylène en présence de 60 cm³ d'une solution d'hypochlorite de sodium 18°Chl.

La phase aqueuse est éliminée et remplacée par une solution identique d'hypochlorite de sodium. On agite à nouveau durant 30 min. Pendant la réaction la température du milieu est maintenue à moins de 5° et l'on opère à l'abri de la lumière. La phase organique est décantée, lavée à l'eau (3 \times 20 cm³), séchée et concentrée sous pression réduite à température ambiante. Le résidu isolé est huileux.

(b) *Par l'hypochlorite de tertiobutyle.* A une solution de 0,02 mole de **2a-d** dans 25 cm³ de benzène anhydre on ajoute goutte à goutte 20 cm³ d'une solution benzénique fraîchement préparée d'hypochlorite de tertiobutyle contenant 0,02 mole. Le mélange est agité pendant 1 hr 30 min comme précédemment, la température est maintenue à moins de 5° et l'on opère à l'abri de la lumière. La solution est ensuite lavée avec 5 cm³ d'une solution aqueuse 0,1 N d'acide chlorhydrique, puis à l'eau (3 \times 5 cm³). On sèche la phase organique puis concentre à sec à la température ambiante. Les rendements, les caractéristiques physiques et spectrales des produits **3** sont indiqués dans Tableau 1.

Dosage iodométrique

A 0,003 mole de **3a-d** dissous dans 25 cm³ d'eau on ajoute 10 cm³ d'acide acétique. Après homogénéisation, on ajoute au milieu 0,009 mole d'iodure de potassium. On dose avec une solution aqueuse 0,125 N de thiosulfate de sodium. Le degré de pureté trouvé varie entre 95 et 98%.

Réaction d'Hofmann-Löffler-Freytag

(a) *Voie photochimique.* On prépare à 0°, une solution de concentration 0,3-0,8 mole/l de **3a-d** dans l'acide sulfurique 85%. Elle est transférée dans un récipient en quartz muni d'un barreau aimanté permettant une puissante agitation. La

Tableau 1. Rendement et caractéristiques physiques et spectrales

| Produits | Rdt. % | F°C | Spectres de masse m/z (%) | | Spectres de rmn | | $[\alpha]_D^{20} \pm 2.0$ (C=0.1, H ₂ O) |
|-----------|--------|----------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| | | | M ⁺ (M ⁺ +1) | M ⁺ -COOR | C-3(4)-CH ₃ | CH(α) | |
| <u>2a</u> | 68 | huile | 146(3) | 72(100) | - | 4.26(m) ^d | |
| <u>2b</u> | 70 | " | 163(3) | 86(100) | 1.00(d., J=6.0Hz) ^d | 4.35(m) | |
| <u>2c</u> | 65 | " | 160(4) | " | 1.08(d., J=6.5Hz) ^d | 4.30(m) | |
| <u>2d</u> | 70 | " | 160(3) | " | 0.98(d., J=6.0Hz) ^d | 3.45(m) | |
| <u>3a</u> | 90 | huile | - | 106-108(100) ^a | - | 4.16(m) ^d | |
| <u>3b</u> | " | " | - | 120-122(100) ^a | 1.00(d., J=6.5Hz) ^d | 4.51(m) | |
| <u>3c</u> | 75 | " | - | " | 1.13(d., J=6.0Hz) ^d | 4.46(m) | |
| <u>3d</u> | 90 | " | - | " | 0.95(d., J=6.0Hz) ^d | 3.70(m) | |
| <u>4a</u> | 80 | 224-226 ^b | 115(3) | 70(100) | - | 4.05(m) ^c | -84 |
| <u>4b</u> | 75 | 220-221 ^b | 129(3) | 84(100) | 1.00(d., J=6.8Hz) ^c | 4.10(d., J=7.2Hz) | -83 |
| <u>4c</u> | 70 | 219-220 ^b | 129(4) | " | 1.24(d., J=6.5Hz) ^c | 3.62(d., J=7.7Hz) | -29 |
| <u>4d</u> | 38 | 230-231 ^b | 129(3) | " | 0.98(m) ^c | 4.00(m) | -82 |
| <u>4e</u> | 38 | 230-239 ^b | 129(3) | " | 0.98(m) ^c | 4.03(m) | -57 |

a) Il s'agit vraisemblablement des pics correspondants aux produits δ -chlorés. b) Solvant : éthanol-éther. c) Solvant D₂O. d) Solvant : acide trifluoroacétique

solution est refroidie à la température désirée par une circulation de méthanol puis purgée par un balayage d'azote durant 15 min. Cinq gouttes du mélange sont alors prélevées, l'addition de 5 cm³ d'une solution d'iode de potassium à 5 % dans une solution aqueuse d'acétone à 50 % provoque l'apparition de la couleur standard rouge-noir.

