

T H E S E
présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR 3ème CYCLE
Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

par

Georges LE CORRE

Sujet de la thèse : Etude de groupements protecteurs benzyloxycarbonyle
substitués alcalinolabiles

soutenue le 15 juin 1977 devant la Commission d'Examen

M. M. VILKAS Président

M. E. BRICAS) Examineurs

M. F. LE GOFFIC)

M. WAKSELMAN Invité

T H E S E
présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

LEC/1075

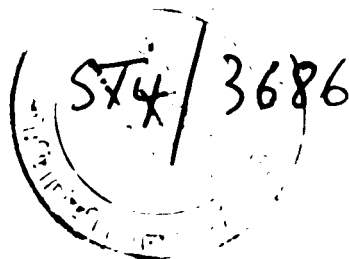
pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR 3ème CYCLE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

par

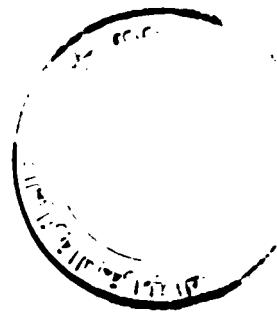
Georges LE CORRE



Sujet de la thèse : Etude de groupements protecteurs benzyloxycarbonyle
substitués alcalinolabiles

soutenu le 15 juin 1977 devant la Commission d'Examen

M. M. VILKAS	Président
M. E. BRICAS	} Examineurs
M. F. LE GOFFIC	
M. WAKSELMAN	Invité



Ce travail a été effectué dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique de l'Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, dirigé par Monsieur le Professeur M. VILKAS. Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

J'exprime ma sincère reconnaissance à Monsieur M. WAKSELIAN qui m'a dirigé avec beaucoup de bienveillance et qui m'a fait profiter quotidiennement de ses connaissances et de ses conseils judicieux.

Je remercie vivement Mme E. GUIBE qui m'a fait profiter de son expérience, plus particulièrement en matière d'acylation.

Je tiens à remercier mes camarades de laboratoire pour l'atmosphère amicale qu'ils ont su créer.

Je remercie également Mme CAHEN et Mr KERDONCUF qui ont contribué à la réalisation matérielle de ce texte, ainsi que Meses SAINTON et SETTON et M. CAMIN pour leur gentillesse quotidienne et leurs aides matérielles efficaces.

Que Messieurs les Professeurs M. VILKAS et F. LE GOFFIC, Monsieur E. BRICAS, Directeur de recherche au C.N.R.S. et Monsieur M. WAKSELIAN, Maître de recherche au C.N.R.S. veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
Tableau des abréviations	
<u>INTRODUCTION</u>	1
1) Synthèse peptidique et groupements protecteurs	
2) But du travail	
<u>CHAPITRE I</u>	
Principaux groupements protecteurs de la fonction amine utilisés en synthèse peptidique	7
I. Groupements acidolabiles	8
II. Groupements alcalinolabiles	12
III. Coupure alcaline de Z	23
IV. Tableaux récapitulatifs	23
<u>CHAPITRE II</u>	
Quelques propriétés des méthylène-quinones	
1) Structure	28
2) Formation	29
3) Propriétés chimiques	34
<u>CHAPITRE III</u>	
Synthèse des dérivés de la glycine ; études de leur stabilité en milieux acide et basique	
I . Partie théorique	39
A) Synthèse	
1. Alcools benzyliques para-substitués	39
2. Chlorocarbonates	43
3. Chlorures d'alcooxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium	44
4. Dérivés de la glycine	45
B) Hydrolyse	
1. Hydrolyse alcaline	48
2. Trifluoroacétolyse	52
II. Partie expérimentale	
1. Préparation des alcools benzyliques para- substitués	58
2. Préparation des chlorocarbonates	61

T A B L E D E S M A T I E R E S

Pages

Tableau des abréviations

INTRODUCTION

1

- 1) Synthèse peptidique et groupements protecteurs
- 2) But du travail

CHAPITRE I

Principaux groupements protecteurs de la fonction amine utilisés en synthèse peptidique	7
I. Groupements acidolabiles	8
II. Groupements alcalinolabiles	12
III. Coupure alcaline de Z	23
IV. Tableaux récapitulatifs	23

CHAPITRE II

Quelques propriétés des méthylène-quinones	
1) Structure	28
2) Formation	29
3) Propriétés chimiques	34

CHAPITRE III

Synthèse des dérivés de la glycine ; études de leur stabilité en milieu acide et basique	
I . Partie théorique	39
A) Synthèse	
1. Alcools benzyliques para-substitués	39
2. Chlorocarbonates	43
3. Chlorures d'alcoylocarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium	44
4. Dérivés de la glycine	45
B) Hydrolyse	
1. Hydrolyse alcaline	48
2. Trifluoroacétolyse	52
II. Partie expérimentale	
1. Préparation des alcools benzyliques para- substitués	58
2. Préparation des chlorocarbonates	61

3. Préparation des chlorures de benzyloxycarbonyl-3 imidazolium	63
4. Préparation des Z glycine para-substitués	
- méthode A	64
- méthode B	65
5. Synthèse du sel de dicyclohexylammonium	66
6. Préparation du carbonate d'isopropyle et de chloro-2 phényle	67
7. Préparation du thiocarbonate d'éthyle et de phényle	67
8. Hydrolyse alcaline	67
9. Trifluoroacétolyse	68

CHAPITRE IV

Autres aminoacides

I . Partie théorique	71
II. Partie expérimentale	73

CHAPITRE V

Application en synthèse peptidique

I . Partie théorique	77
1. Synthèse peptidique	77
2. Régénération de la fonction amine en milieu alcalin	80
3. Hydrogénolyse	82
II. Partie expérimentale	82
1. Préparation de dérivés de la glycyproline et du glycytryptophane	
2. Préparation de l'acide p-hydroxybenzylsulfonique	84
3. Coupure alcaline	85
4. Hydrogénolyse	86

CONCLUSION	87
------------	----

BIBLIOGRAPHIE	88
---------------	----

ABBREVIATIONS

Boc	tertiobutyloxycarbonyle
Z	Benzyloxycarbonyle
Cys	cystéine
Gly	glycine
Gly Pro	glycylproline
Gly Trp	glycyltryptophane
Lys	lysine
Met	méthionine
Phe	phénylalanine
Pro	proline
Trp	tryptophane
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCHA	dicyclohexylamine (ammonium)
DMF	N,N-diméthyl formamide
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne
TMS	tétraméthylsilane

I N T R O D U C T I O N



La synthèse peptidique consiste en la formation d'une liaison amide entre le groupement carboxylique d'un acide aminé et le groupement aminé de l'acide aminé suivant. Pour éviter des polycondensations incontrôlées, les groupements fonctionnels n'intervenant pas dans le couplage devront généralement être protégés temporairement. (1,2,3)

Le schéma de la synthèse peptidique est représenté page 3 (schéma 1) (4)

Un grand nombre de groupements protecteurs des fonctions amine, carboxyle, thiol, phénol, alcool et imidazole portées par les acides aminés ont été proposés.

Un bon groupe protecteur doit remplir les conditions suivantes :

- être facilement introduit sur l'acide aminé ou le peptide
- être stable pendant la réaction de couplage
- permettre de régénérer facilement et spécifiquement la fonction protégée
- ne pas provoquer de racémisation lors du couplage.

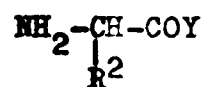
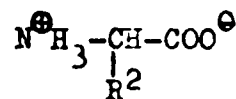
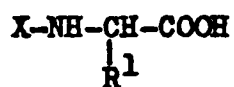
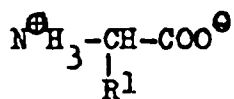
La présence de fonctions réductible (S-S), alkylable (-S-H,), fragile en milieu acide (indole), acylable (amine dans une chaîne latérale, ... implique l'utilisation de plusieurs types de groupements protecteurs ayant des conditions de déblocage différentes.

La plupart des groupes protecteurs de la fonction amine couramment utilisés en synthèse peptidique (Z, Boc, ...) se coupent en milieu acide. Afin de pouvoir effectuer des déblocages sélectifs en présence de ces groupements classiques acidolabiles, dans le cas des molécules polyfonctionnelles les recherches s'orientent actuellement vers la mise au point de groupements alcalinolabiles (Fmoc, Cyoc, Msc, ...).

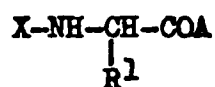
La structure et les conditions d'introduction et de clivage de ces groupements sont exposées brièvement dans le premier chapitre.

En 1973, M. WAKSELMAN et E. GUIBE-JAIBEL ont proposé des groupements protecteurs alcalinolabiles par un mécanisme d'élimination 1-6 à partir d'un intermédiaire hydroxybenzylique (5). En effet, les méthylène-quinones se forment très facilement à partir des dérivés hydroxybenzyliques (6) et TAUNTON-RIGBY (7) avait utilisé cette propriété dans l'élaboration d'un

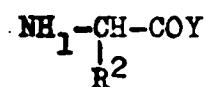
1ère étape
Protection



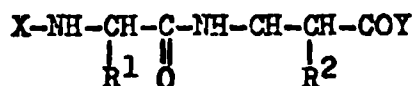
2ème étape
Activation



+

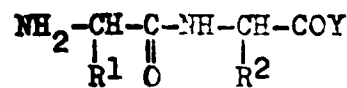
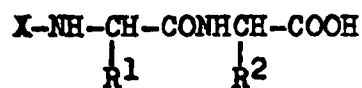


3ème étape
Synthèse peptidique
(couplage)



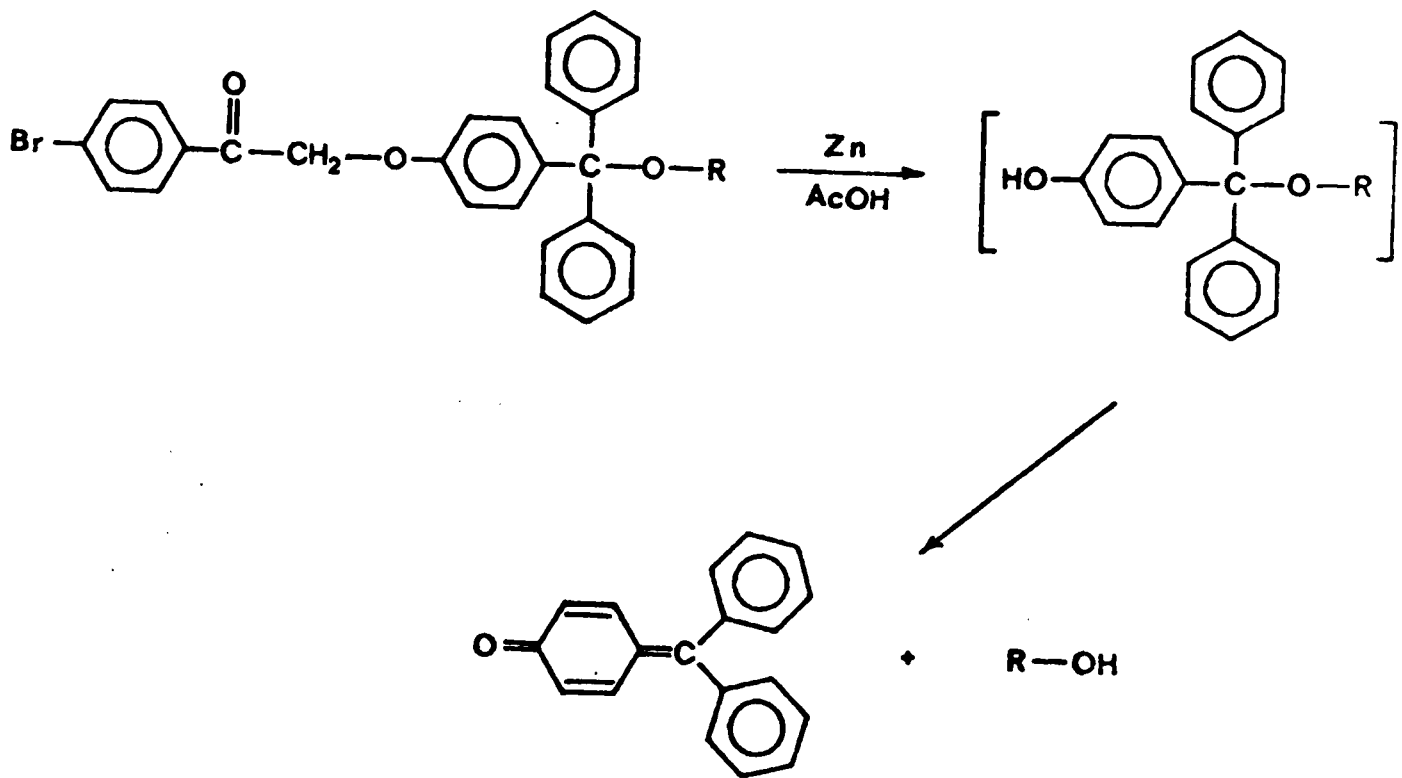
4ème étape
Déprotection
partielle

ou



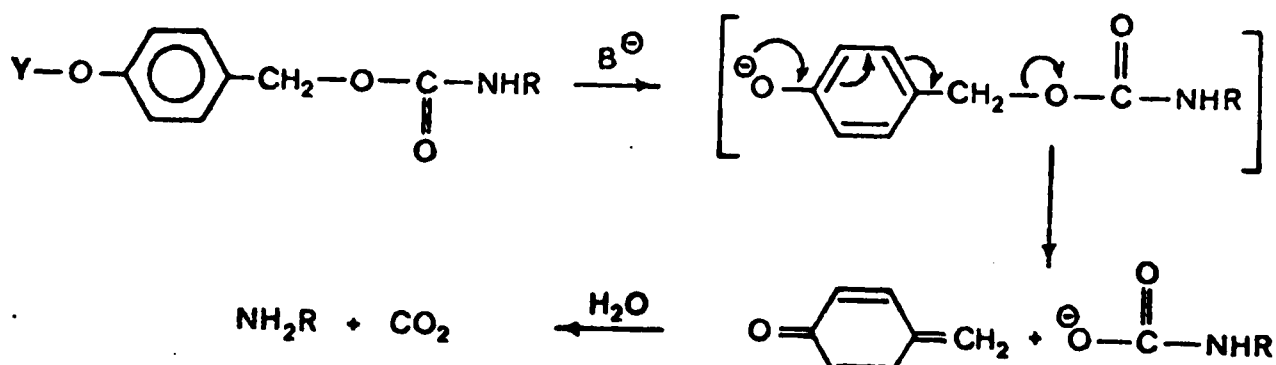
- X = groupe protecteur de la fonction amine
- Y = groupe protecteur de la fonction carboxyle
- A = groupe activateur du carboxyle

groupement protecteur de la fonction alcool, un groupe trityle substitué :



Les principales propriétés des méthylène-quinones seront rappelées dans le deuxième chapitre.

proposé par
Le schéma réactionnel M. WAKSELMAN et E. GUIBE-JAMPEL est



En effet, les fonctions ester et carbonate sont utilisées pour la protection des fonctions phénols telle que celle de la tyrosine (10). Les carbonates s'hydrolysent en milieu alcalin (voir par exemple 11,12,13) et, d'après HONG (14)[⊛], ils sont plus stables en milieu acide que les acétates.

Nous avons poursuivi cette étude dans le cas des esters, des monoalkyl et dialkylcarbammates, des thiocarbonate et carbonate substitué Id-Ie-If-Ig-Ih-Ii et Ij.

Les monoalkylcarbammates sont relativement stables en milieu acide (16,17) et s'hydrolysent rapidement en milieu alcalin par un mécanisme E_{1cb} (18,19). Ce mécanisme est exclu dans le cas du dialkylcarbamate qui s'hydrolyse beaucoup plus lentement en milieu alcalin (11) (voir chapitre III, p.51

L'introduction d'un substituant halogène en méta du groupement benzyl-oxycarbonyle augmente la résistance à la solvolysse acide (20,21,22) (voir chapitre I). Nous avons donc étudié le dérivé méta-chloré Ik du carbonate Ic.

La préparation et l'étude de la stabilité en milieux acide et alcalin des dérivés Id-Ik de la glycine feront l'objet du chapitre III.

La préparation de dérivés d'autres aminoacides sera résumée dans le chapitre IV et la préparation de quelques dipeptides par la méthode à l'ester de N-hydroxysuccinimide sera exposée dans le chapitre V.

Au cours de ce travail, deux articles de KEMP et al. (23,24) ont paru sur la mise au point des groupes protecteurs Bic et Dobz (voir p. 20). Ces auteurs ont repris le principe de l'élimination 1-6 (voir chapitre I).

[⊛] L'étude cinétique de COOPER et WILLIAMS (15) ne porte que sur la comparaison du benzoate d'éthyle et du diphénylcarbonate.

CHAPITRE I

PRINCIPAUX GROUPEMENTS PROTECTEURS DE LA FONCTION AMINE

UTILISES EN SYNTHESE PEPTIDIQUE

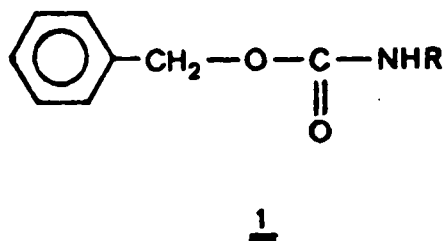
De très nombreux groupes protecteurs de la fonction amine ont été proposés (3,25). Certains d'entre eux, tel que le groupe trifluoroacétyl, ont été, pendant un temps, écartés car une racémisation importante est observée lors de la réaction de couplage. Avec les groupements du type carbamates, on n'observe pas de racémisation due généralement à la formation d'oxazolone. Par conséquent, la plupart des groupes protecteurs proposés sont du type uréthane.

Pour plus de clarté, nous les avons classés en groupements acidolabiles et groupements alcalinolabiles et nous avons résumé leurs principales propriétés dans les tableaux I, II et III (méthode d'introduction, condition de coupure ...).

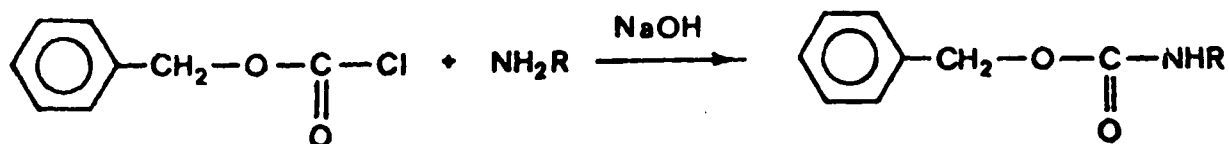
Nous avons plus particulièrement développé ci-dessous les propriétés des groupes acidolabiles les plus couramment utilisés et celles des groupes alcalinolabiles récemment introduits en synthèse peptidique.

I - GROUPEMENTS ACIDOLABILES

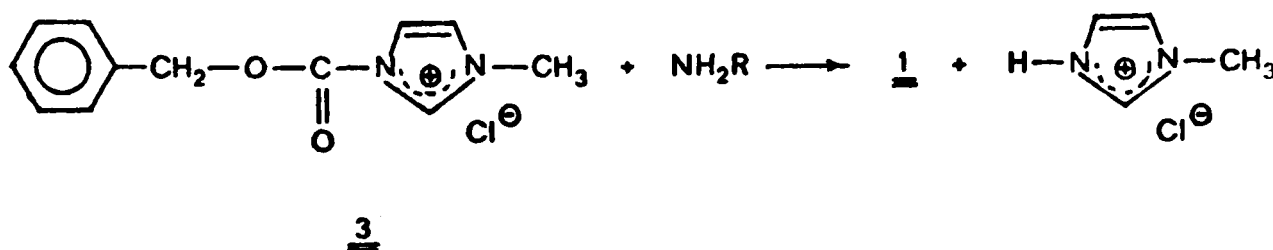
I.1. GROUPEMENT BENZYLOXYCARBONYLE : "Z"



BERGMAN et ZERVAS (26) obtiennent le carbamate (1) en faisant réagir le chloroformiate de benzyle (2) avec l'acide aminé en milieu alcalin.



E. GUIBE-JAMPEL, G. BRAM et M. VILKAS (27) ont proposé l'utilisation du chlorure de benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium (3) qui permet d'obtenir 1 en milieu aqueux neutre homogène.

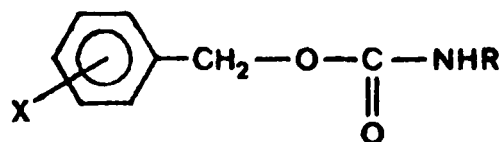


La régénération de la fonction amine peut être réalisée par hydrogénéolyse, ou acidolyse dans des milieux acides forts, tel que HBr/AcCH (voir Tableau I).

Avantages et inconvénients

Le groupement Z est d'introduction facile. Il est assez stable en milieu alcalin (voir p. 23). Il se coupe sélectivement par hydrogénéolyse ; il n'est cependant pas totalement stable dans l'acide trifluoroacétique (voir p.56).

I.2. GROUPEMENTS Z SUBSTITUES



a) Halogéno "Z"

Divers groupements Z substitués ayant des vitesses d'acidolyse variables ont été proposés.

Des substituants halogénés ont été introduits sur le noyau aromatique dans différentes positions : dibromo-2,6, bromo-4, chloro-4, chloro-3, dichloro-2,4, dichloro-3,4 et fluoro-4.(3)

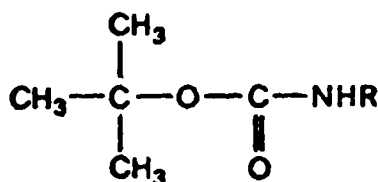
Avantages et inconvénients

Les substituants inductifs attracteurs, en diminuant la densité électronique au niveau du carbonyle, réduisent la vitesse d'acidolyse du groupe bloquant. Des données reportées dans les tableaux III et IV il ressort que le chloro-3 ou le dichloro-2,6 benzyloxycarbone sont les plus stables en milieu acide. MERRIFIELD les a utilisés pour bloquer la fonction ϵ aminée de la lysine. (20,22)

b) Autres Z substitués

Toujours dans le but d'avoir une meilleure sélectivité dans les coupures, de nombreux groupements Z substitués, acidolabiles, ont été proposés. Les plus connus sont les méthoxy-4 et nitro-4 benzyloxycarbonyles. L'acidolyse de MeO-4 Z est 84 fois plus rapide que celle de Z alors que celle de NO₂-4 Z est 7 fois plus lente. (voir Tableau III)

I.3. GROUPEMENTS TERTIO BUTYLOXYCARBONYLE : "Boc"



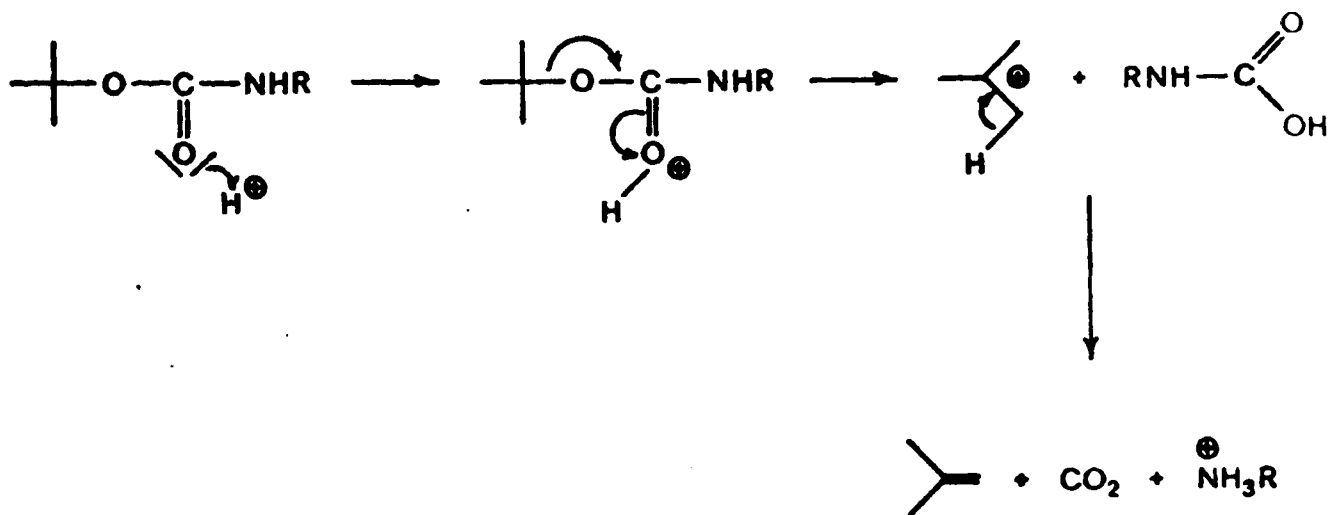
4

Le chlorocarbonate de tertiobutyle est instable. Le groupement Boc est généralement introduit au moyen du Boc-azide.*

La coupure peut se faire soit en milieu trifluoroacétique, soit dans BF₃/AcOH.

* D'autres réactifs ont récemment été proposés : anhydride (112). ester

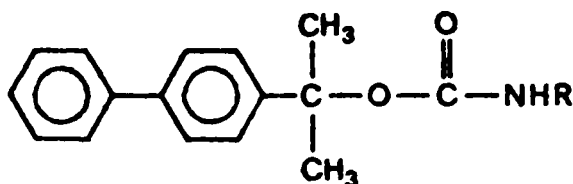
Le mécanisme de coupure acide est de même type que pour les autres uréthanes :



Avantages et inconvénients

Le groupement est stable en milieu Na/NH₃ liquide. (28) Il n'est pas réduit par hydrogénation catalytique (cf. Tableau I). Sa coupure rapide en milieu faiblement acide permet de régénérer sélectivement la fonction amine en présence de groupements Z. Elle est très rapide car le carbocation tertibutyle est très stable.

I.4. GROUPEMENT BIPHENYLYL PROPYLOXYCARBONYLE : "Bpoc"



5

Le groupement Bpoc est introduit au moyen de l'ester de phényle, de l'azide ou du fluorure.

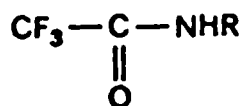
Sa vitesse d'acidolyse en milieu AcOH/H₂O (80:20) ou TFA/CH₂Cl₂ (75:25) est 10⁴ fois supérieure à celle de Boc. MERRIFIELD a observé que Bpoc était hydrolysé dans une solution d'acide trifluoroacétique-chlorure de méthylène (0,5:99,5) sans que les groupements protecteurs Z des chaînes latérales, les esters et éthers de benzyle soient touchés.

Avantages et inconvénients

Stable en milieu alcalin, le groupement Bpoc est très sensible aux traces d'acidité.

II - GROUPEMENTS PROTECTEURS ALCALINOLABILES

II.1. GROUPEMENT TRIFLUOROACÉTYLE : "TFA"



6

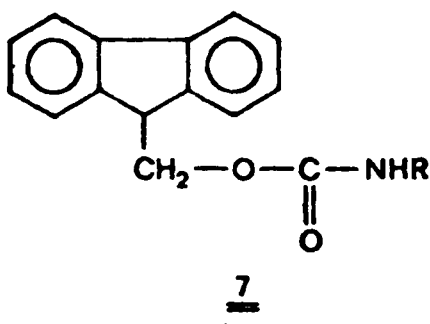
Les TFA aminoacides furent préparés à partir de l'anhydride tri-

Le traitement de 6 dans la soude diluée, l'ammoniaque ou la pipéridine, régénère l'amine libre.

