



A Propos de l'Estérification des Acides Carboxyliques par le BOP ou le PyBOP

Jacques Coste* et Jean-Marc Campagne

Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie Endocrinologie
 Rue de la Cardonille, 34094 Montpellier Cedex 5, France

Abstract: During the BOP-mediated esterification of carboxylic acids, the benzotriazolyl "esters" are formed and then transesterified by the alcohol. The experimental conditions are not critical.

Le BOP (1),¹ réactif bien connu en synthèse peptidique, a été peu utilisé pour estérifier les acides carboxyliques.

Castro a montré l'utilité de ce réactif pour l'obtention des esters phéniliques,² mais a observé qu'il était nécessaire d'ajouter un équivalent d'imidazole dans le cas de l'estérification de l'acide palmitique par le tréhalose.³ Avec l'homologue PyBOP nous avons obtenu des esters de l'acide phénylacétique, avec toutefois des rendements moyens.⁴

Patel⁵ a récemment utilisé cette méthode d'estérification des acides carboxyliques. Il propose un mécanisme qui paraît en contradiction avec des données de la littérature.

On sait, qu'en présence d'une base, l'activation des acides carboxyliques par le BOP conduit d'abord à l'acyloxyphosphonium (schéma 1) puis aux "esters" de benzotriazole (esters de Bt) 3 et 4. En présence d'une amine, les esters de Bt sont rapidement aminolysés.⁶

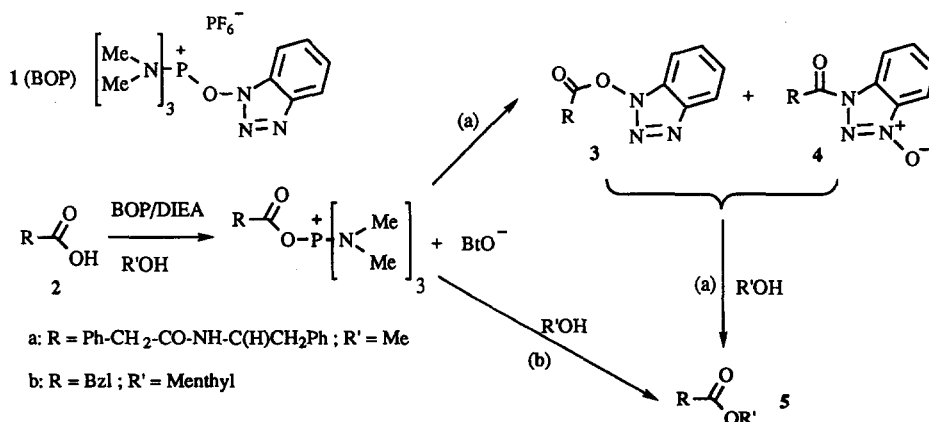


Schéma 1

Patel considère que les alcools réagissent sur l'acyloxyphosphonium mais ne réagissent pas sur les esters

de Bt. En conséquence, pour estérifier à l'aide du BOP, il propose des conditions expérimentales destinées à favoriser la présence de l'acyloxyphosphonium, et la voie (b) du schéma 1, à savoir, l'ajout du BOP, à -20°C, au mélange acide/alcool/DIEA. Laissant ensuite remonter la température,⁷ il obtient, après 10 à 14 heures de réaction, de très bons rendements en esters, dans le cas d'acides α -aminés.

Il est connu que l'intermédiaire acyloxyphosphonium n'est pas stable en présence de BtO^- mais conduit aux esters de Bt.⁶ Seule l'utilisation d'un acide encombré (acide 2,4,6-triméthylbenzoïque) a permis d'observer cet intermédiaire, à -20°C, en RMN du ^{31}P .⁶

D'autre part, Klausner⁸ et Itoh⁹ ont montré que les esters de Bt réagissent avec les alcools.¹⁰

Les esters de Bt des acides carboxyliques peuvent être analysés en CLHP et identifiés par leurs spectres UV enregistrés "en vol".⁶ Il est donc possible d'observer la présence ou l'absence de ces esters lors des réactions d'estérification.

Nous avons d'abord étudié l'estérification de Z-Phe-OH (2a) par le méthanol, en présence de BOP/DIEA (modèle également étudié par Patel et al.). Les résultats (tableau 1) montrent que le rendement final en Z-Phe-OMe (5a) est peu sensible aux conditions expérimentales. Il apparaît que:

- l'ordre d'addition des réactifs (BOP ou DIEA ajouté en dernier) n'a pas d'importance (comparer les conditions 1 et 2)
- la réaction peut être effectuée à température ambiante (comparer les conditions 2 et 3)
- les esters de Bt,¹² obtenus par préactivation de 2a avec BOP/DIEA, réagissent avec le méthanol, même à -20 °C (conditions 4).¹³

Il reste à déterminer le chemin réactionnel (a) et/ou (b) (schéma 1) qui est suivi dans les conditions "one pot" (1, 2 et 3). La présence des esters de Bt 3a et 4a en début de réaction milite en faveur du chemin (a), mais leur proportion est faible et la conclusion incertaine. La transestérification de 3a et 4a (conditions 4) et la réaction de 2a sur le BOP (conditions 1 ou 2) se faisant à des vitesses comparables, il est probable que, sitôt formés, 3a et 4a sont alcoolysés.

