

Synthèse de Dérivés Insaturés d'Acides α -Aminés Précurseurs de Pseudoglycopeptides

Ph. Coutrot*, C. Grison, C. Gérardin-Charbonnier and M. Lecouvey

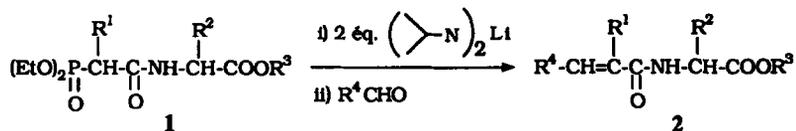
Laboratoire de Chimie Organique II, associé au CNRS,
Université Nancy I, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Abstract : The reaction between lithiated anions derived from N-substituted (diethyl- β -kctophosphono)- α -aminoacids and aldehyde compounds gives direct access to unsaturated derivatives of α -aminoacids. Application to the glucidic serie leads to an attractive route to pseudoglycopeptide precursors.

Le potentiel thérapeutique des hormones peptidiques est considérable, mais leur utilisation se heurte fréquemment à une très faible durée de vie *in vivo*. Une recherche active dans ce domaine consiste donc à synthétiser des analogues peptidiques bioactifs dont la résistance à la protéolyse enzymatique est accrue.¹

L'accès à des pseudopeptides présentant une elongation du lien peptidique de type éthylénique peut être une solution à ce problème. Nous décrivons ainsi dans cette communication la synthèse d'acides aminés insaturés du type 2, molécules encore inconnues à ce jour.

Notre approche est basée sur l'utilisation des réactifs de Horner 1, dérivés d' α -aminoacides substitués sur l'azote par un motif β -cétophosphonate dont nous avons décrit précédemment la synthèse.²

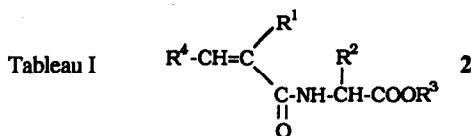


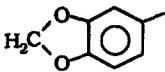
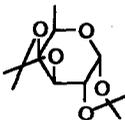
Les réactifs 1 (0,5 mmol/10 ml THF) sont additionnés, sous agitation, à du diisopropylamide de lithium (1 mmol/20 ml THF) à -70°C. Après 15 min d'agitation à -70°C puis retour à la température ambiante, le dérivé carbonyle (0,5 mmol/10 ml THF) est additionné à la solution du dianion lithié. La durée de réaction est alors de 30 min. Si celle-ci est plus longue, un début d'attaque de la fonction ester carboxylique de 1 ou 2 par la diisopropylamine produite au moment de la métallation de 1 est observé dans le cas où R³ = Me. En revanche, cette fonction ester de méthyle, présente dans 1 ou 2, n'est jamais attaquée par le dianion lithié issu de 1. Les oléfines 2 sont aisément purifiées par chromatographie sur colonne de silice.

Les résultats obtenus illustrent la performance de la méthode (tableau I).

Les rendements observés avec les aldéhydes, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques, sont très bons. Les cétones, en revanche, ne réagissent pas.

Les résultats obtenus avec le 1,5-dialdo-1,2,3,4-O-diisopropylidène α -D-galacto-pyranose permettent de proposer un accès facile et efficace à des pseudoglycopeptides simples (2i à 2p), et donc, ultérieurement à des pseudoglycoprotéines.



2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt % <i>a.c</i>	E/Z <i>b</i>
a	CH ₃	iC ₃ H ₇	CH ₃	iC ₃ H ₇	89	35/65
b	CH ₃	iC ₃ H ₇	CH ₃	C ₆ H ₅	78	> 98/2
c	CH ₃	iC ₃ H ₇	CH ₃	pCH ₃ O-C ₆ H ₅	93	> 98/2
d	CH ₃	iC ₃ H ₇	CH ₃		94,5	> 98/2
e	CH ₃	iC ₃ H ₇	iC ₄ H ₉	pCH ₃ O-C ₆ H ₅	90	> 98/2
f	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	pCH ₃ O-C ₆ H ₅	80	> 98/2
g	CH ₃	H	C ₂ H ₅	pCH ₃ O-C ₆ H ₅	95,5	91/9
h	H	iC ₃ H ₇	CH ₃	pCH ₃ O-C ₆ H ₅	63,5	> 98/2
i	H	iC ₃ H ₇	CH ₃		82	> 98/2
j	CH ₃	iC ₃ H ₇	CH ₃	"	80,5	60/40
k	C ₄ H ₉	iC ₃ H ₇	CH ₃	"	52	62/38
l	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	80	42/58
m	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	"	95	60/40
n	H	CH ₂ iC ₃ H ₇ (D)	CH ₃	"	78	> 98/2
o	H	CH ₂ iC ₃ H ₇ (L)	CH ₃	"	81	> 98/2
p	H	CH ₂ iC ₃ H ₇ (DL)	CH ₃	"	76	> 98/2

a Rendements en produits purifiés. *b* Rapports évalués à partir des RMN ¹H (400 MHz) des produits bruts.

c Structures en accord avec les données RMN ¹H (400 MHz) et IR.

