

NOUVELLE METHODE DE PROTECTION DU CARBOXYLE DES ACIDES α -AMINES:
ESTERS 9-FLUORENYLIQUES

Cléanthis PROUSSIOS* et Miltiadis KOLOVOS
Département de Chimie, Université d'Athènes
13A rue Navarinou, 10680 Athènes, Grèce

Abstract: The novel 9-fluorenyl esters of various L- α -aminoacids (N-protected or N-free) are easily obtained by the action of 9-diazafluorene on the aminoacid in the appropriate organic solvent. Such esters are cleanly cleaved by mild acidolysis or hydrogenolysis and can serve as amino-components in peptide synthesis.

Les esters diphenylméthyliques des acides α -aminés sont employés en synthèse peptidique comme produits intermédiaires à carboxyle protégé¹. Il a été établi par ailleurs que des esters carboxyliques du 9-hydroxyfluorène subissent une scission oxygène-alkyle relativement facile, et que la vitesse de formation de l'acide carboxylique est nettement inférieure à celle de la réaction analogue des esters diphenylméthyliques². Il serait donc intéressant d'obtenir des esters 9-fluorényliques (Fl) d'acides α -aminés et d'examiner leur utilité en synthèse peptidique.

Nous avons trouvé que le 9-diazafluorène, composé cristallin, relativement stable au stockage et facile à obtenir³, réagit aisément avec des acides α -aminés N-protégés dans le CH_2Cl_2 , à température ordinaire. Après évaporation du solvant et recristallisation, on obtient les esters Fl correspondants 1-4 (tableau) avec de bons rendements. Nous avons également préparé des esters Fl des acides α -aminés N-libres, par action du 9-diazafluorène sur leurs sels p-toluène sulfoniques dissous dans des mélanges $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ ⁴. Après avoir chassé sous vide les solvants, on obtient les esters sous forme de sels p-toluène sulfoniques 5-8, qui sont purifiés par cristallisation. Ces esters (N-protégés ou p-toluène sulfonates) sont des produits bien cristallisés qui demeurent inchangés après de longues périodes de stockage à température ordinaire. Les amines libres cristallisées 9,10 sont également stables (réfrigérateur).

Nos efforts pour effectuer l'estérification des sels p-toluène sulfoniques des acides α -aminés en utilisant comme réactif d'alkylation le diphenyl-9-fluorénylphosphate⁵, par adaptation des méthodes élaborées pour les analogues diphenylméthyliques^{6,7}, ont été sans succès. Cependant, l'ester 9-fluorénylique de la Z-Ala-OH, identique au produit 4 (tableau), est aisément obtenu par l'action de ce même ester phosphorique sur l'acide aminé N-protégé en solution CH_2Cl_2 .

Le dipeptide Z-Phe-Ala-OFl, F 205-7°C (CHCl_3 -MeOH), $[\alpha]_D^{20} = +3,5^\circ$ C2 CHCl_3 , obtenu avec un rendement de 90% par couplage de l'ester actif Z-Phe-ONp avec le H-Ala-OFl en solution THF, a été hydrolysé en acide libre par traitement à l'acide trifluoroacétique 50% dans le CH_2Cl_2 pendant 30 min à température ordinaire en présence d'anisole: rendement 82%. F 160-163°C, $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ C2 EtOH (litt.⁸ F 165°C, $[\alpha]_D^{22} = -11^\circ \pm 0,5^\circ$ C2 EtOH).

Par le même traitement, le dipeptide Z-Gly-Phe-OFl, F 118-20°C (MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ C2 CHCl_3 , préparé par couplage du Z-Gly-OH avec le H-Phe-OFl à l'aide de DDC en solution CH_2Cl_2 , a fourni le Z-Gly-Phe-OH, F 122-4°C, $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ C5 EtOH (litt.⁹ F 125-6°C,

Tableau: Esters 9-fluorényliques de quelques acides L-α-aminés obtenus par l'action du 9-diazofluorène sur les acides dans des solvants organiques.

