

## 2,5-Dioxopipérazines $\beta$ -monofluorées.

### II.\* Bases d'une étude comparative des conformations en solution avec des 2,5-dioxopipérazines non-fluorées par RMN du proton et du fluor

N. Patino, R. Condom\*\*, I. Ayi, R. Guedj

*Laboratoire de Chimie Bio-Organique, Université de Nice Sophia-Antipolis, Faculté des Sciences, B.P. 71, 06108-Nice-Cédex 2 (France)*

et A. Aumelas

*Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie et d'Endocrinologie, rue de la Cardonille, 34094-Montpellier (France)*

(Reçu le 5 octobre 1991; accepté le 6 avril 1992)

#### Abstract

Peptides incorporating one or more  $\beta$ -fluorinated amino acids in their structure are of great interest because the distribution of electronic charges on the peptide bond near the fluorine atom is altered. This property could modify enzymatic reactions, e.g. hydrolysis. Moreover, the introduction of fluorine into a peptide may modify its secondary and tertiary structure, leading to a different affinity for the enzyme for which the unfluorinated variety is the substrate. Since it is difficult to analyse the influence of the fluorine atom on the structure of a linear peptide in solution by NMR spectroscopy, a possible approach could be to study derivatives such as cyclodipeptides. In this work, we discuss equations for studying the most stable conformations of various dioxopiperazine (DOP) rings and side chains with a view to evaluating the influence of the fluorine atom.

#### Résumé

Les peptides qui comportent dans leur structure un ou plusieurs acides aminés  $\beta$ -fluorés présentent un intérêt dans la mesure où la liaison peptidique à proximité de laquelle est placé l'atome de fluor subit une modification de la répartition électronique. Cet intérêt se manifeste en particulier au niveau de liaisons pouvant être hydrolysées enzymatiquement. Par son caractère électronégatif particulier, le fluor est susceptible de former des liaisons hydrogène. On peut donc se poser la question de savoir si l'introduction d'un atome de fluor est susceptible de modifier de plus la structure second-tertiaire d'un peptide et par conséquent de modifier l'affinité du peptide fluoré pour l'enzyme dont il serait le substrat. L'analyse de l'influence du fluor sur un peptide linéaire en solution est trop complexe. Une approche possible consiste à étudier des dipeptides cycliques. Nous avons établi des équations qui, à l'aide de mesures en RMN du proton et du fluor, pourront donner des indications sur la conformation du cycle du dipeptide et des chaînes latérales des acides aminés dans le cas de dipeptides cycliques non fluorés et fluorés de manière à mettre en évidence l'influence conformationnelle de l'atome de fluor.

\*Partie I, réf. 1.

\*\*Auteur auquel la correspondance doit être adressée.

## Introduction

Les 2,5-dioxopipérazines (ou DOP) sont des cyclodipeptides de formule générale  $c[Xaa-Yaa]$ . Elles sont très répandues dans le milieu naturel et beaucoup de ces molécules possèdent des propriétés biologiques ou chimiques intéressantes. Par ailleurs ces molécules ont un intérêt certain du point de vue de l'analyse structurale des peptides. En effet, bien que possédant deux liaisons amide *cis*, contrairement à la majorité des peptides dans lesquels la liaison peptidique est généralement *trans*, la structure cyclique restreint le degré de liberté conformationnelle. Cependant l'existence du cycle n'entraîne pas de rigidité de l'ensemble et les DOP sont de bons modèles [2-21] pour étudier l'effet d'un paramètre sur la conformation du cycle et des chaînes latérales. Il est possible, par transposition, de déterminer l'influence de ces mêmes paramètres sur la conformation des peptides linéaires qui est importante pour l'analyse de leurs propriétés biologiques (exemple des substrats d'enzymes). L'étude par RMN du proton et du fluor de l'influence de l'atome de fluor situé en position  $\beta$  du résidu de l'un des deux acides aminés sur la conformation du cycle et des chaînes latérales nécessite de définir les systèmes d'équations utilisables dans ces cas.

## La conformation des DOP

A la différence des cycles à six côtés qui adoptent en général une conformation chaise, les cycles DOP sont susceptibles d'adopter plusieurs conformations *plane*, *bateau* (dans laquelle les liaisons amide sont planes), *bateau twist* (dans laquelle les liaisons amide ne sont plus planes), *chaise*. La déformation du cycle DOP par rapport à la planéité peut être mesurée par l'angle  $\beta$  (ou degré de pliure) qui est l'angle complémentaire de celui formé par les deux plans amide [22].

La modification de la conformation du cycle n'implique qu'une faible variation de l'énergie [23]. Cela signifie que les chaînes latérales peuvent posséder une influence sur la conformation du cycle. La forme la plus fréquente rencontrée en solution est la conformation bateau. Pour les cyclodipeptides symétriques sans contrainte stérique, le cycle est plan ou proche de la planéité. C'est le cas de  $c[Gly-Gly]$  [21] et de  $c[Pip-Pip]$  [19] (Pip: pipécoyl). La conformation chaise est adoptée par les cyclodipeptides symétriques contenant des acides aminés antipodes tel que  $c[D-Ala-Ala]$ ,  $c[D-Val-Val]$  et  $c[D-Phe-Phe]$  [7].

