

ALCALOIDES PEPTIDIQUES—XI†

APPROCHE DE LA SYNTHÈSE DES ALCALOIDES PEPTIDIQUES 2. PRÉPARATION D'ANSAPEPTIDES A 15, 17 ET 18 CHAINONS

F. ROCCHICCIOLI, F.-X. JARREAU et M. PAIS*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 10 January 1978; Accepted in the UK for publication 28 March 1978)

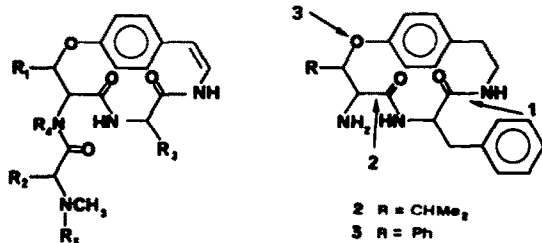
Résumé—La synthèse de trois chaînes linéaires différentes comportant les éléments du cycle à 14 chaînons d'un "ansa-peptide", l'oxa-1 isopropyl-2 amino-3 dioxo-4,7 diaza-5,8 benzyl-6[10] paracyclophane, modèle simplifié d'alcaloïde peptidique, est effectuée. La cyclisation n'ayant pu être obtenue, une discussion de ces échecs conduit à tenter la fermeture du cycle d'ansa-peptides proches du précédent, mais à cycle plus grand. Trois ansapeptides respectivement à 15, 17 et 18 chaînons sont effectivement préparés à partir des chaînes linéaires correspondantes. Ce résultat apporte une confirmation à l'existence de tensions particulières dans le cycle à 14 chaînons responsables des difficultés de cyclisation observées.

Abstract—Three open chains precursors of a simplified model of a 14-membered cyclopeptide alkaloid, the "ansa-peptide", 1-oxa-2-isopropyl-3-amino-4,7-dioxo-5,8-diaza-6-benzyl[10] paracyclophane, were prepared, but ring closure failed. A discussion of this failure led to an attempted ring closure of ansapeptides having structures close to the former, but with larger rings. Three 15-, 17- and 18-membered ansapeptides were effectively synthesized. This result confirmed the existence of a special stretching in the 14-membered ring, explaining the difficulties in cyclization.

Comme nous l'avons indiqué dans le mémoire précédent,¹ la synthèse du dérivé modèle 2 devait constituer une première tentative de la synthèse d'un alcaloïde peptidique de type 1 selon le schéma suivant: formation des liaisons amides ① et ② et éther de phénol ③ entre les trois unités constituantes, β -hydroxy-leucine, phénylalanine et tyramine, l'une quelconque de ces liaisons pouvant assurer la fermeture du cycle à 14 chaînons.

du cycle. En outre, le travail précédent¹ ayant montré que la méthode mise au point pour la cyclisation au niveau de l'éther de phénol pouvait donner un résultat plus favorable, si l'on remplaçait l'élément de β -hydroxy-leucine de 2 par un élément de β -phénylsérine, la synthèse de la chaîne linéaire correspondante et un essai de cyclisation devant aboutir au composé 3 seront également décrits.

En réalité, il s'est révélé impossible d'obtenir la fermeture du cycle à 14 chaînons des dérivés 2 et 3. Ces échecs seront discutés; ils nous ont conduits, dans le but d'apporter un argument supplémentaire à la discussion, à tenter la préparation de composés voisins, mais à cycle plus grand, soit 15, 17 et 18 chaînons. Ces composés, dont la synthèse a été réalisée, ont été dénommés ansapeptides, de même que les dérivés 2 et 3.¹



- 1 $R_1 = \text{CHMe}_2$ ou Ph; $R_4 = \text{H}$
ou $R_1, R_4 = (\text{CH}_2)_2$
 R_2 et $R_3 =$ restes d'acides aminés
 $R_5 = \text{H}$ ou Me

La principale difficulté d'une telle synthèse, soit *a priori* l'éthérisation stéréospécifique de l'hydroxyle du β -hydroxyaminoacide, avec ou non cyclisation simultanée, avait fait l'objet d'une double étude^{1,2} et apparaissait résolue.

Dans ce qui suit, nous décrirons successivement la préparation des chaînes linéaires correspondant aux trois points de cyclisation choisis, puis les essais de fermeture

Synthèse des chaînes linéaires

Correspondant aux points de cyclisation ① et ②. La synthèse de ces chaînes est effectuée à partir du même intermédiaire 7 obtenu par une méthode décrite lors de l'une des études préliminaires.² L'oxazolidone tosylée 4 précédemment préparée en série *érythro*² est substituée par la *N*-benzyloxycarbonyltyramine ou la *N*-tertiobutyloxytyramine dans le DMF en présence d'hydruide de sodium; il a été montré que cette substitution implique le passage par une aziridine intermédiaire 5 et s'effectue donc avec rétention de configuration.² Elle est bien ici régiosélective en β comme observé lors de la synthèse d'un modèle plus simple. Les dérivés 6a et 6b obtenus sont soumis à une hydrolyse alcaline dans des conditions très précises permettant de réaliser l'ouverture du cycle oxazolidone sans toucher aux groupes protecteurs du groupe NH_2 de la tyramine et donnent respectivement 7a et 7b. La fonction amine primaire de ces derniers est ensuite protégée par un groupe Boc³ dans le cas de 7a et

†Alcaloïdes peptidiques X: F. Frappier, F. Rocchiccioli, F.-X. Jarreau et M. Pais, *Tetrahedron* 34, 2911 (1978).

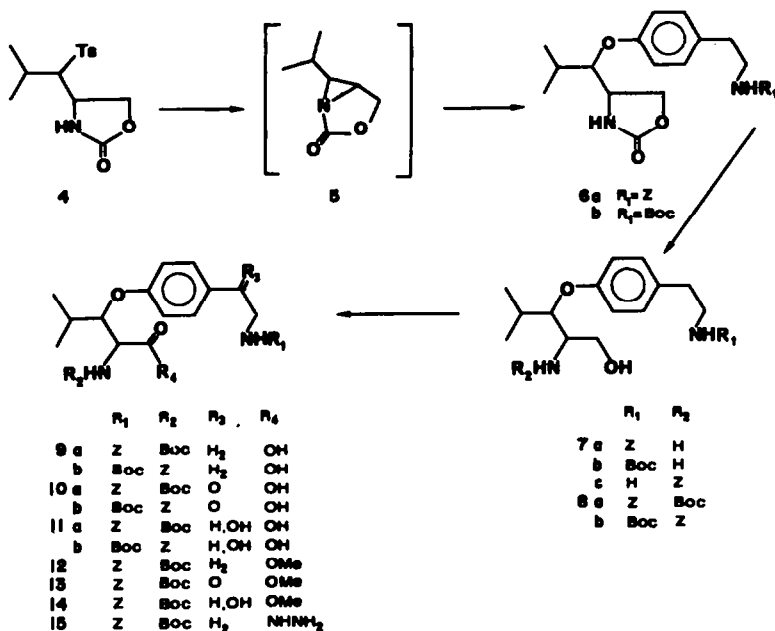
*Abbreviations: Boc: tertibutyloxy-carbonyle, Z: benzyloxy-carbonyle, DCCI: dicyclohexylcarbodiimide, HOBt: 1-hydroxy-benzotriazole, ONP: *p*-nitrobenzoyle.

un groupe Z dans le cas de 7b, ce qui conduit respectivement à 8a et 8b.

Pour la synthèse de la chaîne 16 destinée à la cyclisation en ①, l'alcool 8a ou 8b est oxydé par la méthode de Jones et donne l'acide 9a, b, qui contient néanmoins environ 10% d'une impureté cétonique 10a,b due à une oxydation partielle du CH₂ en α du noyau benzénique. Pour éliminer cette impureté le mélange de 9a,b et 10a,b est traité par le borohydrure de sodium, qui réduit la cétone 10a,b en alcool 11a,b. En réalité, celui-ci n'est pas séparé à ce stade, le mélange de 9a,b et 11a,b étant couplé directement à l'ester méthylique de la L-phénylalanine par la méthode au DCCI-HOBT,³ ce qui conduit au mélange de 16a,b et 17a,b. Ce dernier est purifié par chromatographie donnant le dérivé 16a,b désiré; il s'agit

de la chaîne 16, une impureté cétonique. Cette impureté, 28, après réduction en alcool 29, est séparée par chromatographie, ce qui donne le dérivé 27 pur (mélange de diastéréoisomères).