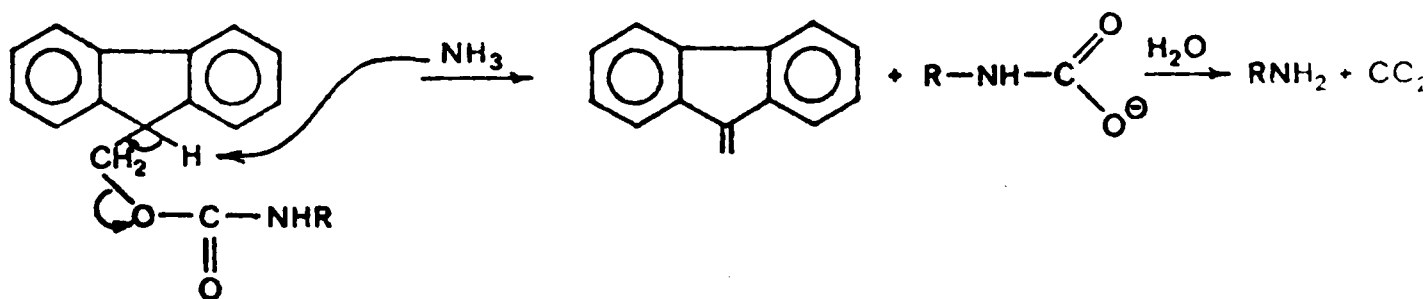
Avantages et inconvénients

Le groupement TFA a été longtemps oublié car il donnait lieu à trop de racémisation soit au cours de son introduction soit pendant le couplage. Récemment, il a été proposé comme groupement protecteur de la fonction ϵ NH_2 de la lysine eu égard à sa très bonne stabilité en milieu acide et à son clivage aisé en milieu faiblement basique.

II.2. GROUPEMENT FLUOREN-9 YL METHYLOXYCARBONYLE : "Fmoc"



Les Fmoc aminoacides sont obtenus soit à partir du chlorocarbonate, soit à partir de l'azide de fluoren-9 yl méthyle. Une suspension du carbamate 7 dans l'ammoniac liquide libère l'amine en quelques heures. Le mécanisme réactionnel est une β élimination :

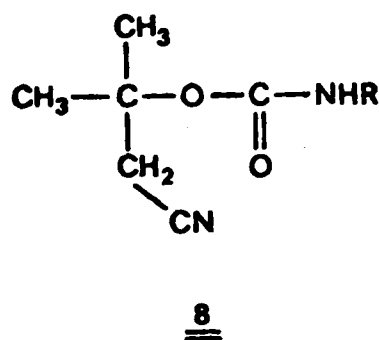


Le déblocage peut s'effectuer aussi avec de la morpholine ou de l'éthanolamine.

Avantages et inconvénients

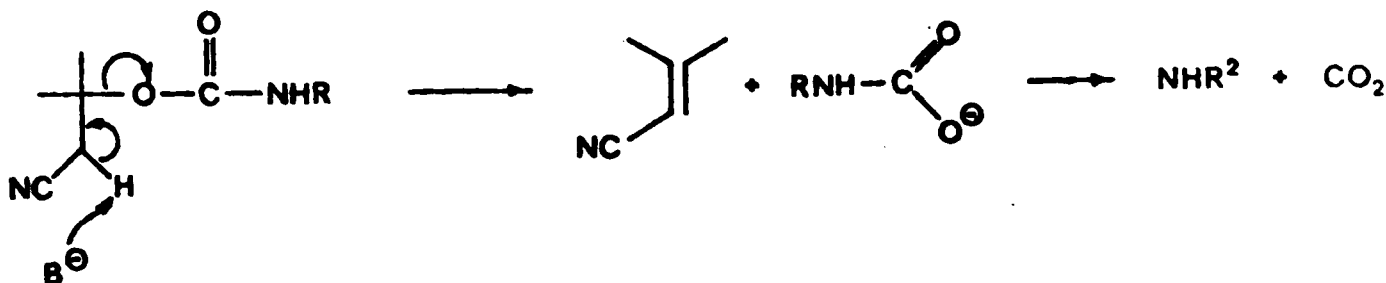
Le groupement est très stable en milieu acide fort et ne s'hydrogénéolyse pas (cf. Tableau II).

II.3. GROUPEMENT CYANO t-BUTYLOXYCARBONYLE : "Cyoc"



Le Cyoc est introduit en milieu faiblement alcalin par action du chloroformiate correspondant.

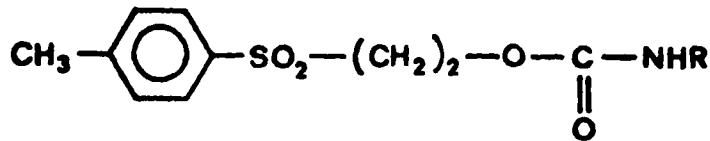
En milieu alcalin (K_2CO_3 ou Et_3N) $\underline{\underline{\delta}}$ se coupe par β élimination



Avantages et inconvénients

Ce groupement est moyennement stable en milieu acide : dans l'acide trifluoroacétique pur, WUNSH a observé 50% de coupure au bout de 24 h.

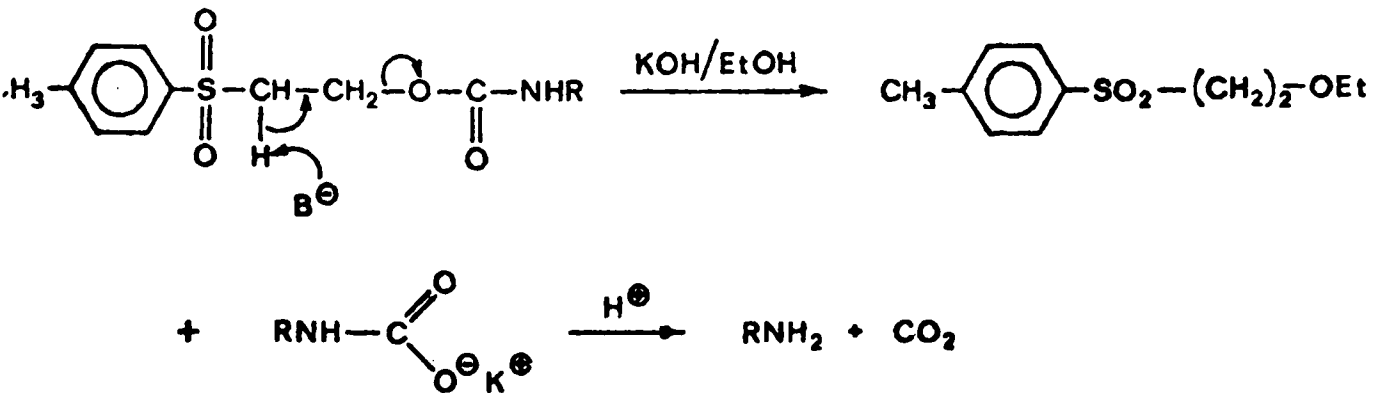
II.4. GROUPEMENT β TOSYLETHYLOXYCARBONYLE



9

Sur une idée de RYDON (29), KADAR et STIRLING ont proposé le groupement 9. Celui-ci est introduit par action du chloroformiate correspondant.

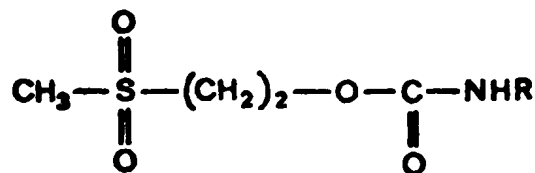
La régénération de la fonction amine bloquée est obtenue dans la potasse alcoolique (β élimination) :



Avantages et inconvénients

9 est stable en milieu acide. Il requiert cependant des conditions alcalines de déblocage assez dures.

II.5. GROUPEMENT METHYLSULFONYLETHYLOXYCARBONYLE : "Msc"



10

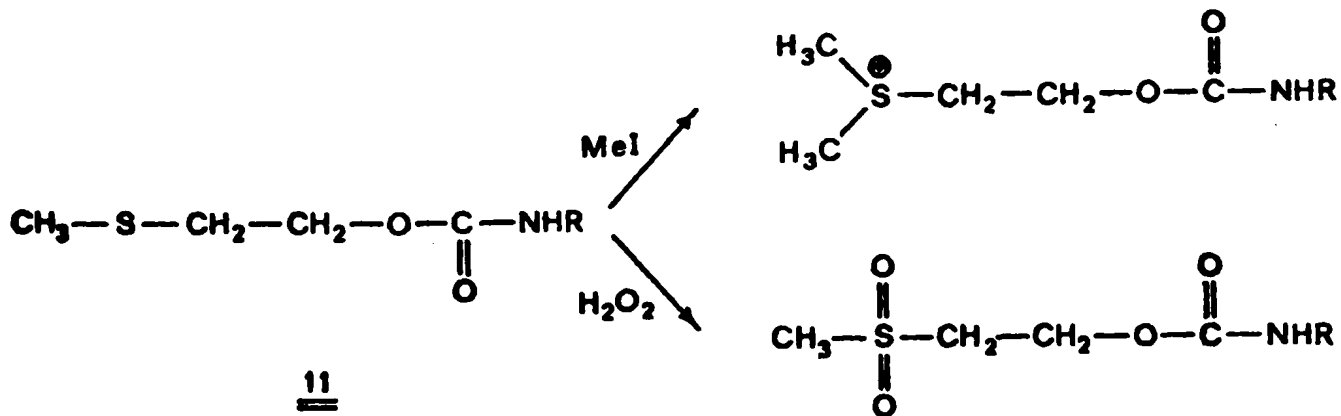
Les Msc-aminoacides sont généralement préparés à partir du carbonate de para-nitrophényle.

La coupure du groupe Msc s'effectue rapidement dans un mélange dioxane-méthanol-NaOH4N (0,1 Meq base OH[⊖] et MeO[⊖]).

Avantages et inconvénients

Le groupe est très stable en milieu acide et résiste à l'hydrogénéolyse.

II.6. GROUPEMENT METHYLTHIO-2 ETHYLOXYCARBONYLE : "Mto"

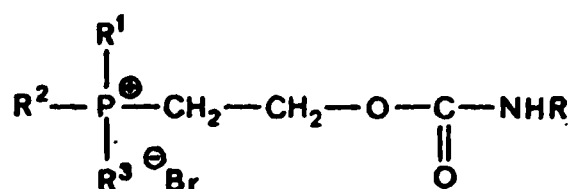


11

Le groupement Mtc est introduit par action de ses esters de para-nitrophényle ou de phényle.

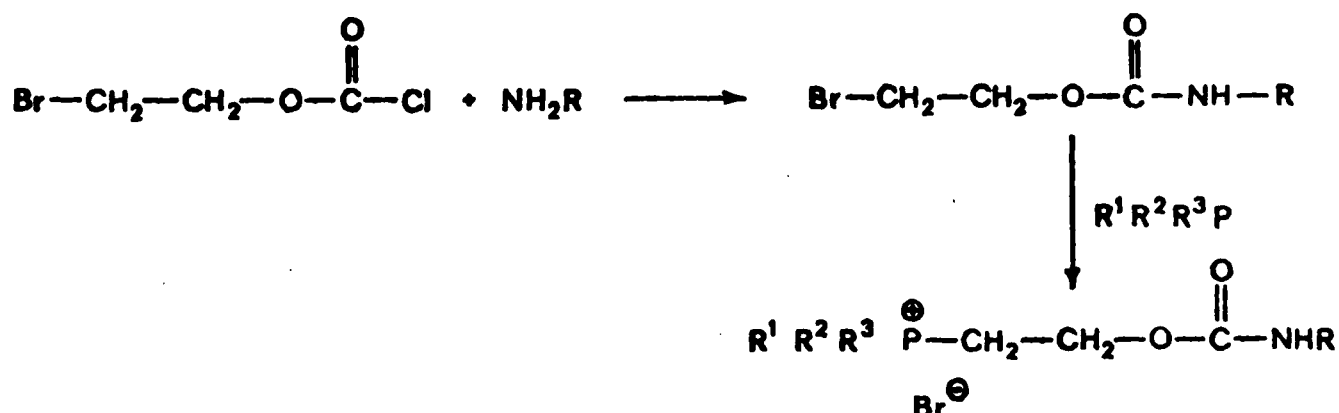
Il est stable en milieu modérément acide ou basique. Le traitement de 11 par l'iodure de méthyle donne un sel de sulfonium qui se coupe dans de la soude 0,01 N. Sous l'action de l'eau oxygénée 11 est transformé en 10 (Msc).

II.7. GROUPEMENT PHOSPHONIO-2 ETHYLOXYCARBONYLE : "Peoc"



12

12 est obtenu selon :

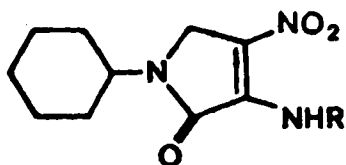


Il se coupe en milieu alcalin (NH₃ ; NaOH 0,01 N ; H₂O, MeOH) par β élimination.

Avantages et inconvénients

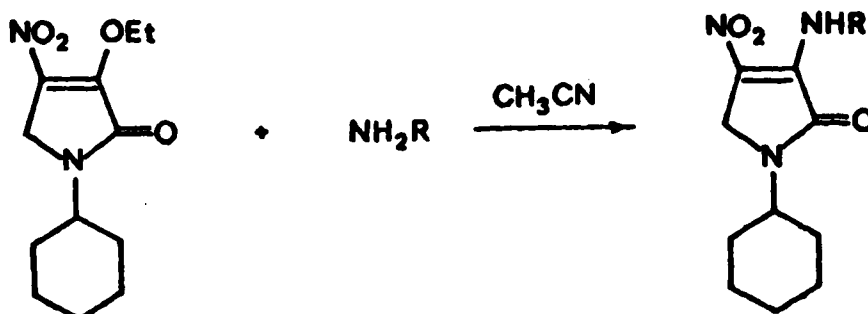
Le groupe est stable en milieu acide et les Peoc aminoacides sont assez solubles dans l'eau.

II.8. GROUPEMENT NITRO-4 CYCLOHEXYL-1 OXO-2 PYRROLIN-3 YL-3 : "Hopy"

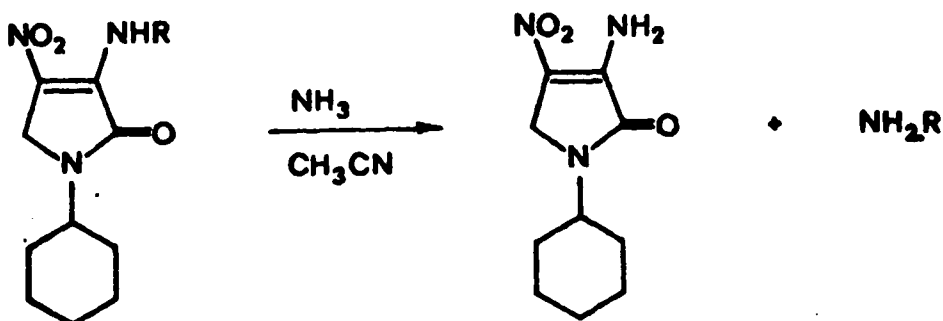


13

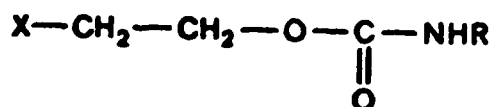
La préparation de 13 s'effectue à pH 10 selon :



La fonction amine libre est régénérée par traitement de 13 dans l'ammoniaque.



II.9. GROUPEMENT HALOGENO-2 ETHYLOXYCARBONYLE : "CEC"

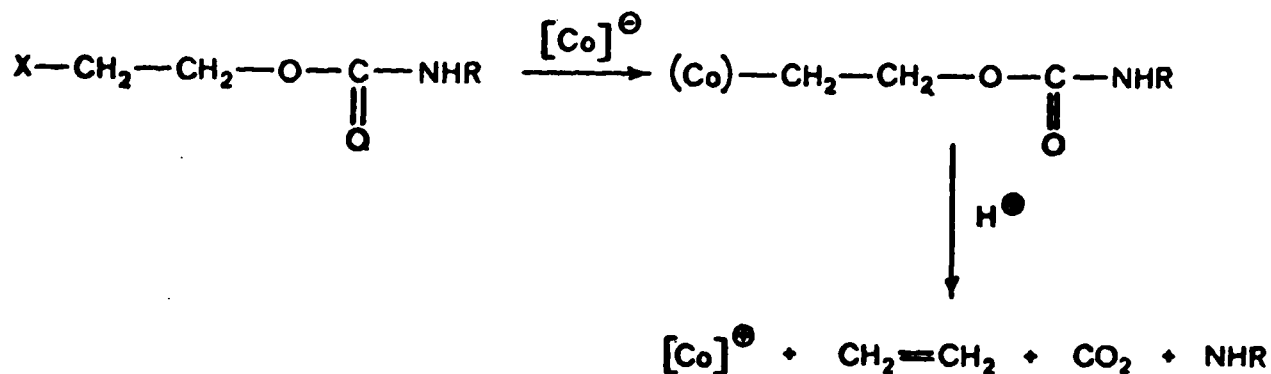


X = Cl ou Br

14

UGI et Coll. obtiennent 14 par action du chloroformiate de chloro-2 éthyle sur une amine.

Un CEC aminoacide réagit avec la chloropyridinacobaloxime pour donner le pyridinacobaloxime -éthylloxycarbonylaminoacide. Ce dernier en milieu acide régénère la fonction amine.

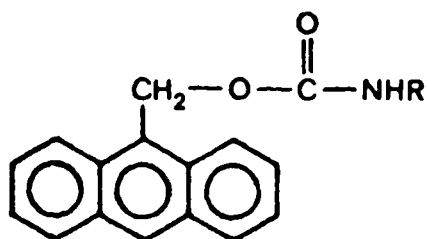


D'autres complexes du cobalt ont été proposés ; le plus intéressant paraît être le complexe de phtalocyanine cobalt (I). Un double équivalent permet la régénération directe de l'amine.

Avantages et inconvénients

L'halogeno-2éthylcarbamate 14 est remarquablement stable en milieu acide. La sélectivité du déblocage semble très intéressante.

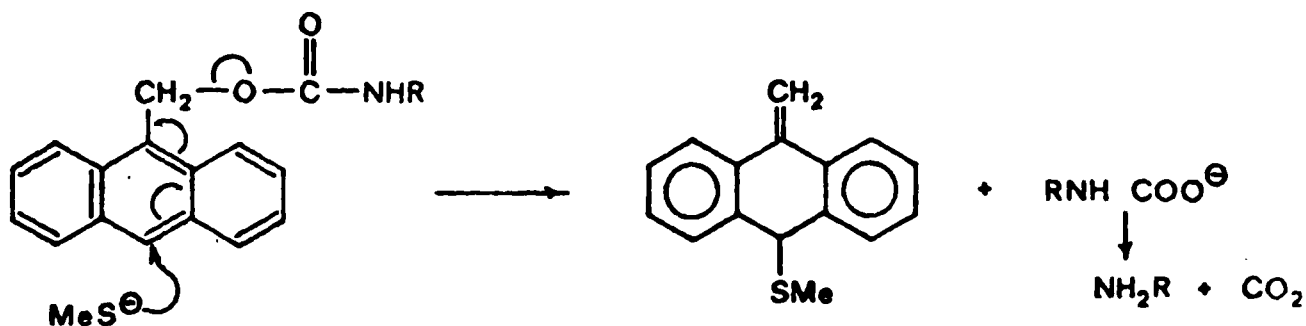
II.10. GROUPEMENT ANTHRACENYLMETHYLOXYCARBONYLE



15

La préparation de 15 se fait par action de l'ester de para-nitro-phényle correspondant sur une amine.

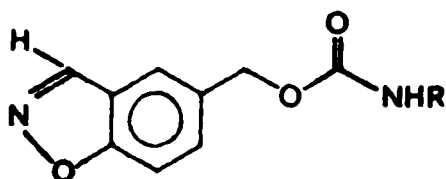
L'amine est régénérée par l'attaque d'un thiolate :



Avantages et inconvénients

Bien que très stable dans une solution aqueuse d' H_2SO_4 , il est très labile dans une solution d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

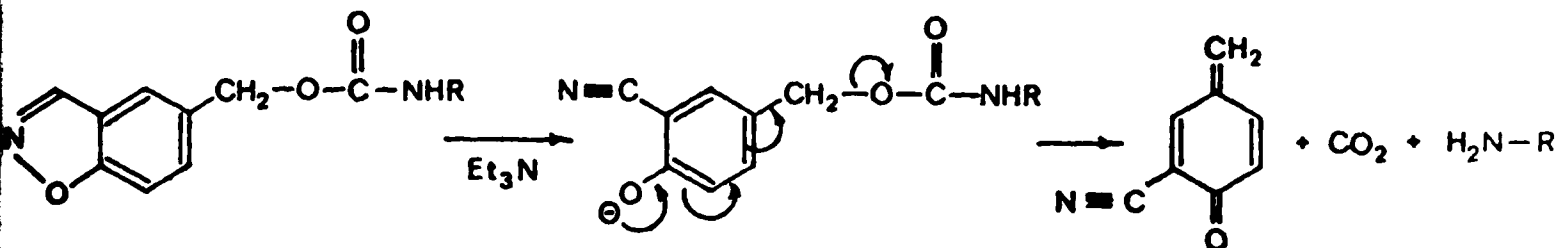
II.11. GROUPEMENT BENZISOXAZOLYLMETHYLENE OXYCARBONYLE : "BIC"



16

Le chloroformiate nécessaire à la préparation de 16 est obtenu en quatre étapes (23).

La fonction amine est régénérée soit par hydrogénolyse, soit par acidolyse (HBr/AcOH), soit par traitement avec Et₃N dans un solvant aprotique suivi d'une hydrolyse à pH = 7.

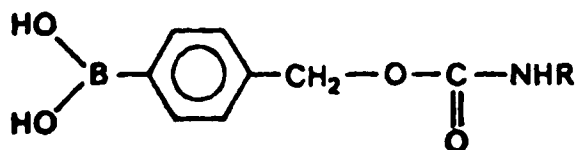


Pour éviter l'alkylation de l'amine par la méthylène-quinone formée, cette dernière est captée par le sulfite de sodium.

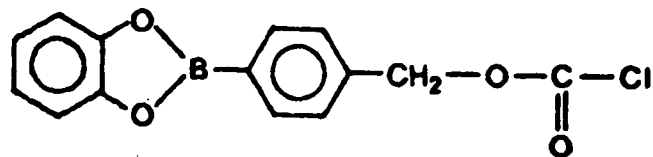
Avantages et inconvénients

Ce groupement est plus stable dans l'acide trifluoroacétique que Z lui-même.

II.12. GROUPEMENT PARA-DIHYDROXYBORYLBENZYLOXYCARBONYLE : "Dobz"

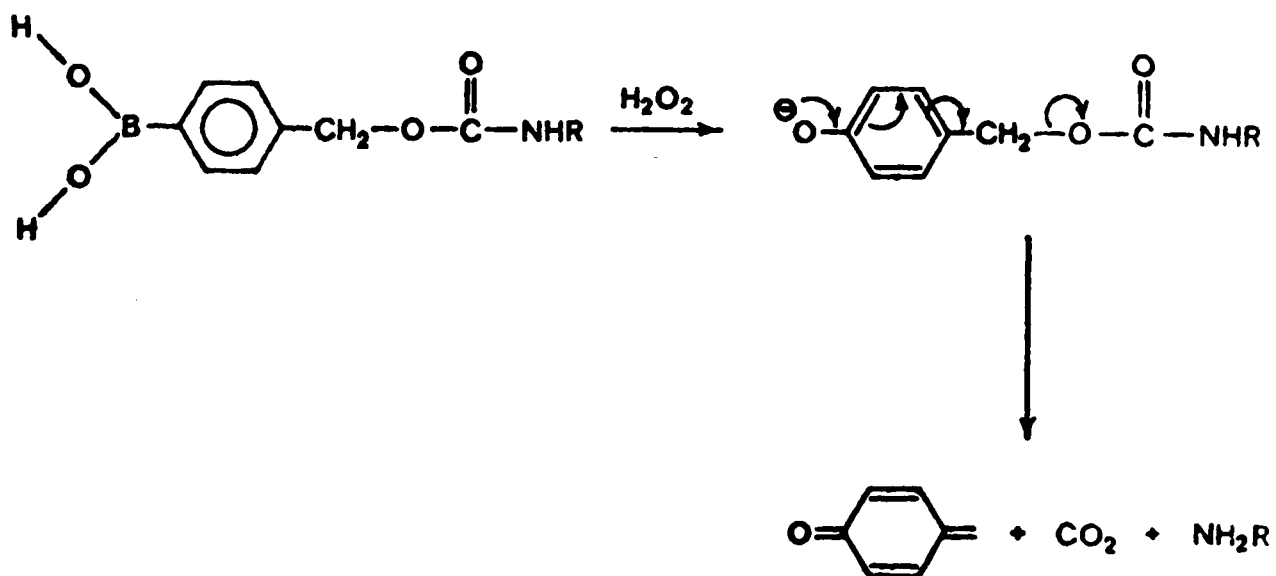


Le groupement protecteur est introduit en utilisant le chloroformiate 18.

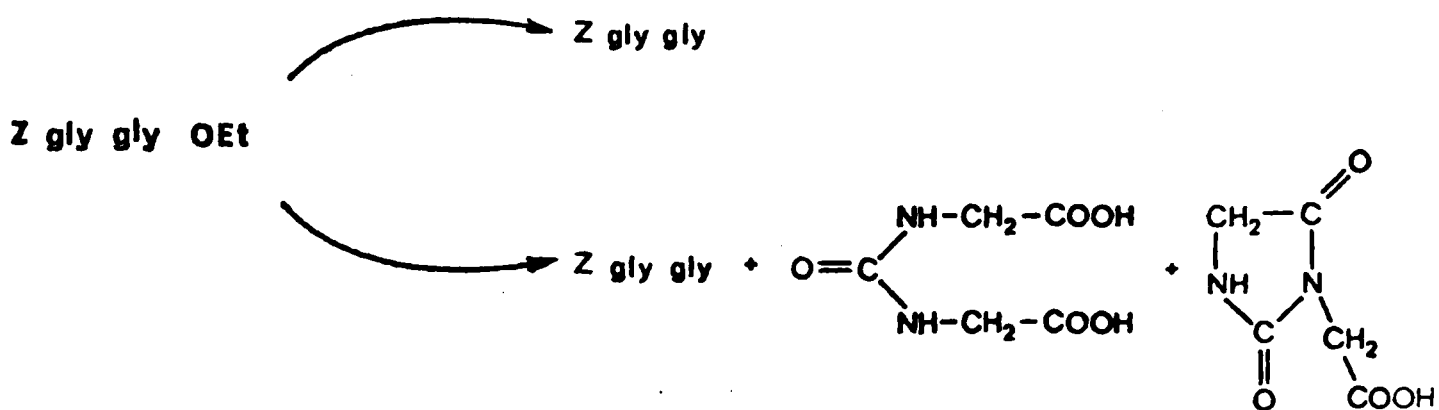


18

L'amine est régénérée dans les mêmes conditions que les Z aminoacides (HBr/AcOH ; H₂/Pd). La régénération peut être aussi obtenue par action de l'eau oxygénée à pH = 9,5.



