

CONDENSATION D'ACIDES AMINES SUR DES MESO-AMINO-2-PHENYL PORPHYRINES

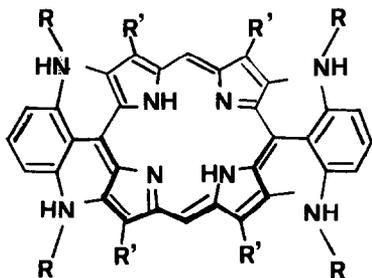
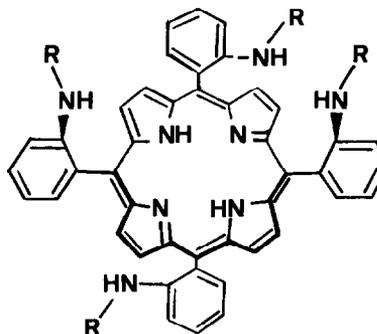
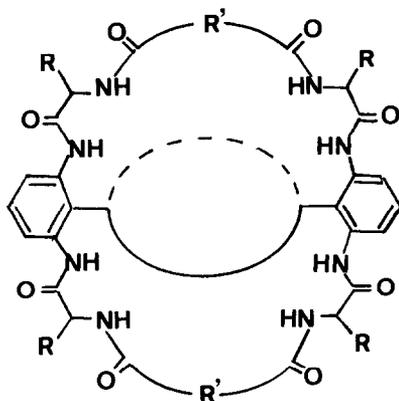
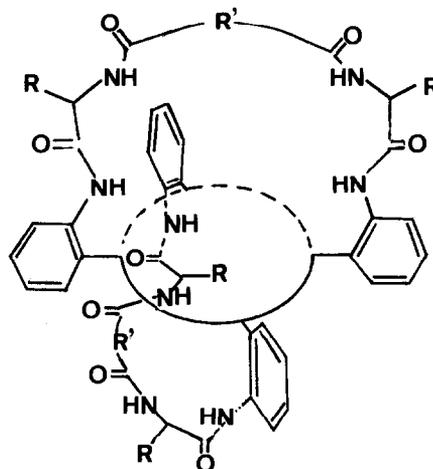
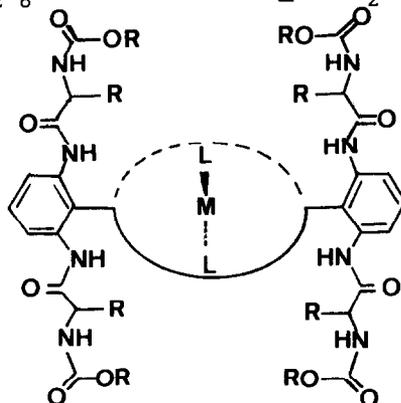
Alexandra LECAS, Zafiarisoa RENKO et Eric ROSE*

Laboratoire de Synthèse Organique et Organométallique, UA 408
T 45, 4 Place Jussieu 75230 PARIS Cedex 05 France

Abstract : The condensation of aminoacids on meso-tetra-(2-aminophenyl) and meso- α,γ -bis-(2,6-diaminophenyl)porphyrins is reported.

La synthèse totale de porphyrines protégées sur leurs deux faces fait l'objet de nombreuses études (1-6), dans le but d'obtenir de nouveaux modèles d'hémoprotéines (hémoglobine Hb : Hb-O₂ et Hb-CO, cytochrome P-450 : activation de la liaison C-H) ou de nouveaux catalyseurs chiraux d'époxydation d'oléfines (7). Nous nous sommes intéressés uniquement aux dérivés des méso-amino-2-phényl porphyrines (8a,9,10), car ils sont de bons précurseurs de composés à liaison peptidique. C'est pourquoi nous avons réalisé récemment la synthèse de méso- α,γ -bis(diamino-2,6-phényl)octaalkyl-porphyrines 1a et 1b (11), dont l'intérêt consiste d'une part en l'absence d'atropoisomères lors de leurs préparations et d'autre part en la possibilité de greffer deux anses différentes sur les groupements amino : une anse jouerait le rôle de base axiale par coordination au métal et la rotation de l'autre anse serait inhibée car attachée aux mêmes groupes phényles qui portent la première anse. Le problème fondamental de la protection du site actif de la métalloporphyrine serait peut être alors résolu grâce à ce nouveau type de métalloporphyrine dont le mouvement d'une anse portant la base axiale serait couplé avec celui de la poche hydrophobe. L'étape cruciale de la synthèse d'une telle porphyrine consiste à réaliser la condensation d'un acide aminé sur des amino-2-phényl porphyrines, ce qui fait l'objet de ce travail. La réaction de couplage inverse dans le cas de la condensation d'acides porphyrinyl propénoïques sur les fonctions amines d'amino-acides se déroule par contre sans difficulté (12).

