

PORPHYRINES SYNTHETIQUES PORTEUSES DE CHAINES LATERALES PEPTIDIQUES. I
Atropoisomérisation d'amides cis(mésotétraphénylporphyrinyl)-3 propénoïques

H.J. CALLOT

Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, Associé au C.N.R.S.
Université Louis Pasteur, Institut de Chimie
1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg (France)

B. CASTRO* et C. SELVE

Laboratoire de Chimie Organique II, associé au C.N.R.S., Université de Nancy I
Case Officielle 140, 54037 Nancy (France)

(Received in France 21 March 1978; received in UK for publication 15 June 1978)

Les composés synthétiques modèles des bio-systèmes liant l'oxygène ont attiré l'attention ces dernières années¹. L'étude de porphyrines porteuses de chaînes latérales peptidiques n'a cependant pas été développée. A priori une grande variété de structures peuvent être atteintes avec un minimum de variations de la stratégie de synthèse. Cela permet la sélection des meilleures caractéristiques structurales concernant la nature des ligands portés par la ou les chaînes, la géométrie, les régions hydrophiles et hydrophobes...

Nous décrivons ici la synthèse et quelques particularités structurales du système obtenu en liant un amino-acide à une mésotétraphénylporphyrine (TPP) par l'intermédiaire d'un "hameçon" constitué par un acide éthylénique cis porté par l'hétérocycle.

La formyl-2 Ni-TPP² 1, traitée par un excès d'éthoxycarbonylméthylène phosphorane donne un mélange d'esters éthyléniques cis et trans (30-70) 2 et 3 aisément séparés par chromatographie sur colonne de silice. La démétallation par l'acide sulfurique concentré suivie de la saponification de la fonction ester, permet de préparer, sans altération de la configuration éthylénique, les acides H₂TPP-CH:CH-COOH 4, 5 cis et trans respectivement. De même, l'omission de l'étape de démétallation conduit aux complexes du nickel correspondants 6 et 7.

Ces quatre acides sont couplés à l'ester méthylé de la L-phénylalanine à l'aide de notre réactif BOP*³ de couplage peptidique. Les réactions de couplage sont quantitatives en quelques minutes. De façon surprenante, alors que l'acide trans fournit une seule amide, l'acide cis conduit à la formation de deux produits distincts dont les polarités sont suffisamment différentes pour permettre une séparation chromatographique.

Le produit le plus polaire (10-20 %), présente un spectre de RMN ¹H qui est en gros la somme de ceux de la porphyrine et de l'acide (de même que pour le produit dérivant de l'acide trans). Le produit le moins polaire (80-90 %) montre un blindage de tous les

*BOP = Hexafluorophosphate de Benzotriazolylxytris(diméthylamino)Phosphonium

protons de l'acide-amino. Ces deux produits sont isomères, et au vu de ces caractéristiques, nous les désignons respectivement par les appellations "cis-exo" et "cis-endo".

L'hypothèse de deux conformations bloquées forçant la chaîne à conserver des positions moyennes endo et exo par rapport à l'hétérocycle est confirmée par l'examen des spectres de dichroïsme circulaire montrant une forte ellipticité pour les bandes de Soret des composés endo. Les caractéristiques spectrales de RMN et de DC des produits issus de la phénylalanine sont indiqués dans le tableau.

L'interconversion entre les formes cis-endo et cis-exo peut être observée dans le toluène à reflux. D'après nos expériences préliminaires, il semble que la constante d'équilibre soit proche de l'unité. L'interconversion des complexes du nickel est sensiblement plus rapide que celle des bases libres.

Les mêmes phénomènes sont également observés sur les amides d'acides-amino variés, incluant la glycine non chirale, ainsi que sur des amides simples et symétriques obtenues à partir de l'ammoniac, de la diméthylamine ou de la morpholine.

Des expériences sont en cours, destinées à confirmer l'hypothèse d'une atropisomérisation mettant en jeu l'empêchement de la rotation de la liaison joignant le groupe carboxamide au système éthylénique (voir la figure). La valeur des blindages observés pour l'isomère endo suggère une position excentrée de l'amide par rapport au macrocycle⁴.

Nous pensons que nos composés cis-endo seront à la source de bons modèles des biosystèmes porphyriniques, où des ligands labiles pourront être maintenus proches du cation métallique.

