

SYNTHESES ET PROPRIETES ACYLANTES DE NOUVEAUX MONOMERES ACRYLIQUES
APPARTENANT A LA SERIE DES S-THIOESTERS DE LA MERCAPTOTHIAZOLINE

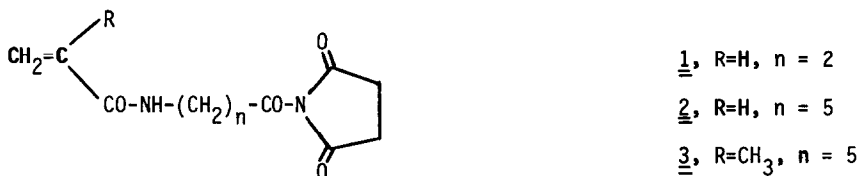
Eric BROWN, Roger JOYEAU et Michel PATERNE

(Received in France 28 March 1977; received in UK for publication 9 June 1977)

(Laboratoire de Synthèse Organique, ERA n° 394, Faculté des Sciences,
Route de Laval, B.P. 535, 72017 - LE MANS Cedex, FRANCE).

La fixation sur un support hydrophile insoluble de diverses molécules biologiquement actives répond à des objectifs bien déterminés : préparation d'enzymes immobilisées utilisables en catalyse hétérogène, réalisation de colonnes pour purifier par chromatographie d'affinité des anticorps, des antigènes, des enzymes ou des inhibiteurs (1).

Par copolymérisation d'un monomère acrylique porteur d'un groupement acylant convenable, il est possible d'obtenir des supports insolubles dont les chaînes latérales sont capables de former des liaisons amides avec les groupements aminés des substances à immobiliser. C'est dans cette perspective qu'ont déjà été préparés et polymérisés divers "esters" de N-succinimidyle tels que 1, 2 (2) et 3 (3).



De tels "esters" sont préparés par réaction des monomères acides correspondants sur la N-hydroxysuccinimide, en utilisant la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme agent de condensation. Les composés du type 1 à 3 sont d'excellents agents acylants des amines en milieu aqueux (2 à 5), mais le prix relativement élevé de la N-hydroxysuccinimide est un frein à l'utilisation à grande échelle des co-polymères acryliques dérivant des esters précédents.

Pour cette raison, nous nous sommes efforcés de mettre au point la préparation de nouveaux monomères acryliques acylants d'un prix de revient relativement modique. Notre intérêt s'est porté d'emblée sur la mercaptothiazoline, composé accessible à vil prix, et dont nous pouvions prévoir que les S-thioesters 4 correspondants seraient des agents acylants efficaces, comme l'indique la réaction ci-après.



Les composés 4 constituent d'une certaine façon des analogues des acyl-coenzyme-A, qui sont les entités acylantes des systèmes biologiques. L'examen de la littérature nous a montré qu'aucune préparation générale des thioesters 4 n'était décrite et que ces corps étaient à peine connus.

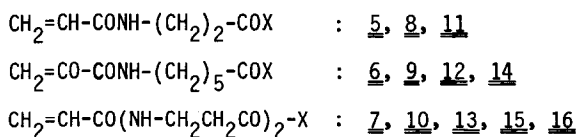
1) Préparation des ω -acrylamido thioesters de la mercaptothiazoline.

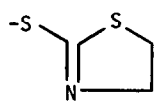
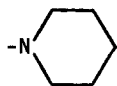
Nos produits de départ sont les monomères acides 5 à 7. Nous avons décrit récemment la synthèse de 5 et 6 (2). La N-acryloyl- β -alanyl- β -alanine 7, F = 138-140° (CH₃CN) est obtenue par réaction de l'ester activé 1 sur la β -alanine à 60°C dans l'acétonitrile (Rdt. : 96 %).

Les S-thioesters de la mercaptothiazoline 8, 9 et 10 sont des solides jaune pâle, obtenus en traitant les acides correspondants 5, 6 et 7, respectivement, par la mercaptothiazoline dans l'acétonitrile, en présence de DCC, pendant 15 heures à température ambiante. Après filtration de la dicyclohexylurée formée, la solution est partiellement évaporée, ce qui provoque la cristallisation du thioester. Les points de fusion et les rendements sont indiqués dans le tableau ci-joint.

2) Propriétés des S-thioesters de la mercaptothiazoline.

Les thioesters précédents réagissent presque instantanément avec la benzylamine, ou la pipéridine, à 60-70° C dans l'acétonitrile, pour fournir les amides correspondantes.



X	COMPOSES (rendement, %), F°C (solvant)		
	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
-OH			
	<u>8</u> (63 %) 120-124° (CH ₃ CN)	<u>9</u> (83 %) 104-106° (CCl ₄)	<u>10</u> (76 %) 156-161° (CH ₃ CN)
-HNCH ₂ -C ₆ H ₅	<u>11</u> (100 %) 153-154° (eau)	<u>12</u> (87 %) 108-112° (CH ₃ CN)	<u>13</u> (100 %) 207-210° (eau)
-HN-C ₆ H ₅	—	<u>14</u> (88 %) 163-165° (2)	<u>15</u> (94 %) 209-211° (EtOH)
	—	—	<u>16</u> (66 %) 134-138° (C ₆ H ₆)

La réaction peut également être réalisée en milieu aqueux. Ainsi, en ajoutant à 50° une solution aqueuse de benzylamine à une solution de 9 dans le dioxane, on observe une décoloration quasi instantanée (disparition du thioester), et l'amide 12 correspondante est isolée du milieu réactionnel avec un rendement de 87 %.

Par contre, et comme on pouvait le prévoir, la réactivité des thioesters précédents vis-à-vis de l'aniline est un peu plus faible. En effet, les thioesters 9 et 10 ont fourni les anilides correspondantes 14 et 15 après 15 heures d'agitation à 50-70°C. Les

points de fusion et les rendements observés pour les différentes amides ainsi préparées sont indiqués dans le tableau ci-joint (6).

3) Conclusion.

Faciles à préparer et à mettre en oeuvre, les thioesters de la mercaptothiazoline sont susceptibles d'acyler en quelques secondes et dans des conditions très douces les amines aliphatiques primaires ou secondaires. Ces thioesters d'un type particulier devraient se révéler des réactifs de choix pour la création de liaisons amides, chaque fois que les réactifs acylants classiques (chlorures d'acide, notamment) sont inutilisables ou impossibles à préparer. La modification chimique des protéines (ou leur synthèse in vitro) se ramenant très souvent à une acylation dans des conditions ménagées, notre présente méthode devrait être utilisable avantageusement en biochimie.

REFERENCES

- (1) - H.H. WEETALL, Immobilized Enzymes, antigens, antibodies and peptides, M. DEKKER, New-York, 1975.
- (2) - E. BROWN, M. PATERNE et R. JOYEAU, Bull. soc. chim., sous presse.
- (3) - H.G. BATZ et J. KOLDEHOFF, Makromol. Chem., 1976, 177, 683.
- (4) - R.L. SCHNAAR et Y.L. LEE, Biochemistry, 1975, 14, (7), 1535.
- (5) - P. CUATRECASAS et I. PARIKH, Biochemistry, 1972, 11, 2291.
- (6) - Des microanalyses et des spectres IR et de RMN corrects ont été obtenus pour les composés nouveaux 7 à 13, 15 et 16.