Les tétra-amino porphyrines 1a et 2a en solution dans le THF réagissent à -20°C avec des acides aminés en grand excès (5 équivalents par fonction amine) activés par ClCO₂CH₂CHMe₂ en présence de N-méthyl-pipéridine (13) pour

1a $R' = \text{Me}, R = \text{H}$ b $R' = n\text{-Butyl}, R = \text{H}$ c $R' = \text{Me}, R = \text{COCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ d $R' = \text{Me}, R = \text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ e $R' = \text{Me}, R = \text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ f $R' = \text{Me}, R = \text{COCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}_2$ 2a $R = \text{H}$ b $R = \text{COCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ c $R = \text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ d $R = \text{COCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}_2$ 3 $R = \text{CH}_2\text{Ph}, R' = \text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$ 4 $R = \text{CH}_2\text{Ph}, R' = \text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$ 5 $M = \text{Fe}$

L = N-Methyl-imidazole

R = CH_2Ph

conduire aux produits de condensation correspondants. Par exemple, la méso- α, γ -bis-(diamino-2,6-phényl)porphyrine 1a réagit avec la benzyloxy-carbonyl-L-phénylalanine ou la benzyloxycarbonyl-L-alanine pour livrer les porphyrines 1c et 1d ; de même la méso-tétra($\alpha, \beta, \alpha, \beta$ -amino-2-phényl) porphyrine 2a et la méso- α, γ -bis-(diamino-2,6-phényl)porphyrine 1a, réagissent avec la N-t-butyloxycarbonyl-L-alanine pour conduire aux porphyrines 2c et 1e. A titre d'exemple, les propriétés spectroscopiques des porphyrines 2a, 2c et 1e sont données (14).

L'hydrolyse des groupes t-butyloxycarbonyles et l'hydrogénolyse des groupes benzyloxycarbonyles s'effectuent classiquement respectivement avec $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ et $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, ce qui conduit par exemple aux porphyrines 2d et 1f.

La condensation de dichlorures d'acides sur les porphyrines 2d et 1f est réalisée en utilisant des conditions de haute dilution (4) : une solution de porphyrine 2d ou 1f dans le DMF et(ou) dans le CH_2Cl_2 est introduite en même temps qu'une solution du dichlorure d'acide dans le CH_2Cl_2 pendant 24h à l'abri de la lumière et sous azote. Par exemple, la condensation du dichlorure d'acide de l'acide sébacique sur les porphyrines 1f et 2d livre les porphyrines 3 et 4. La réactivité des porphyrines 1c, 2d, 3 et 4 est en cours d'étude (15).

Remerciements : Les auteurs remercient le Professeur J.LEVISALLES pour ses conseils et ses encouragements, le Professeur J.P.COLLMAN pour avoir accueilli l'un d'entre nous (E.R) dans son laboratoire pendant quelques semaines et pour nous avoir donné de la tétra-amino-2-phényl porphyrine, et les Drs P.BROTHERS et J.PRODOLLINET pour avoir réalisé certains spectres de RMN.

- (1) a) J.E.BALDWIN, J.H.CAMERON, M.J.CROSSLEY, I.J.DAGLEY, S.R.HALL et T.KLOSE, J.Chem.Soc.Dalton.Trans, 1984, p 1739 ; b) J.E.BALDWIN et P.PERLMUTTER, Topics in Current Chemistry 1984, 121, 181.
- (2) a) K.S.SUSLICK et M.M.FOX, J.Amer.Chem.Soc., 1983, 105, 3507.
b) K.S.SUSLICK, M.M.FOX et T.J.REINERT, J.Amer.Chem.Soc., 1984, 106, 4522.
c) K.S.SUSLICK, B.R.COOK et M.M.FOX, sous presse.
- (3) a) T.K.MIYAMOTO, T.HASEGAWA, S.TAGAKI et Y.SASAKI, Chemistry Lett., 1983, p 1181 ; b) T.K.MIYAMOTO, S.TSUZUKI, T.HASEGAWA et Y.SASAKI, Chemistry Lett, 1983, p 1587.
- (4) M.MOMENTEAU, B.LOOCK, D.LAVALLETTE, C.TETREAU et J.MISPELTER, J.Chem. Soc.Chem.Comm., 1983, p 962.
- (5) J.WEISER et H.A.STABB, Ang.Chem.Int.Ed.Engl., 1984, 23, 623.
- (6) A.R.BATTERSBY, S.A.J.BARTHOLOMEW et T.NITTA, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1983, p 1291.
- (7) J.T.GROVES et R.S.MEYERS, J.Amer.Chem.Soc., 1983, 105, 5791.
- (8) a) J.P.COLLMAN, R.R.GAGNE, T.R.HALBERT, J.C.MARCHON et C.A.REED, J.Amer. Chem.Soc., 1973, 95, 7868 ; b) J.P.COLLMAN, R.R.GAGNE, C.A.REED,