Correspondant à la cyclisation en ③. Deux chaînes ont été préparées dans ce cas, devant conduire respectivement à l'ansa-peptide 2, comme les chaînes précédentes, et à l'ansa-peptide 3. La synthèse de ces chaînes impliquait l'obtention, à partir de l'unité β -hydroxyaminoacide, selon une



d'un mélange de diastéréoisomères, l'oxazolidone tosylée de départ 4 ayant été préparée à partir de la β -hydroxy-leucine racémique.

La méthode utilisée pour le couplage de 9 n'est pas indifférente; ainsi, un premier essai de couplage de 9a à l'ester méthylique de la L-phénylalanine, par l'intermédiaire de l'ester 12 et de l'hydrazide 15, avait conduit non au dérivé 16a, mais à un dérivé 23 possédant une fonction NH-CO-NH à la place de la fonction CONH attendue. Le réarrangement de Curtius, réaction secon-

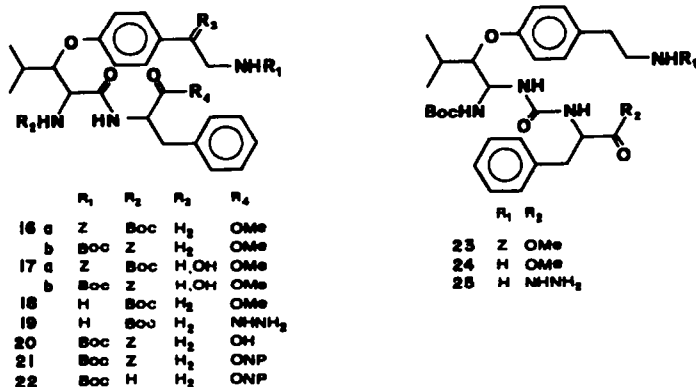
daire qui se produit parfois lors de l'utilisation de la méthode à l'azide⁴ est donc, dans ce cas, la seule réaction observée. Le dérivé 23 trouvera cependant une utilisation plus loin pour les synthèses d'ansa-peptides à 15 et 18 chaînons.

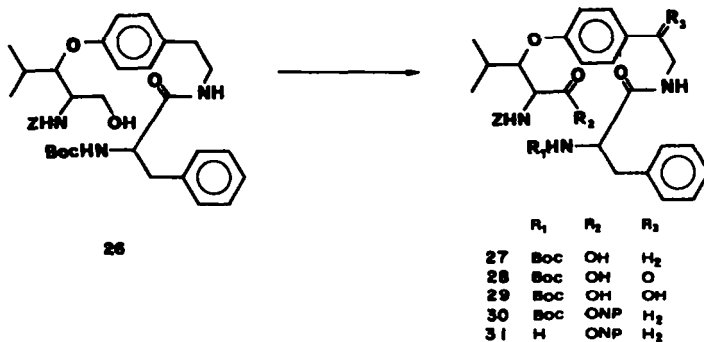
La synthèse de la chaîne 27 devant conduire à la cyclisation en ② a été réalisée de la façon suivante: le dérivé 8b est soumis à l'action de l'acide trifluoroacétique à 70% dans le chlorure de méthylène, ce qui permet le clivage du groupe protecteur Boc de la tyramine sans toucher au groupe Z.⁵ Le dérivé 7c obtenu est couplé à l'ester N-hydroxysuccinimidique de la Boc-L-phénylalanine donnant l'aminoalcool 26. Enfin, celui-ci est oxydé par la méthode de Jones. La chaîne 27 ainsi préparée contient cependant, comme précédemment le

dérivé 16, une impureté cétonique. Cette impureté, 28, après réduction en alcool 29, est séparée par chromatographie, ce qui donne le dérivé 27 pur (mélange de diastéréoisomères).

Correspondant à la cyclisation en ③. Deux chaînes ont été préparées dans ce cas, devant conduire respectivement à l'ansa-peptide 2, comme les chaînes précédentes, et à l'ansa-peptide 3.

La synthèse de ces chaînes impliquait l'obtention, à partir de l'unité β -hydroxyaminoacide, selon une





méthode précédemment décrite,^{1,6} d'une *N*-tosyl-aziridine, dont l'attaque par l'OH de la tyramine devait permettre la cyclisation. Il était nécessaire de préparer l'aziridine à la dernière étape en raison de sa grande réactivité et, d'ailleurs, le cycle aziridine ne pouvait être obtenu qu'à partir d'un hydroxyaminoacide, dont la fonction carboxyle était amidifiée.⁶ L'OH de la tyramine devait évidemment être protégé jusqu'au moment de la cyclisation finale: c'est le groupe benzoyle, a priori facilement clivable en présence de l'aziridine, qui a été choisi.

La synthèse de la chaîne 43 correspondant à l'ansa-peptide 2 est effectuée comme suit: la tyramine est d'abord couplée à l'ester *N*-hydroxysuccinimide de la *Z*-*L*-phénylalanine sans protection de l'OH phénolique. Le dérivé 32 obtenu est ensuite benzoylé donnant 33. Le groupe Z de ce dernier est hydrogéné, ce qui conduit à 34. Celui-ci n'a pu être couplé de façon satisfaisante à la *N*-tosyl-*DL*- β -hydroxy-leucine; par contre, le couplage de 34 avec la *Z*-*DL*-*é*- β -hydroxy-leucine peut être réalisé facilement et fournit ainsi, avec un bon rendement, le dérivé 35. Ce dernier est un mélange de diastéréoisomères, qui ont pu être séparés par cristallisation fractionnée; l'isomère le plus insoluble a été utilisé pour la suite de la synthèse. L'hydrogénolyse du groupe benzyloxycarboxyle donne l'aminoalcool 36, dont la fonction amine est tosylée sélectivement par action d'un équivalent de chlorure de tosyloxy dans la pyridine. On obtient ainsi le dérivé *N*-tosylé 37. La fonction

hydroxyle de 37 est ensuite mésoylée, ce qui donne le dérivé *N*-tosylé-*O*-mésoylé 38 et, enfin, le cycle aziridine est fermé par action de NEt₃ dans le THF sur 38.

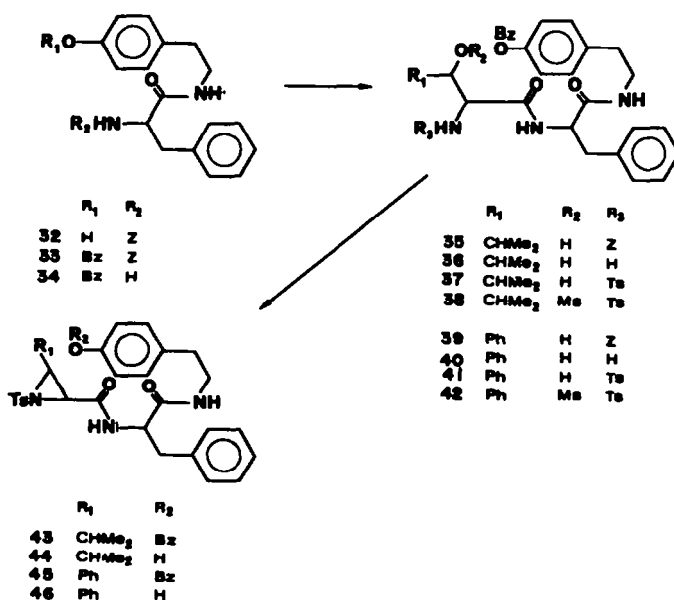
Une suite de réactions analogue à la précédente, soit 34 \rightarrow 39 \rightarrow 40 \rightarrow 41 \rightarrow 42 \rightarrow 45 permet d'obtenir, à partir de 34, la chaîne linéaire 45 correspondant à l'ansa-peptide 3, qui possède donc une unité de β -phénylsérine à la place de l'unité de β -hydroxy-leucine. Le couplage de 34 avec la *Z*-*DL*-*é*-phénylsérine est effectué ici par la méthode à l'azide modifié selon Honzi⁷ et fournit, avec un rendement de 10% seulement, l'aminoalcool 39, qui est un mélange de diastéréoisomères non séparables.