Tableau 1. Estérification de Z-Phe-OH (2a) par le Méthanol, avec BOP/DIEA.^(a)

Conditions	1(b)				2(c)				3(d)				4(e)			
Température (°C)	-20	-20	-20	+20	-20	-20	-20	+20	+20	+20	+20	+20	-20	-20	-5	+20
Temps (min) ^(f)	2	40	100	160	2	40	120	16 h	2	40	160	16 h	15	40	160	16 h
2a (%)	86	51	23	5	82	49	21	0	17	6	2	0	0	0	0	0
3a (%) ^(g)	8	6	-	-	9	4	-	-	8	-	-	-	32	20	-	-
4a (%)	6	5	1	0	6	3	1	0	6	1	0	0	25	14	1	0
5a (%)	0	38	74	95	3	44	77	99	60	91	97	99	33	56	83	85

(a) % mesurés en CLHP à l'aide d'un étalon interne (Z-Pro-Leu-OEt). Réaction sous azote de Z-Phe-OH (1 mmol), MeOH (1,1 mmol), BOP (1 mmol), DIEA (1,5 mmol), dans DCM (2 mL). (b) Conditions de Patel: BOP est ajouté en dernier, à -20 °C, au mélange des autres réactifs. On obtient des résultats identiques en l'absence d'étalon interne. (c) DIEA est ajoutée en dernier, à -20 °C, au mélange des autres réactifs. (d) Mêmes conditions que pour (c), mais toute la réaction est effectuée à température ambiante. (e) Z-Phe-OH est préactivé, à température ambiante, pendant 30 min, par BOP/DIEA. On refroidit à -20 °C puis ajoute MeOH (temps 0 de la réaction). Avant l'ajout de MeOH, on vérifie que 2a a entièrement réagi. (f) Sauf indication contraire. (g) % estimé, cf. note 14.

En vue de conclure, nous avons étudié la réaction d'estérification de l'acide phénylacétique par le menthol. Avec cet alcool encombré, on pouvait espérer un ralentissement de la réaction d'alcoolyse des esters de Bt et leur présence en quantité significative dans le milieu. De plus, **3b** et **4b** étant connus,¹⁵ leur identification était assurée.¹⁶ On constate (tableau 2, conditions 1), qu'après 2 min de réaction à température ambiante, tout l'acide a réagi pour donner **3b** et **4b** et seulement 8% de **5b**. A -20°C (conditions 2), un résultat semblable est obtenu: après 2 min, on observe 3% de **5b** alors que 60% de l'acide de départ a déjà réagi. Il est clair, que dans les deux cas, la grande majorité, et probablement la totalité, de l'ester de menthyle **5b** provient de la transestérification des esters de Bt par le menthol (voie (a) du schéma 1). Nous avons obtenu des résultats identiques avec le PyBOP.

Tableau 2. Estérification de Bzl-COOH (**2b**) par le Menthol avec BOP/DIEA^(a)

Conditions	1(b)				2(c)			
Température (°C)	+20	+20	+20	+20	-20	-20	+20	+20
Temps (min) ^(d)	2	30 ^(e)	7 h ^(e)	20 h ^(e)	2	30	3 h ^(e)	20 h ^(e)
2b (%)	0	0	0	0	40	0	0	0
3b (%)	52	27	2	0	32	46	10	0
4b (%)	38	23	2	0	24	30	7	0
5b (%)	8	43	79	81 ^(f)	3	21	66	86

a) % mesurés en CLHP à l'aide d'un étalon interne (Z-Pro-Phe-OEt). Réaction de Bzl-COOH (1 mmol), menthol (1,1 mmol), BOP (1 mmol), DIEA (2 mmol), dans DCM (2 mL). (b) Réaction à température ambiante; DIEA est ajoutée en dernier au mélange des autres réactifs. (c) Réaction à -20 °C; DIEA est ajoutée en dernier au mélange des autres réactifs. (d) Sauf indication contraire. (e) On observe également **6b**, cf. note 17. (f) cf. note 19.

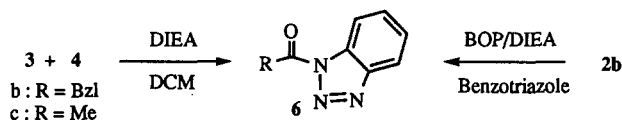
En conclusion, l'estérification par le BOP (PyBOP) des acides carboxyliques peut être effectuée à température ambiante. L'ordre d'addition des réactifs BOP et DIEA est sans importance. La réaction est relativement lente par rapport à la formation d'amides,²⁰ elle se fait par l'intermédiaire des "esters" de benzotriazolyle qui sont ensuite transestérifiés.