Les chaînes latérales des résidus aminoacides ont une position qui sera définie par rapport au cycle DOP. Dans le cyclopeptide  $c[Xaa-Yaa]$ , l'indice 1 sera attribué aux atomes de Xaa, l'indice 2 à ceux de Yaa. R désignera la chaîne latérale des acides aminés. Si l'acide aminé est de configuration L, l'hydrogène porté par le  $C_\alpha$  sera noté  $H_L$ , si la configuration est D cet hydrogène sera noté  $H_D$ . Quand le cycle possède une conformation bateau, les chaînes latérales  $R^1$  et  $R^2$  d'une 2,5-dioxopipérazine de configuration LL

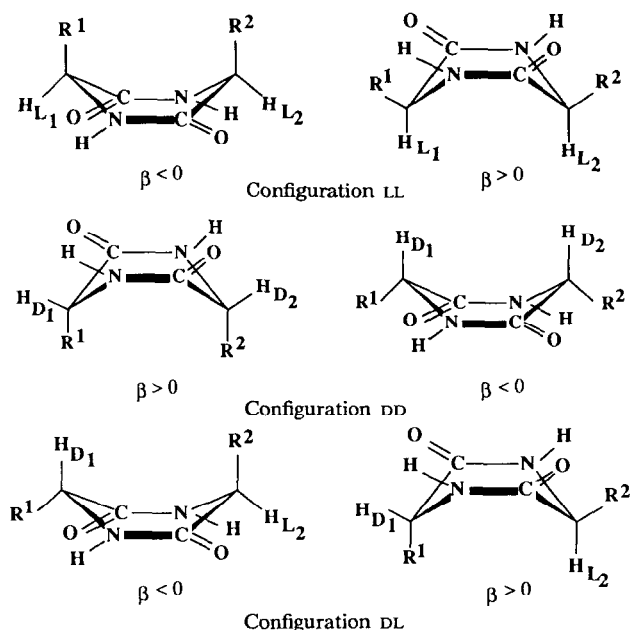


Fig. 1. Configuration des DOP en conformation bateau et signe de l'angle  $\beta$ .

sont en position semi-axiale lorsque l'angle  $\beta$  est négatif (position dite 'flagpole') ou semi-équatoriale quand l'angle  $\beta$  est positif (position dite 'bowsprit'). Dans le cas d'une conformation chaise, un cyclodipeptide de configuration LL ou DD possède l'une des chaînes latérales en position semi-axiale, l'autre étant semi-équatoriale. Par contre, les chaînes latérales des deux résidus dans le cas d'une configuration DL ou LD sont toutes les deux en position semi-axiale ou semi-équatoriale. Lorsque le cycle DOP est plan les chaînes latérales des deux résidus aminoacides sont situées soit du même côté du cycle quand la configuration est LL ou DD, soit de part et d'autre de ce cycle lorsque la configuration est DL ou LD (Figs. 1 et 2).

### Méthode de détermination des conformations en solution

Les spectres de RMN du proton et du fluor peuvent permettre de déterminer la conformation du cycle DOP et l'orientation préférentielle des chaînes latérales par rapport au cycle. Les constantes de couplage  $^3J(\text{NH}, \text{C}_\alpha\text{H})$  entre les protons portés par les carbones  $\text{C}_\alpha$  et ceux portés par les azotes des fonctions amide, ainsi que les constantes de couplage longue distance  $^5J(\text{HC}_\alpha, \text{C}_\alpha\text{H})$ , seront utiles pour déterminer la conformation du cycle DOP [1, 2]. Pour ce qui concerne les chaînes latérales, les constantes de couplage  $^3J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$  et  $^3J(\text{F}, \text{H}_\alpha)$  seront nécessaires pour définir leur orientation préférentielle [2, 3].

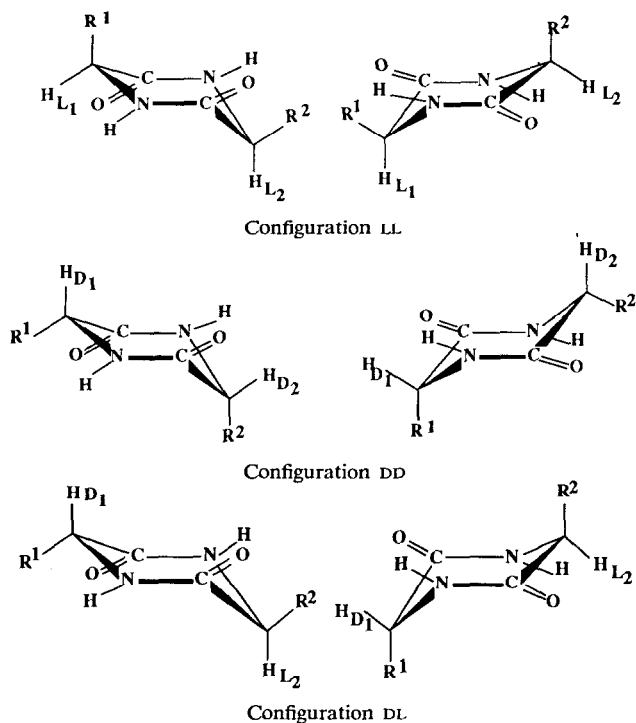


Fig. 2. Configuration des DOP en conformation chaise.