Essais de cyclisation

Les quatre chaînes linéaires précédentes, 16, 27, 43 et 45, ont été soumises à des essais de cyclisation.

Deux méthodes mettant en jeu le principe de dilution, classiques pour la préparation des peptides cycliques,⁸ ont été tentées dans le cas de la chaîne 16 (cyclisation en ①): la méthode à l'azide appliquée à la chaîne 16a et la méthode à l'ester *p*-nitrophénylique appliquée à 16b. Dans les deux cas, la réaction ne conduit pas au dérivé 2 désiré mais à des produits non identifiables, probablement des polymères plus ou moins insolubles.

Seule la méthode à l'ester *p*-nitrophénylique a été tentée dans le cas de la chaîne 27 (cyclisation en ②). La méthode à l'azide n'était, en effet, pas applicable, puisqu'elle risquait de conduire au réarrangement de



Curtius. De nouveau, aucun produit correspondant à 2 n'a été isolé du mélange réactionnel.

Pour la cyclisation en $\textcircled{1}$, la première étape, soit le clivage du groupe protecteur benzoyle, a été réalisée sans difficulté par la soude méthanolique diluée dans le cas de la chaîne 43 donnant 44. Par contre, l'aziridine de la chaîne 45 s'est révélée trop réactive dans ces conditions, mais la coupure a pu être réalisée dans un mélange soude-dioxanne, ce qui conduit à 46. La cyclisation de 44 a été tentée dans les conditions acides précédemment mises au point, qui avaient permis la substitution en β d'une *N*-tosyl-aziridine modèle dérivée de la β -hydroxy-leucine,¹ soit dans le benzène en présence d'éthérate de BF_3 , mais avec application du principe de dilution, c'est-à-dire dans un grand volume de benzène. En réalité, quelle que soit la concentration en BF_3 , on isole essentiellement de la réaction le produit de départ et il en est de même avec un faible volume de benzène. Il n'y a pas formation de polymères, ce qui montre donc que l'OH phénolique de 44 n possède aucune réactivité vis-à-vis du cycle aziridine. La cyclisation du dérivé 46 a été tentée dans le benzène en présence de $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ainsi que dans le DMF en présence d'hydrure de sodium, conditions précédemment utilisées pour la substitution en β d'une aziridine modèle dérivée de la β -phénylserine.¹ Cette fois, il se forme des polymères très insolubles, ce qui démontre que la substitution de l'aziridine par l'OH de la tyramine a bien lieu, mais apparemment la réaction est uniquement intermoléculaire.

DISCUSSION DES RESULTATS

Il n'est pas possible, à partir des essais négatifs précédents, d'affirmer que la synthèse du cycle à 14 chaînons des alcaloïdes peptidiques est impossible. Les échecs rencontrés montrent, cependant, que cette cyclisation est certainement difficile.

Si l'on se reporte à ce qui est connu dans la série des [n] paracyclophanes tous à chaîne aliphatique relativement simple, on constate que la fermeture du cycle par cyclisation d'une chaîne linéaire n'a pu être réalisée qu'au-dessus de 11 chaînons. Pour 16 chaînons et plus, la cyclisation est aisée: ainsi, un nombre assez important de cycles présentant 16 à 20 chaînons ont été obtenus. Un exemple est celui d'intermédiaires utilisés dans la synthèse des caténanes. Pour ces dérivés, le rendement de la cyclisation varie de 40 à 54%.⁹ Peu de cycles à 14 et 15 chaînons ont été préparés;¹⁰ la cyclisation apparaît possible à l'exception d'un échec rapporté pour un cycle à 15 chaînons,¹¹ mais les rendements sont généralement faibles; ils augmentent seulement dans le cas particulier de cycles contenant deux atomes de soufre,^{10c} ou encore lorsqu'on utilise la méthode à l'acycloïne connue pour induire une conformation favorable à la cyclisation.^{10a} Cette méthode a également permis d'obtenir un cycle à 13 chaînons¹² et, en dehors des dithiaparacyclophanes dont la fermeture est encore possible pour 12 chaînons,^{10c} un seul autre exemple de fermeture d'un cycle à 13 chaînons a été décrit.^{10c} là, de nouveau, la fermeture est apparue possible seulement grâce à l'induction d'une conformation favorable selon un autre principe.

En réalité, aucun argument net ne peut être tiré de la comparaison des rendements de cyclisation des [n] paracyclophanes, en raison du nombre restreint d'exemples décrits pour $n < 16$ et de l'absence de toute étude systématique.

Par ailleurs, si le cycle des alcaloïdes peptidiques est plus complexe que celui de tous les [n] paracyclophanes

étudiés jusqu'à présent, il ne comporte pas non plus d'éléments pouvant faciliter la cyclisation. Ainsi, les fonctions amides sont très probablement *trans*, comme montré dans le cas de deux alcaloïdes peptidiques de type 1 par Rayons X et par RMN;¹³ elles pourraient alors augmenter les tensions dans le cycle, ce qui résulte d'une étude RMN de l'empêchement de rotation du noyau benzénique dans le cas de 10 et 11 paracyclophanes.^{10a,14} De plus, il apparaît, sur les modèles, que l'orientation des fonctions amides *trans* dans l'espace entraînant un minimum de tension dans le cycle rapproche les groupes C=O du noyau aromatique, d'où une interaction $\pi\pi$ peu favorable. L'examen aux Rayons X de la mauritine A, alcaloïde dont l'acide aminé β -hydroxylé est la proline, indique nettement une forte tension dans le cycle, due à l'orientation particulière des groupes amides.^{15c}

L'ansa-peptide 3 ne comporte pas la double liaison *cis* en α du noyau benzénique présente dans les alcaloïdes du type 1. On sait qu'un tel groupe répond à la définition des "groupes rigides", facteurs favorables à la cyclisation,¹⁵ mais ici la double liaison est obligatoirement conjuguée au noyau benzénique dans la chaîne linéaire; elle allonge donc, en quelque sorte, la partie de chaîne non déformable et l'existence d'un angle plan de 120° C=C-N ne peut compenser le premier phénomène. Cependant, lorsque l'aminophénol est la tyramine, il peut exister une interaction au niveau des deux méthylènes vicinaux susceptibles de jouer un rôle défavorable.

Quoiqu'il en soit, étant donné les nombreux facteurs pouvant conditionner la fermeture d'un [n] paracyclophane à chaîne complexe, il est apparu que seule une étude systématique de ces facteurs permettrait d'affirmer, en définitive, l'impossibilité de fermer le cycle des alcaloïdes peptidiques ou inversement de résoudre le problème posé par leur cyclisation.

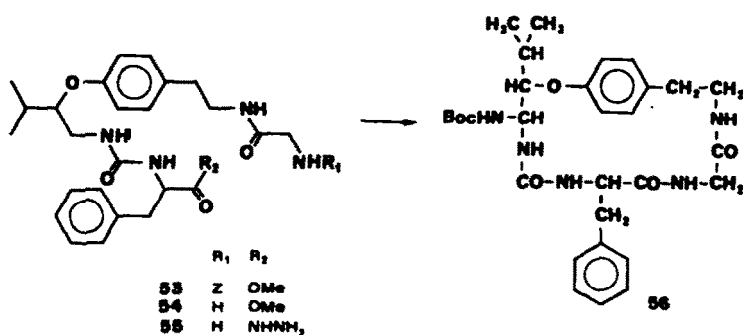
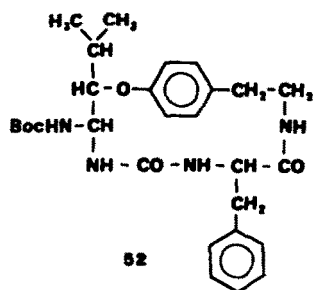
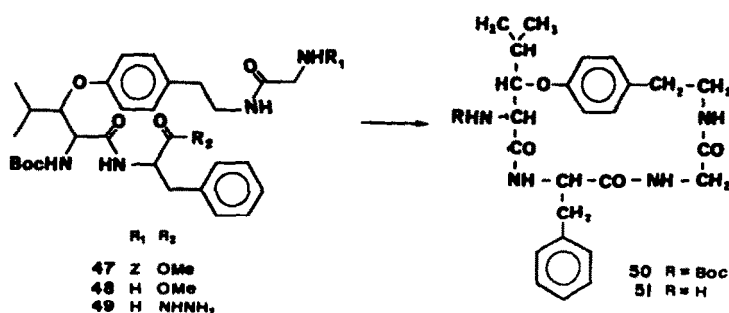
On pouvait, néanmoins, apporter un élément de confirmation aux hypothèses précédentes concernant les tensions particulières présentes dans le cycle des ansapeptides à 14 chaînons en tentant la fermeture d'un cycle plus grand ayant conservé le plus possible les mêmes caractéristiques.