- T.R.HALBERT, G.LANG et W.T.ROBINSON, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1975, 97, 1427 ;
 c) H.IMAI, F.NAKATA, A.NAKATSUBO, S.NAKAGAWA, Y.UEMORI et E.KYONO,
Synth.React.Inorg.Met.Org.Chem., 1983, 13, 761 ; d) S.TAKAGI, T.K.
 MIYAMOTO et Y.SASAKI, sous presse.
- (9) R.G.LITTLE, *J.Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 129.
- (10) M.J.GUNTER et L.N.MANDER, *J.Org.Chem.*, 1981, 46, 4792.
- (11) a) A.LECAS, J.LEVISALLES, Z.RENKO et E.ROSE, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25,
 1563 ; b) A.LECAS, J.LEVISALLES, C.MARIACHER, Z.RENKO et E.ROSE, *Can.J.
 Chem.*, 1984, 62, 2054 ; c) A.LECAS, J.LEVISALLES, C.MARIACHER et E.ROSE,
Can.J.Chem., 1984, 62, 2059.
- (12) a) H.J.CALLOT, B.CASTRO et C.SELVE, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 32, 2877 ;
 b) C.SELVE, F.NIEDERCORN, M.NACRO, C.CASTRO et M.GABRIEL, *Tetrahedron*
 1981, 37, 1893.
- (13) F.M.F.CHEN, R.STEINAUER et N.L.BENOITON, *J.Org.Chem.*, 1983, 48, 2939.
- (14) 2a (8b) : RMN (CDCl₃) 300MHz : H pyrrole 8,89(s) ; ArH(H-6) 7,86,
 d,J=7,9 ; ArH(H-4) 7,58, t,J=7,6, J méta=1,2 ; ArH(H-5) 7,15, t,J=7,5 ;
 ArH(H-3) 7,09, d,J=8,1 ; NH 3,49(s) ; H₂O 1,51 ; NH pyrrole -2,70 ; composé
 obtenu par chromatographie flash. 2c : M=1358,7 ; M⁺=1358 avec 4 pertes
 successives de 100 (NHCO₂tBu → NH₂), spectre réalisé par SRI. International
 Palo Alto, Californie, USA. IR(CHCl₃) : 1710, 1678 cm⁻¹ ; spectre visi-
 ble (EtOH) : 419, 515, 546, 590, 649 ; (CHCl₃) : 421, 515, 548, 590, 648.
 RMN(CDCl₃) 300MHz : H pyrrole 8,74 ; ArH méta (H-3) 8,62, d,J=8,0 ;
 ArH ortho (H-6) 7,94(m) ; ArH para (H-4) 7,82, t,J=7,5 ; ArH méta (H-5)
 7,50, t,J=6,7 ; NH 7,30 ; NH 4,38 ; CH(Me) (m) 3,13 ; H₂O 1,5 ; tBu 0,72(s) ;
 CH(Me) 0,46 ; NH pyrrole -2,6. 1e : RMN(CDCl₃) 250MHz H meso 10,25(s) ;
 ArH méta 8,51, d,J=8 ; ArH para 7,87 t,J=8 ; pyrrole -Me 3,51(s) ; CHMe₃
 3,01(m) ; pyrrole-Me 2,54(s) ; tBu 0,75(s) ; CHMe 0,26. Ir(CHCl₃) : 1720,
 1690, spectre visible (CH₂Cl₂) : 406, 503, 536, 570, 620.
- (15) Par exemple, l'insertion directe du fer dans la porphyrine 1c s'effectue
 à l'aide de Fe et de lutidine-2,6. La métalloporphyrine obtenue, traitée
 avec du N-méthyl-imidazole livre la métalloporphyrine hexacoordinée avec
 deux bases axiales 5 : spectre visible (toluène) : 518, 548. Cette
 dernière traitée par CO livre le complexe dont le spectre visible
 (toluène) indique une bande à 532. Un barbotage d'azote dans la solu-
 tion refournit le spectre de la bis-imidazole métalloporphyrine. Ce
 cycle peut être répété plusieurs fois dégradation apparente de la métal-
 loporphyrine. 3 IR(CHCl₃) : 3390, 3310, ép.1725, 1685, ép.1655 ;
4 IR (CHCl₃) : 3405, 3325, ép.1725, 1685, ép.1645.

(Received in France 5 November 1984)