Le balayage d'azote étant maintenu on expose la solution du N-chloroaminoacide à la lumière de quatre lampes "Rayonnet" de 15w ($\lambda = 2500$ ou 3000 Å). Un prélèvement est effectué toutes les heures puis toutes les 30 min et traité comme indiqué ci-dessus. L'apparition d'une couleur jaune clair indiquant la disparition du N-chloroamino-acide est obtenue au bout de 40 hr environ.

(b) *Voie thermique.* Dans 15 cm³ d'acide sulfurique on ajoute goutte à goutte 10 cm³ d'une solution molaire de **3a-d** dans l'acide sulfurique. Le mélange est agité et sa température maintenue à 95°. Un test négatif à l'iode de potassium est en général obtenu au bout de 2 hr. On laisse revenir le mélange à la température ambiante.

(c) *Voie catalytique.* A 10 cm³ d'une solution 0,3 mole/l de **3a-d** dans l'acide sulfurique 85 %, on ajoute 120 mg de sulfate d'ammonium ferreux (Fe^{II}) et 100 mg de persulfate de potassium. L'ensemble est maintenu en agitation et à l'abri de la lumière à la température de 5°. Un test négatif à l'iode de potassium est obtenu au bout de 40 hr environ.

Cyclisation

La solution sulfurique irradiée est diluée dans un mélange eau-glace de volume égal puis alcalinisée, à 0°, jusqu'à un pH compris entre 7 et 7,4 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. On concentre à sec, et extrait à l'alcool absolu. Après évaporation du solvant la partie qui reste sous la forme ester est reprise par le méthanol puis chauffée à reflux dans une solution méthanolique d'hydroxyde de sodium 0,24N pendant 2 hr. On concentre à sec, on reprend par l'eau puis on neutralise à pH 7 avec une solution diluée d'acide chlorhydrique. Après concentration, le résidu est dissous dans l'eau, puis filtré sur charbon actif.

Chromatographie sur plaque préparative (gel de silice Merck 60F 254)

On dépose une solution aqueuse contenant 100 à 200 mg du mélange réactionnel par petites quantités successives tout au long de la plaque. On réserve une zone de 2 cm de large, où est déposée la substance de référence. La plaque est éluée dans le mélange de solvant A-28, B-12 (A: n-butanol/acétone 1/1; B: eau/acide acétique 23/7). On retire la plaque au bout de 24 hr. On évapore ensuite le solvant à la température ambiante. On pulvérise à la ninhydrine (1 %) la zone de référence et on active la révélation sous un courant d'air chaud. La portion de silice contenant le produit cyclisé est récupérée puis extraite à l'alcool absolu. Après évaporation du solvant les L-prolines sont recristallisées dans le mélange éthanol-éther.

Chromatographie par échanges d'ions

Pour séparer les cis et trans méthyl-4 L-prolines nous avons utilisé la procédure de Dalby *et al.*¹¹ On dissout 600 mg du mélange des diastéréoisomères **4d**, **4e** dans 10 ml d'acide chlorhydrique N. La solution est déposée sur une colonne (60 cm, 30 mm) garnie d'une résine Dowex 50W × 2 (forme H⁺). Le débit a été fixé à 0,5 ml/mm, les fractions recueillies sont de 10 ml. Les fractions 250-279 contiennent la trans méthyl 4 L-proline sous forme de chlorhydrate (160 mg) les fractions 288-387 contiennent la cis méthyl-4 L-proline (chlorhydrate, 180 mg).

Les rendements, les caractéristiques physiques et spectrales des produits isolés **4** sont indiqués dans le Tableau 1.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. Buyle, *Chem. & Ind.* 380 (1966).
- 2 S. Ohshiro, K. Kuroda et T. Fujita, *Yakugaku Zasshi* **87**, 1184 (1967).
- 3 H. J. Monteiro, *Synthesis* 137 (1974).
- 4 Z. Pravda et J. Rudinger, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **20**, 1 (1975).

- ⁵J. Kollonitsh, A. N. Scott et G. A. Doldouras, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3624 (1966).
- ⁶M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **62**, 55 (1962).
- ⁷S. Wawzonek et T. P. Culbertson, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3367 (1969).
- ⁸E. J. Corey et W. R. Hertler, *Ibid.* **82**, 1657 (1960).
- ⁹J. Y. Nedelec, M. Gruselle, A. Triki et D. Lefort, *Tetrahedron* **33**, 39 (1977).
- ¹⁰A. B. Mauger, F. Irreverre et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2019 (1966).
- ¹¹J. S. Dalby, G. W. Kenner et R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc.* 4387 (1962).
- ¹²F. Minisci, R. Galli et M. A. Rossetti, *Chem. Ind. (Milan)*, **49**, 947 (1971).
- ¹³S. Wawzonek et T. P. Culbertson, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3367 (1959).