

Alkylation réductrice d'un aminoacide

Jean-Christophe Hannachi

Summary Reductive alkylation of an amino acid

This paper deals with the synthesis of a secondary amine from L-valine, using a reductive alkylation. After obtention of an imine, and reduction with sodium borohydride, the L-N-benzylvaline is purified by crystallization. This experiment allows to talk about important subjects with students, as racemization or purification of a pure enantiomer.

Mots-clés Alkylation réductrice, aminoacide, protection, composé énantiopur.
Key-words Reductive alkylation, amino acid, protection, enantiopur compound.

Cette manipulation de chimie organique s'adresse à des étudiants en 2^e année de classes préparatoires aux grandes écoles (filière physique-chimie). Du point de vue expérimental, elle utilise des montages classiques de chimie organique et met particulièrement en avant la technique de purification par recristallisation. En effet, le produit de départ utilisé est un L-aminoacide qui doit conduire à un composé optiquement pur. Cette expérience soulève le problème, très actuel, de l'obtention des molécules chirales et de l'éventuelle racémisation lors d'une réaction. Elle permet ainsi de discuter certaines notions, comme l'estimation d'un excès énantiomérique par mesure du pouvoir rotatoire, ou des méthodes à la disposition des chimistes pour extraire un composé optiquement pur d'un mélange, plus ou moins enrichi, de deux énantiomères ; ceci passe généralement par une recristallisation. Le temps de manipulation n'est pas très long mais avec les compléments, la séance peut durer 4 heures et illustrer de nombreux points relatifs au programme de cette classe. Les élèves parviennent sans difficulté à réussir cette synthèse peu capricieuse ; le produit se présente après purification sous la forme de belles paillettes brillantes.

Présentation de la réaction

La réaction étudiée permet de transformer une amine primaire, ici la L-valine, en L-N-benzylvaline **1**. Le protocole utilisé a été établi très récemment [1], suite à des travaux sur la synthèse de dérivés hydrazinés d'aminoacides [2]. Le groupe benzyle ajouté sur l'aminoacide permet de protéger la fonction amine vis-à-vis de certains réactifs (par exemple, contre la condensation avec un aldéhyde pour conduire à une imine), il pourra être retiré par hydrogénolyse sur palladium. Quitte à pour la première fois effectué une benzylation de L-aminoacide par alkylation réductrice [3]. Le protocole présenté ici s'inspire de sa méthode, mais il présente plusieurs avantages dont surtout une grande tolérance quant aux fonctions éventuellement portées par la chaîne latérale de l'aminoacide [1].

La réaction passe par l'obtention d'une imine intermédiaire **2**, qui est ensuite réduite par le borohydrure de sodium. On effectue alors une hydrolyse acide, le produit **1** précipite (schéma 1). La purification se fait par recristallisation dans un mélange eau/acide acétique.

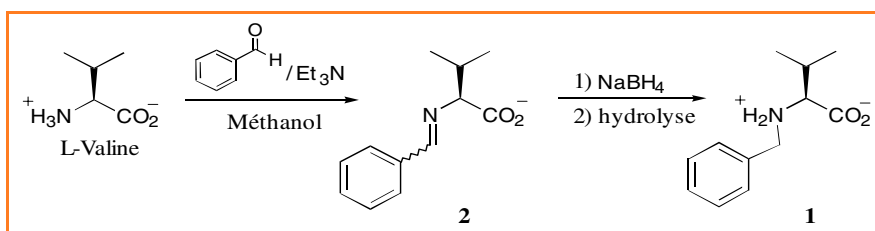


Schéma 1.

Mode opératoire

Pour réaliser cette expérience en TP, si on ne dispose pas de hottes, il faut surtout faire attention lors de la manipulation de la triéthylamine en raison de son odeur très désagréable. J'utilisais pour ma part un seul poste de prélèvement dans un lieu sûr, les erlenmeyers étant ensuite bouchés. Certains composés sont toxiques et dangereux (méthanol, borohydrure de sodium, acide acétique), mais leur manipulation ne présente pas de difficultés particulières. Les réactifs utilisés sont commerciaux (aucune purification supplémentaire n'est nécessaire) et ce TP est peu onéreux vu les quantités engagées.