III - COUPURE ALCALINE DU GROUPEMENT CARBOBENZOXY



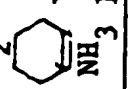
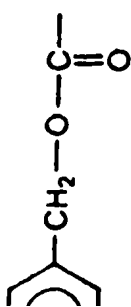
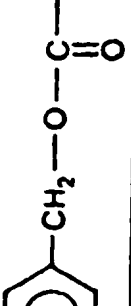
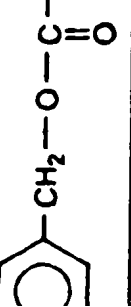
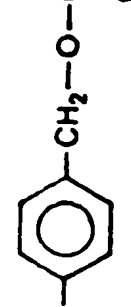
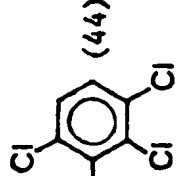
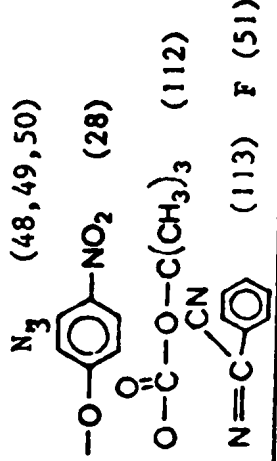
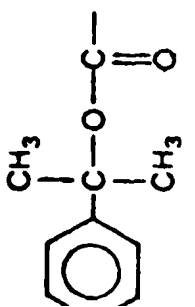
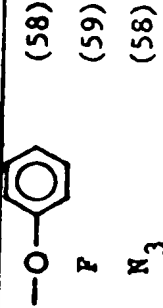
Mo LAREN (8) a montré que si l'on saponifie un ester de N-Z dipeptide par un équivalent de soude, l'acide correspondant est obtenu. Dans le cas de polypeptides où la glycine est l'avant-dernier acide aminé (du côté N terminal), on obtient avec un double excès de soude une urée ou un acide hydantoinyl-3 acétique.

COHEN et FRY (30) ont montré que l'action de l'éthanolate de sodium sur un N-Z dipeptide conduisait au dérivé hydantoinyl-3 acétique correspondant.

GROUPES PROTECTEURS ACIDOLABILES RNHR' COMMUNEMENT EMPLOYES EN SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

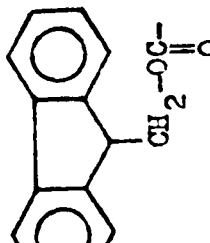



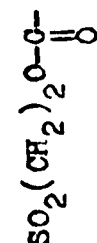
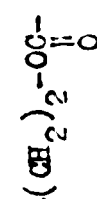

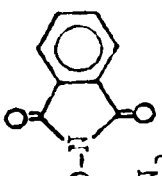
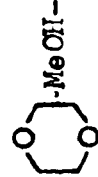
R	Nomenclature	Réactifs d'introduction les plus utilisés R-X	Hydrogénolyse	Coupure acide	Coupure basique
	Z	Cl (26)	H ₂ /Pd + Pd NH ₃ liq. (31)	HBr/AcOH (33) HF (34) TFA (35)	EtO [⊖] (30)
	Br-4,Z	Cl (36)	H ₂ /Pd (36)	HBr/AcOH (36)	
	Cl-4,Z	Cl (37)	H ₂ /Pd (37)	HF (22) HBr/AcOH (38)	NH ₃ liq. (37,38)
	NO ₂ -4,Z	Cl (39,40)	H ₂ /Pd (41)	HBr/AcOH (42)	
	CH ₃ O-4,Z	Cl (44) N ₃ (43) F (45)	H ₂ /Pd (46)	HCl/CH ₃ NO ₂ (46) HBr/CH ₃ NO ₂ (46) TFA (47)	
	Boc	N ₃ (48,49,50) -O- O-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃ (112) N=C (113) F (51)	Stable	HF (34) HBr/AcOH (33) TFA (52) BF ₃ /AcOH (53) HCOOH (54)	Stable (28)
	Bpoc	 F (58) N ₃ (59) (58)		AcOH/H ₂ O (60) TFA/CH ₂ Cl ₂	Stable

GROUPES PROTECTEURS ACIDOLABILES RNHR' COMMUNEMENT EMPLOYES EN SYNTHSE PEPTIDIQUE

R	Nomen- clature	Réactifs d'introduction les plus utilisés R-X	Hydrogénolyse	Coupure acide	Coupure basique
$\text{H}_2\text{---O---C---}$ \parallel O	Z	Cl (26)	H_2/Pd  (26) + Pd (32) NH_3 liq. (31)	HBr/AcOH (33) HF (34) TFA (35)	EtO^\ominus (30)
	Br-4,Z	Cl (36)	H_2/Pd (36)	HBr/AcOH (36)	
	Cl-4,Z	Cl (37)	H_2/Pd (37)	HF (22) HBr/AcOH (38)	NH_3 liq. (37,38)
	NO_2 -4,Z	Cl (39,40)	H_2/Pd (41)	HBr/AcOH (42)	
	CH_3 O-4,Z	Cl (43)  (44) F (45)	H_2/Pd (46)	HCl/ CH_3NO_2 (46) HBr/ CH_3NO_2 (46) TFA (47)	
H_3 ---O---C--- \parallel O	Boc	N_3 (48,49,50)  (28) O-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃ (112) N=C (113) F (51)	Stable	HF (34) HBr/AcOH (33) TFA (52) BF ₃ /AcOH (53) HCOOH (54)	Stable (28)
	Bpoc	 (58) F (59) N_3 (58)		AcOH/ H_2O (60) TFA/ CH_2Cl_2	Stable



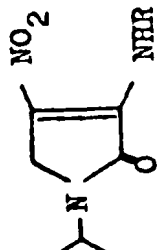
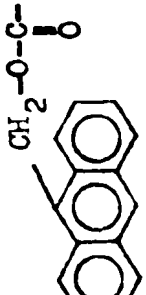

TABLÉAU II

GROUPES PROTECTEURS ALCALINOLABILES

R	Nomenclature	Réactifs pour l'introduction R-X	Hydrogénolyse	Coupure acide	Coupure basique
	TFA	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{CF}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$ (55a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ (55b) -S-Et (56a) $\text{CF}_3\text{C}-\text{CCL}_3$ $\begin{array}{c} \\ \text{O} \end{array}$ (56b)	NaBH_4 (57)	stable	NaOH (56a) $\text{NH}_3, \text{H}_2\text{O}$ (56b)
	Fmoc	Cl (61) N_3 (25)	-	stable	NH_3 liq.   $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (25)
	Cyoo	Cl (62)	-	moyennement stable(62)	$\text{K}_2\text{CO}_3 ; \text{Et}_3\text{N}$ (62)
		Cl (37) (63)		stable	KOH/EtOH (37)
	Msc	 (64)  (64) Cl			 -MeOH-NaOH4N (64)




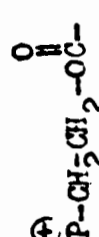
TABLÉAU II (Suite)

GROUPES PROTECTEURS ALCALI-MOLIBDÈNES

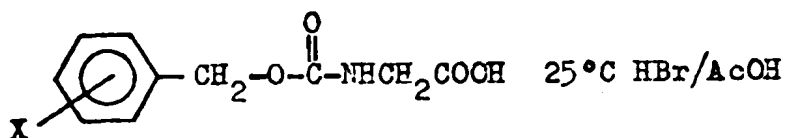
R	Nomenclature	Réactifs pour l'introduction R-X	Hydrogénéolyse	Coupure acide	Coupure basique
$\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OC}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	Mtc	 (65) 			MeI, NaOH (65)
	Nopy	OEt (66)		stable	NH ₃ (66)
$(\text{CH}_2)_2-\text{OC}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	CEC	Cl (67)		stable	Cobaloxime (67)
$(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}$	CEC	Cl (68)		stable	Phthalocyanine cobalt I (68)
		 (69)		TFM/CH ₂ Cl ₂ (69)	MeS ^o (69)

TABIEAU II (suite)

GROUPES PROTECTEURS ALCAHOLISABLES

R	Nomenclature	Réactifs pour l'introduction R-X	Hydrogénolyse	Coupure acide	Coupure basique
	BIC	Cl (23)	H ₂ /Pd (23)	HBr/AcOH (83)	Et ₃ N/DMF (23)
	Dobz	Cl (24)	H ₂ /Pd (24)	HBr/AcOH (24)	H ₂ O ₂ pH=9,5 (24)
	Phit	Cl (71)		stable (71)	NH ₂ NH ₂ (1) NH ₃ (71) NaOH (72)
	Peoo				

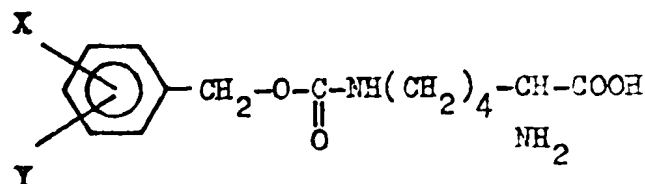
STABILITES COMPAREES DE DIVERS GROUPEMENTS PROTECTEURS ACIDOLABILES



TABIEAU III^z

X	10 ⁵ k s-1	vitesse relative
CH ₃ O-4	1500	83,33
CH ₃ -4	160	8,89
H	18	1
F-4	14	0,78
Cl-4	9,7	0,54
Cl-3	5,5	0,31
NO ₂ -4	2,6	0,14

^z d'après (21)



TABIEAU IV^z

X	Y	10 ⁸ k s-1	k relatif
H	H	395,6	1
Cl-4	H	137,9	0,35
Cl-3	H	0,48	0,0012
Cl-2	H	6,32	0,016
Cl-2	Cl-4	4,91	0,012
Cl-3	Cl-4	2,4	0,06
Cl-2	Cl-6	0,39	0,001

^z d'après (73)

Acidolyse de Z aminoacides

TABIEAU V

acide aminé	condition	t _{1/2} min.
Z Gly (a)	HBr/AcOH	66'
Z Gly NHCH ₂ φ (b)	TFA	410'
Z Phe (c)	TFA	300'
Z Gly (d)	TFA	576'
ε Z Lys (c)	TFA	510'

(a) of. Blaha (21)

(b) of. Losse (35)

(c) of. Schnabel (74)

(d) Le Corre, Thèse, Ch.III

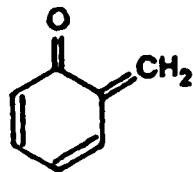
CHAPITRE II

QUELQUES PROPRIETES DES METHYLENE-QUINONES

Les ortho- et para-méthylène-quinones 18 et 19 sont des composés instables (voir p. 36) et extrêmement réactifs (voir p. 34).



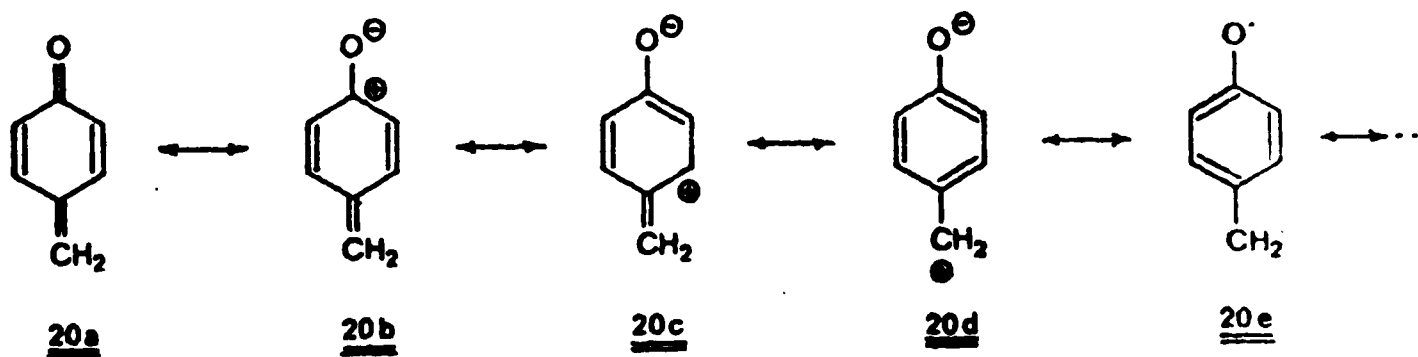
20



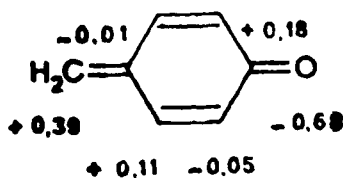
19

I - STRUCTURE

On peut écrire de nombreuses formes mésomères :



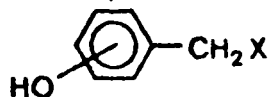
En utilisant la méthode de calcul de Hückel, on obtient pour le système π la distribution effective de charge suivante (75) :



De nombreuses réactions des méthylène-quinones pourront donc être interprétées à partir de la structure bipolaire 20d. Cette bipolarisation de la molécule lui confère une réactivité à la fois vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles.

II - FORMATION DES METHYLENE-QUINONES PAR ELIMINATION

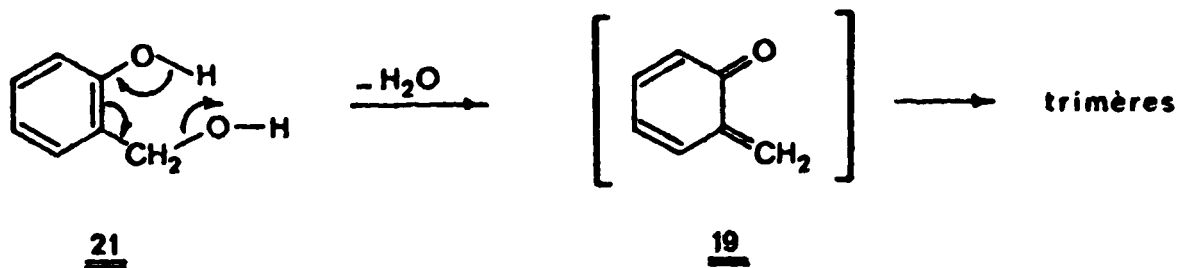
Les ortho- et para-méthylène-quinones sont souvent obtenues par élimination 1-4 et 1-6 de HX à partir du dérivé hydroxybenzylique correspondant



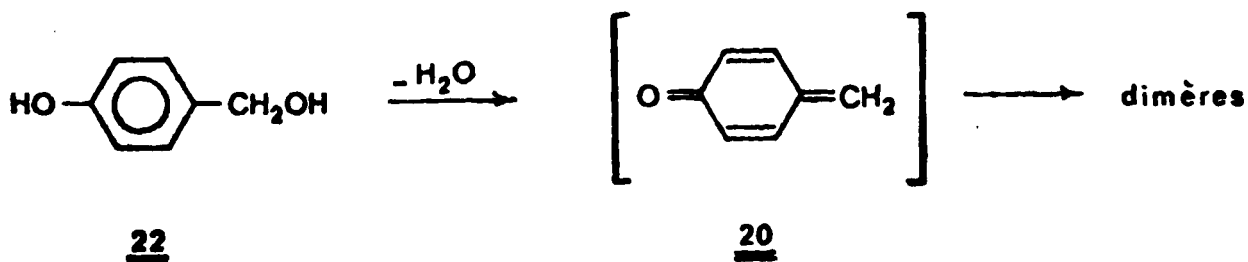
II.1. METHODES THERMIQUES

II.1.1. Hydroxyméthyl- et alcoxyméthyl-phénols :

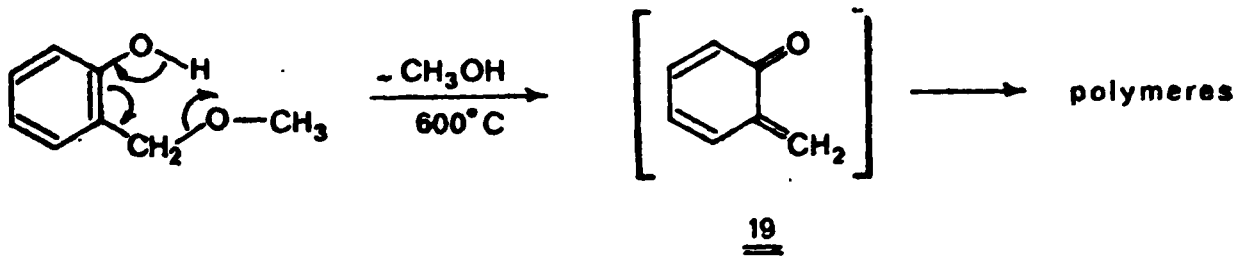
La pyrolyse de l'alcool ortho-hydroxybenzylique 21, suivi du piégeage à -196°C des produits de la réaction, a mis en évidence l'ortho-méthylène-quinone monomère 19 (76).



VON EULER et ADLER (77) ont montré que l'obtention de polymères, lors de la pyrolyse de l'alcool hydroxy-4 benzylique 22, impliquait la formation d'une para-méthylène-quinone 20.



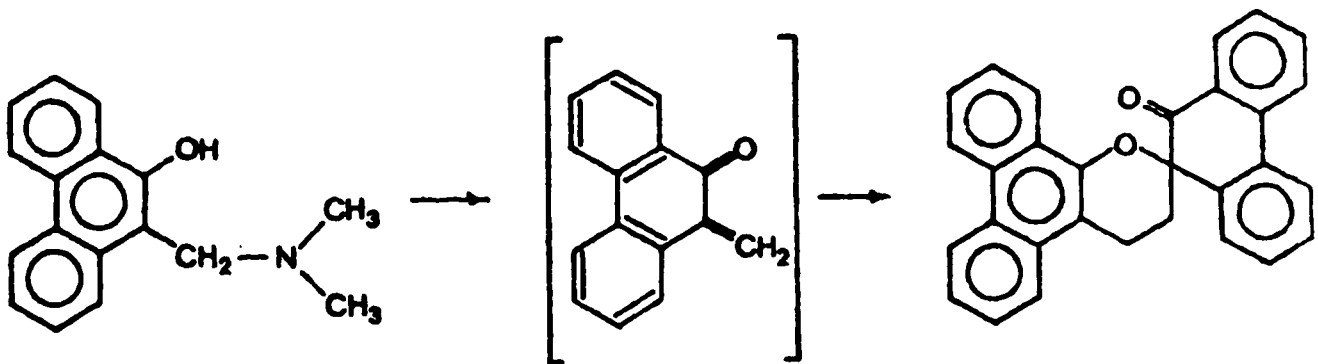
GARDNER et Coll. (78) ont préparé l'ortho-méthylène-quinone 19 par pyrolyse de l'éther méthylique de l'alcool hydroxy-2 benzylique



Cette méthode n'est pas valable pour la préparation de para-méthylène-quinone, les éthers para-hydroxybenzyliques étant extrêmement stables comme l'avaient déjà noté VON EULER et ADLER (77).

II.1.2. Bases de Mannich des phénols

GARDNER a observé la décomposition par chauffage des bases de Mannich (79). Par exemple :

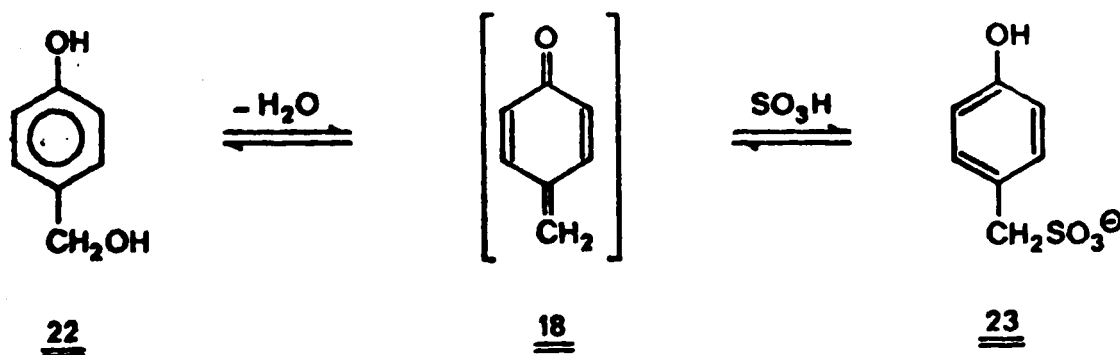


II.2. METHODES ALCALINES

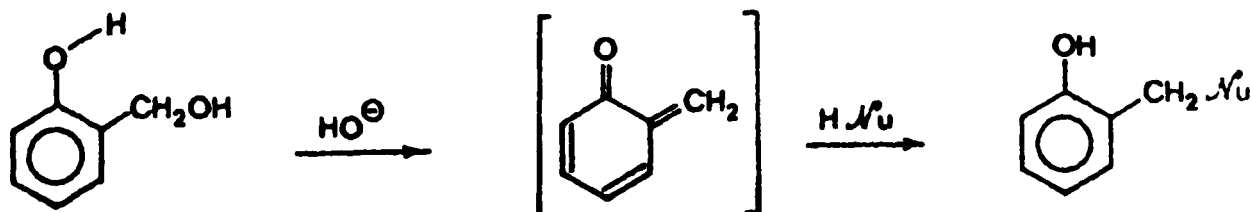
Ces méthodes ne diffèrent que par la nature du groupement partant. Elles procèdent toutes par un mécanisme d'élimination 1-6 qui est à la base de l'utilisation de dérivés para-hydroxybenzyliques comme agents protecteurs alcalinolabiles (Chapitre I).

II.2.1. Hydroxyméthyl- et méthoxyméthyl-phénols

INVÄS et LINDBERG (80) interprètent la réaction du para-hydroxyméthyl-phénol 22 avec les Sulfites en milieu alcalin par la formation d'une méthylène-quinone intermédiaire.

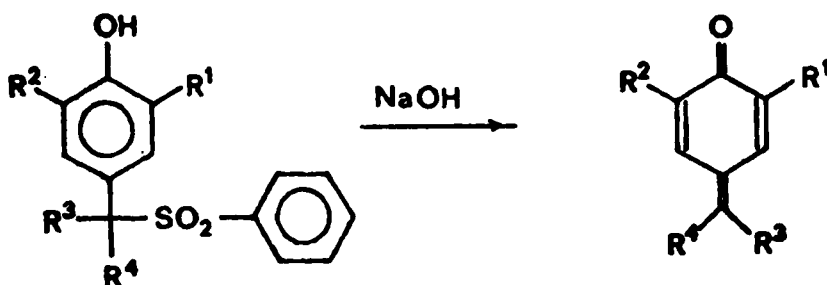


GARNER (81) émet une hypothèse analogue pour les autres réactions des hydroxyméthyl-phénols et de leurs éthers avec les phénols, le malonate d'éthyle et le cyanure de potassium.



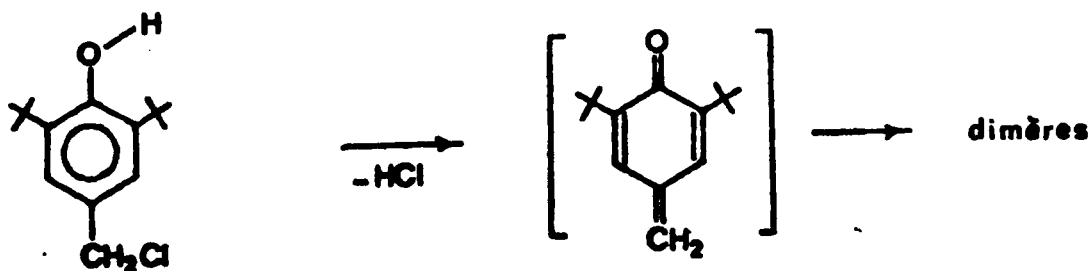
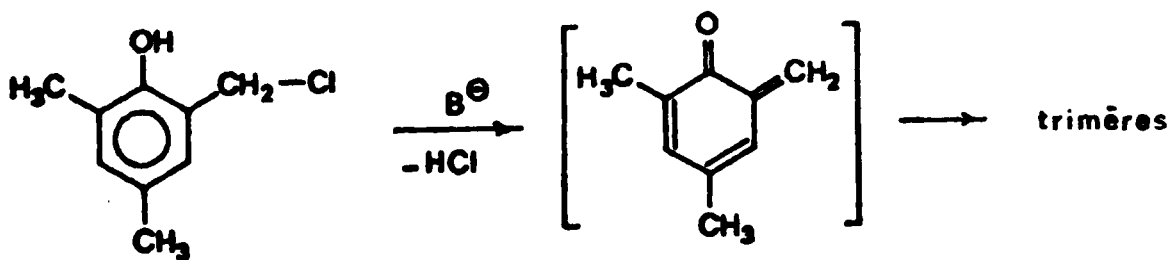
II.2.2. Phénylsulfonylméthyl-phénols :

SOUCEK (82) obtient des para-méthylène-quinones à partir d'hydroxysulfones :



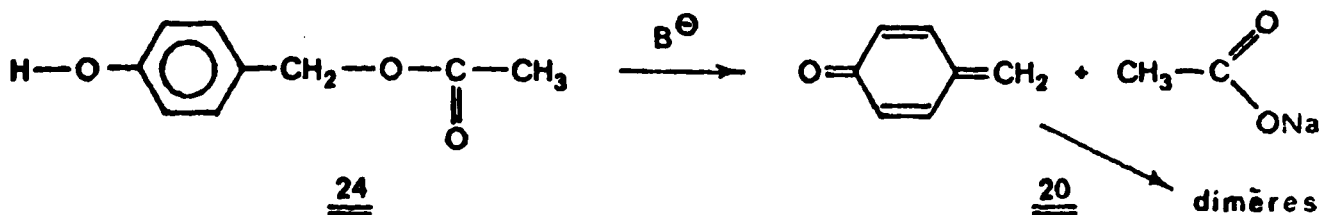
II.2.3. Halométhyl-phénols

C'est une méthode très générale de préparation des ortho- et para-méthylène-quinones (83).



