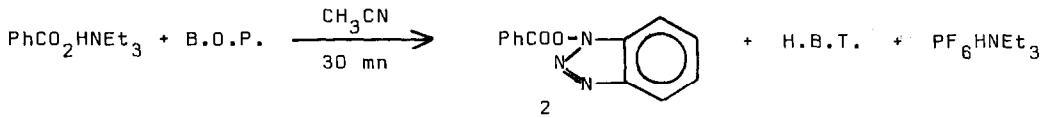




Ce sel est très stable, non hygroscopique ; il est soluble dans l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, l'acétone, le diméthylformamide ; il est insoluble dans l'eau. Le perchlorate correspondant explose au choc, il ne doit pas être préparé.

Le B.O.P. en solution dans l'acétonitrile, réagit à température ambiante, avec le benzoate de triéthylammonium pour conduire à l'ester 2 avec un rendement quantitatif.



Les esters du type 2 sont des intermédiaires "actifs" en synthèse peptidique (2). En solution dans l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou dans un mélange diméthylformamide - acétonitrile (50/50) un équivalent de B.O.P. réalise, dans de très bonnes conditions, le couplage peptidique de quantités stoechiométriques des amino acides N-protégés et C-protégés.

Les rendements en peptide sont élevés avec des temps de réaction relativement courts. Le couplage s'effectue dans de bonnes conditions même pour des amino-acides encombrés (essai n° 12) ; il n'y a aucune interférence parasite dans l'activation de la sérine (essai n° 6), de la thréonine (essai n° 11), ni dans celle de l'asparagine (essais n° 3, 7 et 9).

En particulier, l'essai n° 7 fournit un dipeptide de base de l'ocytocine dans des conditions nettement améliorées par rapport aux descriptions antérieures (6).

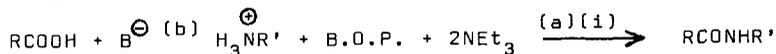
Si le dipeptide de Young n° 5 (5) est presque totalement racémisé, l'activation des amino-acides N-protégés par le groupe Z ou le groupe Boc se fait avec une racémisation négligeable ; pour le peptide d'Anderson (9) n° 14 obtenu avec un rendement quantitatif, le taux de racémisation est de 6 %.

Le mécanisme d'action de ce nouveau réactif de couplage, ainsi que les conditions opératoires en vue d'améliorer le rendement optique, sont actuellement à l'étude.

#### Remerciements :

Ce travail a été effectué avec l'aide financière de l'I.N.S.E.R.M. que nous tenons à remercier ici (C.R.A.T. 74.1.440.35 Polypeptides hypothalamiques).

Tableau : couplages peptidiques (a)



N°	Peptide obtenu (c)	Temps de réaction en mn	Rdt % (i)	F° (i)	$[\alpha]_D^{(d)(i)}$ (C.Solvant)	F°	$[\alpha]_D$ (Réf)
3	Z-Asn-GlyOEt	180	85	186	-5,1 (1.DMF)	188	-5 (1c)
4	Boc-Ileu-GlyOEt	240	94	104	-28,2 (1.EtOH)		
5	Bz-Leu-GlyOEt	30	90	146	-1 (3,1.EtOH)	156	-34 (5)
6	Z-Ser-GlyOEt	80	85	103	-5 (1.EtOH)	102	-5,5 (1c)
7	Boc-Asn-Cys(SBz1)OBz1	180	81	145	-37,8 (1.DMF)	146	-37,2 (6)
8	Boc-Ser(OBz1)-Cys(SBz1)OMe	120	90	90	-24,7 (1.EtOH)	-	-
9	Boc-Asn-PheOMe	120	95	189	-4,7 (1.DMF)	-	-
10	Z-Leu-PheOMe	80	98	82	(e)	81	(e) (7)
11	Boc-Thr-PheOMe	80	96	95	-3,1 <sup>(f)</sup> (1.CHCl <sub>3</sub> )	-	-
12	Boc-Ileu-IleuOMe	360	80	150	-34 (1.EtOH)	-	-
13	Z- <u>Pro-Ileu</u> -GlyOEt <sup>(g)</sup>	240	88	158	-80,2 (2.MeOH)	151	-80 (8)
14	Z-Gly- <u>Phe</u> -GlyOEt <sup>(g)(h)</sup>	180	98	118	-12 (2.EtOH)	118	-13,5 (9)

(a) Le couplage est effectué à température ambiante avec un équivalent de chaque réactif

(b)  $\text{B}^{\ominus} = \text{Cl}^{\ominus}$  ou tosylate ( $\text{CH}_3\text{PhSO}_3^{\ominus}$ )

(c) Tous les acides aminés optiquement actifs sont de configuration L ;

Z = benzyloxycarbonyl et Boc = tertbutyloxycarbonyl

(d)  $[\alpha]_D$  mesures à des températures comprises entre 20 et 25°C

(e)  $\alpha_{546} = -26,4$  (0,7.MeOH), Litt.  $\alpha_{546} = -26,8$  (1,3.MeOH)

(f)  $[\alpha]_D = +14$  (1.AcOEt)

(g) Le couplage est effectué au niveau des symboles soulignés

(h) 1 g de ce produit en solution à 2 % dans l'éthanol précipite 60 mg de racémique au bout de 48 heures à 0°C (9)

(i) Caractéristiques des produits bruts non recristallisés isolés après hydrolyse par NaCl saturé, extraction à AcOEt, lavage à HCl 5 % et HCO<sub>3</sub>Na saturé. Les produits sont alors homogènes en chromatographie sur couche mince par élution avec AcOEt et CHCl<sub>3</sub>-MeOH-AcOH (95-5-3) (6).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) a) 1ère partie, B. CASTRO et J.R. DORMOY  
Tetrahedron Letters, 4747 (1972)  
b) 2ème partie, B. CASTRO et J.R. DORMOY  
Tetrahedron Letters, 3243 (1973)  
c) 3ème partie, B. CASTRO et J.R. DORMOY  
Bull. Soc. Chim. Fr. 12, 3359 (1973)
- 2) W. KÖNIG et R. GEIGER  
"Peptides 1969" E. Scoffone ed. North Holland, 1971, p. 17-22  
Chem. Ber. 103, 788 (1970)
- 3) B. LIBERCH  
Chem. Ind. (London) 987 (1961)  
D.T. GISCH, P.C. KATSOYANIS, G.P. HESS et V. du VIGNEAU  
J. Amer. Chem. Soc. 80, 2558 (1958)  
M. BODANSZKY et V. du VIGNEAU  
J. Amer. Chem. Soc. 81, 5688 (1959)
- 4) B. CASTRO et C. SELVE  
Bull. Soc. Chim. Fr. 2296 (1971)
- 5) M.V. WILLIAM et G.T. YOUNG  
J. Chem. Soc. 881 (1963)
- 6) M. MÜHLEMANN, M.I. TRITOV, R. SCHWYZER et J. RUDINGER  
Helv. Chim. Acta, 55, 287 (1972)
- 7) F. WEYGAND, A. PROSE et W. KÖNIG  
Chem. Ber. 99, 1451 (1966)
- 8) P.A. JAQUENOUD et R.A. BOISSONNAS  
Helv. Chim. Acta, 45, 113 (1961)
- 9) G.W. ANDERSON et R.W. YOUNG  
J. Amer. Chem. Soc. 74, 5307 (1952)