Synthèse de 1

Dans un erlenmeyer rodé de 100 mL muni d'un barreau aimanté, peser 590 mg de L-Valine (5,0 mmol), ajouter 10 mL de méthanol puis 0,75 mL de benzaldéhyde (7,3 mmol). Sous une hotte bien ventilée, ajouter 1 mL de triéthylamine (7,1 mmol), puis boucher l'erlenmeyer. Laisser réagir sous vive agitation à température ambiante ; le solide disparaît progressivement et au bout de 30 minutes, la solution est limpide. Refroidir alors le mélange réactionnel à 0 °C et ajouter en cinq minutes 235 mg de borohydrure de sodium

(6,2 mmol) ; laisser réagir 30 minutes toujours à 0 °C (du fait du dégagement gazeux, on prendra la précaution de ne pas boucher l'erenmeyer).

L'hydrolyse acide se fait en utilisant 30 mL d'une solution aqueuse glacée d'acide acétique à 10 % (en volume), l'ajout se fera lentement à 0 °C. A la fin de l'hydrolyse, contrôler le pH du milieu réactionnel à l'aide de papier pH (on doit avoir une valeur proche de 5). Le produit qui a précipité est ensuite filtré sous vide puis lavé abondamment à l'eau ; on obtient un solide blanc.

Purification

Le composé **1** est purifié par recristallisation. Disposer celui-ci dans un ballon de 100 mL et ajouter 30 mL d'eau. Munissez le tout d'un réfrigérant à eau et porter le mélange à reflux. Ajouter, par le haut du réfrigérant, de l'acide acétique pur par petites portions jusqu'à ce que le milieu devienne limpide à reflux (ceci nécessite une dizaine de mL d'acide acétique). Ramener la solution à température ambiante, des cristaux apparaissent (il est parfois nécessaire de gratter légèrement avec une tige en verre). Après filtration sous vide et lavage à l'eau, on récupère 540 mg de L-N-benzylvaline **1** ; il se présente sous la forme de belles paillettes brillantes. Rendement : 52 %.

Caractérisation

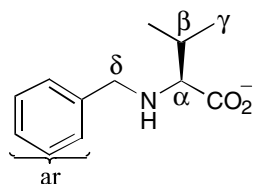
Sur banc Kofler, le produit se sublime vers 250-255 °C.

Pouvoir rotatoire :

$$[\alpha]_D^{25} = +18,4 (c = 1,5 ; \text{HCL } 6 \text{ mol/L})$$

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOH}$), spectromètre à 200,13 MHz :

δ : 0,69 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H^γ) ; 0,73 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H^γ) ; 1,63 (m, 1H^β) ; 2,67 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H^α) ; 3,35 et 3,59 (système AB, $J = 12,5 \text{ Hz}$, 2H^δ) ; 7,15-7,22 (m, 5H^{ar})



Discussion

Cette alkylation réductrice est un point de départ possible pour aborder avec les élèves différentes notions relatives au programme des classes préparatoires option physique-chimie. Sur la transformation effectuée, on constate que la stratégie employée garantit la fixation d'un seul groupement benzyle sur l'amine. Une méthode concurrente, plus simple, consisterait à utiliser du bromure de benzyle en milieu carbonate. Mais, en plus de **1**, on obtiendrait inévitablement d'autres produits (par exemple la N,N-dibenzylvaline) du fait d'alkylations successives. Ainsi, le problème de la polyalkylation des amines, développé en cours, reçoit ici une solution expérimentale simple.

D'autre part, par le biais de la réduction de **2**, on peut introduire la fonction imine et insister sur le parallèle étroit qui existe entre les fonctions C=O et C=N-. On voit ici que

NaBH_4 , qui parvient à transformer les aldéhydes et les cétones en alcool, effectue une transformation similaire sur l'analogue azoté. En utilisant des arguments connus des élèves, le mécanisme d'une telle transformation peut même être abordé.