### La conformation du cycle DOP

Les exemples tirés de la littérature montrent que la conformation du cycle n'est pas insensible à la nature du solvant dans lequel le peptide cyclique est dissous. Afin de pouvoir effectuer des comparaisons, les spectres de RMN des DOP fluorées et non fluorées doivent être effectués dans les mêmes conditions de solvant.

La constante de couplage vicinal  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$  dépend de l'angle dièdre  $\theta$  formé par les plans  $\text{H}-\text{N}-\text{C}_\alpha$  et  $\text{N}-\text{C}_\alpha-\text{H}$ , selon une relation de type Karplus [24, 25]. Une relation lie  ${}^3J$  observé ( ${}^3J_{\text{obs.}}$ ) à  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$ . Cette relation permet de tenir compte de l'électronégativité des substituants portés par les atomes de carbone [26]:

$${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H}) = {}^3J_{\text{obs.}} \left( 1 - 0,1 \sum \Delta E_i \right)^{-1} \quad (1)$$

où  ${}^3J_{\text{obs.}}$ : constante de couplage expérimentale;  $\Delta E_i$ : différence d'électronégativité entre les substituants portés par les carbones et l'atome d'hydrogène.

Pour un système peptidique:

$${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H}) = 1,09 \times {}^3J_{\text{obs.}} \quad (2)$$

De nombreuses relations de type Karplus ont été établies à partir de l'analyse de systèmes peptidiques  $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_\alpha\text{H}$  *cis* et *trans* [27-33]. Bystrov

[32] a obtenu l'éqn. (3) à partir de données expérimentales provenant de molécules cycliques de 5 à 7 chaînons:

$${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H}) = 5,6 \times \cos^2 \theta + 1,5 \times \sin^2 \theta \quad (3)$$

Davies et Khaled [33], qui ont utilisé des 2,5-dioxopipérazines incorporant un résidu Gly, ont obtenu l'éqn. (4):

$${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H}) = 6,1 \times \cos^2 \theta \quad (4)$$

Dans le cas des 2,5-dioxopipérazines, lorsque le cycle est plan (par exemple c[Gly-Gly]), l'angle dièdre  $\theta$  formé entre les deux plans H-N-C $_\alpha$  et N-C $_\alpha$ -H est égal à 60° et la constante de couplage  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$  observée est égale à 2,2 Hz [2, 3].

Quand le cycle possède une conformation bateau ou chaise, l'angle  $\theta$  dépend de l'orientation du proton porté par le C $_\alpha$ .  $\theta$  est inférieur à 60° si ce proton est en position semi-équatoriale et la constante de couplage  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$  est supérieure à 2,2 Hz. Si ce proton est en position semi-axiale  $\theta > 60^\circ$  et la constante de couplage vicinal est alors inférieure à 2,2 Hz (Fig. 3).

Par conséquent, pour un cyclodipeptide de configuration déterminée LL (ou DD) ou DL (ou LD), l'étude des constantes de couplage  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$  pour chaque acide aminé permet de définir la conformation du cycle DOP. Les Tableaux 1 et 2 représentent tous les cas possibles.

L'amplitude des constantes de couplage  ${}^3J(\text{HN}, \text{C}_\alpha\text{H})$ , en relation avec les angles  $\theta$ , permet d'estimer le degré de pliure  $\beta$  pour les dipeptides cycliques ayant un cycle sous la forme bateau. En effet, si l'on suppose que les liaisons amide sont planes et les C $_\alpha$  tétraédriques, l'angle  $\theta_L$  formé entre les plans H-H-C $_\alpha$  et N-C $_\alpha$ -H $_L$  d'un résidu aminoacide de configuration L ou