Remerciements: Nous remercions Nina Sidis et Antony Romieu pour leur aide expérimentale.

REFERENCES ET NOTES

1. Castro, B; Dormoy, J.-R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1219-1222.
2. Castro, B; Evin, G.; Selve, C.; Seyer, R. *Synthesis* **1977**, 413.
3. Chapleur, Y.; Castro, B; Toubiana, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1940-1943.
4. a) Campagne J.-M. Thèse de Doctorat, Montpellier II, 1994.
b) Campagne, J.-M.; Coste, J.; Jouin, P. soumis pour publication.
5. Kim, M. H.; Patel, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5603-5606.
6. Coste, J.; Frérot, E.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2437-2446, et réf. citées.
7. Si une température de -20 °C est nécessaire, on ne comprend pas pourquoi cette température n'est pas maintenue pendant toute la durée de la réaction.

8. Klausner, Y. S.; Chorev, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 973-974. Chorev, M.; Knobler, Y.; Klausner, Y. S. *J. Chem. Res. (S)* **1977**, 202-203.
9. Itoh, M.; Hagiwara, D.; Notani, J. *Synthesis* **1975**, 456-458.
10. Itoh,⁹ note que la présence d'une base est indispensable lors de la réaction de transestérification des esters de benzotriazole par les alcools. Effectivement, Katrisky¹¹ recristallise, sans dommage apparent, un ester de Bt dans l'éthanol. Dans le cas qui nous occupe, la réactivité des esters de Bt avec les alcools s'entend en présence d'une base; ceci correspond aux conditions expérimentales de Patel.
11. Katritzky, A.; Malhotra, N.; Fan, W.-Q.; Anders, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 1545-1547.
12. Les esters de Bt sont identifiés par leur spectre UV obtenu "en vol" lors de l'analyse par CLHP: comparer avec les spectres UV de **3b** et **4b** (cf. ci-dessous). Conditions de CLHP: System Gold (Beckmann) avec détecteur UV à barette de diodes, colonne (SFCC) Ultrabase C₈ 5μm, 150 x 4,6 mm; éluant, CH₃CN/H₂O (0,1% CF₃CO₂H), gradient de 30 à 90% de CH₃CN en 30 min; débit 1,5 mL/min; détection à 220 et 254 nm. Temps de rétention (min): **2a** (10,2); étalon interne: Z-Pro-Leu-OEt (13,1); **5a** (13,8); **3a** (14,1), UV λ_{max} (nm) 245, (314) 325, 337; **4a** (17,4), UV λ_{max} (nm) 255, 283.
13. Cependant, dans ces conditions, le rendement n'est que de 85%. La CLHP montre un produit secondaire non identifié.
14. Le temps de rétention de **5a** est proche de celui de **3a** (cf. note 12). Lorsque le rapport **3a/5a** est faible la mesure est approchée.
15. Horiki, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1897-1900.
16. **3b** et **4b** ont été synthétisés selon la réf. 15 et identifiés par CLHP dans le mélange réactionnel. Les conditions CLHP sont les mêmes que ci-dessus (note 12) hormis le gradient d'élution: 30 à 100% de CH₃CN en 20 min. Temps de rétention (min): **2b** (3,9); **3b** (7,7), UV λ_{max} (nm) 245, (312), 324, 337; **4b** (10,0), UV λ_{max} (nm) 255, 283; étalon interne: Z-Pro-Phe-OEt (10,4); **6b**¹⁷ (11,0), UV λ_{max} (nm) 220, 261, 297; **5b** (17,5).
17. Outre des produits secondaires non identifiés, la CLHP montre la formation de **6b**. Ce composé, qui provient formellement de la réduction de **3b**, est également obtenu par traitement de **3b+4b**/DCM par deux équivalents de DIEA. Il a été également préparé par réaction de **2b** sur le benzotriazole en présence de BOP/DIEA. L'analyse centésimale et les spectres IR et RMN ¹H sont en accord avec la structure **6b**.



Nous avons également observé la formation de l'amide **6c** à partir des esters de Bt de l'acide acétique (obtenus selon la réf.15). **6c** a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique obtenu selon la réf. 18.

Par contre, dans le cas de Z-Phe-OH nous n'avons pas observé la formation de l'amide correspondant.

18. Staab, H. A. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1320-1325.
19. En présence de DMAP (0,1 équiv) le rendement est de 92% après 4 h de réaction à température ambiante.
20. Par réaction de compétition entre Ala-OMe et le lactate de méthyle sur Bzl-OH activé par PyBOP/DIEA (avec ou sans préactivation), nous avons observé un rapport de vitesse de réaction amine/alcool de 95/5.⁴

(Received in France 7 March 1995; accepted 19 April 1995)