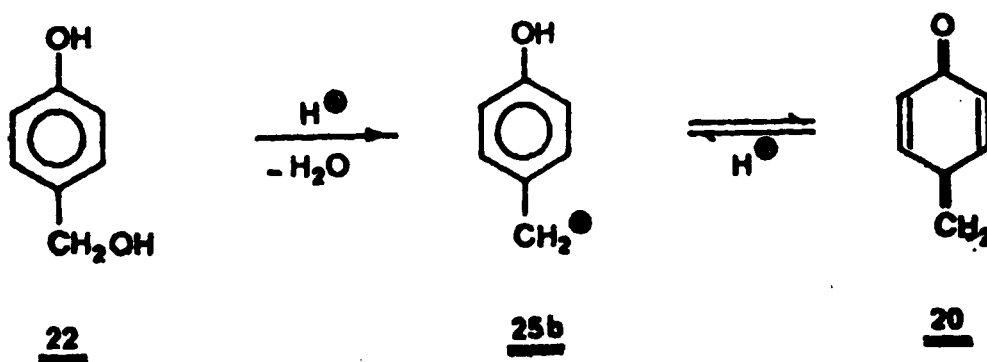
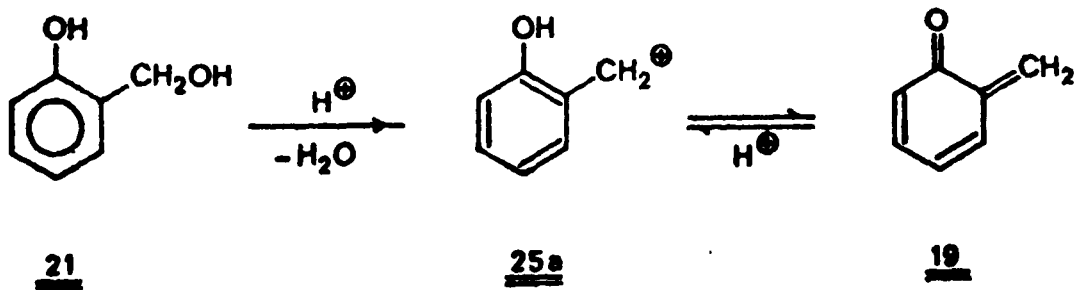
II.2.4. Acétoxyméthyl-phénols

FILAR et WINSTEIN ont également interprété la saponification rapide de l'acétate 24 par une élimination 1-6.



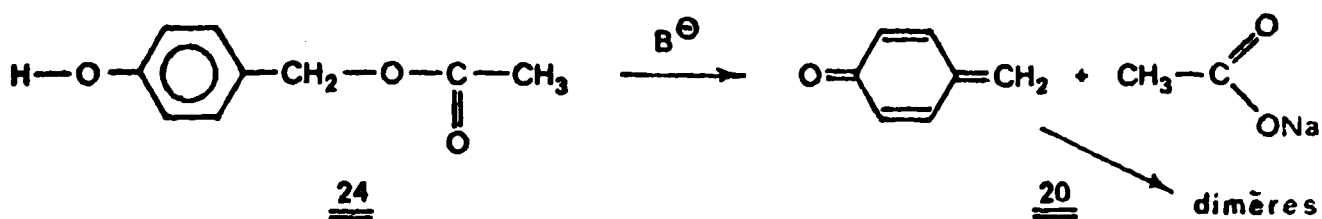
II.3. METHODES ACIDES

En milieu acide, les hydroxyméthyl-phénols se déshydratent avec formation de carbocations hydroxybenzyliques 25a-b qui sont en équilibre avec des méthylène-quinones (84).



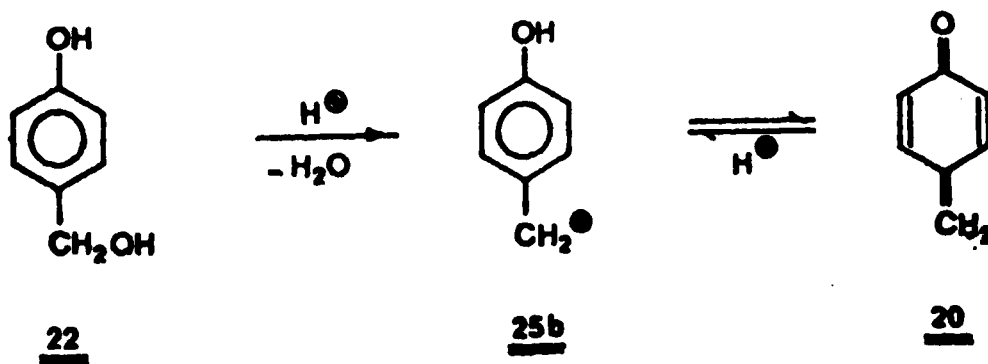
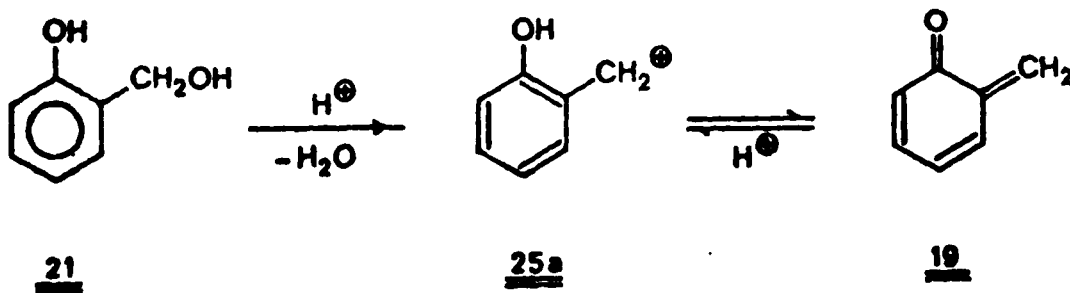
II.2.4. Acétoxyméthyl-phénols

FILAR et WINSTEIN ont également interprété la saponification rapide de l'acétate 24 par une élimination 1-6.



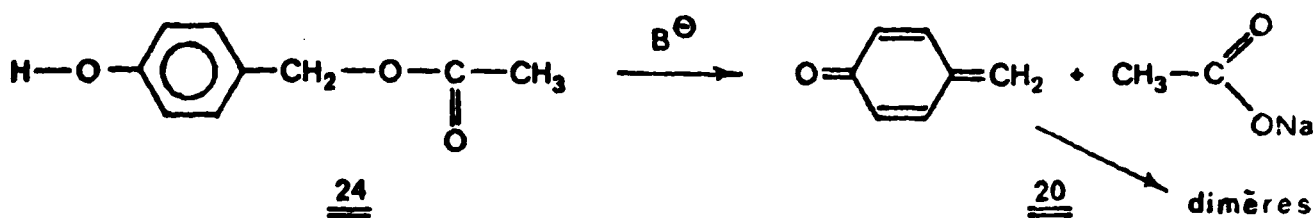
II.3. METHODES ACIDES

En milieu acide, les hydroxyméthyl-phénols se déshydratent avec formation de carbocations hydroxybenzyliques 25a-b qui sont en équilibre avec des méthylène-quinones (84).



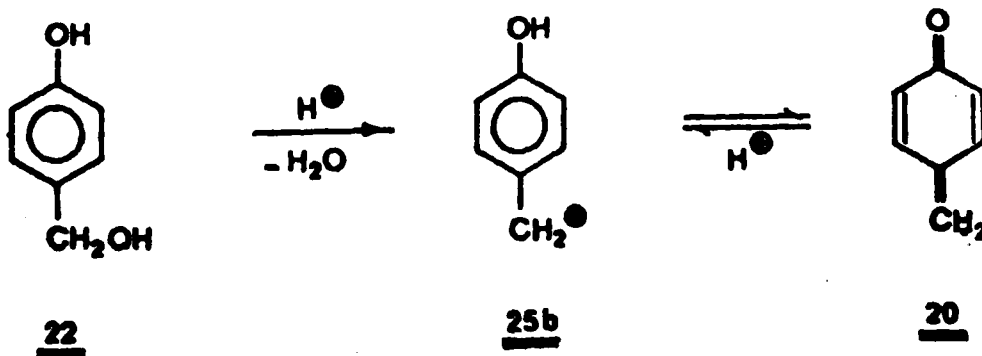
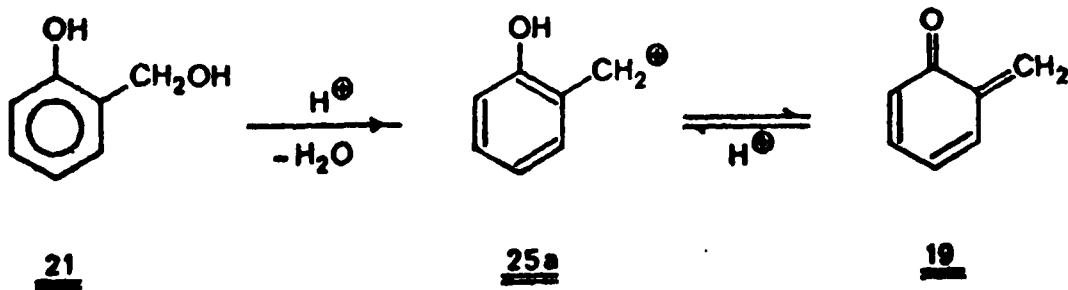
II.2.4. Acétoxyméthyl-phénols

FILAR et WINSTEIN ont également interprété la saponification rapide de l'acétate 24 par une élimination 1-6.



II.3. METHODES ACIDES

En milieu acide, les hydroxyméthyl-phénols se déshydratent avec formation de carbocations hydroxybenzyliques 25a-b qui sont en équilibre avec des méthylène-quinones (84).



III - PROPRIETES CHIMIQUES

Les méthylène-quinones présentent principalement trois types de réaction :

- addition de composés nucléophiles
- condensation avec les hydrocarbures éthyléniques
- polymérisation

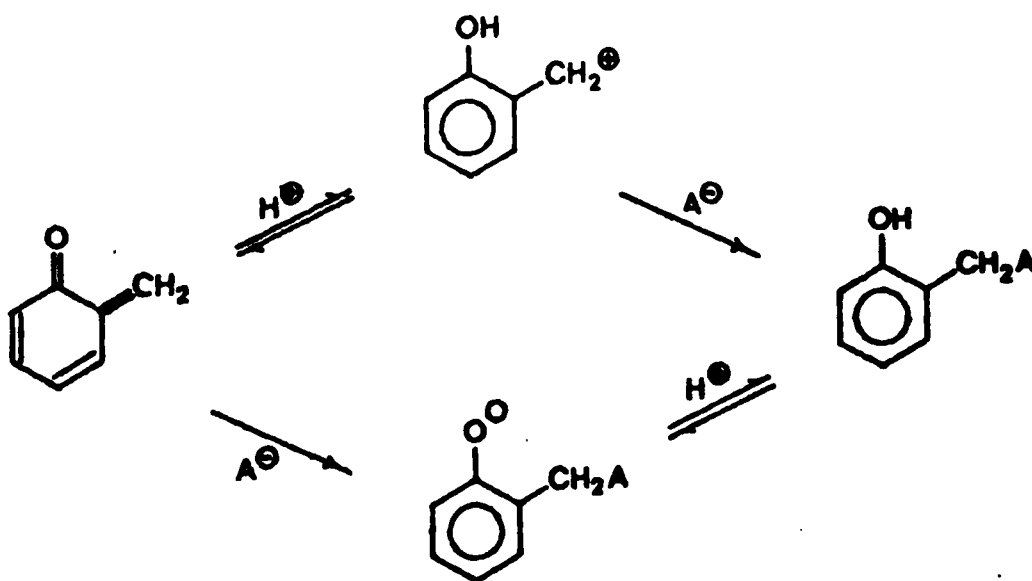
III.1. ADDITION DE COMPOSES NUCLEOPHILES

Les méthylène-quinones ont une structure analogue, ou vinylogue, aux cétones α, β -éthyléniques. Elles donnent facilement lieu à des réactions de type Michaël. Leur grande réactivité peut être attribuée à l'énergie potentielle plus élevée de la forme quinonique par rapport à la forme benzénique du composé d'addition correspondant.

Les réactions d'addition s'effectuent en 1-4 du système conjugué pour les ortho-méthylène-quinones et en 1-6 pour les para-méthylène-quinones.

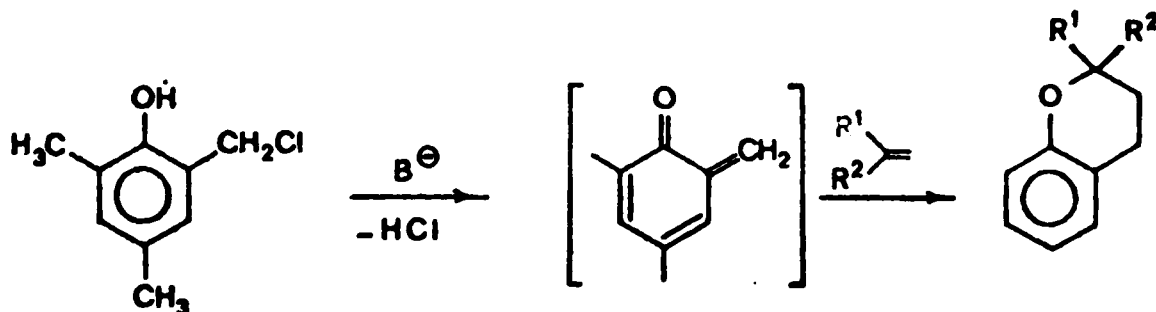
Les alcools, les thiols, les acides organiques, les phénols, les thiophénols, l'eau, les amines, les organomagnésiens et les hydrures métalliques réagissent sur les méthylène-quinones (6).

Ces réactions constituent souvent des réactions inversées de celles de leur préparation.



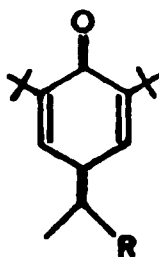
III.2. CONDENSATION AVEC DES OLEFINES

Les ortho-méthylène-quinones donnent des réactions du type Diels Alder (85).



III.3. POLYMERISATION

Il existe très peu de méthylène-quinones monomères cristallisées. L'obtention de ces dernières (26,27) est, dans les cas connus, liée à l'encombrement stérique (79) : substitution en ortho, ortho' du carbonyle et sur le méthylène benzylique.

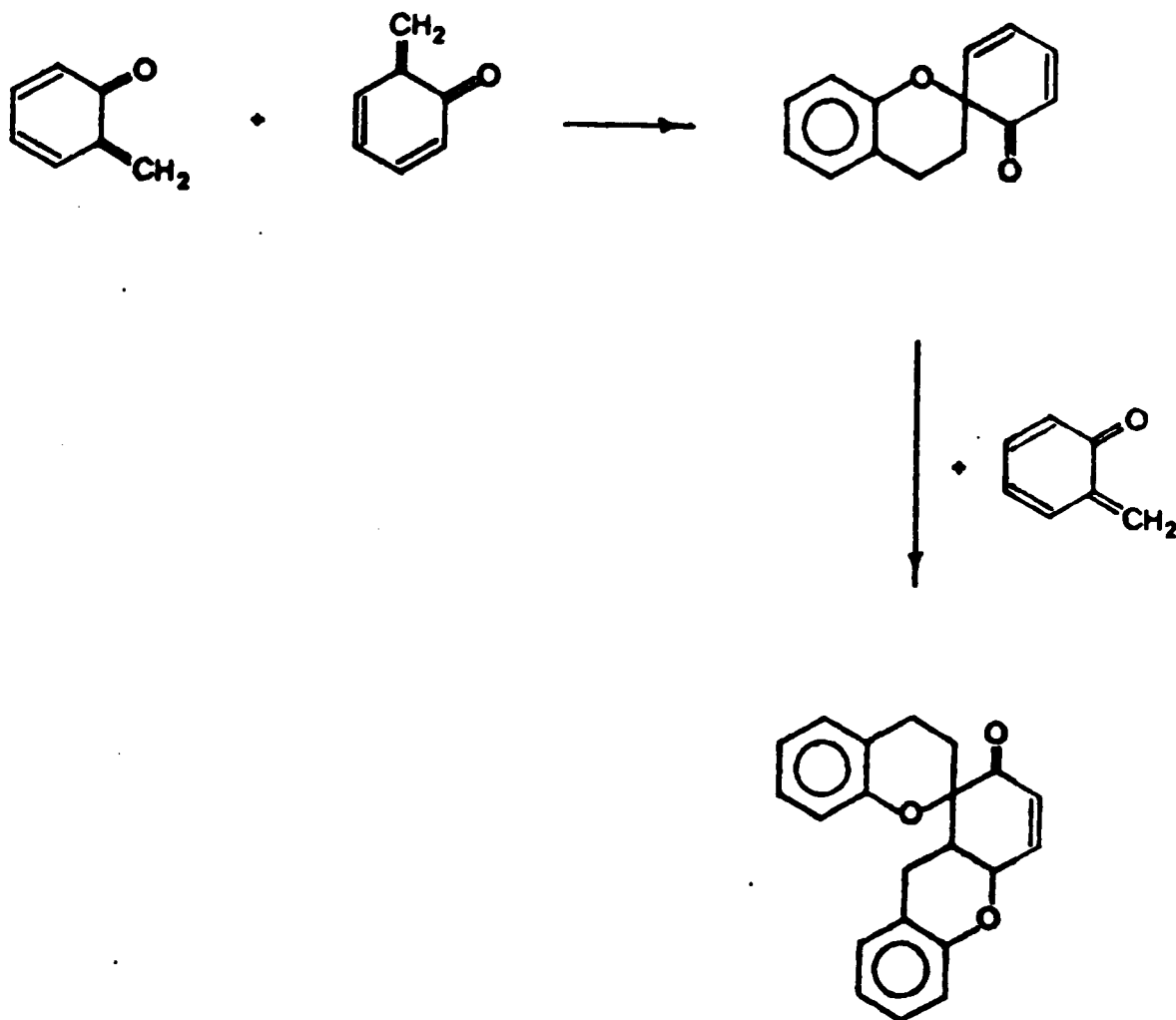


- 26 R = CH₃
27 R = CH₃ CH₂

Lorsque leurs solutions sont concentrées, les méthylène-quinones donnent en général des polymères.

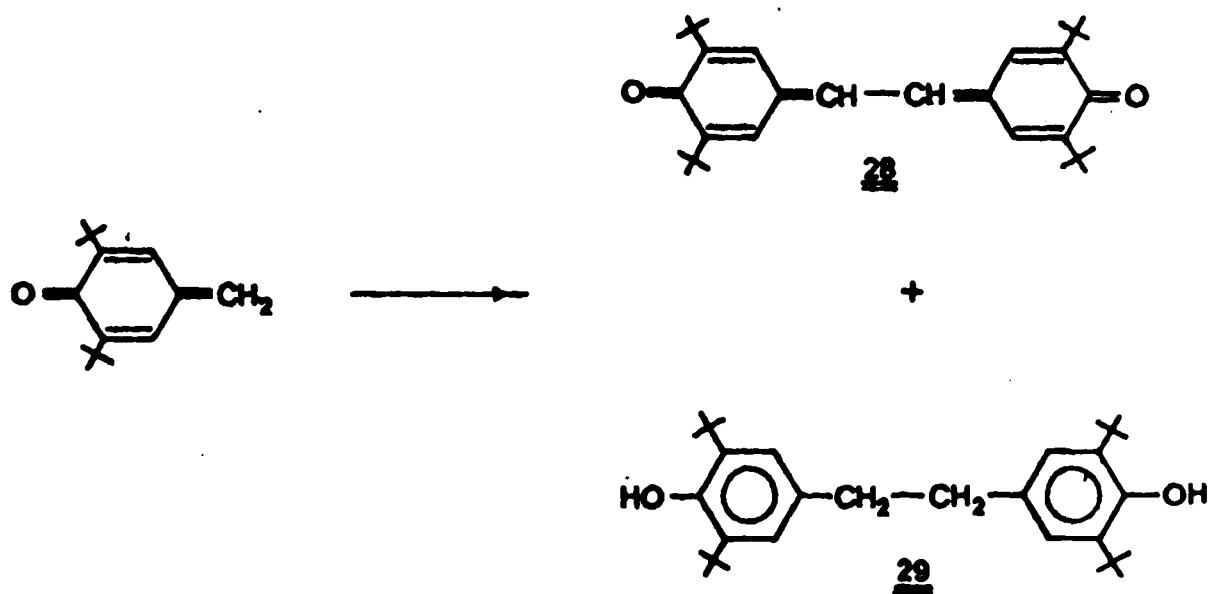
III.3.1. ortho-méthylène-quinones :

Les ortho-méthylène-quinones se dimérisent et se trimérisent (79)



II.3.2. para-méthylène-quinones

Les produits de polymérisation sont des stilbènequinones 28 et des bis (hydroxy-4 phényl) éthane 29 (86).



Le mécanisme de cette dimérisation est radicalaire (86,87,88).

CHAPITRE III

SYNTHESE DES DERIVES DE LA GLYCINE

ETUDE DE LEUR STABILITE EN MILIEUX ACIDE ET BASIQUE

I - PARTIE THEORIQUEA - SYNTHESE DES DERIVES DE LA Z-GLYCINE

Dans ce chapitre sont exposées la synthèse de certains dérivés p-substitués de la Z-glycine et les études de leur hydrolyse alcaline et de leur trifluoroacétolyse.

La préparation des N-benzyloxycarbonyl^{glycines} para-substituées a été effectuée en quatre étapes selon le schéma général suivant :

- a) préparation de l'alcool benzylique para-substitué
- b) préparation des chloroformiates de benzyle para-substitués
- c) préparation des sels de benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium
- d) réaction de ces sels avec la glycine.

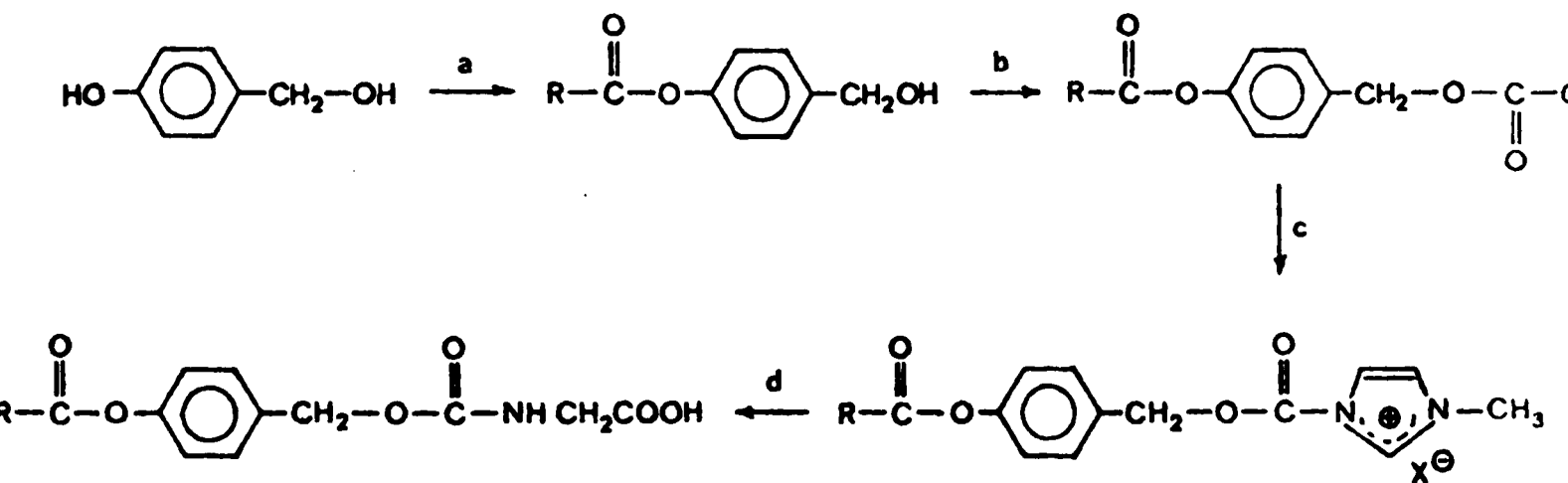


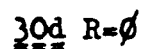
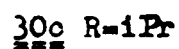
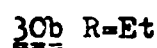
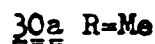
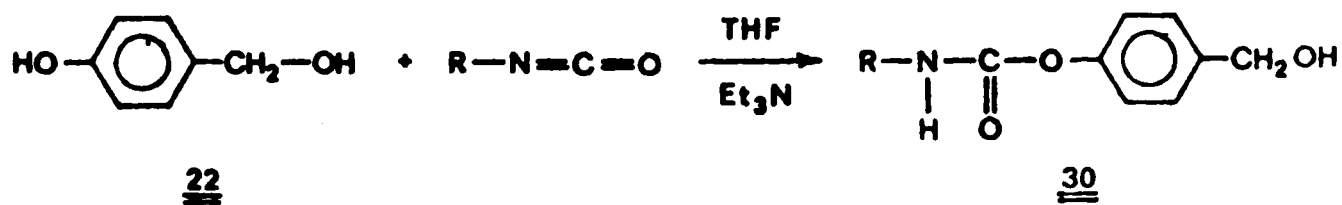
Schéma 2

I. PREPARATIONS DES ALCOOLS BENZYLIQUES para-SUBSTITUES

Ces composés sont en général obtenus par acylation sélective de la fonction hydroxyle phénolique de l'alcool p-hydroxybenzylique.

a) Carbamates

Les mono-alkylcarbamates (30) ont été préparés par la réaction de l'alcool hydroxy-4 benzylique avec des isocyanates en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine (11). Le tableau VI rassemble les rendements obtenus dans cette synthèse.



Dans le cas de diméthylcarbamate, on ne peut évidemment pas utiliser la méthode ci-dessus. L'alcool diméthylaminocarbonyloxy-4 benzylique 30e a été obtenu avec un faible rendement par action du chlorure de diméthylcarbamoyle sur le p-hydroxyméthylphénolate de sodium 31.

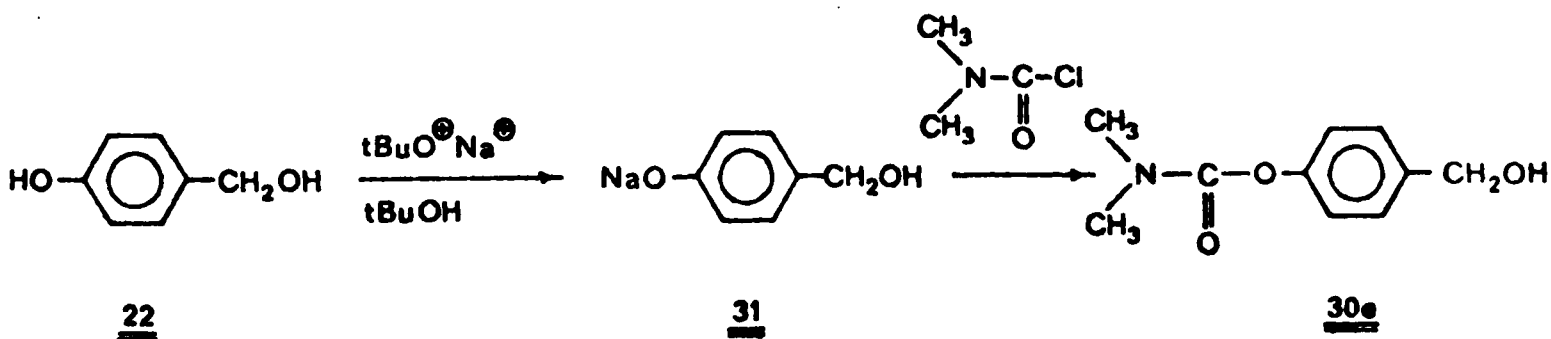
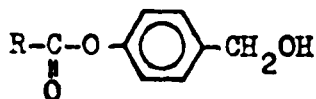


TABLEAU VI



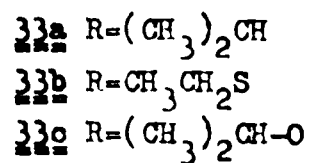
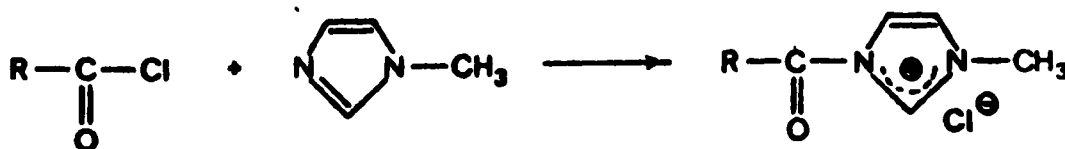
Produits	R	Rdt
<u>30a</u>	CH ₃ NH	70%
<u>30b</u>	CH ₃ CH ₂ NH	96%
<u>30c</u>	(CH ₃) ₂ CHNH	97%
<u>30d</u>	C ₆ H ₅ NH	98%
<u>30e</u>	(CH ₃) ₂ N	20%

b) Carbonates, thiocarbonates et esters

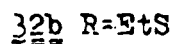
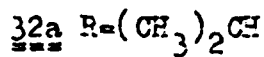
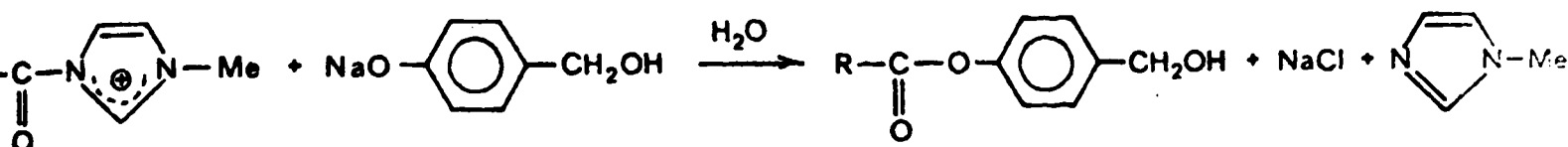
1) Dérivés de l'alcool hydroxy-4 benzylique

Les alcools isopropylcarboxyloxy-4 (32a) et éthylthiocarboxyloxy-4 benzylique (32b) ont été préparés par acylation de l'alcool (22) au moyen de sels d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium (5,27).