Synthèse d'ansa-peptides à 15, 17 et 18 chaînons

L'ansa-peptide le plus simple répondant à la définition ci-dessus était un dérivé à 17 chaînons possédant un acide aminé en plus. Le cycle choisi est le dérivé 50 qui comporte par rapport au dérivé 2 une unité de glycine supplémentaire entre la phénylalanine et la tyramine, le point de cyclisation étant situé en $\textcircled{1}$ entre la glycine et la phénylalanine. Il suffisait alors, pour obtenir la chaîne linéaire correspondante 47 d'allonger d'une unité de glycine la chaîne 16 précédemment préparée dans le but de fermer en $\textcircled{1}$ le cycle à 14 chaînons.

Il était également possible d'envisager la synthèse des ansapeptides 52 et 56 comportant respectivement 15 et 18 chaînons. Au premier correspondait, en effet, la chaîne linéaire 23 possédant par rapport à 16 un chaînon NH supplémentaire résultant du réarrangement de Curtius signalé plus haut et au second la chaîne 53, qui pouvait être obtenue facilement en allongeant la chaîne 23 par une unité de glycine.

Les chaînes 47 et 53 ont été préparées respectivement à partir des aminoesters 18 et 24 provenant de l'hydrogénéolyse du groupe Z de 16 et 23 par couplage à l'ester *N*-hydroxysuccinimide de la *Z*-L-phénylalanine. La cyclisation des trois chaînes 47, 23 et 53 par la méthode à l'azide, selon une technique identique à celle utilisée



pour l'essai de fermeture du cycle à 14 chaînons, conduit aux trois ansapeptides désirés 50 (Rdt 10%), 52 (Rdt 10%) et 56 (Rdt 25%). La structure de 50 et de son dérivé 51 résultant du clivage du clivage du Boc est démontrée sans ambiguïté par spectrométrie de masse. On observe, en effet, aussi bien pour 50 et 51, un pic moléculaire de forte intensité et toutes les fragmentations correspondent soit à des ions identiques à ceux décrits par Tschesche et coll.¹⁶ pour le cycle à 14 chaînons 2 obtenu par coupure de la chaîne latérale d'un alcaloïde peptidique naturel, soit à des ions homologues à $m/e + 57$ dus à la présence de la glycine dans le cycle. La structure de 52 et 56 est de même essentiellement déduite de leur spectre de masse. Dans ce cas, le pic moléculaire est également présent, bien que plus faible, et les principales fragmentations sont différentes. Ainsi, le cycle à 15 chaînons présente un

pic de base à m/e 297 dont le mode de formation est représenté sur le schéma. Le cycle à 18 chaînons montre un ion à m/e 354 ($297 + 57$) homologue de l'ion précédent et, en outre, un pic de base à m/e 450 correspondant à la perte du fragment Boc.

Il s'est donc avéré possible de fermer le cycle des trois ansapeptides à 15, 17 et 18 chaînons par l'une des méthodes, qui avait échoué lors des essais de fermeture du cycle à 14 chaînons de l'ansapeptide 2. Cette expérience apporte, par conséquent, une confirmation à l'existence de tensions particulières dans le cycle de ce dernier, mais ne renseigne pas sur la nature exacte de ces tensions. On peut remarquer, cependant, que, dans les cycles à 17 et 18 chaînons, la distance entre le noyau benzénique et les fonctions amides est beaucoup plus grande, ce qui exclut, quelle que soit la conformation des

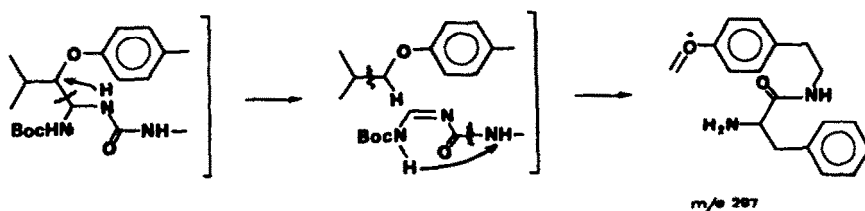


Schéma 1.

groupes amides, toute interaction entre les oxygènes de ces derniers et le noyau aromatique. De même, il apparaît, sur les modèles, que pour le cycle à 15 chaînons, les fonctions urée et amide peuvent prendre beaucoup plus facilement une orientation, qui éloigne les oxygènes des carbonyles du noyau aromatique, mais dans ce cas, il est également possible que la présence de la fonction urée, groupe relativement rigide, induise une conformation favorable à la cyclisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à une température de 20° avec le polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les échantillons étant en solution dans CHCl_3 . Les spectres de RMN ^1H ont été effectués en solution dans CDCl_3 sur spectromètre Varian T60 ou A60A; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le TMS étant pris comme référence zéro, et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse (SM) ont été mesurés sur spectromètre AEI MS50. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.3\%$ près pour les éléments placés entre parenthèses.

Préparation des chaînes linéaires correspondant à la cyclisation en 1 et 2

N-Z-Tyramine. À une suspension de 5 g (28.8 mM) de chlorhydrate de tyramine et de 7.56 g (90 mM) de NaHCO_3 dans 95 ml de mélange dioxanne-eau (1-1), on ajoute, par petites portions sous agitation magnétique en 3 h, 4.5 ml (31.7 mM) de ZCl. Le milieu réactionnel est laissé 4 h sous agitation, puis dilué à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient 7.50 g (96%) de N-Z-tyramine, qui cristallise dans le mélange éther-hexane: $F = 100^\circ$; analyse: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (CHNO); IR: 1720 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ (J = 6.5) 2.69 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 6.5) 3.38 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), pic large 4.83 (NH), δ 5.08 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), δ élargi 6.35 (OH), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.63-7.03 (C_6H_4), δ 7.29 (C_6H_5); SM: $\text{M}^{++} 271$.

N-BOC-Tyramine. À une suspension de 7.3 g (42 mM) de chlorhydrate de tyramine dans 130 ml de mélange dioxanne-eau (1-1), on ajoute 10.6 g (126 mM) de NaHCO_3 et 12.2 g (85.3 mM) de BOC-N₃ en solution dans 10 ml de dioxanne. On laisse agiter une nuit à 50°, puis dilue à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient 9.77 g (98%) de N-BOC-tyramine pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 1720 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ 1.43 (Me_2), δ (J = 7) 2.70 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 7) 3.33 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), pic large 4.65 (NH), δ élargi 6.53 (OH), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.70-7.20 (C_6H_4); SM: $\text{M}^{++} 237$.

(N-Z-Tyramyloxy-1 méthyl-2 propyl)-4 oxazolédone-2 érythro 6a. À 0.212 g (8.86 mM) d'une suspension de NaH dans le THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 2.40 g (8.86 mM) de N-Z-tyramine dans 5 ml de DMF, puis 1.85 g (5.9 mM) de l'oxazolédone 4² en solution dans 5 ml de DMF. Le milieu réactionnel est porté à 120° sous azote pendant 3 h 30, puis refroidi, dilué à l'eau et extrait par de l'éther. Le résidu (3.12 g), qui contient de la N-Z-tyramine en excès est chromatographié sur 125 mg de silice. On élue par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (99.5-0.5) 1.095 g de dérivé 6a (Rdt 45%), qui cristallise dans l'acétone-hexane: $F = 106^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (CHNO); IR: 3310 cm^{-1} (NH), 1740 et 1710 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ (J = 7) 0.95 et 1.00 (CHMe_2), δ 1.88 (CHMe_2), δ (J = 6.5) 2.72 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 6.5) 3.40 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), pic large 4.86 (NHZ), δ 5.08 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), δ élargi 6.46 (NH), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.74-7.08 (C_6H_4), δ 7.32 (C_6H_5); SM: $\text{M}^{++} 412$.

