

ISOMÉRISATION OXAZIRIDINE-AMIDE SUR GEL DE SILICE  
OBTENTION NON CLASSIQUE D'UNE LIAISON PEPTIDIQUE

Pierre Duhamel\*, Didier Bénard, Jean-Christophe Plaquevent  
Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de ROUEN,  
Unité Associée au C.N.R.S. n° 464 & I.R.C.O.F., 76130 Mont Saint Aignan, France.

*Abstract* : The oxaziridine-amide isomerization has been studied in the case of functional derivatives. This reaction was shown to be promoted by silica gel and was used for a non classical creation of peptide bonds.

Dans le cadre de notre programme sur la création non classique de liaisons peptidiques (1), nous avons exploré une nouvelle voie, non isohypsique, à partir d' $\alpha$ -aminoaldéhydes. L'étape clé est l'isomérisation oxaziridine-amide (schéma 1) (2).

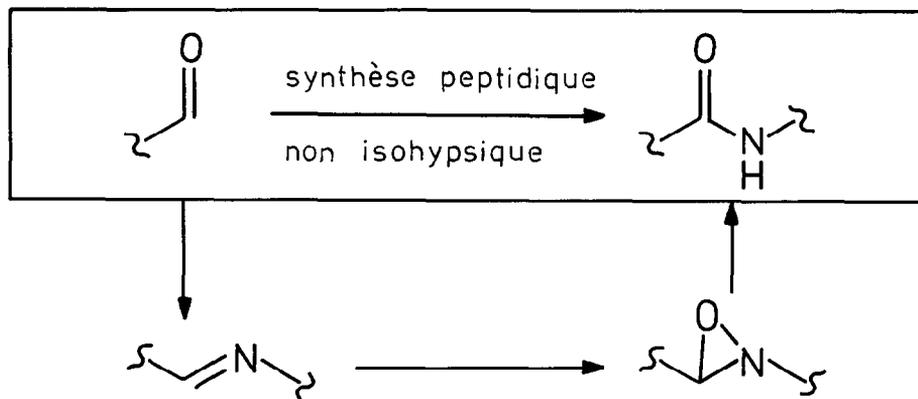
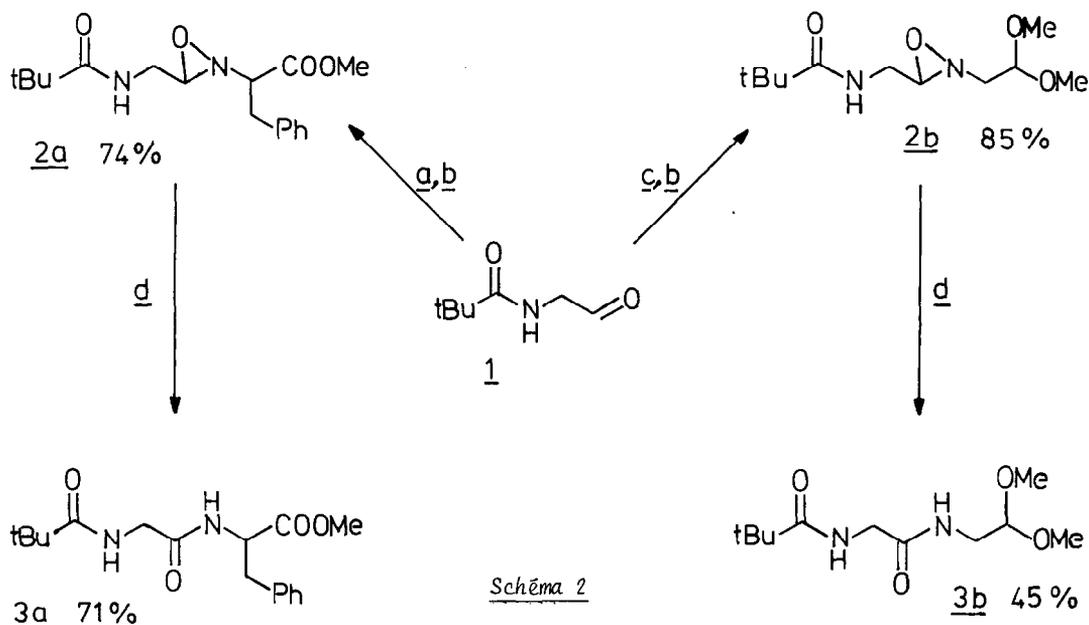