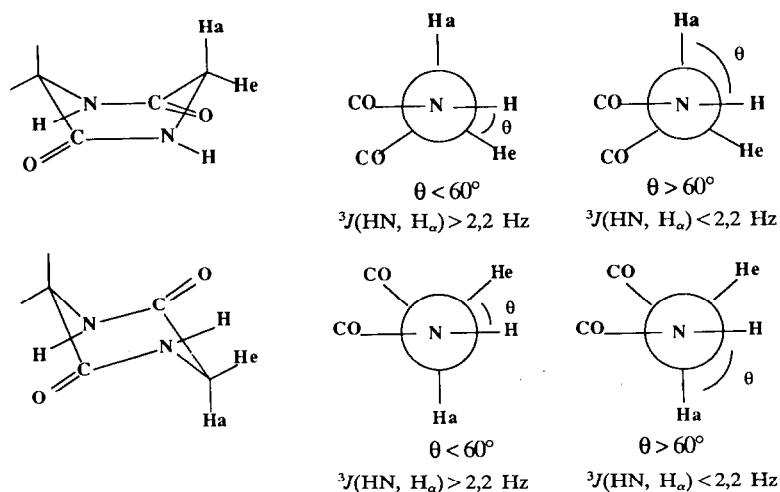
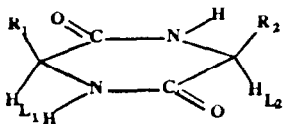
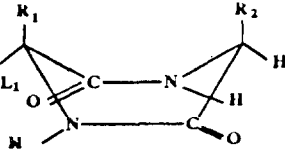
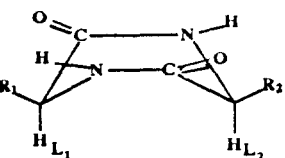
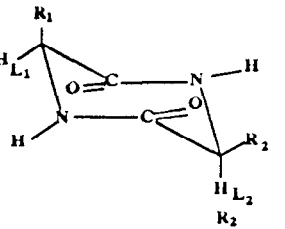
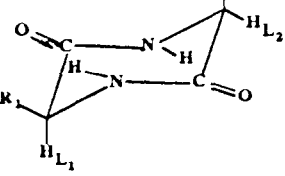


Fig. 3. Valeur de l'angle  $\theta$  selon les diverses conformations et configurations.

TABLEAU 1

Constantes de couplage vicinal  ${}^3J(\text{HN}, \text{H}_\alpha)$  en Hz en fonction des conformations de DOP de configuration  $L$ .

Conformation du cycle DOP	1er résidu		2ème résidu	
	$\theta^\circ$	${}^3J(\text{HN}, \text{H}_{L1})$	$\theta^\circ$	${}^3J(\text{HN}, \text{H}_{L2})$
	60	2,2	60	2,2
	< 60	> 2,2	< 60	> 2,2
	> 60	< 2,2	> 60	< 2,2
	< 60	> 2,2	< 60	< 2,2
	> 60	< 2,2	< 60	> 2,2

l'angle  $\theta_D$  formé entre les plans  $\text{H-N-C}_\alpha$  et  $\text{N-C}_\alpha\text{-H}_D$  d'un résidu d'acide aminé de configuration  $D$  sont reliés à la pliure  $\beta$  par les relations [33]:

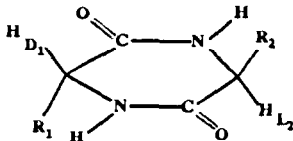
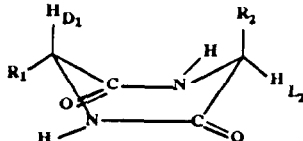
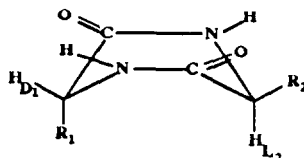
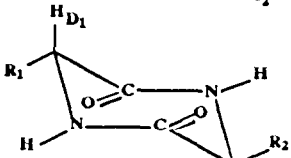
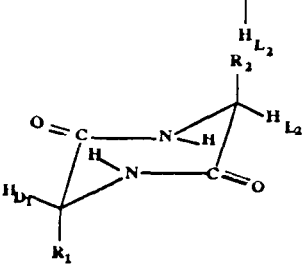
$$\beta = |\theta_L| - 60^\circ \quad (5)$$

$$\beta = 60^\circ - |\theta_D| \quad (6)$$

avec  $0^\circ < \theta < 90^\circ$ .

TABLEAU 2

Constantes de couplage vicinal  ${}^3J(\text{HN}, \text{H}_\alpha)$  en Hz en fonction des conformations de DOP de configuration DL

Conformation du cycle DOP	1er résidu		2ème résidu	
	$\theta^\circ$	${}^3J(\text{HN}, \text{H}_{\text{D}1})$	$\theta^\circ$	${}^3J(\text{HN}, \text{H}_{\text{L}2})$
	60	2,2	60	2,2
	> 60	< 2,2	< 60	> 2,2
	< 60	> 2,2	> 60	< 2,2
	> 60	< 2,2	> 60	< 2,2
	< 60	> 2,2	< 60	> 2,2

Des constantes de couplage  ${}^5J$  entre deux protons portés par les  $\text{C}_\alpha$  des deux acides aminés appartenant à une DOP sont parfois mesurées [34, 35]. Dans le cas de dipeptides cycliques, l'amplitude de ces constantes de couplage  ${}^5J$  dépend du degré de contribution s et p au niveau des liaisons amide, ainsi que de la nature et de la configuration des résidus aminoacides. D'une manière générale, les constantes  ${}^5J$  entre deux protons en *cis* par rapport au cycle (cas des 2,5-dioxopipérazines LL ou DD) sont supérieures

à celles mesurées entre deux protons en *trans* (cas des cyclodipeptides DL ou LD) [33, 34].