Les sels 33 ont été obtenus par réaction des chlorures d'acide avec le N-méthylimidazole dans l'éther à 0°C.

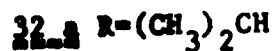
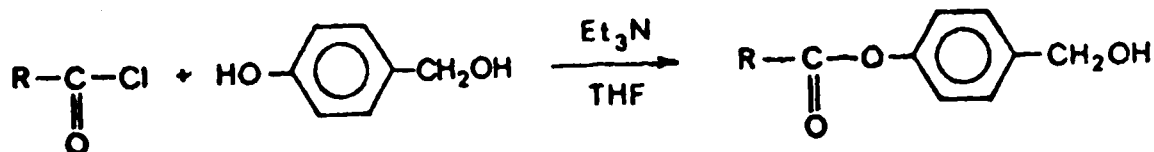


En milieu aqueux alcalin, ces sels réagissent sélectivement avec l'hydroxyle phénolique de l'alcool p-hydroxybenzylique. Cette sélectivité est probablement due à la plus grande nucléophilie du phénolate par rapport à la fonction alcool et également à l'attraction en deux ions de charge opposée (114). Les rendements sont indiqués dans le tableau VII.



Dans le cas particulier du chlorure d'ethylthiocarbonyl-1 methyl-3 imidazolium (33 b) hydroscopique, la solution aqueuse de l'hydroxyméthyl-4 phénolate est ajoutée directement dans une suspension de ce sel dans l'éther.

Les alcools 32 a et 32 b peuvent également être obtenus avec un rendement respectivement de 80% et de 76%, en milieu organique par acylation en présence de triéthylamine.



2) Dérivé de l'alcool hydroxy-4 chloro-3 benzylique

L'alcool hydroxy-4 chloro-3 benzylique est relativement difficile à obtenir, alors que l'acide hydroxy-4 chloro-3 benzoïque 34 est stable et commercial. L'alcool isopropyloxy-carbonyloxy-4 chloro-3 benzylique (32c) a donc été obtenu en deux étapes par acylation de l'acide 34 puis réduction au diborane de 35. En effet, le diborane réduit les acides beaucoup plus rapidement que les esters (89).

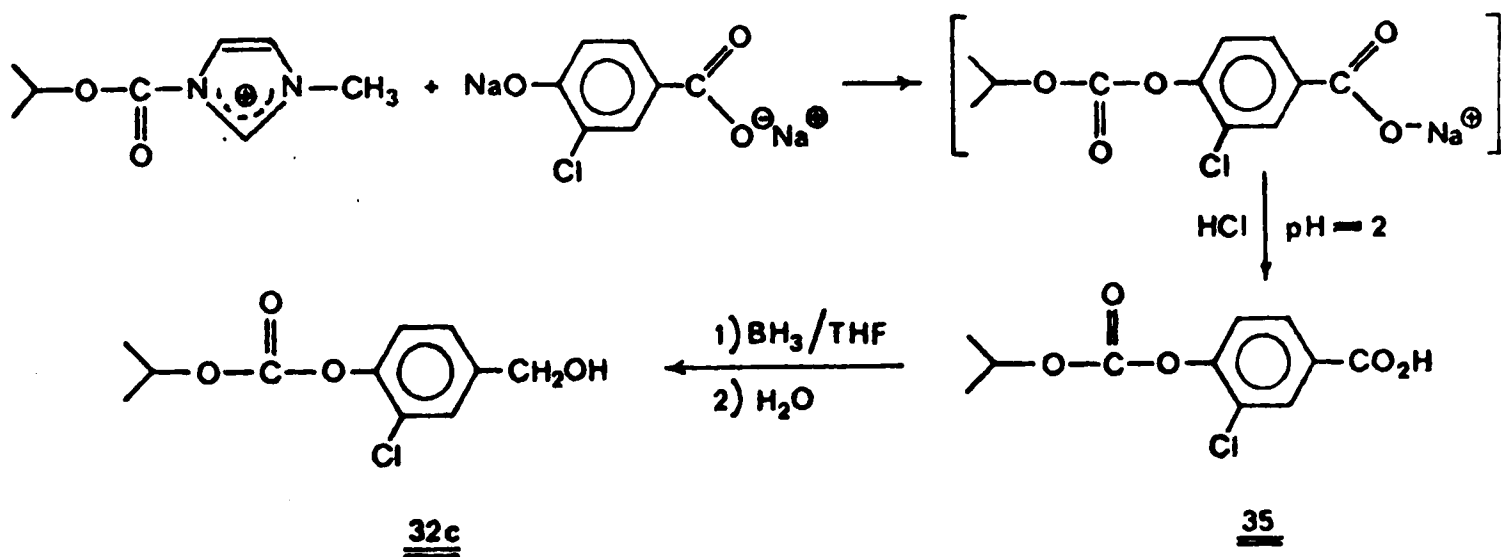
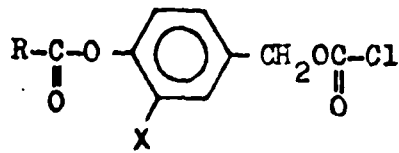


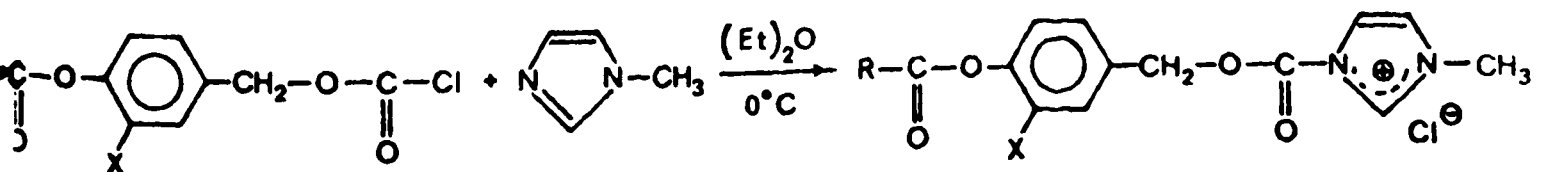
TABLEAU VIII



Produits	R	X	Rdt
<u>36a</u>	CH ₃ -NH		94%
<u>36b</u>	Et-NH		96%
<u>36c</u>	iPr-NH		95%
<u>36d</u>	∅-NH	H	92%
<u>36e</u>	(CH ₃) ₂ N		80%
<u>36f</u>	iPr		93%
<u>36g</u>	EtS		95%
<u>36h</u>	iPr-O	Cl	80%

III. PREPARATIONS DES CHLORURES D'ALCOXYCARBONYL-1 METHYL-3 IMIDAZOLIU

Ces chlorocarbonates 36 réagissent rapidement avec le N-méthyl-imidazole dans l'éther glacé pour donner les sels (37) insolubles.

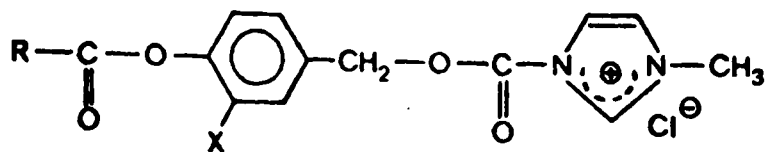


36

37

Ce sont des solides stables à l'abri de l'humidité, sauf 37g (R-CH₃-NH) qui se décompose et 37h (R-Et-NH) qui est très hygroscopique.

TABLEAU IX



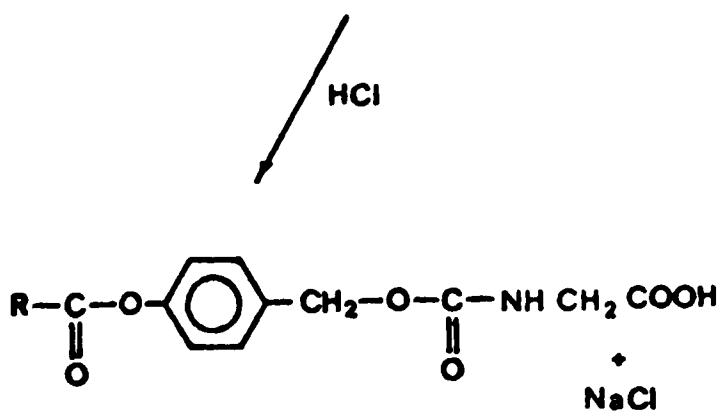
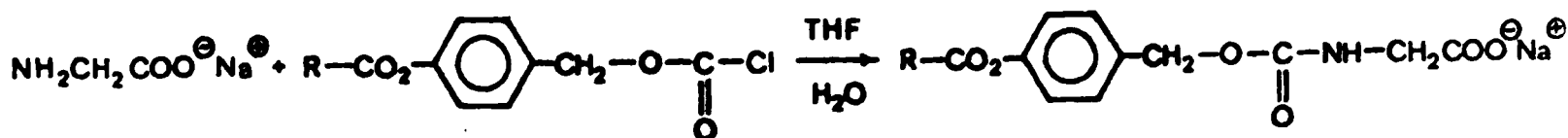
Produits	R	X	Rdt	
<u>37a</u>	iPrNH	}	90%	
<u>37b</u>	ØNH		92%	
<u>37c</u>	(CH ₃) ₂ N		H	90%
<u>37d</u>	iPr		90%	
<u>37e</u>	EtS		94%	
<u>37f</u>	iPr-O	Cl	95%	
<u>37g</u>	CH ₃ NH	}		
<u>37h</u>	EtNH			

IV. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS para-SUBSTITUÉS DE LA Z-GLYCINE

Deux méthodes ont été utilisées pour préparer ces dérivés ; la méthode du type Schotten-Bauman est peu efficace, la méthode aux sels d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium est très appropriée pour l'introduction de groupements alcalinolabiles car elle s'effectue au voisinage de la neutralité.

Méthode A

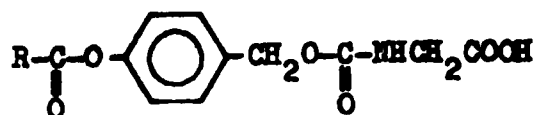
C'est une réaction du type Schotten-Bauman (91). Une solution aqueuse de glycinat de sodium est ajoutée aux chlorocarbonates 36a ou 36b dissous dans le THF sec. Après acidification, les produits 38 ou 39 précipitent. Les rendements sont faibles.



38 R-CH₃NH

39 R-EtNH

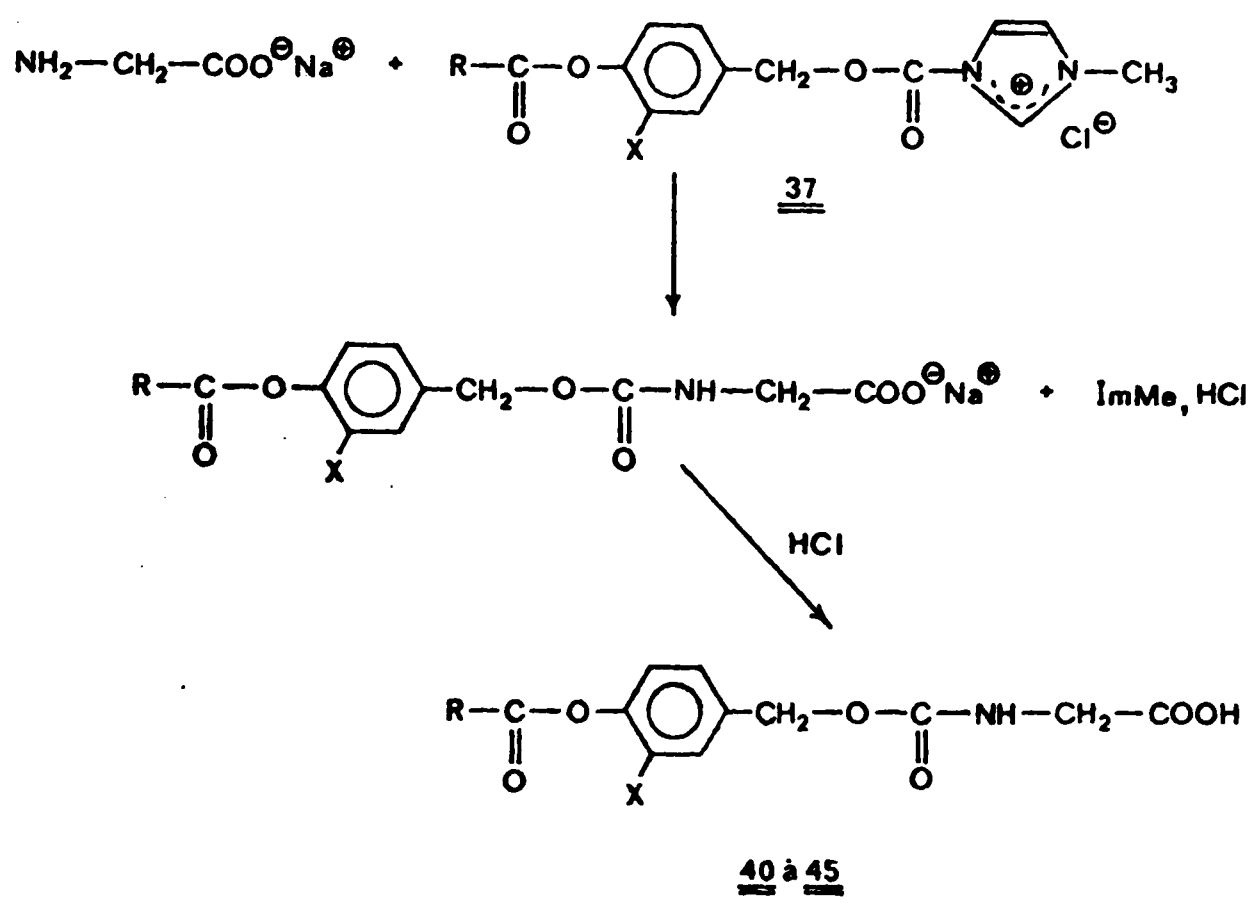
TABLEAU X



Produits	R	Rdt
<u>38</u>	CH ₃ NH	50%
<u>39</u>	EtNH	50%

Méthode B

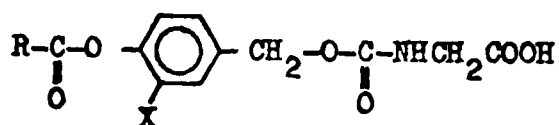
On fait réagir les sels 37 sur le glycinate de sodium en solution aqueuse. Après acidification, les produits 40 à 45 sont obtenus avec de bons rendements




A température ambiante, la réaction de 37 avec un sel de sodium d'acide aminé est terminée en quelques minutes.² Au cours de la réaction, il se forme le chlorhydrate du N-méthylimidazole et le pH de la solution varie peu.

² Le demi-temps de l'hydrolyse de 37 à pH 7 et 25°C est de l'ordre de la demi-heure.

TABLEAU XI



Produits	R	X	Rdt
<u>40</u>	iPrNH	H	95%
<u>41</u>	ØNH	H	94%
<u>42</u>	(CH ₃) ₂ N	H	-
<u>43</u>	iPr	H	95%
<u>44</u>	EtS	H	90%
<u>45</u>	 O	Cl	90%

B - HYDROLYSE ALCALINE DE N-BENZYLOXYCARBONYLE GLYCINES SUBSTITUEES

Nous avons suivi l'hydrolyse alcaline des dérivés para-substitués de la N-benzyloxycarbonyle glycines par spectrophotométrie ultraviolette à 290 nm, longueur d'onde où absorbent les ions phénolates libérés.

En effet, comme l'a confirmé une étude cinétique approfondie de l'hydrolyse alcaline de bromures et d'éthers acétoxybenzyliques (115), le mécanisme de cette réaction est probablement le suivant :

Hydrolyse alcaline de

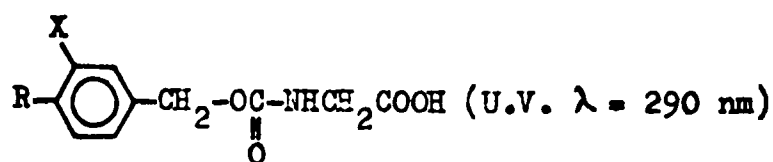


TABLEAU XII

Produit	R	X	$k_{\text{OH}} \ominus \text{ mole}^{-1} \cdot \text{l. mn}^{-1}$
<u>41</u>	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	$1,20 \cdot 10^3$
<u>40</u>	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{NH}-\text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ \parallel O	H	$1,78 \cdot 10^2$
<u>38</u>	$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	$1,61 \cdot 10^2$
<u>39</u>	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	$1,51 \cdot 10^2$
<u>43</u>	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ \parallel O	H	51,20
<u>47</u>	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	44,7
<u>48</u>	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	30,8
<u>45</u>	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ \parallel O	Cl	8,66
<u>49</u>	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ \parallel O	H	6,40
<u>44</u>	$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}-\text{O}-$ \parallel O	H	1,12
<u>42</u>	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ \parallel O	H	$1,84 \cdot 10^{-3}$

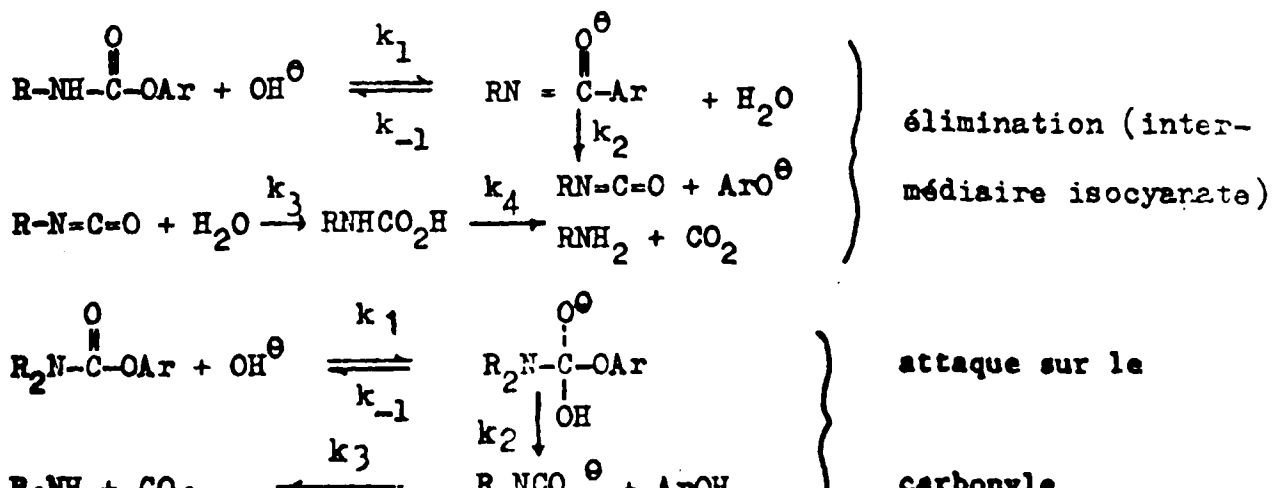
Dans le tableau XIII, nous avons comparé nos résultats avec ceux que DITTELT a obtenu pour certains carbonates et carbamates de phényle simple (11).

TABLEAU XIII

R	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ $k\text{OH}^\ominus (11) \text{ mole}^{-1} \text{ lmn}^{-1}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ $k\text{OH}^\ominus \text{ mole}^{-1} \text{ lmn}^{-1}$	Produit
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,8 10^{-3}	1,8 10^{-3}	<u>42</u>
CH_3NH	1,2 10^2	1,6 10^2	<u>38</u>
EtO	24	30,8	<u>48</u>

Le bon accord observé étaye le mécanisme postulé (a) (attaque primaire sur l'acyle phénolique).

Si l'on compare entre eux les dérivés substitués de la Z-glycine (Tableau XII), on remarque que les monoalkylcarbamates 38 à 41 s'hydrolysent rapidement et le dialkylcarbamate 42 très lentement. Cette grande différence est due à un changement de mécanisme comme l'ont montré DITTELT (11) CHRISTENSON (92), HEGARTY (93) et VONTOR (16) : mécanisme E_{1ob} pour les monoalkylcarbamates et mécanisme B_{ac2} pour les dialkylcarbamates (schéma 3).

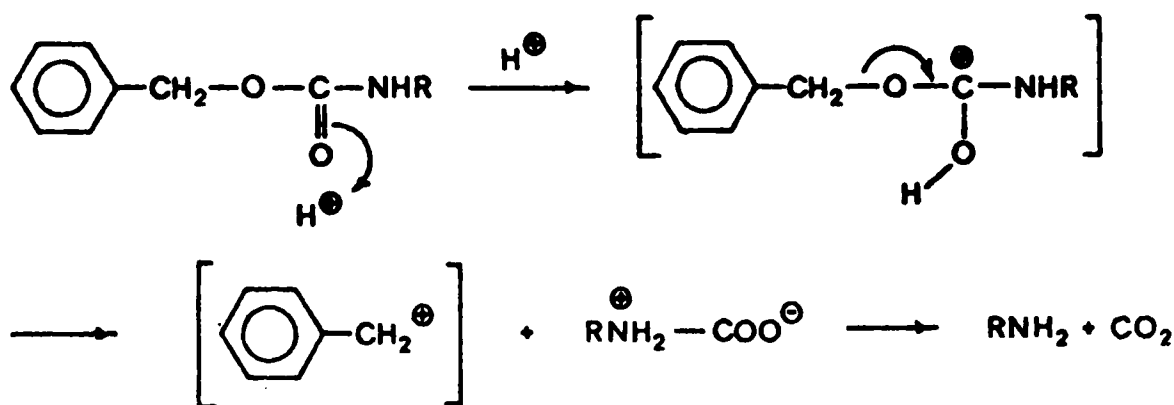


Les vitesses d'hydrolyse alcaline des esters 43 et 47, des carbonates 45, 48 et 49 et du thiocarbonate 44 sont intermédiaires entre celle des monoalkylcarbamates et celle des dialkylcarbamates, et ces groupements semblent convenir pour une application éventuelle en synthèse peptidique. La comparaison de leur vitesse de trifluoroacétolyse permettra de sélectionner parmi eux les composés les plus stables dans l'acide trifluoroacétique, et donc les plus intéressants en synthèse peptidique.

C - TRIFLUOROACETOLYSE DE DERIVES p-SUBSTITUES DE LA Z-GLYCINE

De nombreux auteurs ont étudié la coupure du groupement Z dans divers milieux acides (HBr/AcOH ; TFA/CH₂Cl₂ 50/50 ; TFA pur) et par de nombreuses méthodes (colorimétrique, volumétrique, spectrophotométrique...). (17,35,74)

La méthode la plus employée est le dosage colorimétrique de l'amine formée (94).



Par action d'une solution de ninhydrine (95) ou de fluorure de dinitrobenzyle (FDNB) (96) sur l'amine, on obtient des composés colorés ; respectivement, le pourpre de Ruheman et les dérivés dinitro-2-4 phényliques des acides aminés.

Une autre méthode colorimétrique est décrite par BARTOS (97) : une solution diméthylformamidique d'acide ascorbique est ajoutée à l'acide aminé et après chauffage au bain-marie bouillant on obtient une coloration rouge de la solution, due à l'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique. C'est par cette méthode déjà utilisée au laboratoire

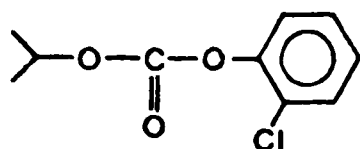
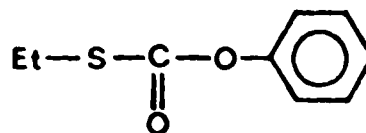
que nous avons étudié, dans un premier temps, la stabilité en milieu acide de nos dérivés. Néanmoins, nous avons obtenu des résultats non reproductibles. Nous avons alors utilisé d'autres méthodes de dosages (ninhydrine et FDNB). Le principe était le même que précédemment :

- prélèvement d'aliquotes à différents temps
- évaporation de l'acide trifluoroacétique
- dosage colorimétrique.

Les résultats de ces dosages montraient des écarts importants avec ceux de la méthode de BARTOS. Il nous est même arrivé d'obtenir des absorptions correspondant à plus de 100% de réaction. Des analyses effectuées à l'auto-analyseur d'acides aminés^{xx} ont révélé la présence d'ammoniac contaminant nos échantillons et provoquant ces erreurs dans les dosages colorimétriques.

Nous avons alors utilisé une méthode de dosage simple et sûre. Nous avons suivi la trifluoroacétolyse par R.M.N. du proton. Les signaux de résonance des méthylènes benzyliques des composés 1, 38 à 41 et 43 à 49 et des méthylènes benzyliques des trifluoroacétates obtenus^{xx} apparaissent à des champs suffisamment différents pour permettre d'effectuer des études cinétiques (On suit la diminution d'un pic. L'augmentation de l'autre donne le même résultat). De plus, on observe la transformation parallèle du singulet du méthylène de la glycine bloqué en un quadruplet de la glycine libre (voir spectre p. 55). Nous avons ainsi déterminé les constantes de pseudo-premier ordre de solvolysse : $k_{obs}(R)$ (Tableau XIV).

Pour les glycines substitués, deux mécanismes de coupure (a) et (b) peuvent être envisagés à priori (voir schéma 4). La coupure (a) n'a probablement pas lieu : nous avons préparé deux modèles simplifiés, le carbonate d'isopropyle et de chloro-2 phényle (50) et le thiocarbonate d'éthyle et de phényle (51) et nous avons observé par R.M.N. que ces composés ne sont pas solvolysés au bout de deux mois dans l'acide trifluoroacétique.