Schéma 1

Les oxaziridines fonctionnelles 2, non décrites dans la littérature, ont été obtenues à partir du N-pivaloylglycinal 1 (3) (schéma 2). Le couplage de celui-ci avec le phénylalaninate de méthyle, suivi de l'oxydation de l'imine intermédiaire (sans isolement de celle-ci et après échange de solvant) permet l'obtention de l'oxaziridinoester 2a. Lors de la purification par chromatographie "flash" de 2a, nous avons observé qu'un second produit était élué en queue de chromatographie (20 %). Celui-ci a été identifié au dipeptide 3a. Pour préciser ce résultat, l'oxaziridinoester 2a purifié a été soumis de nouveau à l'action du gel de silice. L'élution après un temps de contact suffisant (4) a conduit au dipeptide 3a (71 %), sans aucune trace d'oxaziridine 2a de départ (5). Nous avons préparé, par des réactions analogues l'oxaziridine 2b à fonction C-acétalique terminale et réalisé son isomérisation en amide 3b par action du gel de silice, selon la même méthode (4) ou par recyclages successifs sur la colonne.



a : (DL)phénylalaninate de méthyle,  $Et_2O$ ,  $-30^{\circ}C$ , tamis moléculaires  $3\text{\AA}$ ; b : AMCPB,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^{\circ}C$ ; c : acétal diméthyllique du glycinal,  $Et_2O$ ,  $-30^{\circ}C$ , tamis moléculaires  $3\text{\AA}$ ; d : gel de silice 60,  $C_6H_6$ , voir note (4)

A notre connaissance, l'ouverture des oxaziridines en amides, sous l'action du gel de silice, n'avait pas été décrite. Les résultats obtenus dans ce travail peuvent expliquer certaines observations récentes de la littérature (6). Des travaux sont en cours pour optimiser et généraliser cette réaction, ainsi que pour en préciser le champ d'application.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES :

- (1) D. BENARD, D.E.A., Rouen 1983 et thèse de Doctorat en préparation.
- (2) W.D. EMMONS, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 5739; pour une mise au point sur la chimie des oxaziridines, voir : E. SCHMITZ, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press 1979, 24, 63.
- (3) Obtenu par déprotection de son acétal diméthyllique (1)  $PCl_5$ ; 2)  $H_2O$ ). Pour l'action du pentachlorure de phosphore sur les acétals, voir par exemple N. de KIMPE, R. VERHE, L. de BUYCK et N. SCHAMP, Bull. Soc. Chim. Belg. 1982, 91, 99.
- (4) 2a + 3a : 0.5 g d'oxaziridine 2a (1.56 mmol), 10 ml de benzène, 40 g de gel de silice 60 (230-400 mesh, activée 12 hrs à  $120^{\circ}C$ , déposée dans une colonne) 80 hrs,  $25^{\circ}C$ , puis élution ( $C_6H_6/AcOEt = 50/50$ ) et filtration du produit brut sur florisisil 100-200 mesh. 2b + 3b : idem mais élution par acétate d'éthyle, puis méthanol. Les peptides 3a et 3b ont été synthétisés par voie indépendante pour comparaison.
- (5) Notons que l'irradiation UV (Hanovia TQ150, cyclohexane, 7 hrs) de l'oxaziridine 2a conduit à un mélange du dipeptide 3a et du N-formylphénylalaninate de méthyle dans le rapport 4 : 1 (rendement global : 75 %).
- (6) A.J. BOYD, D.R. BOYD, J.F. MALONE, N.D. SHARMA, K. DEV et W.B. JENNINGS, Tetrahedron Letters 1984, 25, 2497.

(Received in France 17 June 1985)