Composé ^a	Solvant	Rdt%	F C°	[α] _D ²⁰	
1. Z-Ser-OF1	CH ₂ Cl ₂	91	177-8 ^b	+13,5°	C1 CHCl ₃
2. Z-Thr-OF1	"	90	148-9 ^b	-11,0°	C1 "
3. Boc-Ala-OF1	"	86	164-5 ^b	+ 3,5°	C2 "
4. Z-Ala-OF1	"	88	128-9 ^b	+10,5°	C3 "
5. TsOH,Ser-OF1	CH ₂ Cl ₂ /iPrOH	78	211-2 ^c	+ 8,5°	C2 MeOH
6. TsOH,Thr-OF1	"	82	208-9 ^c	+ 5,5°	C2 "
7. TsOH,Ala-OF1	"	75	163-5 ^c	+ 6,0°	C2 "
8. TsOH,Phe-OF1	"	86	220-1 ^c	- 9,0°	C1 "
9. H-Ser-OF1	"	73	125-7 ^b	+13,0°	C1 AcOEt
10. H-Thr-OF1	"	79	128-30 ^b	+19,5°	C1 "

a: Des analyses élémentaires correctes ont été obtenues; b: AcOEt/hexane; c: MeCN/iPrOH
 Fl = 9-fluorényle: (C₆H₄)₂CH-, Boc = (CH₃)₃COCO-, Z = C₆H₅CH₂CO-.

[α]_D²² = +39,6° (C5 EtOH), alors que par hydrogénation dans le méthanol en présence de Pd 10% sur Charbon actif, il est converti en dipeptide libre, H-Gly-Phe-CH: [α]_D²⁰ = +41,5° (C2 H₂O) (litt. ¹⁰ [α]_D²⁵ = +41,5° (C2 H₂O)).

L'acide aminé entièrement protégé Boc-Ala-OF1, par traitement à l'acide p-toluène sulfonique en quantité équivalente dans le trifluoroéthanol, est presque quantitativement converti en sel p-toluène sulfonique de l'amine libre, TsOH,Ala-OF1, identique au composé 7 (tableau). Ce même sel a été aussi obtenu avec bon rendement à partir du Fmoc-Ala-OF1 par traitement à la pipéridine pendant 25 min à 20°C puis évaporation sous vide, précipitation par l'acide p-toluène sulfonique dans l'éther et recristallisation (MeCN/iPrOH).

Ces résultats préliminaires suggèrent que les esters 9-fluorényliques des acides α-aminés N-libres ou N-substitués, composés stables, faciles à obtenir et ayant des propriétés parallèles à celles des esters diphenylméthyliques correspondants, pourraient être utiles en synthèse peptidique.

Références et Notes

- 1 - The Peptides. E. Gross, J. Meienhofer, Eds, Academic Press, 1981, Vol. 3, p. 110.
- 2 - E.C. Friedrich and D.B. Taggart, J. Org. Chem. **43**, 805 (1978).
- 3 - H. Staudinger and O. Kupfer, Ber. **44**, 2210 (1911).
- 4 - Il est à noter que les conditions optimales de solvant et de température (DMF à 50°C) établies pour la préparation analogue des esters diphenylméthyliques conduisent ici à des résultats très médiocres.
- 5 - L'ester phosphorique a été préparé par l'action de POCl₃ sur le 9-fluorénol en solution THF au reflux en présence de pyridine. Rendement 68%, F 64°C (éther/pentane), RMN¹H, CDCl₃: 6,40 (d, J_{p-H} = 8Hz, 1H, H⁹); 7,27 (m, 18H, Ar).
- 6 - M. Kolovos and C. Froussios, Tetrahedron Lett., **25**, 3909 (1984).
- 7 - C. Froussios and M. Kolovos, Synthesis, 1106 (1987).
- 8 - Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) **XV/1**, p.334.
- 9 - F.Weygand, W.Steglich, J.Bjarnason, R.Akhtar and N.Chytil, Chem. Ber., **101**, 3623 (1968).
- 10 - A. Aboderin, R. Delpierre and S. Fruton, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 5470 (1965).

(Received in France 7 March 1989)