La synthèse de l'imine est aussi intéressante car elle fait appel à des notions de chimie des solutions et de thermodynamique. En effet, on peut résumer le mécanisme d'obtention de **2** par le schéma 2.

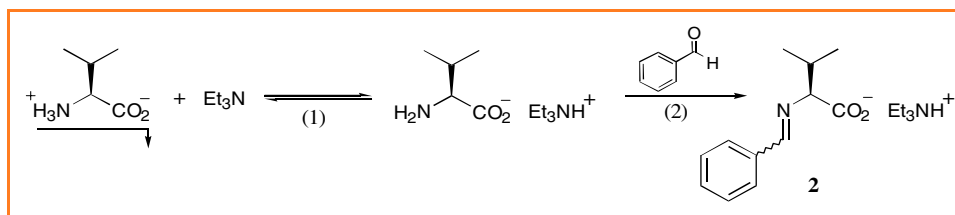


Schéma 2.

Au départ, la valine n'est pas bien soluble dans le méthanol. Une partie du composé est toutefois solubilisée suivant l'équilibre (1), équilibre acido-basique peu déplacé. La fraction d'acide aminé qui passe en solution réagit selon (2) pour conduire à l'imine (conjuguée donc particulièrement stable), ce qui déplace l'équilibre (1). Ceci s'observe aisément lors de la manipulation, la valine solide disparaît peu à peu. L'équilibre (1) faisant intervenir un solide, on comprend qu'une agitation vigoureuse favorise la réaction.

Le schéma 2 permet également de justifier le choix de la triéthylamine comme réactif. D'abord, c'est une excellente base organique, très accessible et peu onéreuse. Mais aussi, elle constitue sous forme de triéthylammonium un contre ion relativement lipophile qui va permettre à la valine déprotonée de passer en milieu organique alors qu'elle est anionique. L'utilisation de triéthylamine en TP présente l'avantage de montrer à la paillasse un réactif qui intervient souvent dans les cours magistraux. L'illustration la plus connue des élèves est son utilisation pour piéger l'acide chlorhydrique résultant de l'action d'un chlorure d'acyle sur une amine (non tertiaire !).

Questions

De nombreuses questions découlent directement de la discussion ci-dessus, au niveau du problème de la monoalkylation des amines, du rôle de la triéthylamine, de la disparition progressive de la valine et du mécanisme d'action de NaBH_4 sur une imine. Il est également possible d'aborder beaucoup de questions acido-basiques sur les aminoacides, et en particulier le lien entre le pH du milieu et leur forme prédominante.

Sur le détail, on peut ajouter :

- Peut-on remplacer la triéthylamine par de la soude ?
- Lors de l'ajout de NaBH_4 , quel est le gaz qui se dégage ?
- Aurait-on pu utiliser LiAlH_4 ?
- Qu'est devenu le benzaldéhyde en excès ?
- Quelle est l'impureté la plus probable qu'on retire lors de la recristallisation ?
- Évaluer le pH après hydrolyse à l'acide acétique. Justifier alors le choix de ce réactif.
- Quel est le rôle de l'acide acétique lors de la recristallisation ?

Voire un petit exercice :

• On dissout 10,0 mg de N-benzylvaline dans 2 mL d'acide chlorhydrique 6 mol.L⁻¹. Le pouvoir rotatoire mesuré sur une cuve de 10 cm (à 25 °C, sur la raie D du sodium) vaut $\alpha = 0,093^\circ$. Le produit est-il optiquement pur ? Quelle aurait été la proportion de chaque énantiomère si on avait trouvé, dans les mêmes conditions, un pouvoir rotatoire deux fois plus petit ? Quel aurait été alors l'excès énantiomérique ?