### L'orientation préférentielle des chaînes latérales

La constante de couplage  ${}^3J(\text{H}, \text{X})$  entre deux noyaux H et X (X=H ou X=F) d'un système éthane substitué  $\text{R}_1\text{R}_2\text{XC}_\beta\text{-C}_\alpha\text{HR}_3\text{R}_4$  dépend de l'angle dièdre  $\theta$  formé entre les plans définis par  $\text{X-C}_\beta\text{-C}_\alpha$  et  $\text{C}_\beta\text{-C}_\alpha\text{-H}$  [24]. Cependant, cette constante de couplage ne dépend pas seulement de  $\theta$  mais aussi d'autres facteurs qui possèdent une influence plus ou moins grande comme la longueur de la liaison  $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ , les angles de liaison  $\text{X-C}_\beta\text{-C}_\alpha$  et  $\text{C}_\beta\text{-C}_\alpha\text{-H}$  [25] et surtout de l'électronégativité des substituants liés aux carbones  $\text{C}_\alpha$  et  $\text{C}_\beta$  [32]. Les chaînes latérales des résidus aminoacides des dipeptides cycliques sont considérées comme animées d'un mouvement de libre rotation autour de la liaison  $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ . Les constantes de couplage vicinal  ${}^3J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$  et  ${}^3J(\text{X}, \text{H}_\alpha)$  mesurées sont des moyennes des contributions des trois rotamères décalés 1, 2 et 3 (fig. 4) plus stables que les rotamères éclipsés [36, 37].

Si on appelle  $n_1$ ,  $n_2$  et  $n_3$  les populations respectives de ces trois rotamères 1, 2 et 3, les constantes de couplage  ${}^3J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$  et  ${}^3J(\text{X}, \text{H}_\alpha)$  peuvent s'exprimer selon le système d'équations suivant:

$${}^3J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = n_1 J_g(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) + n_2 J_t(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) + n_3 J_{g'}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) \quad (7)$$

$${}^3J(\text{X}, \text{H}_\alpha) = n_1 J_t(\text{H}_\alpha, \text{X}) + n_2 J_g(\text{H}_\alpha, \text{X}) + n_3 J_{g'}(\text{H}_\alpha, \text{X}) \quad (8)$$

$$n_1 + n_2 + n_3 = 1 \quad (9)$$

Les constantes de couplage  $J_g$  et  $J_{g'}$  sont sensibles à l'environnement, c'est à dire à l'orientation des substituants portés par les carbones  $\text{C}_\alpha$  et  $\text{C}_\beta$  [31, 37–39]. Cependant, ce phénomène est parfois négligé, auquel cas  $J_g$  et  $J_{g'}$  sont considérés comme identiques.

### Orientation des chaînes latérales non fluorées

La relation établie par Cung et Marraud [41] [éqn. (10)] est appropriée à la détermination de l'orientation des chaînes latérales non fluorées d'un peptide:

$${}^3J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 5,1 \times \cos^2 \theta - 1,8 \times \cos \theta + 7,0 \quad (10)$$

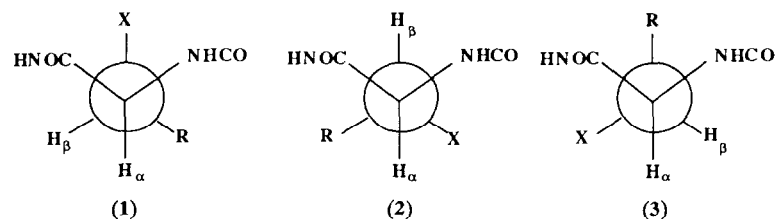


Fig. 4. Représentation de Newman des conformères décalés autour de la liaison de liaison  $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ .



Dans ces conditions, le calcul donne:

$$J_{g'} = J_g = 3,55 \text{ Hz} \quad J_t = 13,9 \text{ Hz}$$

Le système d'éqns. (7)–(9), avec  $X = H_{\beta'}$ , devient:

$${}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) = (n_1 + n_3)3,55 + n_2 13,9 \quad (11)$$

$${}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta'}) = n_1 13,9 + (n_2 + n_3)3,55 \quad (12)$$

voir éqn. (9).

La résolution du système d'équations permet d'obtenir les populations  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$  des trois rotamères **1**, **2** et **3**:

$$n_1 \text{ (ou } n_2) = \frac{{}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) - 3,55}{10,35} \quad (13)$$

$$n_2 \text{ (ou } n_1) = \frac{{}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta'}) - 3,55}{10,35} \quad (14)$$

$$n_3 = \frac{17,45 - [{}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) + {}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta'})]}{10,35} \quad (15)$$

Cette méthode qui néglige l'effet d'orientation des substituants ne permet pas de distinguer  $n_1$  de  $n_2$ . Par ailleurs, pour ce qui concerne les chaînes latérales des résidus de la sérine et de la thréonine, les éqns. (13)–(15) ne peuvent être appliquées qu'après avoir effectué les corrections suivantes:

$$\text{pour la sérine: } {}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) = 1,08 \times {}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) \text{ observé} \quad (16)$$

$$\text{pour la thréonine: } {}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) = 1,11 \times {}^3J(H_{\alpha}, H_{\beta}) \text{ observé} \quad (17)$$

### *Orientation des chaînes latérales fluorées*

L'électronégativité de l'atome de fluor porté par  $C_{\beta}$  de la chaîne latérale d'un résidu d'acide aminé modifie sensiblement les valeurs des constantes de couplage  ${}^3J_g$  et  ${}^3J_t$ . Les relations établies pour les systèmes peptidiques ne peuvent donc pas être utilisées sans modification pour déterminer l'orientation préférentielle des chaînes latérales fluorées.