(N-BOC-Tyramyloxy-1 méthyl-2 propyl)-4 oxazolédone-2 érythro 6b. Ce produit est préparé à partir de 4 (1.85 g) et de la N-BOC-tyramine selon la même technique que 6a. Le produit brut obtenu (2.45 g) est chromatographié sur 96 g de silice. On élue par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (99.5-0.5) 0.937 g (42%) de 6b pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 3450 cm^{-1} , 1755 et 1705 cm^{-1} (C=O); RMN: δ (J = 7) 0.97 et 1.01 (CHMe_2), δ 1.43

(Me_2), δ 2.03 (CHMe_2), δ (J = 7) 2.73 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 7) 3.34 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.82-7.22 (C_6H_4); SM: $\text{M}^{++} 378$.

DL-Érythro-β-(N-Z-Tyramyloxy) leucinol 7a. Une solution de 0.91 g (2.21 mM) de 6a dans 80 ml du mélange dioxanne-NaOH 1N (1-1) est chauffée pendant 3 h à 100°, puis le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient 0.836 g (98%) de 7a pur en CCM qui ne cristallise pas; IR: 1720 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ (J = 7) 0.97 et 1.00 (CHMe_2), δ élargi 1.86 (OH et NH₂), δ 1.94 (CHMe_2), δ (J = 7) 2.74 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 7) 3.41 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), pic large 4.79 (NH), δ 5.10 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.79-7.17 (C_6H_4), δ 7.33 (C_6H_5); SM: $\text{M}^{++} 386$. Une plus grande quantité de ce produit peut être préparée à partir de 6a brut, la N-Z-tyramine étant facilement éliminée par une première extraction en milieu acide. Les eaux-mères alcalinisées, extraites à leur tour, conduisent à 7a pur en CCM.

DL-Érythro-β-(N-BOC-Tyramyloxy) leucinol 7b. Ce produit est préparé à partir de 6b selon la technique utilisée pour la préparation de 7a. 0.90 g de 6b fournissent 0.85 g (95%) de 7b pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 1710 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ (J = 7) 0.98 (CHMe_2), δ 1.42 (Me_2), δ 2.03 (CHMe_2), δ (J = 6.5) 2.72 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 6.5) 3.35 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.84-7.22 (C_6H_4); SM: $\text{M}^{++} 352$. Une plus grande quantité de ce produit peut être préparée à partir de 6b brut (cf préparation de 7a).

N-BOC-DL-Érythro-β-(N-Z-Tyramyloxy) leucinol 8a. A une solution de 2.86 g (7.4 mM) de 7a dans 42 ml du mélange dioxanne-eau (1-1), on ajoute 1.24 g (14.8 mM) de NaHCO_3 , puis 2.12 g (14.8 mM) de BOC-N₃ en solution dans 2 ml de dioxanne. On laisse agiter une nuit à 50°, puis dilue à l'eau, acidifie par HCl 10% et extrait par de l'éther. Le produit brut obtenu (3.76 g) est chromatographié sur 150 g de silice. On élue par le mélange benzène- CH_2Cl_2 (50-50), puis par CH_2Cl_2 et le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (99.5-0.5) 2.66 g (74%) de 8a pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 1710 cm^{-1} (OCONH); RMN: δ (J = 6.5) 0.98 (CHMe_2), δ 1.40 (Me_2), δ 2.10 (CHMe_2), δ (J = 7) 2.73 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 7) 3.40 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ 5.08 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.77-7.14 (C_6H_4), δ 7.33 (C_6H_5); SM: $\text{M}^{++} 486$.

N-Z-DL-Érythro-β-(N-BOC-Tyramyloxy) leucinol 8b. A une solution de 2.30 g (6.5 mM) de 7b dans 60 ml de mélange dioxanne-eau (2-1), on ajoute 1 g (11.9 mM) de NaHCO_3 , puis, sous agitation magnétique, en 30 mn, 1 ml (7.1 mM) de ZCl. Après 2 h d'agitation à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau, acidifié par HCl 10% et extrait par de l'éther. Le produit obtenu (3.26 g) est chromatographié sur 130 g de silice. On élue par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (99-1) 2.15 g (68%) de 8b pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: δ (J = 7) 0.98 (CHMe_2), δ 1.43 (Me_2), δ 2.01 (CHMe_2), δ (J = 7) 2.68 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ (J = 7) 3.31 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$), δ 5.07 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), pic large 5.37 (NH), système A_2B_2 ($J_{\text{AB}} = 9$) 6.93-7.06 (C_6H_4), δ 7.26 (C_6H_5); SM: $\text{M}^{++} 486$.

N-BOC-DL-Érythro-β-(N-Z-Tyramyloxy) leucine 9a. A 0.590 g (1.22 mM) du dérivé 8a en solution dans 50 ml d'acétone on ajoute, par petites portions, sous agitation magnétique, en 30 mn, 1.2 ml (2.6 mM) de réactif de Jones. On laisse agiter encore 30 mn, puis le milieu réactionnel est dilué à l'eau glacée, alcalinisé par NH_4OH et lavé par de l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par HCl et extraite par de l'acétate d'éthyle. On obtient 0.384 g d'acide 9a brut contenant la cétone 10a, dont le Rf en CCM est identique à celui de 9a, mais qui peut être mis en évidence par son absorption UV à 267 nm (10% environ de cétone pour un ϵ théorique de 27,000). A une solution de ce mélange dans 10 ml de MeOH on ajoute, sous agitation magnétique en 20 mn, 0.080 g de NaBH_4 et laisse agiter encore 4 h à la température ambiante. Après ce temps, on acidifie par HCl et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 0.355 g de mélange 9a et 11a, ce dernier pouvant être mis en évidence par CCM (Rf plus faible que 9a). Ce mélange n'est pas purifié plus avant.

N-Z-DL-Érythro-β-(N-BOC-Tyramyloxy) leucine 9b. Ce dérivé est préparé à partir de 0.614 g de 8b, selon une technique identique à celle utilisée pour 9a. On obtient 0.310 g du mélange 9b et 10b. De la même manière, la cétone 10b est réduite par NaBH_4 en alcool 11b. Le mélange obtenu (0.272 g) 10b et 11b n'est pas purifié plus avant.

N-BOC-DL-érythro-β-(N-Z-Tyramyloxy) leucyl-L-phénylalaninate de méthyle 16a. A une solution de 0.853 g (1.65 mM) du mélange 9a et 10a dans 12 ml de DMF, on ajoute 0.368 g (1.65 mM) de chlorhydrate de L-Phe-OCH₃ et 0.260 g (1.93 mM) de HOBT, puis à 0°, 0.19 ml (1.94 mM) de N-méthylmorpholine et 0.376 g (1.72 mM) de DCCI. Le milieu réactionnel est laissé 1 h à 0°, puis une nuit à la température ambiante. L'urée formée est éliminée par filtration. Le filtrat, dilué à l'eau, est extrait par de l'éther. La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NH₄OH diluée, fournit un résidu (1.095 g), qui est chromatographié sur 44 g de silice. On élue par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (99.5-0.5) 0.883 g (78%) de 16a par en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d (J = 7) 0.99 et 1.01 (CHMe₂), s 1.43 (Me₂), m 2.00 (CHMe₂), t (J = 7) 2.75 (CH₂-CH₂NH), q (J = 7) 3.41 (CH₂-CH₂NH), 2a 3.57 et 3.69 (COOCH₃), s 5.15 (OCH₂-C₆H₅), 9 protons 6.90-7.34 (CH₂-C₆H₅ et C₆H₅), s 7.38 (OCH₂-C₆H₅); SM: M⁺ 661.