Pour aller plus loin

D'autres problèmes, plus difficiles, peuvent apparaître lors de l'étude de cette réaction. Au niveau du spectre RMN, on constate que les groupes méthyle de la valine n'ont pas le même déplacement chimique, ce qui peut surprendre un élève. En réalité, on voit ici un effet de la diastéréotopie des méthyles qui ne sont plus équivalents : ils donnent deux doublets distincts liés au couplage $^3J_{\beta\gamma}$. L'analyse du $-\text{CH}_2-$ du groupe benzyle est plus complexe encore mais passe par le même type d'argument.

Du point de vue synthétique, cette alkylation réductrice peut conduire à une racémisation (partielle) du centre asymétrique. La réaction nécessitant un milieu basique, on peut imaginer un mécanisme qui passerait par la déprotonation du carbone en α pour conduire à la perte de l'information stéréochimique. Le schéma 3 présente l'exemple sur la L-valine.

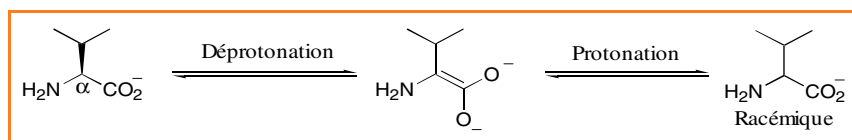


Schéma 3.

Dans notre cas, ce phénomène reste limité car les hydrogènes en α d'un carboxylate sont peu acides. Mais il n'en serait pas de même avec d'autres espèces, par exemple un dipeptide, où la racémisation pourrait alors devenir importante si l'on ne prenait pas de précautions particulières. Pour limiter cette évolution indésirable, la réaction se fait dans un milieu modérément basique, contrôlé par le couple $^+\text{HNEt}_3/\text{NEt}_3$.

Si toutefois la réaction conduit à la N-benzylvaline partiellement racémisée, le dernier point à aborder est l'obtention du composé optiquement pur à partir du mélange. Les diagrammes binaires solide-liquide de deux énantiomères (E_1 et E_2) présentent l'avantage d'être simples

car symétriques. Deux situations principales existent, plus ou moins favorables au chimiste. E_1 et E_2 peuvent donner uniquement des phases solides pures, on parle alors de *conglomérat* (diagramme avec un eutectique central). La purification est alors aisée car on pourra cristalliser un seul énantiomère et laisser le racémique dans les eaux mères. Malheureusement, le cas le plus fréquent est l'existence en phase solide d'un composé défini (E_1, E_2), il s'agit d'un *racémique vrai*. Le résultat d'une recristallisation sera fonction de l'excès énantiomérique du mélange à purifier mais aussi de la position des fractions molaires des points eutectiques. Ainsi, un mélange peu enrichi optiquement aura toutes les chances de cristalliser le composé défini (donc un solide racémique), les eaux mères ne pourront pas dépasser en pureté la composition de l'eutectique.

Conclusion

L'alkylation réductrice des amines permet de résoudre de façon élégante le problème de la polyalkylation des amines. Elle intervient de plus en plus fréquemment en chimie, avec des adaptations selon le substrat sur lequel on travaille (utilisation de NaBH_3CN ...). Un signe de ce succès est l'apparition de cette réaction dans une épreuve récente de concours [4]. Ce TP permet d'aborder cette transformation en la reliant, par de nombreux aspects, aux connaissances des élèves. Il peut également servir de point de départ pour discuter des difficultés rencontrées dans la synthèse de composés optiquement purs, contrainte actuellement incontournable en pharmacologie.

Notes et références

- [1] Hannachi J.-C., thèse de doctorat, École normale supérieure de Lyon, 1999.
 [2] Vidal J., Damestoy S., Guy L., Hannachi J.-C., Aubry A., *Chem Eur. J.*, 1997, 3, p. 1691.
 [3] Quitt P., Hellerbach J., Vogler K., *Helv. Chim. Acta*, 1963, 32, p. 327.
 [4] École normale supérieure de Cachan, session 2000, option PC, 2^e problème de l'épreuve de chimie.



Jean-Christophe Hannachi

est professeur de chimie en PC au Lycée Gay-Lussac de Limoges*.

* 12 boulevard Georges Périn, 87000 Limoges.
E-mail : jean-christophe.hannachi@mageos.com