

LE PERCHLORATE DE CHLOROTRISDIMETHYLAMINOPHOSPHONIUM :  
UN NOUVEAU REACTIF POUR LE COUPLAGE PEPTIDIQUE

B. Castro et J. R. Dormoy

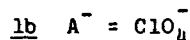
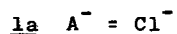
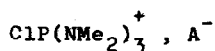
Laboratoire de Chimie Organique II - Université Nancy I - CO 140 - 54037 Nancy

(Received in France 13 October 1972; received in UK for publication 16 October 1972)

Dans une précédente publication (1), nous avons décrit la réaction des acides carboxyliques sur la trisdiméthylaminophosphine\* en présence de  $\text{CCl}_4$ . Nous avons montré que cette réaction conduit, même à très basse température, à des anhydrides d'acides, et non pas, comme le supposent certains auteurs (2), (3), (4), à la suite de GAWNE, KENNER et SHEPPARD (5), à des sels d'acyloxyphosphonium 2 stables. En effet, ces sels sont très réactifs et acylent immédiatement les ions carboxylates présents. Nous avons également montré la formation et le rôle du chlorure de chlorotrisdiméthylaminophosphonium 1a dans la réactivation des carboxylates formés lors de la réaction des anhydrides sur les amines ; les deux motifs acyle de l'anhydride sont finalement totalement utilisés. Cette réactivation en chaîne est analogue à celle qui se produit dans le couplage peptidique par la D.C.C.I. (10).

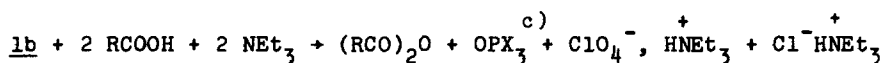
Le chlorure 1a est un sel très hygroscopique et peu stable ; sa préparation et sa conservation sont malaisées. Son utilisation comme réactif commode de couplage peptidique par exemple, ne peut être retenue.

La présente note illustre les propriétés intéressantes du perchlorate correspondant 1b. Ce composé, non hygroscopique, insoluble dans l'eau, est de conservation aisée. Il est simplement préparé par addition de la T.D.A.P. à une émulsion de  $\text{CCl}_4$ , d'éther et d'une solution aqueuse de perchlorate d'ammonium.



\* T.D.A.P.

Tableau I : Préparation d'anhydrides a)



R	Rendement % b)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	88
pCH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91
iso C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	86
tert C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	66

a) Solvant : acétone  
Temps de contact : 2 h  
Température ambiante

b) Produits isolés par filtration sur silice.

c) X = NMe<sub>2</sub>

Tableau II : Couplages peptidiques a)



Produit formé	Rdt % <sup>b)</sup>	F°	$\alpha_D$ (c ; solv.)	Litt. F° ; $\alpha_D$ ; (Réf.)
Z - Gly-Gly-OEt <sup>d)</sup>	66	82-83		82 ; - ; (3)
Z - Ala-Gly-OEt	68	98-99	-23,3 (1.0 ; EtOH)	97-98 ; -24,7 ; (3)
Z - Ser-Gly-OEt	65	103-104	- 5,6 (1.0 ; EtOH)	106-107 ; -5,9 ; (3)
Z - Asn-Gly-OEt	10 <sup>c)</sup>	188-189	- 4,4 (1.0 ; DMF)	188-189 ; -4,4 ; (3)
Z - Gly-Tyr-OEt	57	125-127	+20,3 (3.0 ; EtOH)	125-127 ; +19,2 ; (11)
Z - Leu-Gly-OEt	54	104-105	-25,8 (5.0 ; EtOH)	104-105 ; -25,6 ; (12)
Z - Phe-Gly-OEt	67	108-109	-16,2 (2.0 ; EtOH)	112 ; -16,7 ; (3)