Abraham *et al.* [42–44] a proposé plusieurs équations liant la constante de couplage vicinal moyenne  ${}^3J_{\text{moy}}$  à l'électronégativité des substituants portés par les carbones  $C_{\alpha}$  et  $C_{\beta}$  d'un système éthane substitué. Cependant, ces relations ne tiennent pas compte de l'effet d'orientation des substituants électronégatifs. Bystrov [32] a montré que les constantes de couplage gauche sont très sensibles à cet effet quand les substituants sont en *trans*, coplanaires avec l'un des protons couplés (Fig. 5).

Forrest [40] a proposé une équation liant la constante de couplage vicinal gauche à l'électronégativité des substituants, pour un système éthane substitué:

$${}^3J_g^{(R, R_1)}(H_{\alpha}, H_{\beta}) = \left( 4,1 + 0,63 \sum \Delta E_i \right) (1 - 0,462 \Delta E_R) (1 - 0,462 \Delta E_{R_1}) \quad (18)$$

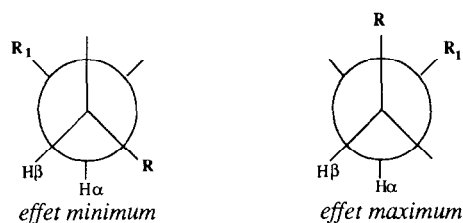


Fig. 5. Effet de l'orientation des substituants sur la constante de couplage  ${}^3J_g(H_\alpha, H_\beta)$  d'un système éthane substitué.

Dans cette équation,  $J_g^{(R, R_1)}(H_\alpha, H_\beta)$  représente la constante de couplage vicinal gauche entre deux protons en *trans* par rapport aux substituants R et R<sub>1</sub>;  $\sum \Delta E_i$  est la somme des différences d'électronégativité entre l'atome d'hydrogène et les six substituants portés par les carbones C<sub>α</sub> et C<sub>β</sub> (échelle de Pauling);  $\Delta E_R$  (ou  $\Delta E_{R_1}$ ) est la différence d'électronégativité entre l'atome d'hydrogène et le substituant R (ou R<sub>1</sub>). Ces différences d'électronégativité peuvent être calculées à partir de la différence de déplacement chimique ( $\delta_{CH_2} - \delta_{CH_3}$ ) des dérivés de l'éthane CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>R [45]. Pour ce qui concerne la constante de couplage vicinal *trans*  ${}^3J_t(H_\alpha, H_\beta)$ , Hamman *et al.* [45] ont établi une relation qui tient compte de l'électronégativité des substituants portés par les carbones C<sub>α</sub> et C<sub>β</sub>:

$${}^3J_t(H_\alpha, H_\beta) = 15,0 - 0,77 \sum \Delta E_i \quad (19)$$

où  $\sum \Delta E_i$  possède la même signification que ci-dessus.

Les mêmes auteurs ont proposé, sur la base d'un modèle de type éthane substitué, des équations reliant les constantes de couplage  ${}^3J_g(H_\alpha, F)$  et  ${}^3J_t(H_\alpha, F)$  aux électronégativités des substituants portés par les carbones C<sub>α</sub> et C<sub>β</sub>:

$${}^3J_g(H_\alpha, F) = 15,35e^{-0,266 \sum \Delta E_i} \quad (20)$$

$${}^3J_t(H_\alpha, F) = 65,75 - 7,52 \sum \Delta E_i \quad (21)$$

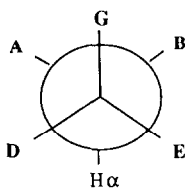
Il faut préciser que ces auteurs n'ont pas tenu compte de l'effet d'orientation des substituants dans l'établissement de l'éqn. (20). Les eqns. (18)–(21) peuvent être utilisées pour déterminer l'orientation préférentielle des chaînes latérales monofluorées des DOP.

#### *Détermination des rotamères des DOP à chaînes latérales Phe(F) ou Faba*

Les 2,5-dioxopipérazines que nous avons synthétisées comportent deux types de chaînes latérales monofluorées, puisqu'elles proviennent soit d'un mélange d'isomères (2R, 3R) et (2S, 3S) de l'acide 2-amino-3-fluoro-3-phénylpropanoïque (Phe(F)), soit de l'acide (2R, 3R) 2-amino-3-fluorobutanoïque (Faba) [1].

