

SYNTHÈSE D'ESTERS "ACTIVÉS" D'ACIDES AMINÉS
AVEC L'HEXACHLOROCYCLOTRIPHOSPHATRIAZÈNE

J. Martinez et F. Winternitz.

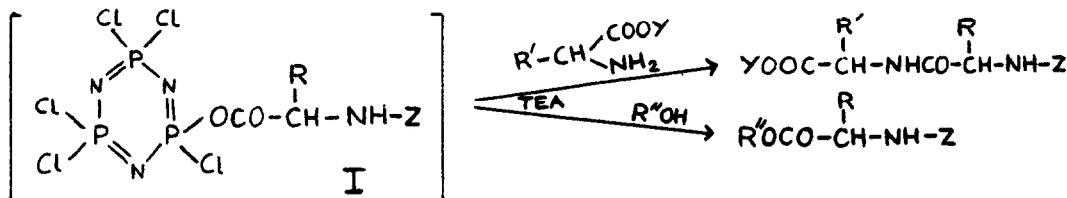
Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8, rue de l'École Normale
34075 Montpellier

(Received in France 9 May 1975; received in UK for publication 19 June 1975)

Dans une publication antérieure (1) nous avons présenté l'hexachlorocyclotri-phosphatriazène $P_3N_3Cl_6$ comme agent d'activation de la fonction carboxylique conduisant à la formation de la liaison peptidique dans des conditions souvent aussi bonnes que, par exemple, avec le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

Poursuivant cette étude comparative, nos résultats expérimentaux ci-dessous ont montré une bonne possibilité de synthétiser des esters "activés" phénoliques d'acides aminés N-protégés, méthode de couplage particulièrement étudiée par le groupe de BODANSZKY.

En effet le même complexe I peut conduire par aminolyse directement à la formation de la liaison peptidique ou bien par alcoolyse à un ester "activé".



Dans nos conditions de réaction l'alcoolyse de $P_3N_3Cl_6$ est de beaucoup plus lente que la réaction de déplacement du complexe conduisant à la formation de l'ester attendu.

Pratiquement, dans un premier temps, on fait réagir l'acide aminé N-protégé (1 mole) avec $P_3N_3Cl_6$ (1 mole) et la triéthylamine (1,2 mole) dans un solvant qui peut être, selon le cas, le chloroforme, l'acétate d'éthyle ou encore le T.H.F. Après 15 minutes d'agitation à froid on ajoute le phénol choisi (1,2 mole) en solution dans le même solvant. La réaction est suivie en CCM et généralement terminée au bout de 12 heures. L'ester phénolique est obtenu après lavages par l'acide citrique dilué, la soude 0,1 N glacée et l'eau jusqu'à neutralité. L'évaporation sous vide du solvant conduit dans la plupart des cas à un produit cristallisé, sinon une simple filtration sur gel de silice permet d'obtenir le produit analytiquement pur. Les résultats sont résumés dans le tableau.

On constate une excellente concordance avec les constantes physiques des produits, obtenus par d'autres méthodes aussi bien du point de vue du rendement, de la pureté que de la racémisation. Il faut cependant souligner que tous les produits de la réaction provenant de l'hydrolyse du $P_3N_3Cl_6$ sont facilement éliminés par lavage.

Esters	Rdt %	F°C	F°Litt.	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$ Litt.	Réf.
<u>p-nitrophénoliques</u>						
Z(S-benzyl)Cys	65	89-90	89-91	-38,5(c=4,EtOH)	-41(3,9,EtOH)	2
Z-Gly	60	119-120	124-125			3
Di-Z-Lys	50	huile	60	-12,4(0,48,Diox)	-12,5(0,525,Diox)	4
Z-Pro	60	93-96	94-96	-68	-68,2(2,DMF)	5
Z-Trp	45	102-104	105	-4,3(5,DMF)	-4,5(5,DMF)	6
Z-Val	55	62-63	62-64	-24,6(2,1,DMF)	-25,0(2,DMF)	5
<u>pentachlorophénoliques</u>						
Z-Gly	75	126-128	128-130			5
Z-Pro	70	94-96	93-93,5	-46(1,DMF)	-47,7(1,01,DMF)	7
Z-Trp	65	167-168	167-169	-52(1,CHCl ₃)	-57,2(0,9,CHCl ₃)	7
Z-Val	70	144-145	144-145	-22(1,CHCl ₃)	-21(0,47,CHCl ₃)	7
BOC-Ala	65	166	166	-22(5,CHCl ₃)	-22,2(5,12,CHCl ₃)	8
BOC-Leu	60	110	111	-35(5,AcOEt)	-35,3(4,95,AcOEt)	8
BOC-Phe	65	145-148	148	-46,5(5,AcOEt)	-47,1(4,82,AcOEt)	8
BOC-Val	80	124-126	126	-38(5,AcOEt)	-38,1(5,AcOEt)	8
<u>O-nitrophénoliques</u>						
Z-Ala	50	92-94	94	-51 (2,DMF)	-51 (2,DMF)	9
Z-Gly	75	74	75			9
Z-Leu	60	87-88	87-89	-46 "	-47 "	9
Z-Phe	70	107-109	109-110	-62 "	-63 "	9
Z-Trp	60	116	116-118	-63 "	-65 "	9
BOC-Ala	35	84-86	86-87	-75,5 "	-79 (1,DMF)	10
BOC-Leu	50	54-57	56-57	-62 "	-68 "	10
BOC-Phe	55	144-145	146-146,5	-65,2 "	-65 "	10
BOC-Trp	60	150-156	155-156	-58,6 "	-62 "	10
BOC-Val	70	53-55	53-56	-44 "	-44 "	10

Tous les acides aminés sont de configuration L. Les points de fusion ont été pris en capillaires avec l'appareil du Dr TUTTOLI et n'ont pas été corrigés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- J. MARTINEZ et F. WINTERNITZ, Bull. Soc. Chim., 1972, 12, 4707.
- 2- M. BODANSZKY, Nature, 1955, 175, 685.
- 3- B. ISELIN, W. RITTER, P. SIEBER et R. SCHWYZER, Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 373.
J.A. FARRINGTON, G.W. KENNER et J.M. TURNER, J. chem. Soc., 1957, 1407.
- 4- S. CHLADEK et J. ZEMLIKA, Collect. Czech. Chem. Commun., 1968, 33, 4299.
- 5- M. ITOH, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1970, 18, 784.
- 6- M. WILCHEK et A. PATCHORNIK, J. org. Chem., 1963, 28, 1874.
- 7- J. KOVACS, M.Q. CEPRIANI, C.A. DUPRAZ et G.N. SCHMIT, J. org. Chem., 1967, 32, 3696.
- 8- B.J. JOHNSON et E.G. TRASK, J. org. Chem., 1968, 33, 4521.
- 9- M. BODANSZKY, M. KONDO, C. YANG LIN et G.F. SIGLER, J. org. Chem., 1974, 39, 444.
- 10- M. BODANSZKY, K.W. FUNK et M. LYAN FINK, J. org. Chem., 1973, 38, 3565.