5051

^{xx} Nous remercions vivement le laboratoire de Biochimie des Peptides d'Orsay qui a effectué ces analyses.

^{xx} Les produits de solvolysse sont probablement des trifluoroacétates de ben-

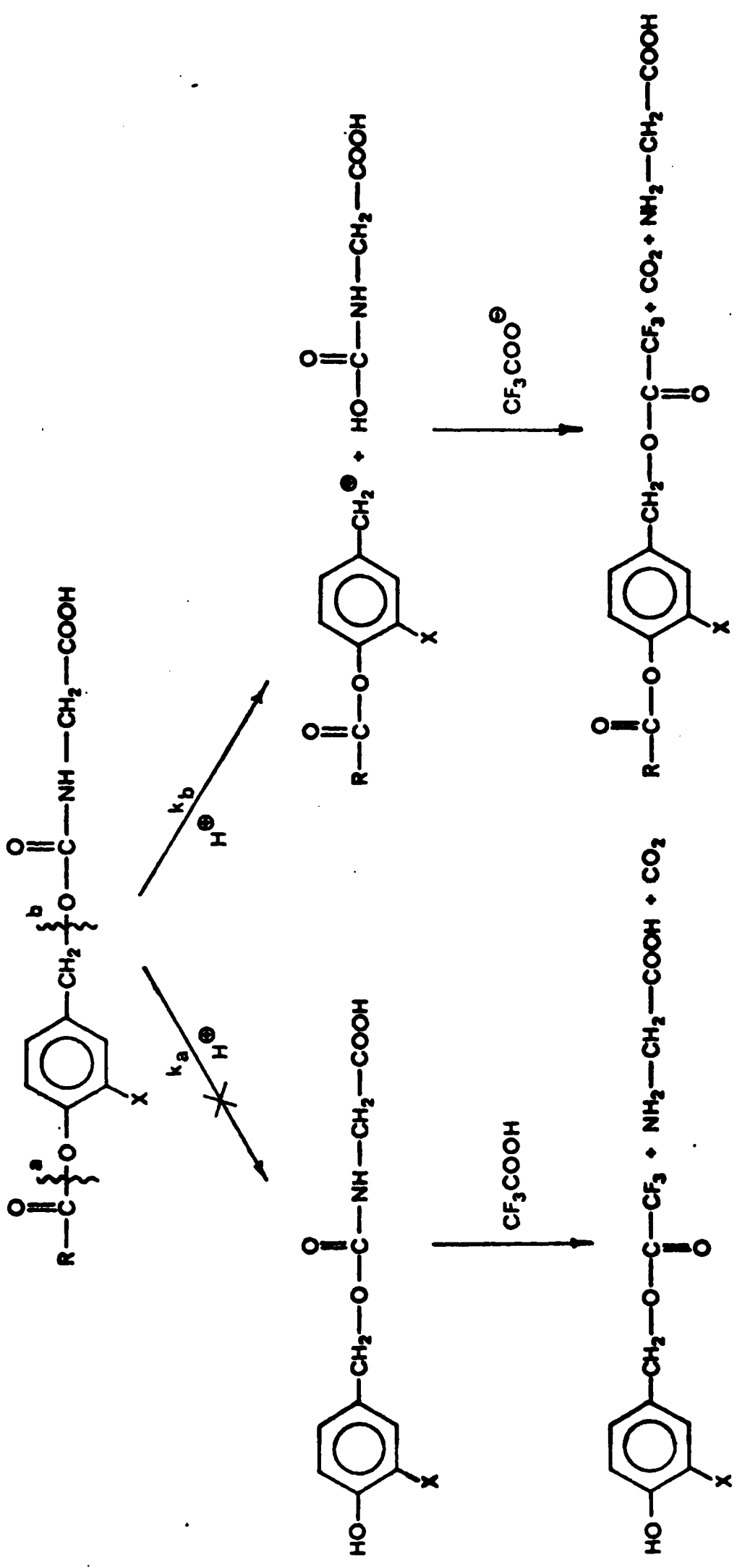
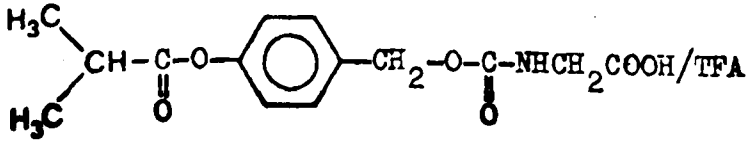
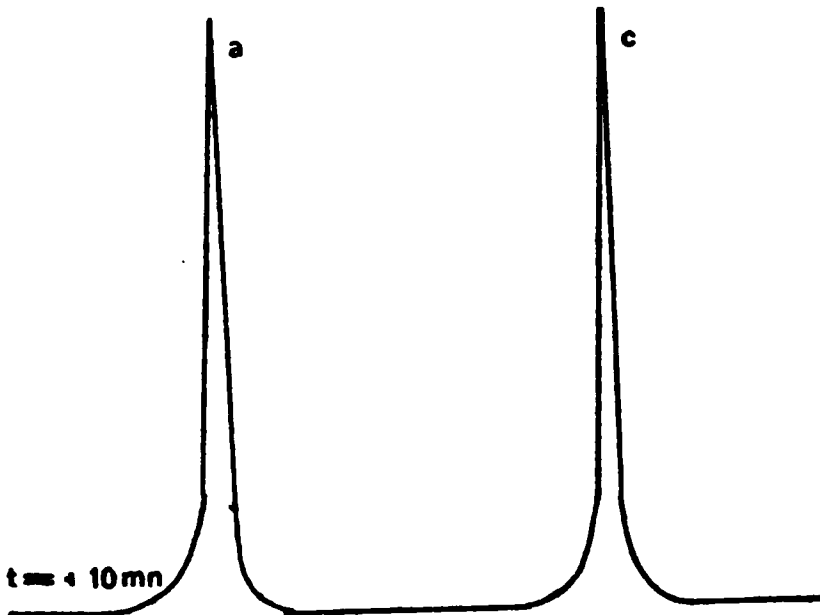
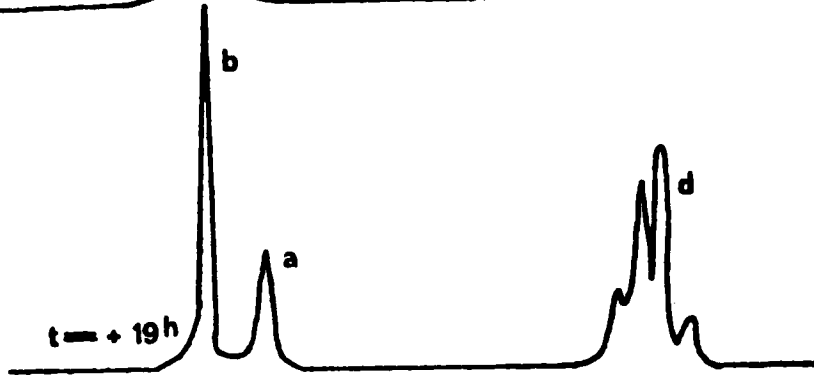
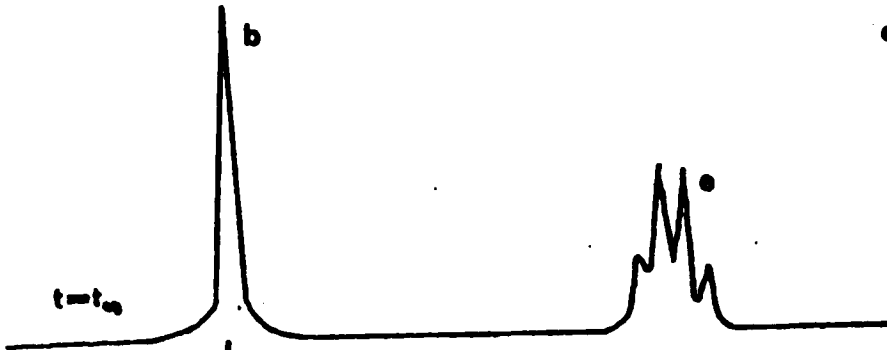


Schéma 4

Exemple de cinétique suivie par RMN



- a : $\underline{\text{CH}_2}$ benzylique de 43
- b : CH_2 benzylique du trifluoroacétate obtenu
- c : singulet dû au CH_2 de la glycine bloquée
- d : signal du CH_2 de la glycine libre + glycine bloquée
- e : quadruplet du CH_2 de la glycine libre.



Stabilité en milieu acide

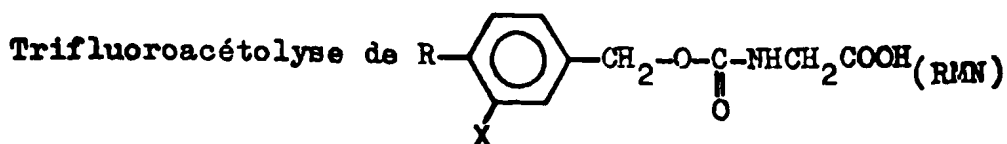
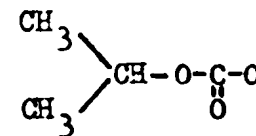
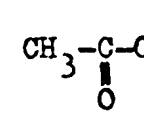
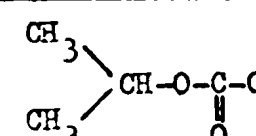
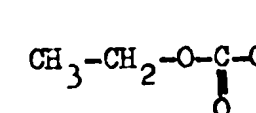
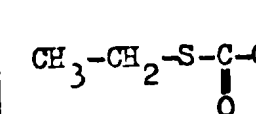
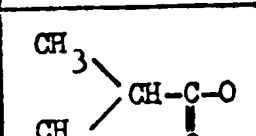
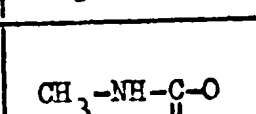
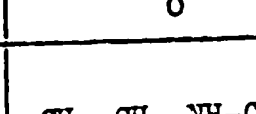
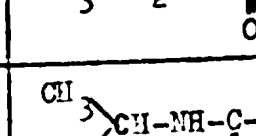


TABLEAU XIV

Produit	R	X	$10^4 k_{\text{obs}} \text{ min}^{-1}$	$-\frac{k_{\text{obs}}}{k_{\text{obs}}(1)}$
<u>1</u>	H	H	12,00	1
<u>42</u>		Cl	0,75	0,06
<u>47</u>		H	5,70	0,47
<u>49</u>		H	5,90	0,49
<u>48</u>		H	6,87	0,57
<u>44</u>		H	8,25	0,69
<u>43</u>		H	8,62	0,72
<u>38</u>		H	13,70	1,14
<u>39</u>		H	13,70	1,14
<u>40</u>		H	15,00	1,25

moins réactifs que Z

plus réactifs que Z

Nous avons aussi étudié la trifluoroacétolyse de la Z-glycine elle-même et déterminé sa constante apparente de pseudo-premier ordre $k_{obs}(1)$. Nous avons ensuite calculé le rapport des constantes $\frac{k_{obs}}{k_{obs}(1)}$. Les valeurs obtenues sont portées dans le tableau XIV.

Les Z-glycines substituées en para par une fonction carbanate 38, 39 et 40 sont moins stables que la Z-glycine, dans l'acide trifluoroacétique ($\alpha > 1$). Les substituants isopropylcarbonyloxy-4, thiocarbonate-4 et carbonate-4 (43, 44, 48 et 49) ont un effet stabilisant ($\alpha < 1$). Cette résistance à la trifluoroacétolyse est considérablement accrue par la présence d'un deuxième substituant chlore en 3 (45) (voir chapitre I).

Les produits 41 et 42 n'ont pas été étudiés car leurs vitesses d'hydrolyse en milieu alcalin étaient respectivement trop rapide et trop lente pour une application ultérieure.

De la confrontation des résultats obtenus ci-dessus avec ceux de l'hydrolyse alcaline des mêmes composés, il résulte que les deux groupements les plus intéressants sont le groupement isopropoxyloxy-4 chloro-3 benzyloxy-carbonyloxy et le groupement isopropoxyloxy-4 benzyloxy-carbonyloxy.

II - PARTIE EXPERIMENTALE

Produits de départ

L'alcool hydroxy-4 benzylique (Aldrich) est débarrassé d'impuretés résineuses par extraction en continue au chloroforme dans un Soxhlet.

L'acide hydroxy-4 chloro-3 benzoïque anhydre est obtenu à partir de l'hémihydrate (Aldrich) par séchage de sa solution étherée sur sulfate de magnésium.

Instrumentation

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257 (ν en cm^{-1}).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol G 60 H (60 MHz) ou sur un appareil Perkin-Elmer R 32 (90 MHz) (δ en 10^{-6} , s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet).

Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Cary 15 ou un Unicam SP 1800 (λ en nm.).

Les composés pour lesquels le mot Analyse est indiqué suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0,2\%$ au plus.

I - ALCOOLS BENZYLIQUES para-SUBSTITUES

I.1. ALCOOLS MONOALKYLAMINOCARBOXYLOXY-4 BENZYLIQUES 30a, 30b, 30c et 30d

0,012 mole d'isocyanate d'alkyle est ajouté à 0,01 mole (1,24 g) d'alcool p-hydroxybenzylique en solution dans 15 cm³ de THF sec. On ajoute 0,001 mole (0,15 cm³) de triéthylamine comme catalyseur et la solution est agitée une nuit à température ambiante. Le produit qui précipite est essoré et lavé avec un peu de THF glacé. Par concentration du filtrat, on recueille une seconde fraction.

Les caractéristiques des alcools monoalkylaminocarbonyloxy-4 benzyliques analytiquement purs ainsi obtenus sont résumés dans le tableau XI

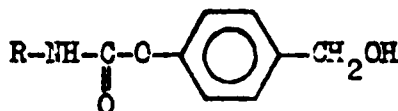


TABLEAU XV

Produit	R	I.R. nujol		PMN $\delta_{\phi-CH_2}$ 10 ⁻⁶	F °C	Analyse	
		$\nu_{OH/NH}$	$\nu_{C=O}$			cal	Tr
<u>36a</u>	CH ₃ NH	3320	1700	4,625 CDCl ₃ + DMSO	121-122	C 59,66 H 6,13	59,93 6,04
<u>30b</u>	EtNH	3320	1700	4,550 CDCl ₃	103	C 61,53 H 6,72	61,16 6,62
<u>30c</u>	iPrNH	3340 3270	1710	4,525 DMSO	158	C 63,14 H 7,22	62,98 7,20
<u>30d</u>	C ₂ H ₅ NH	3300	1700	4,680 CDCl ₃	142	C 69,12 H 5,39	69,38 5,35

I.2. ALCOOL DIALKYLAMINOCARBONYLOXY-4 BENZYLIQUE 30e

A 0,01 mole (0,96 g) de tertiobutylate de sodium dans 15 cm³ d'alcool tertiobutylique, on ajoute sous azote 0,01 mole (1,24 g) d'alcool phydroxybenzylique. A la solution obtenue, on ajoute goutte à goutte une quantité équimoléculaire de chlorure de N-diméthylcarbamoyle (0,92 cm³) et on laisse agiter 12 h. La suspension blanche obtenue est alors évaporée à sec et le résidu est repris à l'éther. La phase étherée est lavée au bicarbonate de sodium, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée.

IR nujol $\nu_{OH} = 3290 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} 1690 \text{ cm}^{-1}$

L'huile obtenue a été utilisée directement pour la préparation du chloroformiate 36e.

I.3. ALCOOL ETHYLTHIOCARBONYLOXY-4 BENZYLIQUE 32b

0,011 mole (1,36 g) d'alcool p-hydroxybenzylique dissous dans 15 cm³ de THF est refroidie dans la glace. A cette solution, on ajoute 0,01 mole (1,5 cm³) de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,01 mole (1,04 cm³) de chlorocarbonate de thioéthyle dissous dans 10 cm³ de THF glacé et le mélange réactionnel est agité pendant 12 h. Après évaporation du THF, le résidu est redissous dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, séché sur carbonate de potassium et chromatographié sur colonne de Florisil (éluant : éther-hexane : 20-80 v.v.). Le produit est recristallisé dans un mélange éther-pentane. F = 54°C.

Analyse : C₁₀H₁₂O₃S (C,H)

I.R. (nujol) : $\nu_{OH} 3210 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{C=O} 1710 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO) δ : 1,50 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 3,10 (q, 2H, CH₃-CH₂-S) ;
4,45 (d, 2H, ArCH₂-O) ; 5,31^{*} (t, 1H, O-H) ;
7,32 (q, 4H, Ar-H)

I.4. ALCOOL ISOPROPYLCARBONYLOXY-4 BENZYLIQUE 32a

Une solution de 0,011 mole (1,36 g) d'alcool p-hydroxybenzylique dans 15 cm³ de THF est refroidie à 0°C. On y ajoute 0,01 mole (1,5 cm³

* disparaît avec D₂O

de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,01 mole (1,04 cm³) de chlorure d'isobutyryle dissous dans 10 cm³ de THF glacé. Après 12 h. d'agitation, le THF est évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'éther sec et le chlorure de triéthylammium insoluble est filtré : le filtrat est concentré sous vide puis purifié par distillation moléculaire sous 20 mm de mercure.

Analyse : C₁₁ H₁₄ O₃ (C,H)

I.R. (nujol) : ν OH 3330 cm⁻¹ ν C=O 1755 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) δ : 1,31 (d, 6H, (CH₃)₂CH-) ; 2,80 (m, 2H, (CH₃)₂CH + CH)^{*} ; 4,52 (s, 2H, ArCH₂O) ; 7,07 (q, 4H, ArH)

I.5. ALCOOL ISOPROPYLOXYCARBONYLOXY-4, CHLORO-3 BENZOÏQUE 32c

I.5.1. Acide isopropyloxy-carbonyloxy-4, chloro-3 benzoïque 35

A une solution étherée de 0,01 mole (1,16 cm³) de chloro-carbonate d'isopropyle refroidie dans la glace, on ajoute goutte à goutte 0,01 mole (0,71 cm³) de N-méthylimidazole dissous dans 50 cm³ d'éther. Le précipité de chlorure d'isopropyloxy-carbonyl-1 méthyl-3 imidazolium obtenu est rapidement essoré sur buchner et lavé à l'éther sec.

0,01 mole (1,81 g) d'acide hydroxy-4 chloro-3 benzoïque est dissous dans une solution aqueuse contenant 0,01 M (0,84 g) d'hydrogénocarbonate de sodium. On y ajoute alors 0,04 mole (8,18 g) du sel préparé ci-dessus. Au bout de dix minutes, le milieu réactionnel est acidifié jusqu'à pH=2 avec HCl à 20%. L'acide 35 précipite. Il est essoré puis dissous dans l'éther et séché sur sulfate de magnésium. Il est recristallisé dans un mélange chloroforme-cyclohexane. F = 151°C ; Rdt 88%.

	C	H	O
Analyse : C ₁₁ H ₁₁ O ₅ Cl	Cal 51,08	4,29	30,93
	Tr 51,14	4,39	30,40

I.R. (nujol) : ν O=C=O $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 1760 cm⁻¹ ν COOH 1690 cm⁻¹ ν Ar 1600 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO) δ : 1,40 (d, 6H, (CH₃)₂CH) ; 5,02 (m, 1H, (CH₃)₂CH-O) ; 7,80 et 8,15 (m, 3H, ArH) ; 9,07 (s, 1H, COOH)

* Après addition de D₂O le multiplet à 2,80 ppm se simplifie et ne représente plus qu'un proton.

I.5.2. Réduction par le diborane

A une solution refroidie à -15°C de 0,01 mole (2,58 g) d'acide isopropyloxy-carbonyloxy-4 chloro-3 benzoïque dans 5 cm^3 de THF sec et sans peroxyde[§] sous azote sec, on ajoute goutte à goutte 10 cm^3 d'une solution molaire de BH_3/THF Aldrich introduite dans l'ampoule à brome au travers un septum au moyen d'une seringue (voir dessin). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, on agite 8 h. à température ambiante. Après refroidissement à 0°C , 6 cm^3 d'eau sont ajoutés. Le mélange réactionnel est évaporé et le résidu repris par de l'éther sec. La partie insoluble (acide borique) est filtrée et la solution étherée évaporée. Le produit visqueux obtenu cristallise à moins 20°C . Il est recristallisé dans un mélange éther-pentane. F = $95-96^{\circ}\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}$ (C,H)

I.R. (nujol) : $\nu_{\text{OH}}\ 3210\text{ cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO}}\ 1750\text{ cm}^{-1}$

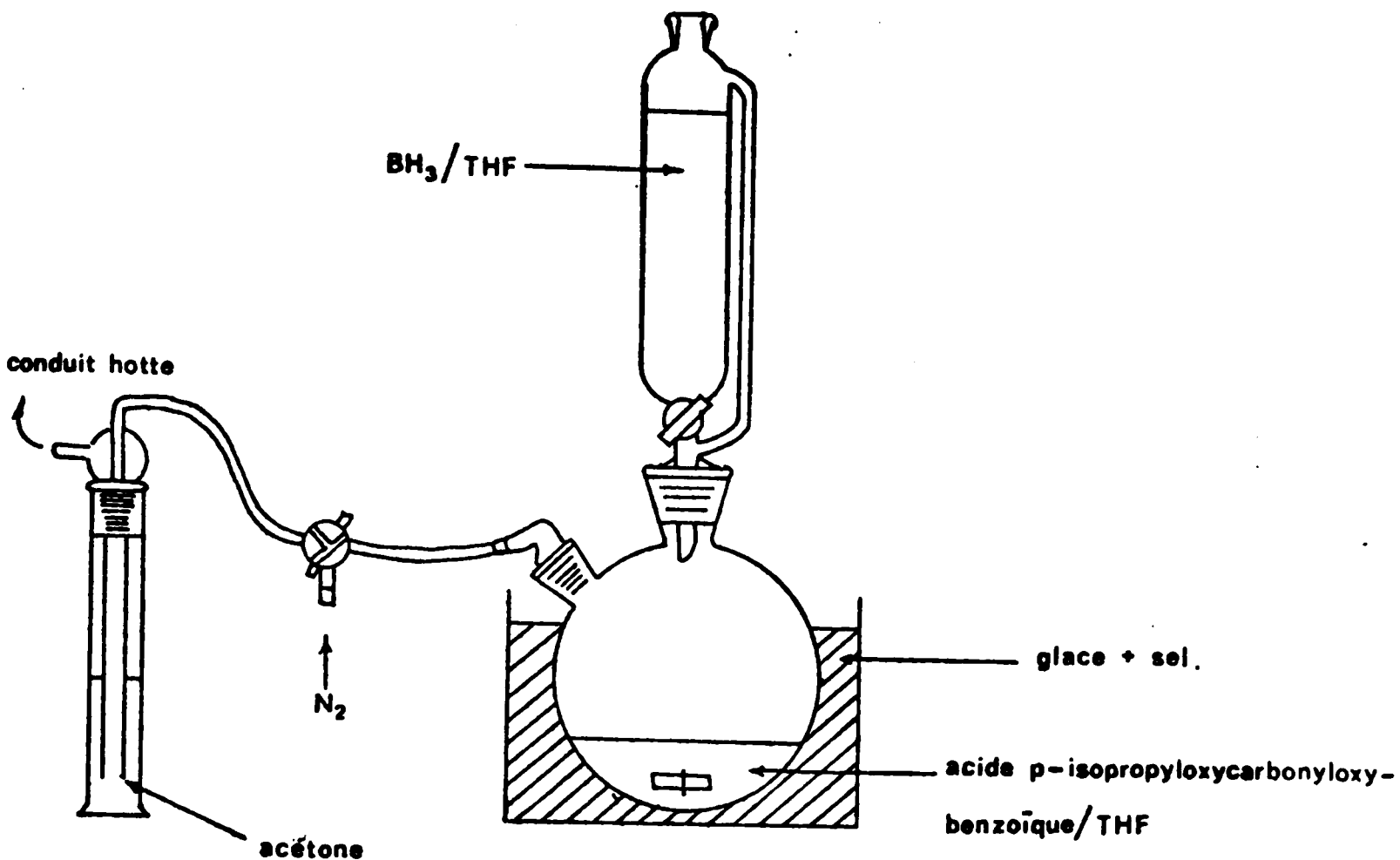
R.M.N. (CCl_4) δ : 1,40 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) ; 3,32 (m, 1H, OH)^{§§} ;
4,33 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4,82 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}$)
7,00 et 7,21 (m, 3H, ArH)

II - CHLOROCARBONATES DE BENZYLE para-SUBSTITUES

A 0,01 mole (1,24 g) d'alcool benzylique para-substitué, dissous dans 5 cm^3 de chlorure de méthylène sec, on ajoute 0,02 mole de phosgène (10 cm^3 d'une solution à 20% dans le toluène - Fluka). On laisse agiter quatre heures puis on évapore sous vide à sec. Les caractéristiques des chlorocarbonates bruts ainsi obtenus sont rapportées dans le tableau XVI.

[§] Traitement du THF : 48 h. sur KOH, 12 h. à reflux, distillation, puis 3 h. à reflux sur LiAlH_4 et distillation.

^{§§} disparaît avec D_2O



**Appareillage utilisé pour la réduction
au diborane.**

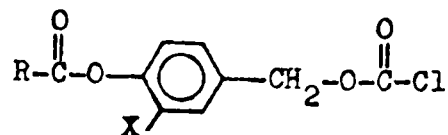


TABLEAU XVI

Produit	R	X	IR nujol		$\delta_{Ar\text{CH}_2}$	RMN 10^6	F $^{\circ}\text{C}$	
			ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$				
<u>36a</u>	CH ₃ NH		3320	1780 1705	CDCl ₃	5,300	78-79	
<u>36b</u>	EtNH		3305	1770 1700	CDCl ₃	5,225	94	
<u>36c</u>	iPrNH		3320	1765 1700	CDCl ₃	5,275	140	
<u>36d</u>	ØNH		H	3310	1770 1715	CDCl ₃	5,250	98
<u>36e</u>	(CH ₃) ₂ N		-	-	1770 1700	-	-	-
<u>36f</u>	iPr		-	-	1765 1690	CDCl ₃	5,300	liquide
<u>36g</u>	EtS		-	-	1770 1720	CDCl ₃	5,225	liquide
<u>36h</u>	iPrO	Cl	-	1780 1760	CDCl ₃	5,150	52 $^{\circ}\text{C}$	

III - CHLORURES DE BENZYLOXYCARBONYL-1 METHYL-3 IMIDAZOLIUM 37

A 0,01 mole de chlorocarbonate 36 dissous dans 50 cm³ d'éther sec refroidi dans la glace, on ajoute 0,01 mole (0,7 cm³) de N-méthyl-imidazole dans 50 cc d'éther. Les sels 37a à 37e précipitent. Ils sont essorés et lavés à l'éther. Le sel 37f, trop fin pour être essoré, est centrifugé.