N-Z-DL-érythro-β-(N-BOC-Tyramyloxy) leucyl-L-phénylalaninate de méthyle 16b. Ce dérivé est préparé à partir de 9b selon une technique identique à celle utilisée pour 16a. 0.740 g (1.48 mM) de 9b fournissent 1 g de résidu brut qui est chromatographié sur 40 g de silice. On élue par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (99.5-0.5) 0.74 g (76%) de 16b par en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d (J = 7) 0.92 et 1.03 (CHMe₂), s 1.43 (Me₂), m 1.97 (CHMe₂), t (J = 7) 2.69 (CH₂-CH₂NH), q (J = 7) 3.30 (CH₂-CH₂NH), 2a 3.55 et 3.67 (COOCH₃), s 5.14 (OCH₂-C₆H₅), d (J = 8) 5.51 (NHZ), 9 protons 6.57-7.31 (CH₂-C₆H₅ et C₆H₅), s 7.35 (OCH₂-C₆H₅); SM: M⁺ 661.

N-BOC-DL-érythro-β-(N-Z-Tyramyloxy) leucinate de méthyle 12. A une solution de 1.15 g de mélange 9a et 10a dans 2 ml de MeOH, on ajoute 10 ml de solution étherée de CH₂N₂, puis on évapore à sec. On obtient ainsi 1.15 g d'un mélange de l'ester 12 et du dérivé cétonique 13, ce dernier mis en évidence par UV (λ 267 nm) et SM (pic M⁺ 528). A une solution de ce mélange dans 25 ml de MeOH, on ajoute sous agitation magnétique 0.24 g de NaBH₄. Après 4 h d'agitation à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. Le résidu (1.02 g), constitué par un mélange de 12 et de l'alcool 14, est chromatographié sur 40 g de silice. On élue par CH₂Cl₂, puis par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (99.5-0.5), 0.95 g de l'ester 12 par en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 1710 cm⁻¹ (CONH), 1740 cm⁻¹ (ester); RMN: 2d (J = 7) 1.03 et 1.06, s 1.40 (Me₂), m 2.12 (CHMe₂), t (J = 7) 2.75 (CH₂-CH₂NH), q (J = 7) 3.43 (CH₂-CH₂NH), s 3.74 (COOCH₃), dd (J = 4, J' = 8) 4.29 (CHO), dd (J = 4, J' = 9) 4.73 (CHNH), s 5.13 (CH₂-C₆H₅), système A₃B₂ (J_{AB} = 9) 6.77-7.16 (C₆H₅), s 7.33 (C₆H₅); SM: M⁺ 514.

Hydrazide de la N-BOC-DL-érythro-β-(N-Z-tyramyloxy) leucine 15. On dissout 0.94 g (1.83 mM) de 12 dans 5 ml d'éthanol absolu et on ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine. On laisse agiter une nuit à la température ambiante, puis dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. On obtient 0.88 g (94%) de 15, par en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 1710 cm⁻¹ (CONHNH); SM: M⁺ 514.

N-[(N-BOC-DL-érythro β-N-Z-Tyramyloxy γ-méthylpentamine-1)-2] N'-[(β-phényl 2S-propionate de méthyle)-2] urée 23. A une solution de 0.835 g (1.62 mM) de l'hydrazide 15 dans 16 ml de DMF, on ajoute 6 ml de HCl 0.5 N et 0.6 ml de AcOH, puis à 0° sous agitation magnétique, une solution de 0.140 g (2 mM) de NaNO₂ dans 1 ml d'eau. On laisse agiter 15 min à 0°, puis extrait toujours à 0° par 180 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, par une solution saturée de NaHCO₃, puis à l'eau et enfin par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ anhydre, puis ajoute 0.290 g (1.62 mM) de L-Phe-OCH₃ en solution dans 5 ml d'acétate d'éthyle. Après une nuit à 0°, le solvant est éliminé par évaporation sous vide. Le résidu est repris par CHCl₃. La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NH₄OH diluée fournit 1.03 g (94%) de 23 par en CCM (mélange de diastéréoisomères); RMN (CDCl₃ + D₂O): m 0.83-1.05 (CHMe₂), 2a 1.37 et 1.43 (Me₂), m 2.15 (CHMe₂), t (J = 7) 2.73 (CH₂-CH₂NH), d (J = 7) 3.07 (CH₂-C₆H₅), q (J = 7) 3.41 (CH₂-CH₂NH), s 3.67 (COOCH₃), m 4.30 (CHO), m 4.80 (CHNH), s 5.12 (OCH₂-C₆H₅), m 5.20 (CHNH), système A₃B₂ (J_{AB} = 9) 6.77-7.16 (C₆H₅), s élargi 7.23 (CH₂-C₆H₅), s 7.60 (OCH₂-C₆H₅); SM: M⁺ 676.

N-Z-DL-érythro-β-(Tyramyloxy) leucinol 7e. On dissout 0.970 g (2 mM) de 8b dans 5 ml du mélange CF₃COOH-CH₂Cl₂ (75-25). Après 10 min à la température ambiante, on dilue à l'eau,

alcalinise par NH₄OH et extrait par de l'éther. On obtient 0.763 g (99%) par en CCM qui ne cristallise pas; RMN: d 0.98 (CHMe₂), pic large 2.05 (NH₂ et OH), d (J = 9) 5.42 (NHZ), système A₃B₂ (J_{AB} = 9) 6.67-7.03 (C₆H₅), s 7.24 (C₆H₅); SM: M⁺ 306.

N-Z-DL-érythro-β-(N-BOC-L-Phénylalaninyl-tyramyloxy) leucinol 26. A une solution de 0.763 g (1.98 mM) de 7e dans 6 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 0.716 g (1.98 mM) de N-Z-L-Phe-OSu. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La solution organique lavée par HCl à 10%, puis NaOH diluée, fournit un résidu (1.15 g) qui est chromatographié sur 46 g de silice. On élue, par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (99-1), 0.94 g (75%) de 26 par en CCM qui ne cristallise pas; RMN: d 1.00 (CHMe₂), s 1.40 (Me₂), m 1.88 (CHMe₂), t (J = 7) 2.58 (CH₂-CH₂NH), d (J = 7) 3.00 (CH₂-C₆H₅), q (J = 7) 3.60 (CH₂-CH₂NH), s 5.12 (OCH₂-C₆H₅), s élargi 6.88 (C₆H₅), s élargi 7.25 (CH₂-C₆H₅), s 7.37 (OCH₂-C₆H₅); SM: M⁺ 633.

N-Z-DL-érythro-β-(N-BOC-L-Phénylalaninyl-tyramyloxy) leucine 27. Ce produit est obtenu par oxydation de 26 selon la technique décrite pour 9a et 9b. 0.564 g (0.90 mM) de 26 traités par 0.89 ml de réactif de Jones (1.93 mM) fournissent 0.276 g (48%) de mélange de 27 et de la cétone 28. Après réduction au NaBH₄ (comme pour 9a et 9b), on obtient 0.242 g de mélange de 27 et 29, qui est chromatographié sur 10 g de silice. On élue par les mélanges CH₂Cl₂-MeOH (99-1) et (98-2) 0.212 g de 27 pur en CCM qui ne cristallise pas.

Correspondant à la cyclisation en 3

N-Z-L-Phénylalaninyl-tyramine 32. A une solution de 30 g (75.8 mM) de Z-L-Phe-OSu dans 64 ml de DMF, on ajoute 13 g (74.9 mM) de chlorhydrate de tyramine en solution dans 180 ml de DMF et 10.6 ml (75.8 mM) de NEt₃. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau, acidifie par HCl à 10% et extrait par de l'acétate d'éthyle. On obtient 31.2 g (99%) de 32, pur en CCM, qui cristallise dans MeOH: F = 154°; [α]_D = -7° (CH₂OH-CH₂Cl₂ 50-50, c = 1); analyse: C₂₂H₂₈N₂O₄ (CHNO); RMN (CDCl₃ + CD₃O): t (J = 7) 2.60 (CH₂-CH₂NH), t (J = 7) 4.34 (CH), s 5.06 (OCH₂-C₆H₅), système A₃B₂ (J_{AB} = 9) 6.68-7.06 (C₆H₅), s élargi 7.25 (CH₂-C₆H₅), s 7.33 (OCH₂-C₆H₅); SM: M⁺ 418.