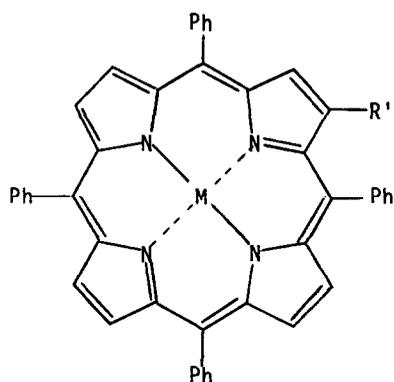
Produit	OCH ₃ (s)	CH ₂ (d)	CH (m)	Ph (m)	DC @ ± 200 Bande de Soret
H ₂ trans	3,77	3,20	5,00	7,20	+ 1300
H ₂ <u>cis</u> exo	3,72	3,08	5,07	7,38	+ 950
H ₂ <u>cis</u> endo	3,18	2,54	4,70	5,92	+ 4950
Ni <u>trans</u>	3,73	3,15	5,00	7,20	+ 1650
Ni <u>cis</u> exo	3,64	3,02	4,85	7,14	+ 1000
Ni <u>cis</u> endo	3,30	2,57	4,67	6,02	+ 5600

Tableau : Spectres de RMN ¹H* et de DC** des composés M-TPP-CH:CH-CONH-CH(COOCH₃)CH₂Ph

*Spectres enregistrés sur Perkin-Elmer R-12 60 MHz ou sur Bruker 90 MHz

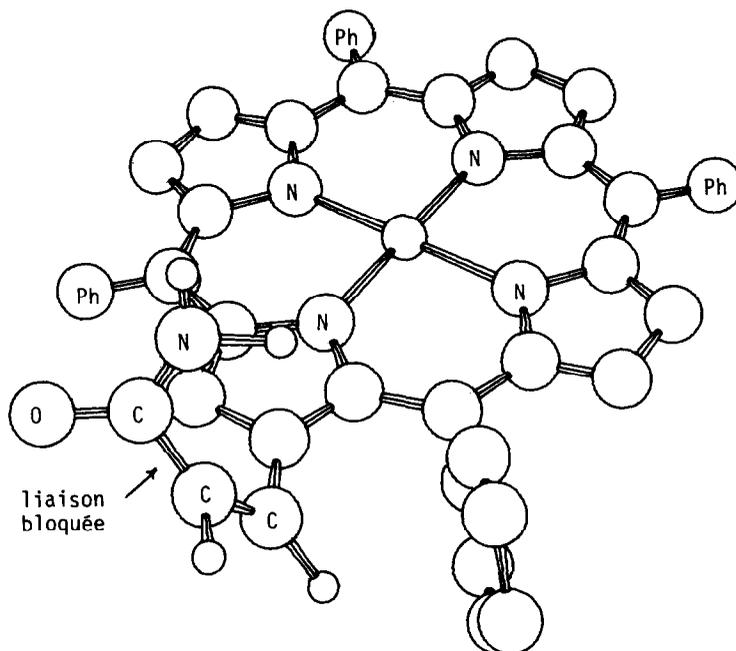
**Spectres enregistrés sur Dichrographe-III Roussel-Jouan, CNRS

Ce travail a bénéficié de l'aide financière du CNRS (A.T.P. "Composés de coordination et organominéraux. Catalyse homogène"). Les auteurs remercient le Dr. COURTOIS pour son assistance dans la mise en oeuvre du programme ORTEP⁵.



	M	R'
<u>1</u>	Ni	-CHO
<u>2</u>	Ni	-CH:CH-COOEt cis
<u>3</u>	Ni	-CH:CH-COOEt trans
<u>4</u>	H ₂	-CH:CH-COOH cis
<u>5</u>	H ₂	-CH:CH-COOH trans
<u>6</u>	Ni	-CH:CH-COOH cis
<u>7</u>	Ni	-CH:CH-COOH trans

Figure



Représentation ORTEP⁵ d'une conformation endo possible de la cis(mésoméso T.P.P.)-3 propénamide d'après un modèle de Dreiding.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) a) F. Basolo, B.M. Hoffmann et J.A. Ibers, Acc. Chem. Res. 8, 834 (1973)
b) J.P. Collman, R.R. Gagne, C.A. Reed., T.R. Halbert, G. Lang, W.T. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 97, 1427 (1975)
c) J. Geibel, C.K. Chang et T.G. Traylor, J. Am. Chem. Soc. 97, 5924 (1975)
d) E. Tsuchida, K. Honda et H. Sato, Inorg. Chem. 15, 352 (1976)
e) E. Bayer, G. Holtzbach, Angew. Chem. Int. Ed. 16, 117 (1977)
- 2) H.J. Callot, Bull. Soc. Chim. Fr. 3413 (1973)
- 3) B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin et C. Selve, Tetrahedron Letters, 1219 (1975) ; J. Chem. Res.(S), 182 (1977).
- 4) a- M. Gouedard, F. Gaudemer, A. Gaudemer et C. Riche, J. Chem. Research, 1978 (S) 30, (M) 514
b- C. Riche, M. Gouedard et A. Gaudemer, J. Chem. Research, 1978 (S) 34, (M) 548
- 5) C.K. Johnson : ORTEP-ORNL, 3794, Oakridge National Laboratory, Oakridge, Tenn. 1965.