#### *Cas du résidu Phe(F)*

Le résidu Phe(F) incorporé dans les 2,5-dioxopipérazines est de configuration (2R, 3R) ou (2S, 3S). La Figure 6 représente, pour les deux



A	B	D	E	G	Rotamère
CO	NH	H <sub>β</sub>	Ph	F	1
CO	NH	Ph	F	H <sub>β</sub>	2
CO	NH	F	H <sub>β</sub>	Ph	3
NH	CO	Ph	H <sub>β</sub>	F	1'
NH	CO	F	Ph	H <sub>β</sub>	2'
NH	CO	H <sub>β</sub>	F	Ph	3'

Fig. 6. Rotamères en conformation décalée de la chaîne latérale du résidu Phe(F) dans les DOP.

isomères, les projections de Newman autour de la liaison C<sub>α</sub>-C<sub>β</sub> mettant en évidence la position des substituants du carbone C<sub>β</sub> par rapport au cycle DOP. Si l'on se place dans l'hypothèse d'une libre rotation, les éqns. (7)–(9) s'écrivent:

$${}^3J(H_\alpha, H_\beta) = n_1 J_g^{(F, \text{NHCO})}(H_\alpha, H_\beta) + n_2 J_t(H_\alpha, H_\beta) + n_3 J_g^{(C_6H_5, \text{CONH})}(H_\alpha, H_\beta) \quad (22)$$

$${}^3J(H_\alpha, F) = n_1 J_t(H_\alpha, F) + (n_2 + n_3) J_g(H_\alpha, F) \quad (23)$$

voir éqn. (9).

D'autre part, les éqns. (18–21) donnent:

$${}^3J_g^{(F, \text{NHCO})}(H_\alpha, H_\beta) = (4,1 + 0,63 \sum \Delta E_i) (1 - 0,462 \Delta E_F) (1 - 0,462 \Delta E_{\text{NHCO}}) \quad (24)$$

$${}^3J_g^{(C_6H_5, \text{CONH})}(H_\alpha, H_\beta) = (4,1 + 0,63 \sum \Delta E_i) (1 - 0,462 \Delta E_{C_6H_5}) (1 - 0,462 \Delta E_{\text{NHCO}}) \quad (25)$$

$${}^3J_t(H_\alpha, H_\beta) = 15,0 - 0,77 \sum \Delta E_i \quad (26)$$

$${}^3J_g(H_\alpha, F) = 15,35 e^{-0,266 \sum \Delta E_i} \quad (27)$$

$${}^3J_t(H_\alpha, F) = 65,75 - 7,52 \sum \Delta E_i \quad (28)$$

avec  $\Delta E_i = \Delta E_F + \Delta E_{C_6H_5} + \Delta E_{\text{CONH}} + \Delta E_{\text{NHCO}}$  et  $\Delta E_F = 1,7$ ;  $\Delta E_{C_6H_5} = 0,55$ ;  $\Delta E_{\text{NHCO}} = 0,825$  [32, 45, 46].  $\Delta E_{\text{COOH}}$  et  $\Delta E_{\text{COOR}}$  sont égaux en général à 0,4. Comme nous avons constaté expérimentalement que les déplacements chimiques du proton H<sub>α</sub> sont sensiblement les mêmes pour les composés

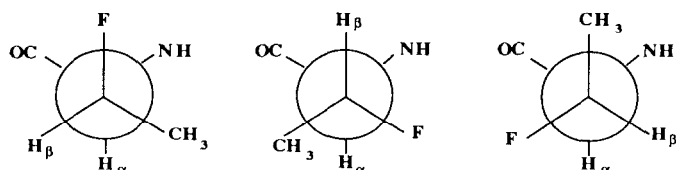


Fig. 7. Rotamères en conformation décalée de la chaîne latérale du résidu Faba des DOP.

$C_6H_5-CH(F)-CH(NH_2)-CONH-R$  et  $C_6H_5-CH(F)-CH(NH_2)-CO_2R$ , nous avons attribué à  $\Delta E_{CONH}$  cette même valeur. Les éqns. (22) et (23) deviennent:

$${}^3J(H_\alpha, H_\beta) = 0,835n_1 + 12,32n_2 + 3,824n_3 \quad (29)$$

$${}^3J(F, H_\alpha) = 39,62n_1 + 6,09(n_2 + n_3) \quad (30)$$

voir éqn. (9).

### Cas du résidu Faba

Le résidu que nous avons incorporé est de configuration (2*R*, 3*R*). La Figure 7 représente les différents conformères décalés dans les DOP c[Faba-Yaa].

De la même manière que pour le cas précédent, le système d'équations suivant est obtenu:

$$3J(H_\alpha, H_\beta) = n_1 J_g^{(F, NHCO)}(H_\alpha, H_\beta) + n_2 J_t(H_\alpha, H_\beta) + n_3 J_g^{(CH_3, CONH)}(H_\alpha, H_\beta) \quad (31)$$

$${}^3J(H_\alpha, F) = n_1 J_t(H_\alpha, F) + (n_2 + n_3) J_g(H_\alpha, F) \quad (32)$$

voir éqn. (9).

En utilisant le même système d'éqns. (18)–(21), et avec  $\Delta E_{CH_3} = 0,05$  [47] nous obtenons:

$${}^3J(H_\alpha, H_\beta) = 0,793n_1 + 12,71n_2 + 4,76n_3 \quad (33)$$

$${}^3J(F, H_\alpha) = 43,38n_1 + 6,96(n_2 + n_3) \quad (34)$$

voir éqn. (9).