N-Z-L-Phénylalaninyl-(O-benzoyl) tyramine 33. A une solution de 31 mg (74.2 mM) de 32 dans 200 ml de pyridine, on ajoute 8.7 ml (75 mM) de chlorure de benzoyle. Après 30 min de chauffage au bain-marie bouillant, le milieu réactionnel est refroidi, dilué à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NH₄OH diluée, fournit 34.5 g de 33 (88%) pur en CCM, qui cristallise dans le méthanol: F = 166-168°; [α]_D = +6° (CHCl₃, c = 1); analyse: C₂₉H₃₀N₂O₅ (CHN); RMN: t (J = 7) 2.65 (CH₂-CH₂NH), d (J = 7) 3.03 (CH₂-C₆H₅), q (J = 7) 3.39 (CH₂-CH₂NH), q (J = 7.5) 4.37 (CH), s 5.03 (OCH₂-C₆H₅), d (J = 7.5) 5.35 (NHZ), pic large 5.81 (CONH), s élargi 7.00 (C₆H₅), s élargi 7.13 (CH₂-C₆H₅), s 7.22 (OCH₂-C₆H₅), 5 protons 7.38-8.15 (COC₆H₅); SM: M⁺ 522.

L-Phénylalaninyl-(O-benzoyl) tyramine 34. Une solution de 23 g (44 mM) de 33 dans 11 due mélange MeOH-CH₂Cl₂ (2-1) est hydrogénée en présence de 6.9 g de charbon palladié à 10% et de 11.5 ml d'AcOH, pendant 3 h à la température ambiante et à la pression atmosphérique. Le charbon est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par CH₂Cl₂. La solution organique, lavée par NH₄OH à 10%, fournit 16.2 g (95%) de 34, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle: F = 139°; [α]_D = -39° (CHCl₃, c = 0.7); analyse: C₂₉H₃₀N₂O₅ (CHN); RMN: s 1.40 (NH₂), s 7.15 (C₆H₅), s 7.23 (CH₂-C₆H₅), 5 protons 7.45-8.28 (COC₆H₅); SM: M⁺ 388.

N-Z-DL-érythro-β-(H-déoxy-leucyl-L-phénylalaninyl-(O-benzoyl) tyramine 35. A une solution de 15 g (38 mM) de 34 dans 120 ml de THF, on ajoute 10.35 g (36.9 mM) de Z-érythro β-hydroxy-leucine, 17 puis à 0° sous agitation magnétique 8 g (38.8 mM) de DCCI en solution dans 30 ml de THF. On laisse 1 h à 0°, puis une nuit à la température ambiante. L'urée formée est éliminée par filtration et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu est repris par CH₂Cl₂. Le solvant organique, lavé par HCl à 10%, puis NH₄OH diluée, fournit 24.5 g (98%) d'un mélange de diastéréoisomères 35 présentant deux taches en CCM. Par cristallisation dans le MeOH, on sépare l'isomère le plus polaire

(8.71 g): $F = 190-192^\circ$; $[\alpha]_D = -14^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.5$); analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$ (CHNO); RMN: δ ($J = 7$) 0.93 (CHMe_2), m 1.83 (CHMe_2), t ($J = 7$) 2.68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), d ($J = 3.07$) ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), m 4.12 (CH-NH_2), dd ($J = 8$, $J' = 6$) 4.60 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), s 5.04 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), d ($J = 8$) 5.71 (NHZ), s 7.01 (C_6H_4), s 7.16 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), s 7.26 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5 protons 7.34-8.22 (COC_6H_5); SM: m^+ 651.

DL-érythro- β -Hydroxyleucyl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 36. Une solution de 7 g (10.8 mM) de 35 dans 780 ml du mélange MeOH- CH_2Cl_2 (2-1) est hydrogénée en présence de 1.95 g de charbon palladié à 10% et de 3.2 ml de AcOH pendant 3 h à la température ambiante, et à la pression atmosphérique. Le charbon est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé sous vide et le résidu repris par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par NH_4OH à 10%, fournit 5.46 g, (98%) de 36, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle: $F = 139-141^\circ$; $[\alpha]_D = -7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.71$); analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$ (CHN); RMN: δ 0.88 et 0.93 (CHMe_2), m 1.77 (CHMe_2), pic large 2.20 (NH₂ et OH), dd ($J = 8$, $J' = 6$) 4.62 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), s 7.05 (C_6H_4), s 7.20 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5 protons 7.37-8.23 (COC_6H_5); SM: m^+ 517.

N-Tosyl-DL-érythro- β -hydroxyleucyl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 37. A une solution de 4.91 g (9.50 mM) de 36 dans 90 ml de pyridine, on ajoute 1.99 g (10.4 mM) de TaCl_5 en solution dans 13.5 ml de pyridine. On laisse une nuit à la température ambiante, puis extrait par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, fournit 6 g (94%) de 37, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle: $F = 198-201^\circ$; analyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$ (CHN); RMN: δ ($J = 7$) 0.77 et 0.80 (CHMe_2), m 1.78 (CHMe_2), s 2.37 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), dd ($J = 8$, $J' = 6$) 4.62 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), s 7.08 (C_6H_4), s 7.27 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5 protons 7.42-8.33 (COC_6H_5); SM: m^+ 671.

N-Tosyl-DL-érythro- β -méryloxy-leucyl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 38. A une solution de 5.9 g (8.8 mM) de 37 dans 50 ml de pyridine, on ajoute 0.88 ml (11.4 mM) de MeCl . Après une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, fournit un résidu qui est repris par 175 ml d'éther. L'insoluble (5.63 g, 86%) est constitué de 38, pur en CCM, qui cristallise dans MeOH: $F = 203-205^\circ$; $[\alpha]_D = -47.5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.5$); analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ (CHN); RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{N}$): δ ($J = 7$) 1.03 et 1.10 (CHMe_2), s 2.10 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), s 3.37 (CH_2SO_2), 13 protons 6.90-8.48 (protons aromatiques).

N-Z-DL-érythro-Phénylsérinate d'éthyle. A une solution de 2.45 g de chlorhydrate de DL-Hyphe-OEt (10 mM)¹⁸ dans 50 ml du mélange dioxane-eau (1-1), on ajoute 2.5 g (30 mM) de NaHCO_3 , puis, par petites portions, en 30 min, sous agitation magnétique, 3.3 ml de solution de ZCl à 50% dans le toluène (10 mM). On laisse agir 2 h à la température ambiante, puis dilue à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient 3.10 g (90%) de l'ester éthylique de la N-Z-DL-érythro-phénylsérine, pur en CCM, mais qui ne cristallise pas: IR 1720 cm^{-1} (CONH); RMN: t ($J = 7$) 1.13 (CH_2CH_3), q ($J = 7$) 4.07 (CH_2CH_3), dd ($J = 4$, $J' = 8.5$) 4.68 (CHNH), s 5.07 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), d ($J = 4$) 5.14 (CHO), d ($J = 8.5$) NH, s 7.20 (CHC_6H_5), s 7.25 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Hydrazide de la N-Z-DL-érythro-phénylsérine. A une solution de 3 g (8.75 mM) d'ester éthylique de la N-Z-DL-érythro-phénylsérine dans 60 ml d'alcool absolu on ajoute 6 ml d'hydrate d'hydrazine. Après une nuit d'agitation à la température ambiante, le précipité d'hydrazide brut (2.62 g, 91%), pur en CCM, est recueilli par filtration: IR (nujol): 1700 cm^{-1} (CONHNH), 1660 cm^{-1} (CONH).

N-Z-DL-érythro-Phénylséryl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 39. A une solution de 1.97 g (6 mM) d'hydrazide de la N-Z-érythro-phénylsérine dans 60 ml de DMF, on ajoute 3.6 ml d'une solution 5N de HCl dans le dioxane (18 mM), puis à -20° par petites portions sous agitation magnétique, 1.20 ml (9 mM) de nitrile d'isocamyle. Après 15 min d'agitation, on ajoute 2.5 ml de NEt_3 (18 mM) et 2.33 g (6 mM) de 34 en solution dans 36 ml de DMF. On laisse une nuit à 0° , puis dilue à l'eau et extrait par CHCl_3 . La solution organique, lavée

par HCl à 10%, puis NH_4OH diluée, fournit un résidu qui est repris par de l'acétone. L'insoluble (2.3 g) est cristallisé deux fois dans le CHCl_3 . On obtient 0.654 g (16%) de 39, pur en CCM: F peu net = $185-191^\circ$ (mélange de diastéréoisomères); analyse: $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_7$ (CHN); RMN: δ 4.87 et 4.93 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) des deux isomères, 24 protons aromatiques 6.77-8.27; SM: m^+ 685, m/e 579 (M-106).