a) Solvant = acétone ; température -5° (2 h) puis ambiante

b) Produits isolés par chromatographie sur silice

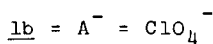
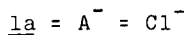
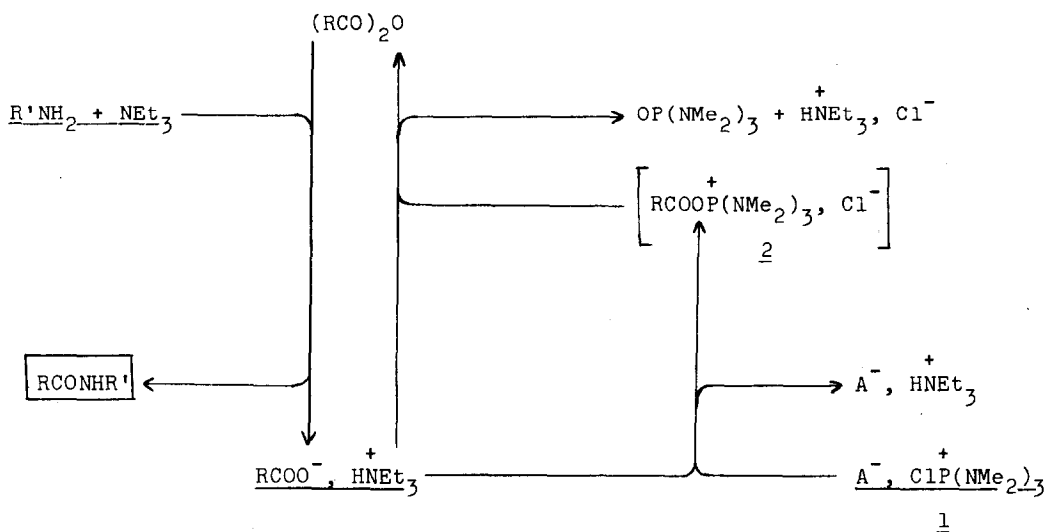
c) Le produit majoritaire est Z-Ala(CN)-Gly-OEt 58 % ; F = 120°-121°  
 $\alpha_D = -16$  (c = 1.0 ; EtOH) . Cette deshydratation a déjà été observée par plusieurs auteurs (7) (8) (9).

d) Z = benzyloxycarbonyl.

e) X = NMe<sub>2</sub>

Ce sel est soluble dans de nombreux solvants organiques, particulièrement le chloroforme, l'acétone, l'acétonitrile ; il se révèle un excellent agent de deshydratation des acides en anhydrides et de couplage peptidique (tableaux I et II).

Les étapes réactionnelles formant le cycle de réactivation sont indiquées sur le schéma suivant :



Le test de racémisation de YOUNG (6), couplage de Bz-L-Leu-OH et  $NH_2$ -Gly-OEt en présence de diverses amines et dans divers solvants a toujours conduit à des produits complètement racémisés. Cependant, l'activation des acides N protégés par le groupe Z a toujours lieu avec une racémisation très faible. Le dipeptide de YOUNG obtenu par réduction et benzylation de Z-Ala-Gly-OEt couplé par la présente méthode, conduit à un taux de racémisation inférieur à 5 % ;  $\alpha_D^{16} = -32,6$  ( $c = 3,1$  EtOH) F : 156-157°.

Bibliographie

- 1) B. CASTRO, J.R. DORMOY - Bull. Soc. Chim. Fr. 3034, (1971)
- 2) L.E. BARSTOV, V.J. HRUBY - J. Org. Chem. 36, 1305, (1971)
- 3) S. YAMADA, Y. TAKEUCHI - Tet. Letters, 3595 (1971)
- 4) Th. WIELAND, A. SEELINGER - Ber. 104, 3992 (1971)
- 5) G. GAWNE, G.W. KENNER, R.C. SHEPPARD - J. Am. Chem. Soc. 91, 5669 (1969)
- 6) M.V. WILLIAM, G.T. YOUNG- J. Chem. Soc. 881 (1963)
- 7) B. LIBERCK - Chem. Ind. (London) 987 (1961)
- 8) D.T. GISCH, P.G. KATSOYANIS, G.P. HESS, V. du VIGNEAUD - J. Am. Chem. Soc. 80, 2558 (1958)
- 9) M. BODANSZKY, V. du VIGNEAUD - J. Am. Chem. Soc. 81, 5688 (1959)
- 10) M. BODANSZKY, M.A. ONDETTI - Peptide Synthesis, John Wiley and Sons 121 (1966)
- 11) R.W. YOUNG, K.H. WOOD, J. JOYCE, J. Am. Chem. Soc. 78, 2126 (1956)
- 12) J.R. VAUGHAN Jr, R.L. OSATO - J. Am. Chem. Soc. 74, 676 (1952)