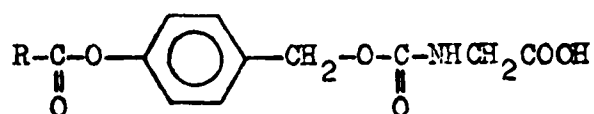


TABLEAU XVIII

Produit	R	δ_{ArCH_2}	RMN	IR nujol		Analyse		F °C
			10^{-5}	ν_{CO}	cal	t		
<u>38</u>	CH ₃ NH	DMSO	5,040	1710	1695	C 51,06	51,06	177
						H 5,00	5,05	
<u>39</u>	EtNH	CDCl ₃	5,125	1705	1695	C 52,70	52,37	141-143
						H 5,45	5,39	

IV.2. SYNTHESE A PARTIR DES SELS D'ACYL-1 METHYL-3 IMIDAZOLIUM

A 0,01 mole (9,97 g) de glycinat de sodium dans 10 cm³ d'eau, on ajoute 0,02 mole de chlorure 37. La solution est agitée dix minutes puis acidifiée à pH=2 par HCl N. Les produits 40 à 44 précipitent et sont essorés. Le produit huileux 45 est extrait à l'acétate d'éthyle.

A une solution étherée de 45, on ajoute un équivalent de dicyclohexylamine et le sel de dicyclohexylammonium 46 précipite.

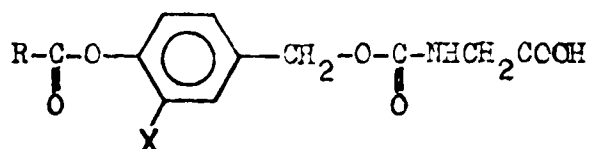


TABLEAU XIX

Produit	R	X	IR nujol		RMN δ_{ArCH_2} 10^{-6}	Analyse		F °C	
			$\nu_{\text{C=O}}$			Cal	Tr		
<u>40</u>	iPrNH	}		1690	5,025 DMSO	C 54,19 H 5,85	54,45 5,31	150-152	
<u>41</u>	ØNH		1720	1675	5,20 CDCl ₃	C 59,30 H 4,69	59,12 4,70	180	
<u>42</u>	(CH ₃) ₂ N		H		1700	-	-	-	-
<u>43</u>	iPr			1750	1690	5,06 CDCl ₃	C 56,94 H 5,81	56,87 5,83	99-100
<u>44</u>	EtS			1720	1685	5,10 CDCl ₃	C 49,83 H 4,84	49,86 4,80	102-103
<u>45</u>	iPrO		Cl	1755	1710	5,00 CDCl ₃	-	-	huile
<u>46</u>	iPrO DCHA		1760	1720	5,075 DMSO	C 59,25 H 7,46	59,35 7,33	150	

SYNTHESE DU SEL DE DICYCLOHEXYLAMMONIUM 46

A 0,01 mole de 45 dissous dans 15 cm³ d'éther, on ajoute 0,01 mole (2 cm³) de dicyclohexylamine. Le sel de cyclohexylammonium cristallisé est essoré et lavé avec de l'éther sec. Le produit est recristallisé dans un mélange benzène-hexane. Rdt : 95%. F = 150°C.

I.R.(nujol) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1720, 1630

R.M.N. (DMSO) δ : 1,37 (d, 6H, (CH₃)₂CH) ; 1,65 (m, 22H, (-CH₂-)) ; 3,45 (d, 2H, NECH₂COO[⊖]) ; 4,90 (m, 1H (CH₃)₂CH) ; 5,07 (s, 2H, ArCH₂) ; 6,57 (m, 3H, NH)[⊕] ; 7,40 et 7,61 (d, 3H, ArH).

PREPARATION DU CARBONATE D'ISOPROPYLE ET DE CHLORO-2 PHENYLE

Une solution de 0,01 mole (1 cm³) de chloro-2 phénol dans 15 cm³ de chloroforme refroidie à 0°C. On y ajoute 0,01 mole (1,5 cm³) de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,01 mole (1,04 cm³) de chlorure d'isobutyryle dissous dans 10 cm³ de chloroforme glacé. Après 12 h. d'agitation, le chloroforme est évaporé. Le résidu est repris dans 20 cm³ d'éther sec et le chlorure de triéthylammonium insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous vide puis purifié par distillation moléculaire sous 20 mm de mercure.

I.R. (film) : $\nu_{C=O}$ 1760 cm⁻¹

R.M.N. 90 MHz (TFA) δ : 1,43 (d, 6H (CH₃)₂CH) ; 5,18 (m, 1H (CH₃)₂CH) ;
7,30 (m, 3H, ArH)

PREPARATION DU THIOCARBONATE D'ETHYLE ET DE PHENYLE

Une solution de 0,01 mole (0,94 g) de phénol dans 15 cm³ de THF est refroidie à 0°C. On y ajoute 0,01 mole (1,5 cm³) de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,01 mole (1,04 cm³) de chlorocarbonate de thioéthyle dissous dans 10 cm³ de THF glacé. Après 12 h. d'agitation, le THF est évaporé sous vide réduit. Le résidu est repris dans 20 cm³ d'éther sec et le chlorure de triéthylammonium insoluble est filtré. Le filtrat est condensé puis purifié par distillation moléculaire sur 20 mm de mercure.

I.R. (film) : $\nu_{C=O}$ 1715 cm⁻¹

R.M.N. 90 MHz (TFA) δ : 1,34 (t, 3H, CH₃CH₂) ; 3,00 (q, 2H, CH₃CH₂-S) ;
7,20 (m, 5H, ArH)

V - HYDROLYSE ALCALINE

Nous avons déterminé la vitesse d'hydrolyse de N-benzoyloxycarbonyl-glycines substituées en suivant la variation de la densité optique de la bande d'absorption correspondant à l'ion phénolate à 290 nm au moyen d'un spectrophotomètre U.V.

Les dérivés de la glycine ont été dissous directement dans la cuve contenant un tampon[⊗]. Les mesures ont été effectuées à 25 ± 0,5°C.

⊗ tampons : pH 10 NaHCO₃ Na₂CO₃ (0,025M/0,025M)

Dans ces conditions, des cinétiques d'ordre apparent 1 ont été obtenues. Les constantes de vitesse de pseudo-premier ordre (k_{obs}) ont été déterminées en portant $\log(D_t - D_\infty)$ en fonction du temps. D_t et D_∞ étant respectivement la densité optique à un temps t et la densité optique finale. Les k_{obs} trouvés sont reportés dans le tableau XX.

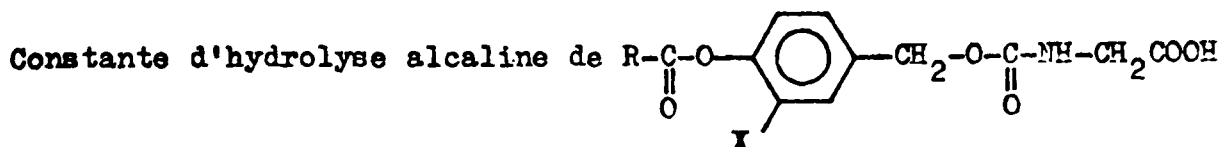


TABLEAU XX

Produit	X	R	pH	k_{obs}	mn^1
<u>47</u>	H	CH ₃	10	4,47	10^{-3}
<u>43</u>	H	iPr	10	5,10	10^{-3}
<u>48</u>	H	EtO	10	3,08	10^{-3}
<u>49</u>	H	iPrO	13	0,64	
<u>44</u>	H	EtS	12	1,12	10^{-2}
<u>38</u>	H	CH ₃ NH	10	1,61	10^{-2}
<u>39</u>	H	EtNH	10	1,51	10^{-2}
<u>40</u>	H	iPrNH	10	1,78	10^{-2}
<u>42</u>	H	(CH ₂) ₂ N	14	1,84	10^{-3}
<u>41</u>	H	ØNH	10	0,12	
<u>45</u>	Cl	iPrO	12	8,66	10^{-2}

VI - TRIFLUOROACETOLYSE

Nous avons déterminé les vitesses d'acidolyse des glycines substituées 38-40, 43-45, 47-49 en suivant la variation du spectre R.M.N. dans l'acide trifluoroacétique pur en fonction du temps :

40 mg de composés ont été dissous dans 0,5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le spectromètre RMN 90 MHz a été thermostaté à 20 ± 0,5°C. La référence extérieure utilisée est de T.M.S.

L'avancement de la réaction est suivie par intégration des pics à 5,30 ppm (diminution du pic ArCH₂ de 47 par exemple) et à 5,45 ppm (augmentation du pic trifluoroacétate obtenu) (voir spectre). Les constantes de vitesse de pseudo-premier ordre (k_{obs}) ont été déterminées en portant $\log (C_t - C_\infty)^{\pm}$ en fonction du temps. Dans le tableau XXI, nous avons rapporté les k_{obs} , $t_{1/2}$ et le déplacement chimique des pics a et b.

Données expérimentales de trifluoroacétolyse des glycines protégées

TABLEAU XXI

Produit	$10^4 k_{obs} \text{ m}^{-1}$	$t_{1/2} \text{ mn}$	pic a 10^{-6}	pic b 10^{-6}
Z gly	12,00	576	5,28	5,45
<u>45</u>	0,75	9300	5,28	5,44
<u>47</u>	5,7	1200	5,30	5,45
<u>49</u>	5,90	1176	5,30	5,48
<u>48</u>	6,87	1008	5,30	5,48
<u>44</u>	8,25	840	5,30	5,48
<u>43</u>	8,62	804	5,30	5,45
<u>38</u>	13,70	504	5,29	5,46
<u>39</u>	13,70	504	5,30	5,48
<u>40</u>	15,00	456	5,29	5,46

voir spectre p. 55

[±] C_t = pourcentage de glycine hydrolysée au temps t

C_∞ = pourcentage de glycine hydrolysée au temps infini

CHAPITRE IV

AUTRES AMINOACIDES

1 - PARTIE THEORIQUE

Après avoir étudié les dérivés p-substitués de la Z-glycine (voir chapitre III), nous avons préparé les dérivés d'une série d'acides aminés : phénylalanine, méthionine, tryptophane, proline, cystéine, lysine et ester éthylique de la glycine. Nous avons limité cette étude au deux groupements isopropoxyloxy-carboxyloxy-4 chloro-3 benzyloxy-carboxyle (iPrOCO-4Cl-3Z) et éthylthio-carboxyloxy-4 benzyloxy-carboxyle (EtSCOZ). Les dérivés isopropoxyloxy-carboxyloxy-4 benzyloxy-carboxyle (iPrOCOZ) ayant été préparés antérieurement au laboratoire sont rappelés dans le tableau XXIII.

Comme précédemment, les synthèses ont été effectuées dans l'eau à l'aide de sels de benzyloxy-carboxyl-1 méthyl-3 imidazolium. Pour les acides aminés possédant des fonctions réactives autres que la fonction α -aminée, le problème de la régiospécificité de la substitution se pose. On constate expérimentalement que, comme dans le cas du chlorure de benzyloxy-carboxyl-1 méthyl-3 imidazolium (27), les fonctions thiol de la cystéine et ϵ -amino de la lysine sont beaucoup plus réactives que la fonction α -amino. Avec un équivalent de réactif acylant, l'on n'obtient que les dérivés S-acylés de la cystéine et ϵ -substitués de la lysine. Les déterminations de structure ont été effectuées par spectrophotométrie infrarouge : la fréquence ν C=O des α -Z acides aminés est de 1730 cm^{-1} , celle des dérivés ϵ -Z lysine de $1685\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ et celle de la S-Z Cystéine de $1705\text{--}1710\text{ cm}^{-1}$ (116).

Rendement global de la préparation de $\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-X-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-R}^2$

TABLEAU XXII

$\text{R}^1, \text{X} \backslash \text{R}^2$	Trp	Met	Pro	Phe	Cys	Lys
Et-S, H	60%	86%	70%	98%	97%	30%
iPrO, Cl	50% [±]	80%	90% [±]	60% [±]	80%	30%
iPrO	-	-	95%	95%	95%	60%

[±] sel de DOHA

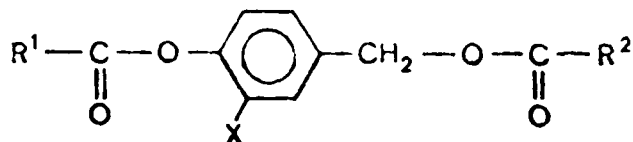


TABLEAU XIII

Produit	R ²	R ¹	X	IR ν _{C=O} cm ⁻¹	IR ν _{Nujol}	δ ν _{CH₂}	RMN 10 ⁻⁶	F °C	Analyse Cal Tr	Solvant de recristallisation
56	L Trp	Et-S	H	1720	1720	CDCl ₃	5,09	137	C 59,72 59,71 H 5,02 5,02	Et ₂ O/pentane
57	DL Met	Et-S	H	1720	1700	CDCl ₃ + DMSO	5,10	92	C 49,59 49,36 H 5,47 5,38	CHCl ₃ /cyclohexane
58	L Pro	Et-S	H	1725	1690	CDCl ₃	5,05	125	C 54,22 54,16 H 6,69 6,7	EtOH/H ₂ O
59	L Phe	Et-S	H	1720	1690	CDCl ₃	5,05	108-110	C 59,84 59,63 H 5,25 5,25	CHCl ₃ /cyclohexane
60	L Trp	iPro	Cl	1760	1700	CDCl ₃	5,025	165-167	C 65,09 63,02 H 5,25 5,25	CHCl ₃ /hexane
61	DL Met	iPro	Cl	1760	1690	DMSO	5,05	135-136	C 57,95 57,67 H 7,55 7,54	EtOH/H ₂ O
62	L Pro	iPro	Cl	1765	1700	D ₂ O	5,1	267-269	C 61,31 62,45 H 7,55 7,82	CHCl ₃ /cyclohexane
63	L Phe	iPro	Cl	1760	1710	CDCl ₃	5,00	147	C 64,22 64,45 H 7,35 7,27	CHCl ₃ /cyclohexane
64	Gly OEt	iPro	Cl	1750	1715	CDCl ₃	5,1	76	C 51,52 51,23 H 5,39 5,47	AcOEt/cyclohexane
52	L Pro	iPro	H	1760	1660	CDCl ₃	5,13	125-126	—	—
55	L Phe	iPro	H	1760	1695	CDCl ₃	5,00	83-85	—	—

* selés de DCIA

II - PARTIE EXPERIMENTALEPREPARATION DES DERIVES DU L-TRYPTOPHANE, DE LA L-METHIONINE, DE LA L-PROLINE ET DE LA L-PHENYLANALINE

A 0,01 mole d'acide aminé (dans le cas du glycinate d'éthyle, nous avons utilisé son chlorhydrate) en solution dans 10 cm³ de soude 1N, on ajoute 0,02 mole de sel d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium 37e, 37f ou 37g. Après dix minutes d'agitation, on acidifie jusqu'à pH=2 avec HCl 1N. Les produits cristallisés 52, 55, 56, 57, 58, 59 et 64 sont essorés et lavés à l'eau. Les dérivés huileux 60, 61, 62 et 63 sont caractérisés par leurs sels de dicyclohexylammonium.

PREPARATION DES DERIVES DE LA L-CYSTEINE ET DE LA L-LYSINEa) L-Cystéine

A 0,01M (1,21 g) de cystéine en solution aqueuse 0,5M, on ajoute 0,01 mole du sel d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium. Après dix minutes d'agitation, le carbamate précipite. Il est filtré sur buchner et lavé à l'eau froide. Il est recristallisé dans l'eau.

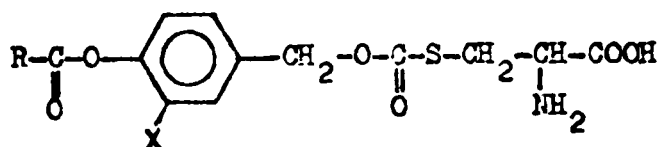


TABLEAU XXVI

Pt	R	X	IR nujol		RMN δ_{CH_2}	F °C	Analyse	
			V _{C=O}	cm ⁻¹			10 ⁻⁶	Cal
<u>65</u>	EtS-	H	1720	1705	5,30 DMSO	1690	C 47,58 H 4,28	46,93 4,70
<u>66</u>	iPrO	Cl	1760	1710	5,25 DMSO	149-150	C 46,21 H 4,15	46,17 4,17
<u>54</u>	iPrO	H	1765	1705	5,22 DMSO	168-170	-	

b) L-Lysine

A 0,01 mole (1,46 g) de Lysine en solution aqueuse 0,5M, on ajoute 0,01 mole du sel d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium. Après dix minutes d'agitation, on centrifuge à 10.000 rpm. Le N ϵ EtSCO Z Lys est séché au dessiccateur.

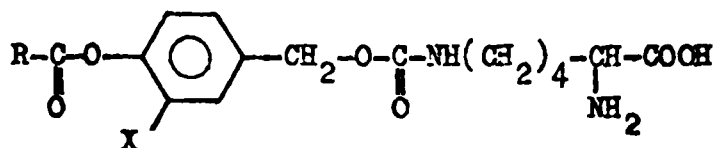


TABLEAU XXVII

Pt	R	X	IR nujol		RMN		F °C	Analyse	
			$\nu_{C=O}$	cm ⁻¹	δ_{CH_2}	10 ⁻⁶		Cal	Tr
<u>67</u>	EtS	H	1720	1685	DMSO	5,00	234	C 53,25	53,45
<u>68</u>	iPrO	Cl	1765	1700	CDCl ₃	5,10	huile	C 51,86	51,94
<u>53</u>	iPrO	H	1760	1690	DMSO	4,98	225(dec)		-

La pureté de la Z' C Lysine a été vérifiée par I.R. : les produits ne présentent pas de bandes d'absorption C=O caractéristique de l' α -benzyl-oxycarbonylation ; bande d'absorption de l' α Z Lysine : 1730 cm⁻¹ (116) ; et par C.C.M. : plaque de silice MERCK H.F.254, (Éluant : n-butanol, NH₃ 5%, CH₃COOH, H₂O (6-1-1-2)) R_f 67 : 0,30 ; R_f 68 : 0,51.

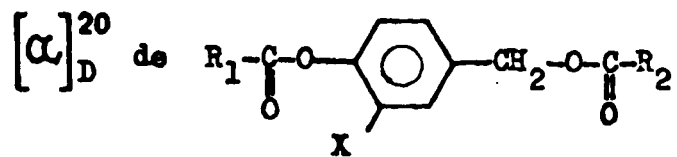


TABLEAU XXVIII

R ₁	X	R ₂	Solvant	c g/dl	$[\alpha]_D^{20}$
Et-S	H	L Phe	CHCl ₃	1	- 1,5
Et-S	H	L Pro	CHCl ₃	0,5	- 79
Et-S	H	L Try	EtOH	1	+ 0,3
iPrO	Cl	L Phe [⊗]	CHCl ₃	1	+ 34
iPrO	Cl	L Pro [⊗]	CHCl ₃	0,5	- 1,6
iPr	Cl	L Try [⊗]	EtOH	1	+10,5

[⊗] Sels de DCHA

CHAPITRE V

APPLICATION EN SYNTHESE PEPTIDIQUE

I - PARTIE THEORIQUEV.1. SYNTHESE PEPTIDIQUE

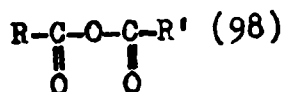
La formation d'une liaison peptidique entre deux molécules d'acides aminés peut être généralement divisée en deux étapes :

- activation du carboxyle d'un N-acyl aminoacide
- condensation de ce dérivé activé avec l'acidoacide suivant

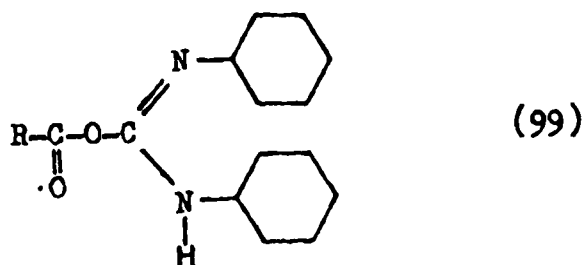
(voir p. 79).

Quatre méthodes d'activation sont couramment utilisées :

- activation par formation de l'azide $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-N_3$ (97)
- activation par formation de l'anhydride mixte



- activation par formation de l'ester d'imidoyle



- activation par formation "d'esters activés" (100)

MEIENHOFER(4) a récemment comparé l'efficacité de ces quatre méthodes (tableau XXIX) :

La méthode à l'azide est peu racémisante, mais les réactions secondaires sont nombreuses et les rendements faibles (101). La méthode à l'anhydride mixte donne des rendements élevés et peu de racémisation, sauf dans le cas d'un excès en base (102). L'utilisation de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) donne souvent de bons rendements, mais la formation de sous-produits, tels que les N-acylurées, et une racémisation parfois importante (103) limite cette méthode. Cependant, l'adjonction de N-hydroxybenzotriazole diminue fortement la racémisation (117).

Bien que d'introduction récente, la méthode de l'ester activé - dont l'ester de para-nitrophényle est l'un des exemples les plus connus (104) - est utilisée car elle allie à des rendements élevés, une racémisation et des réactions parasites minimales (105). L'emploi des esters de N-hydroxysuccinimide peu racémisants se généralise (106).

TABLEAU XXIX

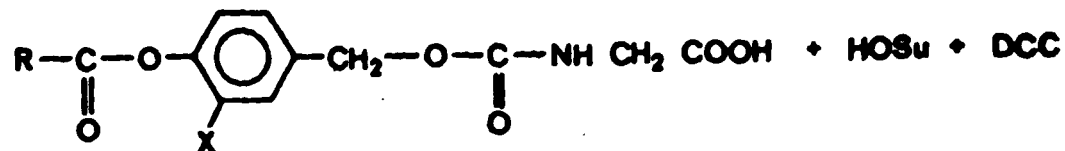
Critère	Azide	Anhydride mixte	Carbo-diimide	Ester activé
Racémisation minimum	++++	+	++	+++
Réaction secondaire minimum	+	+++	++	++++
Isolement	+++	++++	++	+
Rendement	+	+++	++	++++
Durée des réactions	+	++++	+++	++

++++ excellent

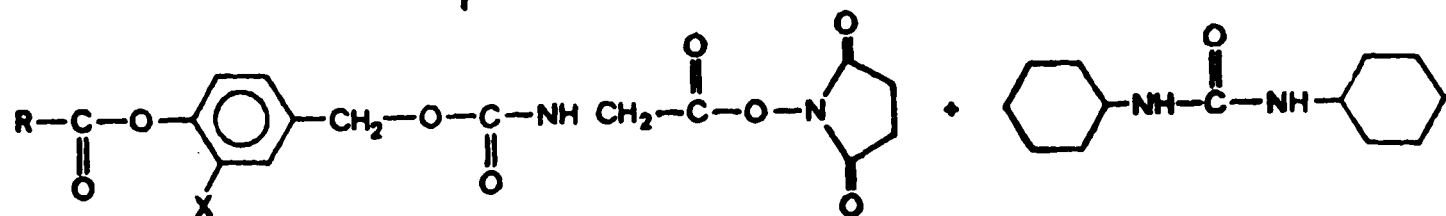
+ satisfaisant

Les méthodes de couplage au moyen de l'azide et de l'ester de para-nitrophényle s'effectuent en milieu alcalin et ne peuvent être utilisées en présence des groupements benzyloxycarbonyls substitués alcalinolabiles.

Nous avons effectué la synthèse de dipeptide en utilisant la méthode à l'ester de N-hydroxysuccinimide. Les esters sont obtenus en faisant réagir la N-Z'glycine sur le N-hydroxysuccinimide (HOsu) en présence de DCC. Les rendements obtenus sont de 90%.



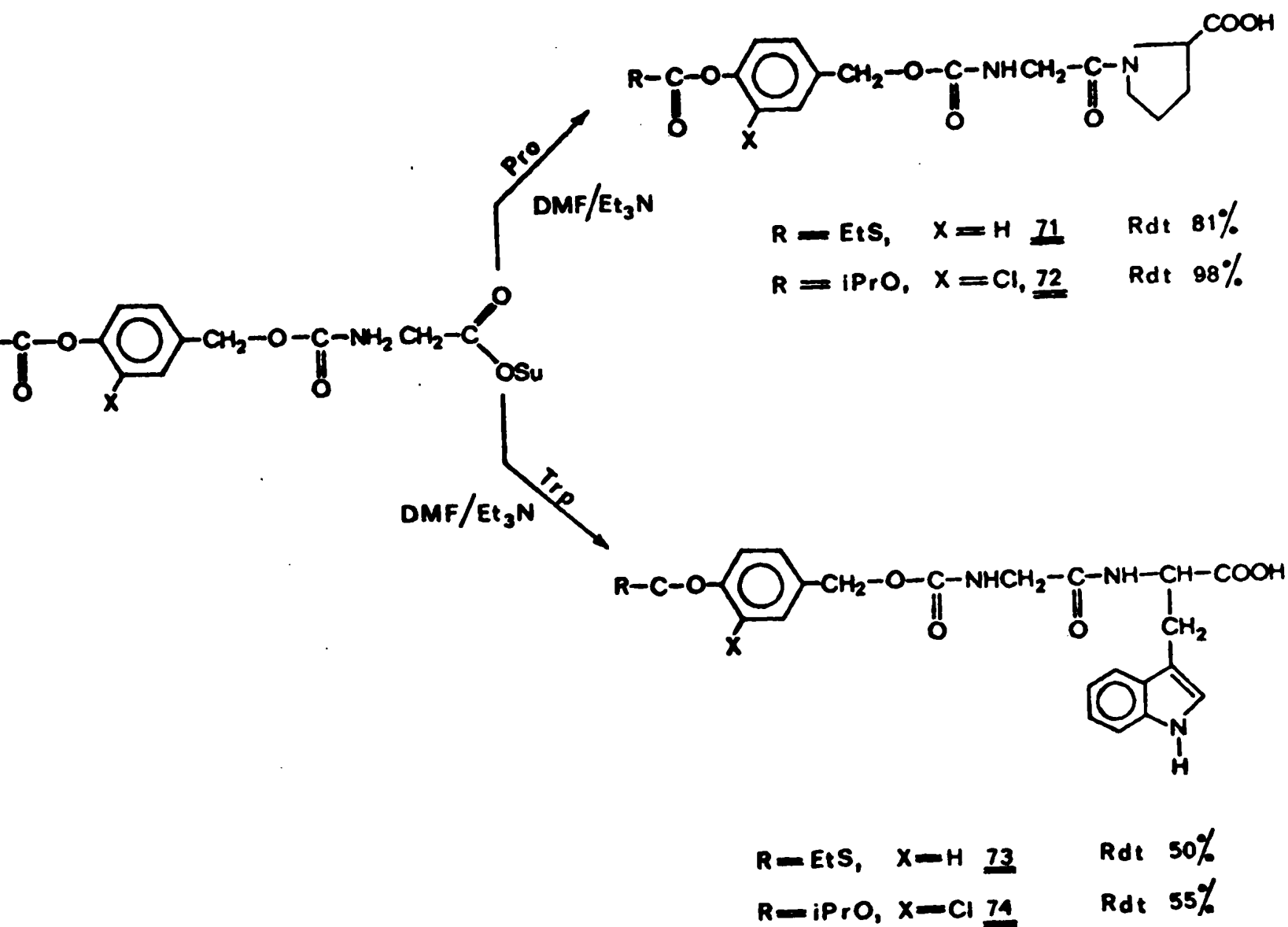
↓
THF sec
0°C



R — EtS, X — H : 69

R — iPrO, X — Cl : 70

Les esters 69 et 70 sont cristallisés et peuvent être facilement purifiés. Ils réagissent avec une solution de proline ou une suspension de tryptophane dans le DMF (109) pour donner les dipeptides correspondants (71 à 74).