L'attribution des signaux des hydrogènes vinyliques de **2** a été faite par comparaison avec ceux d'amides,³ d'esters,⁴ et d'acides α,β -éthyléniques.⁵ Dans chaque cas, l'hydrogène vinylique de l'oléfine trisubstituée E résonne à champ plus faible que celui de l'oléfine Z. Cette attribution a été confirmée, dans le cas particulier de **2c**, par l'obtention du seul stéréomère E par couplage de la valine-OMe ester avec l'acide 2-méthyl (p-méthoxy) cinnamique de configuration E. L'observation des couplages vicinaux des deux hydrogènes vinyliques confirme la configuration E du stéréomère majoritaire dans **2h**, **2i**, **2n**, **2o**, **2p**. Les rapports des stéréomères E et Z des dérivés éthyléniques **2** ont été déterminés à partir de l'intégration en RMN ¹H des signaux des hydrogènes vinyliques.

La réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine E avec les aldéhydes aromatiques, quelle que soit la nature du résidu acide aminé ou du substituant R¹ (**2b** à **2h**). Avec le 2-méthyl propanal, la réaction donne un mélange d'isomères où l'oléfine Z prédomine (**2a**).

En revanche, en série glucidique, la nature de R¹ paraît être le facteur important qui influence la stéréosélectivité. Pour R¹ = H l'oléfine E est pratiquement exclusivement formée en série glucidique (**2i**) comme en série aromatique (**2h**) mais un substituant R¹ autre que l'hydrogène favorise la proportion d'oléfine Z seulement en série glucidique (comparer **2i**, **2j**, **2k** à **2h**, **2c**, et **2l**, **2m** à **2g**, **2f**). Le seul changement de R² n'a pas d'influence (**2j**, **2m**, et **2i**, **2n**, **2o**, **2p**). Les essais conduisant aux produits **2n**, **2o**, **2p** montrent par ailleurs que la configuration du carbone chiral du résidu acide aminé du phosphonate de départ est sans effet sur la stéréosélectivité de la réaction puisque la double liaison est formée quasi exclusivement sous forme E dans les trois cas.

L'absence d'épimérisation du carbone porteur du motif R² a été étudiée en série glucidique avec des phosphonates non ramifiés en α du phosphore (R¹ = H) dont on sait qu'ils conduisent pratiquement à la seule configuration E pour la double liaison éthylénique. La réaction du carbanion phosphonate renfermant le motif D-leucine, **1n**, ou L-leucine, **1o**, avec le 1,5-dialdo-1,2,3,4-O-diisopropylidène α -D-galacto-pyranose conduit à un diastéréomère largement majoritaire, respectivement **2n** (α DED) ou **2o** (α DEL), α D désignant la configuration globale de la partie glucidique, E la stéréochimie de la double liaison éthylénique et D ou L la configuration du résidu acide aminé. Chacun de ces diastéréomères **2n** (α DED) ou **2o** (α DEL) se distingue en RMN ¹H à 250 MHz par des signaux différents des hydrogènes de la fonction ester méthylique. La réaction effectuée avec le phosphonate **1p** renfermant le motif de la leucine racémique conduit à **2p** qui présente les deux signaux précédents attribuables à chaque diastéréomère (**2p** = **2n** (α DED)(50 %) + **2o** (α DEL)(50 %)). Enfin, le traitement de l'oléfine **2o** (α DEL) par un excès d'hydrure de sodium dans le THF pendant 15 h conduit au mélange **2p** qui représente une épimérisation partielle (**2p** = **2n** (α D)(30 %) + **2o** (α DEL)(70 %)). L'excellente stabilité configurationnelle des centres chiraux des résidus aminés des phosphonates **1** de départ ou ceux des produits **2** formés dans les conditions de la réaction d'oléfination, est donc démontrée en série glucidique.

Il n'existe par ailleurs aucune indication, en RMN ¹H (400 MHz), d'épimérisation en position 5 du motif glucidique.

En conclusion, la préparation des dérivés d' α -aminoacides insaturés **2** est facilement réalisable à partir des réactifs de Horner **1** avec de très bons rendements. Aucune épimérisation du résidu acide aminé ou du motif aldéhydique glucidique n'est observée. La méthode peut être considérée comme complémentaire du couplage direct entre un acide α,β -éthylénique et un α -aminoacide dans les cas où la préparation des acides α,β -éthyléniques précurseurs risque de poser problème.

Nous poursuivons cette étude vers la préparation de pseudoglycopeptides comportant plusieurs résidus acides aminés, en comparant dans ce dernier cas la méthode proposée à celle utilisant un couplage entre un acide α,β -éthylénique⁵ et un peptide. La préparation d'oligopeptides incorporant une double liaison en différents sites du peptide est également à l'étude.

Références

1. Spatola, A.F. in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, B. Weinstein (Ed.) 1983, 7, 267-357, Necker M., New York.
2. Coutrot, P.; Grison, C.; Charbonnier-Gérardin, C. *Tetrahedron* 1992, 48, 9841
3. Tay, M.K.; About Jaudet, E.; Collignon, N.; Savignac, P. *Tetrahedron* 1989, 45, 4415.
4. Etemad-Moghadam, G.; Seyden-Penne, P. *Tetrahedron* 1984, 24, 5153.
5. Coutrot, P.; Ghribi, A. *Synthesis* 1986, 790.

(Received in France 28 January 1993; accepted 24 February 1993)