### Remerciements

Nous remercions le Conseil Général des Alpes Maritimes et le Conseil Régional de la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur pour l'aide financière qu'ils nous ont apportée.

### Bibliographie

- 1 N. Patino, R. Condom, A. Aumelas, I. Ayi et R. Guedj, *J. Fluorine Chem.*, 53 (1991) 93.
- 2 K. D. Kopple et M. Ohnishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 962.

- 3 K. D. Kopple et D. H. Marr, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 6193.
- 4 E. Benedetti, E. R. Marsh et M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 6676.
- 5 P. E. Grebow et T. M. Hooker, *Biopolymers*, 14 (1975) 1863.
- 6 J. W. Snow et T. M. Hooker, *Biopolymers*, 16 (1977) 1231.
- 7 W. Radding, B. Donzel, N. Ueyama et M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 5999.
- 8 F. Piriou, F. Toma, J. Savrda et S. Fermandjian, *Tetrahedron*, 35 (1979) 441.
- 9 G. Gawne, G. W. Kenner, N. H. Rogers, R. C. Sheppard et K. Titlestad, *Peptides 1968*, North Holland, Amsterdam, 1968, p.28.
- 10 R. L. Bowman, M. Kellerman et W. Curtis, *Biopolymers*, 22 (1983) 1045.
- 11 A. Stogard, *Biopolymers*, 15 (1976) 2295.
- 12 H. R. Kirchheldorf, *Org. Magn. Reson.*, 13 (1980) 52.
- 13 S. Egusa, J. Tagagi, M. Sisido et Y. Imanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59 (1986) 2195.
- 14 C. H. Görbitz, *Acta Chem. Scand.*, 83 (1987) 1341.
- 15 M. Gdaniec, B. Liberek, A. S. Kolodziejczyk, R. Jankowska et J. Ciarkowski, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 30 (1987) 79.
- 16 H. Bielinski et J. Ciarkowski, *Biopolymers*, 25 (1986) 795.
- 17 R. Ramani, K. Venkatesan et R. E. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 949.
- 18 J. Vicar, J. Smoltkova et K. Blaha, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 38 (1973) 1957.
- 19 J. Vicar, M. Budesinsky et K. Blaha, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 38 (1973) 1940.
- 20 I. Z. Siemon, *Org. Magn. Reson.*, 3 (1971) 545.
- 21 R. Degeilh et R. E. Marsh, *Acta Crystallogr., Sect. A*, 12 (1959) 1007.
- 22 T. M. Hooker, P. M. Bayley, W. Radding et J. A. Schellman, *Biopolymers*, 13 (1974) 549.
- 23 H. Bielinski et J. Ciarkowski, *Bull. Acad. Sci. Chim.*, 34 (1986) 449.
- 24 M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 11.
- 25 M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 2870.
- 26 R. E. Glick et A. A. Bothner-By, *J. Chem. Phys.*, 25 (1956) 362.
- 27 V. F. Bystrov, V. T. Ivanov, S. L. Purtnova, T. A. Balashova et Y. A. Ovchinnikov, *Tetrahedron*, 29 (1973) 873.
- 28 J. Neel, *Pure Appl. Chem.*, 31 (1972) 201.
- 29 M. T. Cung, M. Marraud et J. Neel, *Macromolecules*, 7 (1974) 607.
- 30 R. Schwyzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1973) 7038.
- 31 G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran et K. D. Kopple, *Biopolymers*, 10 (1971) 2113.
- 32 V. F. Bystrov, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 10 (1976) 41.
- 33 B. B. Davies et M. A. Khaled, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1976) 1238.
- 34 B. B. Davies et M. A. Khaled, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1976) 187.
- 35 M. J. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 33 (1960) 1842.
- 36 J. A. Pople, W. G. Schneider et H. J. Bernstein, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York, 1959, p. 380.
- 37 R. J. Weikam et E. C. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 6083.
- 38 R. J. Abraham et G. Gatti, *J. Chem. Soc. B*, (1969) 961.
- 39 P. L. Durette et D. Horton, *Org. Magn. Reson.*, 3 (1971) 417.
- 40 T. P. Forrest, *Org. Magn. Reson.*, 6 (1974) 355.
- 41 M. T. Cung et M. Marraud, *Biopolymers*, 21 (1982) 953.
- 42 R. J. Abraham, L. Cavalli et K. G. R. Pachler, *Mol. Phys.*, 11 (1986) 471.
- 43 R. J. Abraham, P. Loftus et W. A. Thomas, *Tetrahedron*, 33 (1977) 1227.
- 44 R. J. Abraham et J. Cavalli, *Mol. Phys.*, 9 (1965) 67.
- 45 S. Hamman, C. Beguin, C. Charlon et C. Luu-Duc, *Org. Magn. Reson.*, 21 (1983) 361.
- 46 J. R. Canvanagh et B. P. Dailey, *J. Chem. Phys.*, 34 (1961) 1099.
- 47 J. C. Muller, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1965) 1815.