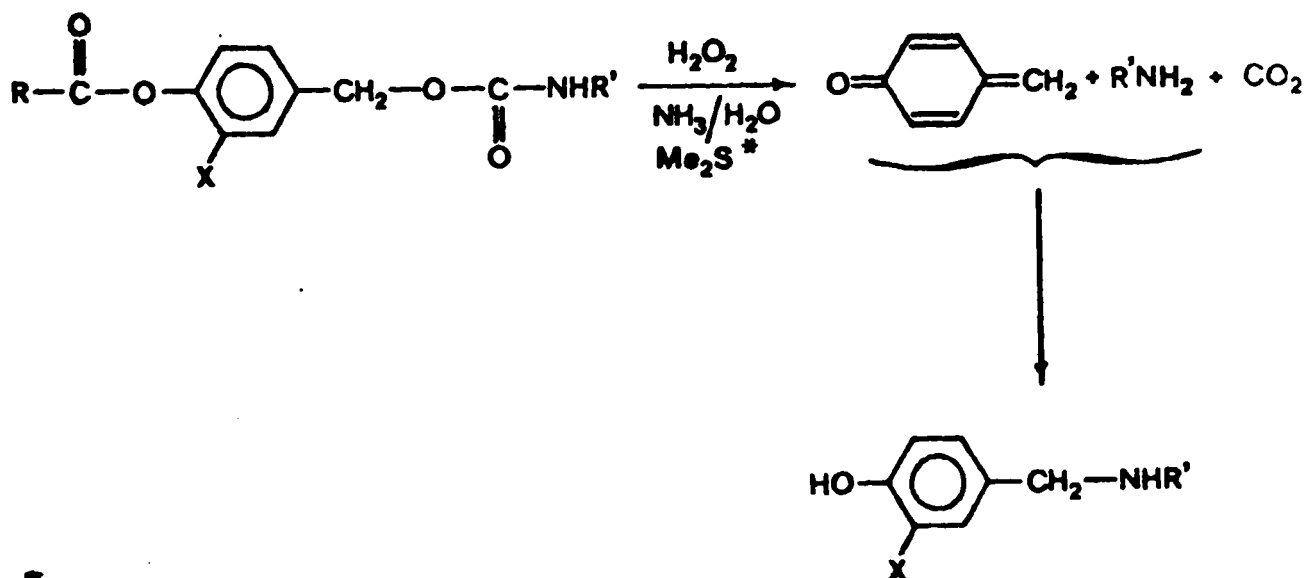
V.2. REGENERATION DES FONCTIONS AMINES LIBRES

V.2.1. Coupeure alcaline

Des conditions de coupeure de groupements benzyloxycarbonyles substitués, aussi douces et rapides que possible pour ne pas affecter d'autres groupements protecteurs ou d'autres fonctions, ont été recherchées. Pour éviter un milieu fortement basique trop racémisant (118), nous avons envisagé d'utiliser des nucléophiles à effet α dont la réactivité est augmentée par la présence d'une paire d'électrons libres sur l'atome adjacent au centre nucléophile (110).

Dans le cas de 44, la coupure par l'hydrazine 1M est incomplète. Nous avons alors effectué des essais avec HOO^\ominus . En effet, KENNER (107) a montré que les esters de phényle étaient rapidement hydrolysés par l'eau oxygène à pH=10,5 et que l'addition d'un excès de diméthylsulfure évite l'oxydation des noyaux indoles (Trp) ou des chaînes latérales soufrées (Cys, Met,...).

Dans ces conditions les groupements iProCO-4, Cl-3 Z et EtSCC-4E sont clivés en 15 minutes. Pour faciliter l'isolement des produits obtenus, nous avons utilisé l'ammoniaque comme base car elle est aisément éliminée en fin de réaction. Nous avons observé par chromatographie sur couche mince (voir Partie expérimentale) la formation d'un deuxième composé aminé. Ce produit secondaire provient de la substitution de l'amine libérée par la méthylène-quinone très réactive :



* facultatif

Pour éviter une réaction de N-alkylation analogue, KEMP (23,24) a utilisé la bisulfite de sodium pour capturer la méthylène-quinone formée. Lorsque nous ajoutons à notre mélange réactionnel un excès de bisulfite de sodium, la réaction secondaire est supprimée et l'on obtient l'acide



75

p-hydroxybenzylsulfonique 75 identique à un produit témoin obtenu par réaction de l'alcool p-hydroxybenzylique avec le sulfite (Rf. : 0,38 ; plaque Merck HF 254 ; éluant : n-butanol, NH₃ 5%, CH₃COOH H₂O ; (6-1-1-2)).

Les coupures préparatives des groupements protecteurs des isopropyl-oxycarbonyloxy-4 chloro-3 benzyloxycarbonylglycine 44, éthylthiocarbonyloxy-4 benzyloxycarbonylglycine 45 et isopropyl-oxycarbonyloxy-4 chloro-3 benzyloxycarbonylglycylproline 72 ont donc été effectuées par un équivalent de H₂O₂ en présence de 5 équivalents d'ammoniaque et de 5 équivalents de bisulfite de sodium.

L'acide ou le dipeptide ont ensuite été purifiés par chromatographie sur résine échangeuse d'ions (108) et obtenus avec un rendement de 80%.

V.2.2. Hydrogénolyse

Comme le groupement benzyloxycarbonyle lui-même, les groupements benzyloxycarbonyles substitués s'hydrolysent facilement en présence de charbon palladié (voir Partie Expérimentale). La glycine est récupérée quantitativement.

II - PARTIE EXPERIMENTALE

PREPARATION D'ETHYLTHIOCARBONYLOXY-4 BENZYLOXYCARBONYLE ET D'ISOPROPYLOXYCARBONYLOXY-4 CHLORO-3 BENZYLOXYCARBONYLE DIPEPTIDES

a) Activation de la fonction carbonyle

A 0,01 mole d'acylglycine 44 et 45 dissous dans 10 cm³ de THF sec à 0°C est ajouté 0,01 mole (1,15 g) de N-hydroxysuccinimide et 0,01 mole (2,06 g) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). On laisse réagir une nuit à 0°C, puis la dicyclohexylurée est filtrée et le THF évaporé. Le résidu obtenu est trituré dans l'éther puis recristallisé.

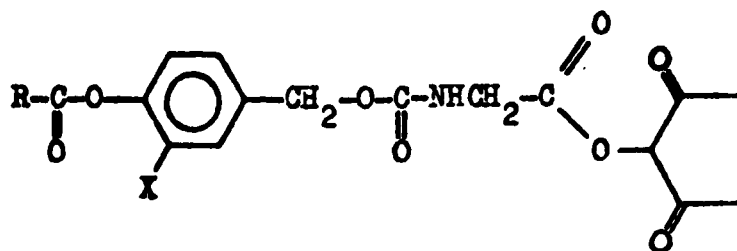


TABLEAU XXX

Nr	R	X	IR nujol				RMN δ_{CH_2} 10 ⁻⁶	F °C	Analyse		Solvant de re- cristallisation
			$\nu_{\text{C=O}}$	cm ⁻¹					Cal	Tr	
<u>69</u>	Et-S	H	1820	1780	1730	1680	5,175 CDCl ₃	109	C 49,75 H 4,43	49,84 4,51	CH ₂ Cl ₂ /hexane
<u>70</u>	iPr-O	Cl	1760	1745	1690		5,10 DMSO	144	C 48,82 H 4,34	49,03 4,32	CH ₂ Cl ₂ /éther

b) Préparation des dipéptides (couplage peptidique)

A 0,01 mole (1,15 g) de L-Proline en suspension dans 30 cm³ de DMF sont ajoutés 0,01 mole (1,5 cm³) de triéthylamine et 0,01 mole d'ester de N-hydroxysuccinimide 65 ou 66. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis une solution aqueuse saturée de NaCl et de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. Le milieu est acidifié jusqu'à pH=2 avec HCl 20%. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est réacidifiée à pH=2 et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Les dérivés peptidiques 72, 73, 74 sont recristallisés. 71 huileux est caractérisé sous la forme de son sel de dicyclohexylammonium 75.

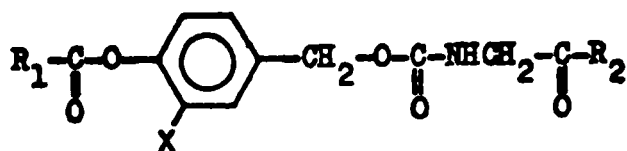


TABLEAU XXXI

N°	R ₁	X	R ₂	IR nujol ν _{C=O} cm ⁻¹	RMN δ _{CH₂} 10 ⁻⁶	F °C	Analyse		Solvant de recristal.
							Cal	Tr	
<u>72</u> *	Et-S	H	Pro	1720 1700 1660 ¹⁶³⁰	5,075 CDCl ₃	113	C 60,75 H 7,83	60,81 7,85	CHCl ₃ /cyclo- hexane
<u>73</u>	Et-S	H	Trp	1720 1690 1650	5,10 CDCl ₃	135	C 57,71 H 5,05	57,65 5,12	EtOH/H ₂ O
<u>72</u>	(CH ₃) ₂ CH-O-C(=O)	Cl	Pro	1760 1725 1610	5,10 CDCl ₃	90	C 51,53 H 5,24	51,02 5,46	EtOH/H ₂ O
<u>74</u>	(CH ₃) ₂ CH-O-C(=O)	Cl	Trp	1760 1730 1630	5,09 CDCl ₃	218	C 56,43 H 4,93	56,32 4,99	EtOH/H ₂ O

* sel de DCHA

SYNTHESE DE L'ACIDE p-HYDROXYBENZYL SULFONIQUE 75

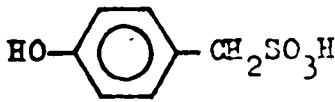
0,01 mole (1,26 g) de sulfite de sodium est dissous dans 40 cm³ d'eau. 0,01 mole (1,24 g) d'alcool para-hydroxybenzylique y est ajouté. On chauffe à reflux sous courant d'azote 12 h. Le pH de la solution est maintenu constant à 6-7 avec solution d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction au chloroforme, la phase aqueuse est évaporée et le résidu repris dans de l'éthanol absolu. La solution alcoolique est filtrée puis évaporée. On recueille l'acide para-hydroxybenzylsulfonique. F = 270°C (dec)
Rdt : 50%.

IR	ν _{OH}	3420 cm ⁻¹	ν _{SO₃H}	1640 cm ⁻¹
RMN D ₂ O	δ	4,10 (s, 2H, <u>β-CH₂-S</u>)	7,12 (q, 4H, ArH)	
Analyse	C ₇ H ₈ O ₄ S		Cal.	Tr.
			C : 44,00	50,49
			H : 4,28	4,98

COUPURE ALCALINE

a) Coupages analytiques

Différents essais sont effectués en absence ou en présence de bisulfite et les mélanges réactionnels analysés par chromatographie sur couche mince (gel de silice Merk HF 254, éluant : butanol, acide acétique, NH_3 5%, H_2O (6:1:1:2))

Produit	Rf	révélation	
		ninhydrine	U.V.
Gly Pro	0,08	jaune	-
Gly	0,13	rose	-
	0,37	-	+
N-alkylglycine	0,43	jaune	+
N-alkylglycyl Proline	0,51	jaune	+
Polymères	0,88	-	+

b) Coupages préparatives

0,01 mole de glycine bloquée (44 ou 45) ou de glycine Proline bloquée (72) et 0,05 mole (5,2 g) de bisulfite de sodium sont dissous dans une solution préparée extemporanément de 100 cm^3 d'ammoniaque 0,5N (0,05 mole) et de 12 cm^3 de H_2O_2 à 3% (0,01 mole). Après 15 minutes, le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel. Le résidu est repris par 10 cm^3 d'eau distillée et chromatographié sur une résine échangeuse d'ion Dowex 50WX8, 200-400 mesh sous forme acide (6 g)[⊗]. Celle-ci est rincée par 250 cm^3 d'eau distillée, élue par 500 cm^3 d'une solution d'ammoniaque à 3% et rincée une dernière fois par 230 cm^3 d'eau. Les

[⊗] La résine Dowex 50 est préalablement lavée avec 500 ml d'HCl 2N

fractions de 250 cm³ sont évaporées à sec. On récupère alors la glycine ou glycine Proline qui sont caractérisées par chromatographie sur couche mince, RMN et analyse.

. RMN de la glycine dans D₂O (60 MHz) δ : 3,6 (s, 2H, CH₂)

. RMN de la glycyL Proline dans D₂O (60 MHz) δ : 1,75 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH) ;
3,12 (s, 2H, N-CH₂CO) ; 3,31 (t, 2H, N-CH₂-CH₂) ;
4,7 (m, 1H, N-CH-COOH).

. Analyse élémentaire de la glycine récupérée à partir du composé 44 :

C ₂ H ₅ NO ₂	Cal	C : 32,03	;	H : 5,38	;	N : 18,68	;	O : 42,67
	Tr	C : 31,36	;	H : 6,56	;	N : 17,03	;	O : 44,90

HYDROGENOLYSE DE 44 et 45

0,66 g de palladium sur charbon à 5% est mis en suspension dans un mélange de 20 cm³ de méthanol et de 0,3 cm³ d'acide acétique. On sature le catalyseur en hydrogène, puis on ajoute 0,01 mole de 44 ou de 45 dissous dans 20 cm³ de méthanol. On fait passer un courant d'hydrogène qui, avant d'être évacué, barbote dans un piège à CO₂. Lorsqu'il n'y a plus de précipitation de CaCO₃ dans le piège, le méthanol et l'acide acétique sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau et purifié sur colonne échangeuse d'ion.

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé (généralement en quatre étapes) une série de nouveaux dérivés d'acides aminés dont la fonction aminée est protégée par des groupements benzyloxycarbonyles substitués en para. Ces dérivés régénèrent l'amine libre en milieu faiblement basique par un mécanisme d'élimination 1-6 à partir d'un intermédiaire p-hydroxybenzylique instable, ce qui permet un déblocage sélectif des amines ainsi protégées, en présence des groupements acidolabiles couramment employés (Z et Boc).

L'étude cinétique de l'hydrolyse alcaline et de la trifluoroacétylolyse de dérivés de la glycine a permis de sélectionner le groupement isopropyl-oxycarbonyloxy-4 chloro-3, benzyloxycarbonyle très stable en milieu acide et s'hydrolysant relativement rapidement en milieu alcalin.

Les groupements éthylthiocarbonyloxy-4 benzyloxycarbonyle et isopropyl-oxycarbonyloxy-4 benzyloxycarbonyle un peu moins stable que le précédent en milieu acide peuvent être également utilisés.

Ces trois groupements ne sont pas modifiés dans les conditions de couplage au moyen du dicyclohexylcarbodiimide et du N-hydroxysuccinimide et une série de dipeptides a été synthétisée.

La glycine et la glycyproline ont été régénérées à partir de leurs dérivés protégés avec de bons rendements. L'adjonction de bisulfite de sodium évite la réaction secondaire d'alkylation de l'amine par la méthylène-quinone provenant de la décomposition de l'intermédiaire hydroxybenzylique.

1. E. SCHRODER et K. LUBKE, "The Peptides" Academic Press New York (1965) vol. 1 et 2
2. M. BODANSKY et M.A. ONDETTI, "Peptide Synthesis" Interscience, New York (1966) p. 1666
3. E. WUNSH in HOUBEN-WEYL, "Methoden der Organischen Chemie" Georg Thieme Verlag Stuttgart (1974) vol. 15 Part 1
4. J. MEIENHOFER in H. BROWN "Protein nutrition" C. Thomas, Springfield (1974) chap. I p. 9
5. M. WAKSELMAN et E. GUIBE-JAMPEL. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1973, 593
6. A.B. TURNER Quart. Rev. 1964, 18, 374
7. A. TAUNTON-RIGBY ; Y.H. KIM, L.J. CROSSCUP et N.A. STARSKOVSKY. J. Org. Chem. 1972, 37, 956
8. J.A. Mc LAREN Austral. J. Chem. 1958, 11, 360
9. V. RAGNARSSON, S. KARLSSON et S. SANDBERT ; Acta Chem. Scand., 1971, 25, 1487
10. R. GEIGER in E. BRICAS "Peptide 68" North Holland, Amsterdam 1968 p. 98
11. L. DITTERT et HIGUSHI J. Pharm. Sciences, 1963, 52, 852
12. T.H. FIFE et D.M. Mc MAHON J. Org. Chem., 1970, 35, 3699
13. J.G. TILLET et D.E. WIGGINS J. Chem. Soc. B, 1970, 1359
14. J.C. HOUGH Adv. Carbohyd. Chem., 1960, 15, 91

15. G.D. COOPER et B. WILLIAMS J. Org. Chem. 1962, 27, 3717
16. T. VONTOR et M. VERECA Coll. Czech. Chem. Comm. 1973, 38, 516
17. V.C. ARMSTRONG et R.B. MOODIE J. Chem. Soc. B, 1969, 934
18. A. HEGARTY J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 500
19. A. WILLIAMS J. Chem. Soc. Perkin II 1972, 808
20. B.N. ERIKSON et R.B. MERRIFIELD, J. amer. Chem. Soc. 1973, 95, 3757
21. K. BLAHA et J. RUDINGER Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, 30, 585
22. K. NODA, S. TERADA et N. IZUMIYA, Bull. Chem. Soc. Jap., 1970, 43, 1883
23. D. KEMP et C. HOYNG, Tetrahedron Letters, 1975, 4625
24. D. KEMP et D. ROBERT, Tetrahedron Letters, 1975, 4629
25. L.A. CARPINO Accounts Chem. Res. 1973, 6, 191
26. M. BERGMAN et L. ZERVAS Ber, 1932, 65 B, 1192
27. E. GUIBE-JAMPEL, G. BRAM et M. VILKAS Bull. Soc. Chem. Fr. 1973, 3, 1031
28. G.M. ANDERSON et A.C. Mc GREGOR J. amer. Chem. Soc., 1957, 79, 6180
29. P. MAMALIS et H.N. RYDON J. Chem. Soc., 1955, 1049

30. L.A. COHEN et E.M. FRY. J. amer. Chem. Soc., 1956, 78, 5863
31. R.M. SIFFERD et M. du VIGNEAU J. Biol. Chem. 1935, 108, 753
32. A. JACKSON et R. JOHNSTONE, Synthesis, 1976, 685
33. D. BEN-ISHAI et A. BERGER J. Org. Chem. 1952, 17, 1564
34. S. SAKAKI in B. WEINSTEIN "Chemistry and Biochem. of amino-acids, peptids and proteins" M. Dekker, New York, (1971), p. 51
35. G. LOSSE, D. ZEIDLER et T. REISHABER Ann, Chem., 1968, 715, 196
36. D.H. CHANNING, P.B. TURNER et G.T. YOUNG, Nature, 1951, 167, 487
37. R.A. BOISSONAS et G. PREITNER Helv. Chem. Acta, 1953, 36, 875
38. L. KISFALNDY Acta Chim. Acad. Sci. Hungar., 1960, 24, 309
39. F.H. CARPENTER et D.T. GISH. J. amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3818
40. F.H. CARPENTER et D.T. GISH J. amer. Chem. Soc., 1959, 81, 955
41. W.H. Mc GREGOR et F.H. CARPENTER J. Org. Chem., 1961, 26, 1849
42. V. du VIGNEAUD, D.T. GISH et P.T. KATSOANNIS, J. amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4751
43. S.C. Mc KAY et N.F. ANDERSON J. amer. Chem. Soc., 1957,

44. E. KLIEGER *Ann. Chem.* 1969, 724, 204
45. E. SCHNABELL *Ann. Chem.*, 1968, 716, 175
46. F. WEYGAND et K. HUNGER, *Chem. Ber.*, 1962, 95, 1
47. R. SCHWYZER et H. KAPPELER, *Helv. Chim. Acta*, 1961, 44, 1991
48. L.A. CARPINO *J. amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 4427
49. L.A. CARPINO, C.A. GIZA et B.A. CARPINO *J. amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 955
50. R. SCHWYZER, P. SIEBER et H. KAPPELER *Helv., Chim. Acta*, 1959, 42, 2622
51. E. SCHNABEL, H. HERZOG, P. HOFFMAN, E. KLAUKE et I. UGI, *Ann. Chem.*, 1968, 716, 175
52. L.A. CARPINO, *J. amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 98
53. R.G. HISKEY et J.B. ADAMS Jr., *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 2178
54. B. HALPERN et D.E. NITECKI *Tetrahedron Letters*, 1967, 3031
55. a. F. WEYGAND et E. CSENDES, *Ang. Chem.*, 1952, 64, 136
b. F. WEYGAND et R. GEIGER, *Chem. Ber.*, 1956, 89, 647
56. a. E. SCHALLENBERG et M. CALVIN, *J. amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 2779
b. P. PANETTA et T. CASANOVA, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 4275
57. F. WEYGAND et E. FRAVENDOFER, *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2437

58. D. SIEBER et B. ISELIN, *Helv. Chim. Acta*, 1968, 51, 622
59. E. KLAUKE, E. SCHNABEL et G. SCHMIDT, *Ann. Chem.* 1971
743, 69
60. W. SU SUN et R.B. MERRIFIELD, *Int. J. Protein Res.*,
1969, 1, 235
61. L.A. CARPINO et G. HAN, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3404
62. E. WUNSH et R. SPANGENBERG, *Chem. Ber.*, 1964, 104, 347
63. A.T. KADER et C.J. STIRLING, *J. Chem. Soc.*, 1964, 258
64. E. WOLTERS, G. TESSER et R. NIVARD, *J. Org. Chem.*, 1974,
39, 3388
65. H. KUNZ, *Chem. Ber.*, 1976, 109, 3693
66. P.L. SOUTHWICK, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3351
67. H. ECKERT, G. SCHRAUGER et I. UGI, *Tetrahedron*, 1975,
31, 1399
68. a. H. ECKERT et I. UGI, *J. Organometal. Chem.*, 1976,
C 55 et 59
- b. H. ECKERT et I. UGI, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1976,
15, 681
69. N. KORNBLUM et A. SCOTT, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 399
70. D.A. KIDD et F.E. KING, *Nature*, 1948, 162, 776
71. H. KUNZ, *Chem. Ber.*, 1976, 109, 2670
72. H. KUNZ, *Ann. Chem.*, 1976, 1674

73. B.W. ERIKSON et R.B. MERRIFIELD, J. amer. Chem. Soc., 1973, 95, 3757
74. E. SCHNABEL in H. NESVADA "Peptide 71" North Holland, Amsterdam, (1973) p. 69
75. H.U. WAGNER et R. GOMPPER in S. PATAI "The Chemistry of the quinonoid compounds" J. Wiley, London, (1974) p. 1145
76. D.L. Mc INTOSH et C.L. CHAPMAN, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1971, 771
77. H. VON EULER et E. ADLER, Ark. Kemi. Min. Geol., 1942, 15 A, 1 ; Chem. Abstr. 1942, 36, 755⁶
78. S.B. CAVITT, H. SARRAFIZADEH et P.D. GARDNER, J. Org. Chem., 1962, 27, 1211
79. P.D. GARDNER et H. SARRAFIZADEH, J. Org. Chem., 1960, 25, 641
80. L. INVAS et B. LINDBERG, Acta Chem. Scand., 1961, 15, 1081
81. A. MERIGAN et P.D. GARDNER, J. Org. Chem., 1965, 30, 3965
82. B. KOUTEK, L. PAVLICKOVA et M. SOUCEK, Synthetic Comm. 1976, 6, 305
83. L.J. FILAR et S. WINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1960, 9
84. G. DECOTS, M. WAKSELMAN et M. VILKAS, Tetrahedron, 1970, 26, 3313

85. K. HULTZSCH, Ang. Chem. 1968, 60, 179
86. C.D. COOK et B.E. NORCROSS, J. amer. Chem. Soc., 1959, 81,
1176
87. L.H. BAUER et G.M. COPPINGUER, Tetrahedron, 1963, 19, 1201
88. H.D. BECKER et D. SANCHEZ, Tetrahedron Letters, 1975, 3745
89. N. MIN YOAN et H.C. BROWN, J. Org. Chem., 1973, 38, 2786
90. H.E. CARTER, R.L. FRANK et H.N. JONSTON, Organic Syntheses
Collective vol. 3 p. 167
91. K. SASSI in HOUBEN-WEYL "Methoden der Organischen Chemie"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1964) vol. 12 part 2
p. 379
92. I. CHRISTENSON, Acta Chem. Scand., 1964, 18, 904
93. A. HEGARTY et L. FROST, J. Chem. Soc. Perkin II, 1973,
1719
94. ref. 3 p. 56
95. S. MOORE, J. Biol. Chem., 1968, 23, 6281
96. a. C.H.W. HIRS "Methods in Enzymology" Academic Press,
New York, (1967) vol. 11 p. 548
- b. GHUYSEN, TIPPON, STROMINGER, "Methods in Enzymology"
Academic Press, (1966), vol. 8 p. 694
97. J. BARTOS, Ann. Pharm. Fr., 1964, 22, 383
98. T. WIELAND et R. SEHRING, Ann. Chem., 1950, 569, 122
99. J.L. SHEEHAN et G.P. HESS, J. amer. Chem. Soc., 1955,

100. T. WIELAND, W. SCHAFFER et E. BOKELMAN, Ann. Chem., 1951, 573, 99
101. J.S. FRUTON, J. Biol. Chem., 1942, 146, 963
102. G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN, J. amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5012
103. J.H. JONES, Chem. and Ind., 1974, 723
104. M. BODANSKY, Nature, 1955, 175, 685
105. M. BODANSKY et V. du VIGNEAUD, J. amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5688
106. a. G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN, J. amer. Chem. Soc., (1963), 85, 3039
b. G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN, J. amer. Chem. Soc., 1964, 86, 1839
107. G.W. KENNER, J. amer. Chem. Soc., 1972, 94, 3259
108. a. J. KALLONITSH, V. GABOR et A. HAJOS, Chem. Ber., 1956, 89, 2293
b. E. CARSTEN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5954
109. Y. SARVDA, J. Org. Chem. 1977, sous presse
110. J.D. EDWARDS, Int. J. Chem. Res., 1973, 5, 1
111. J.P. GREENSTEIN et M. WINITZ "Chemistry of the aminoacid" J. Wiley, New York, (1961), p. 1264

112. E. WUNSH, Z. Physiol Chem., 1976, 357, 1651
113. M. ITOH, Tetrahedron Letters, 1975, 4393
114. S.L. JOHNSON in V. GOLD 'Advances in Organic Chemistry"
Academic Press, New York, (1967), vol. 5 p. 237
115. P. REMUZON, Thèse de 3ème cycle, ORSAY, 1976
116. B. WEINSTEIN, J. Org. Chem., 1968, 33, 1261
117. W. KONIG et R. GEIGER, Chem. Ber., 1970, 103, 788
118. M. GOODMAN et C. GLASER, Peptides, M. Dekken, New York,
(1970) p. 267