

LE CHLOROFORMIATE D'ISOPROPENYLE (IPCF) EN CHIMIE DES AMINO-ACIDES ET DES PEPTIDES - III SYNTHÈSE D'ESTERS ACTIFS D' AMINO ACIDES N-PROTEGES

M. JAOUADI*, C. SELVE**, J. R. DORMOY, B. CASTRO* et J. MARTINEZ*

*Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie, Rue de la Cardonille, B. P. 5055, 34033 Montpellier Cedex, France.

**Laboratoire de Chimie Physique Organique, ERA CNRS 222, Université de Nancy I, B. P. 239, 54506 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France.

SUMMARY: Isopropenyl chloroformate (IPCF) was used for preparation of mixed carbonates (Aryl and isopropenyl) which are very suitable reagents for active ester synthesis of amino acid derivatives (Boc derivatives in particular).

Les esters actifs des amino-acides N-protégés sont très utilisés en synthèse peptidique et leur préparation a fait l'objet de nombreux travaux (2 à 7). Nous présentons ici une méthode simple permettant de préparer les esters du 2,4-dinitrophénol, du 2,4,5-trichlorophénol et du N-hydroxysuccinimide des tert-butyloxy-carbonyl amino-acides (BOC-AA.), avec de bons rendements.

Notre préparation est basée sur la réaction entre le BOC amino-acide, et un carbonate mixte d'isopropényle et d'aryle désirée.

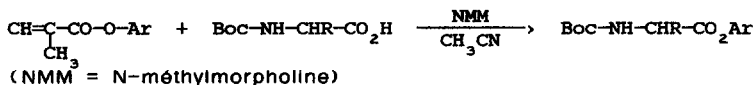
Les carbonates mixtes sont préparés par action des sels alcalins (Na ou K) du composé hydroxylé (phénol substitué ou N-hydroxysuccinimide) sur le chloroformiate d'isopropényle (IPCF) (8). Cette réaction est conduite à température ambiante dans l'acétonitrile. Les rendements en carbonates sont de l'ordre de 90% (Tableau 1). Ces produits sont cristallisés, non hygroscopiques, ils se conservent sans précautions particulières.

Tableau 1: Carbonates préparés avec IPCF

N°	$\text{ArO-CO-O-C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	Rdt %	POC
1	para-nitrophénate (ONp)	87 %	72
2	2,4-di-nitrophénate (DNP)	87 %	106
3	2,4,6-tri-chlorophénate (OTcp)	90 %	40
4	N-oxy succinimide (ONSu)	90 %	99-101

Si le carbonate de para-nitrophényle et d'isopropényle 1 se révèle peu réactif vis-à-vis des BOC amino-acides, les trois autres dérivés permettent l'accès aux esters actifs avec d'excellents rendements (Tableau 2) dans des conditions réactionnelles très simples.

Tableau 2: Esters actifs préparés avec les carbonates mixtes 2,3 et 4.



N°	Produits ^{b,c}	Rdt %	N°	Produits ^{b,c}	Rdt %
5	Boc-Gly-ONSu	76	12	Boc-Gly-OTcp	87
6	Boc-Phe-ONSu	68	13	Boc-Phe-OTcp	79
7	Boc-Val-ONSu	63	14	Boc-Val-OTcp	80
8	Boc-Leu-ONSu	60	15	Boc-Ala-OTcp	90
9	Boc-Ileu-ONSu	60	16	Boc-Leu-OTcp	89
10	Boc-Pro-ONSu	64	17	Boc-Pro-OTcp	91
11	Boc-(NO ₂)-Arg-ONSu	49	18	Boc-(NO ₂)-Arg-OTcp	51
19	Boc-Phe-2,4-DNP	56	21	Boc-Pro-2,4-DNP	94
20	Boc-Val-2,4-DNP	60	22	Boc-(NO ₂)-Arg-2,4-DNP	43

a- les esters actifs sont isolés par chromatographie sur colonne de silice (acétate d'éthyle/Hexane-2/3)

b- tous les amino-acides utilisés appartiennent à la série L.

c- les analyses centésimales et les spectres RMN ¹H sont en accord avec la structure. les [α]_D²⁰ (c. 1 dioxane) sont en accord avec ceux de la littérature (9) pour les produits connus.

Il est à remarquer que même les esters actifs de Boc-(NO₂)-Arg (11, 18, 22) sont obtenus avec des rendements intéressants.

Ce travail est activement poursuivi en vue d'optimiser les rendements et de préciser le mécanisme de la réaction de formation des esters actifs.

Remerciements: Les auteurs remercient la Société Nationale des Poudres et Explosifs (SNPE) pour le soutien financier et l'intérêt porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. JAOUADI, J.R. DORMOY, C. SELVE, B. CASTRO Bull. Soc. Chim. France **9-10**, 409 (1984).
- 2 E. GROSS et J. MEIENHOFER The Peptides -Volume 1- Academic Press, 1979, chp 3, M. Bodanszky p.105 à 196, préparations p.128 à 138.
- 3 T. WIELAND, B. HEINKE, K. VOGLER, H. MORIMOTO Justus Liebigs Ann. Chem. **655**, 189(1962)
- 4 H. OGURA, T. KOBAYASHI, K. SHIMIGU, K. KAWABE and K. TAKEDA Tetrahedron Letters, 474(1979)
- 5 M. ITOH Bull. Chem. Soc. Japan **46**, 2219(1973); **47**, 471(1974)
- 6 M. BODANSZKY, Y.S. KLAUSNER, M.A. ONDETTI Peptide Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and sons, New-York, 1976
- 7 M. BODANSZKY and V. du VIGNEAUD Nature (London), **183**, 1324(1959); J. Am. Chem. Soc. **81**, 5688(1959); Biochem. prep. **9**, 110(1962)
- 8 Le chloroformiate d'isopropényle nous a été offert aimablement par la SNPE-Centre de Recherches du Bouchet- 91710 Vert-Le-Petit (France).
- 9 G.W. ANDERSON, J.E. ZIMMERMAN et F.M. CALLAHAN J. Am. Chem. Soc., **86**, 1839(1964).

(Received in France 31 January 1985)