DL-érythro-Phénylséryl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 40. Une solution de 0.646 g (0.94 mM) de 39 dans 10 ml d'un mélange MeOH- CH_2Cl_2 (2-1) est hydrogénée en présence de 0.18 g de charbon palladié à 10% et de 0.12 ml de AcOH, pendant une nuit à la température ambiante, et à la pression atmosphérique. Le charbon est séparé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par NH_4OH diluée, fournit 0.492 g (95%) de 40, pur en CCM, qui ne cristallise pas; SM: m^+ 551.

N-Tosyl-DL-érythro-Phénylséryl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 41. A une solution de 0.492 g (0.89 mM) de 40 dans 8 ml de pyridine, on ajoute, par petites portions, sous agitation magnétique, 0.170 g (0.89 mM) de TaCl_5 . Après une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, fournit un résidu (0.563 g) qui cristallise dans l'acétone (0.515 g, 83%); $F = 191-194^\circ$; analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ (CHN); RMN: δ 2.30 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), d ($J = 6$) 5.02 (CHNH), d ($J = 6$) 5.64 (CHOH), 23 protons aromatiques 7.00-8.40; SM: pas de m^+ , pic à m/e 599 (M-106).

N-Tosyl-O-méryl-DL-érythro-Phénylséryl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 42. A une solution de 0.505 g (0.716 mM) de 41 dans 4 ml de pyridine, on ajoute 0.08 ml (1 mM) de MeCl . Après 96 h à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par du CH_2Cl_2 et lavé par HCl à 10%. On obtient 0.557 g de 42 brut qui n'est pas purifié plus avant.

N-Tosyl-DL-trans-azétyl-leucyl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 43. A une solution de 6.62 g (8.83 mM) de 38 dans 100 ml de THF, on ajoute 2.3 ml (16.6 mM) de NEt_3 et chauffe à 100° pendant 60 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, fournit un résidu (5.95 g) qui est chromatographié sur 240 g de silice. On élue par le mélange CH_2Cl_2 -acétone (99-1) 1.84 g (32%) de 43 pur en CCM, qui cristallise dans l'acétone: $F = 191^\circ$; $[\alpha]_D = -40^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.5$); analyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (CHN); RMN: δ ($J = 8$) 1.02 et 1.11 (CHMe_2), m 1.72 (CHMe_2), s 2.38 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), dd ($J = 8$, $J' = 6$) 4.43 ($\text{CH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 18 protons aromatiques 6.93-8.37; SM: m^+ 553.

N-Tosyl-DL-trans-azétyl-Phénylséryl-L-phénylalanil-(O-benzoyl)tyramine 45. A une solution de 0.57 g (0.71 mM) de 42 dans 8 ml de THF, on ajoute 0.16 ml (1.15 mM) de NEt_3 et chauffe à reflux pendant 3 h, puis dilue à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . Le résidu obtenu (0.490 g) est chromatographié sur 19 g de silice. On élue par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH (99.5-0.5) 0.438 g (88%) de 45 pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: s 2.37 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), t ($J = 7$) 2.67 (CH_2NH), d ($J = 7$) 3.07 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), q ($J = 7$) 3.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), système AB ($J_{AB} = 4$) 3.78-3.86 (2 CH d'aziridine), q ($J = 8$) 4.62 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 23 protons aromatiques 6.79-8.25; SM: m^+ 687.

Cyclisation

Essai de cyclisation en D par la méthode à l'azide

N-BOC-DL-érythro- β -(tyramyloxy) leucyl-L-phénylalaninate de méthyle 18. Une solution de 0.324 g (0.5 mM) de 16a dans 17 ml d'éthanol est hydrogénée, en présence de 0.08 g de charbon palladié à 10% et de 0.07 ml de AcOH, pendant 1 h, à la température ambiante et à la pression atmosphérique. Le charbon est séparé par filtration et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu est dissout dans du CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée par NH_4OH à 10%, fournit 0.227 g (88%) de 18 pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: δ ($J = 7$) 0.92 et 1.04 (CHMe_2), s 1.41 (Me_2), m 1.98 (CHMe_2), δ 3.54 et 3.64 (COOCH_3), 9 protons aromatiques 6.80-7.33; SM: pas de pic m^+ , pic à m/e 498 (M-29).

Hydrazide de la N-BOC-DL-érythro- β -(tyramyloxy) leucyl-L-phénylalanine 19. A une solution de 0.225 g (0.43 mM) de 18 dans 2.4 ml d'éthanol absolu, on ajoute 0.6 ml d'hydrate d'hydrazine.

¹⁸Nomenclature proposée par Nakagawa *et al.*⁶

Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CHCl_3 . On obtient 0.213 g (95%) de 19, pur en CCM, qui ne cristallise pas; SM: $M^+ 527$.

Essai de cyclisation. A une solution de 0.205 g (0.39 mM) de 19 dans 4 ml de DMF, on ajoute 1 ml de AcOH et 0.8 ml de HCl 1N, puis à -10° , sous agitation magnétique, 0.5 ml d'une solution aqueuse 1N de NaNO_2 . Après 15 min d'agitation à -10° , la mixture est ajoutée goutte à goutte à 300 ml de pyridine refroidie à 0° . On laisse 60 h à 0° , puis évapore à sec. Le résidu est repris par du CHCl_3 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NH_4OH diluée, fournit un résidu pesant 0.166 g, qui présente plusieurs taches en CCM correspondant essentiellement à des produits polaires. Ce résidu est repris par un mélange CH_2Cl_2 -MeOH (98-2). La fraction soluble (0.084 g) est un mélange complexe et ne contient pas le produit cyclisé attendu.

Essai de cyclisation en ① par la méthode à l'ester p-nitrophenylique

N-Z-DL-érythro- β -(N-BOC-Tyramyloxy) leucyl-L-phénylalanine 20. On dissout 0.250 g de 17b dans 4 ml du mélange MeOH- H_2O -NaOH (8-1-1). Le milieu réactionnel est laissé 30 min à la température ambiante, acidifié par HCl dilué et extrait par du CH_2Cl_2 . On obtient 0.242 g (99%) de 20, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Ester p-nitrophenylique de la N-Z-DL-érythro- β -(N-BOC-tyramyloxy) leucyl-L-phénylalanine 21. A une solution de 0.235 g (0.36 mM) de 20 dans 2 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute, sous agitation magnétique, 0.051 g (0.36 mM) de p-nitrophénol, puis à 0° 0.075 g (0.36 mM) de DCCI. On laisse agiter 30 min à 0° et ensuite 1 h à la température ambiante. L'urée est éliminée par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par un mélange CHCl_3 -MeOH (7-3) et passé sur une colonne de Séphadex LH20. On élue en tête 0.196 g (71%) de 21, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d (J = 6.5) 0.93 et 1.02 (CHMe_2), s 1.43 (Me_2), s 5.12 ($(\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2$), 11 protons aromatiques 6.65-7.28 ($\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), et 2 protons du groupe $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), s 7.33 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), système AB ($J_{AB} = 10$) 8.17 (2 protons du groupe $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

Ester p-nitrophenylique de la N-Z-DL-érythro- β -(tyramyloxy) leucyl-L-phénylalanine 22. On dissout 0.196 g de 21 dans 2 ml de mélange $\text{CF}_3\text{COOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (75-25). Après 10 min, on dilue par CH_2Cl_2 et évapore le solvant sous vide à une température inférieure à 30° . Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à élimination totale de CF_3COOH . On obtient 0.170 g (100%) de 22, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Essai de cyclisation. Une solution de 0.170 g de l'ester p-nitrophenylique précédent 22 dans 4 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique à 200 ml de pyridine chauffée à 60° . Après 5 h d'agitation à 60° , la pyridine est évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par du CHCl_3 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NaOH diluée, fournit un résidu (0.074 g) présentant plusieurs taches en CCM, qui ne correspond pas au produit cyclisé désiré.

Essai de cyclisation en ②

Ester p-nitrophenylique de la N-Z-DL-érythro- β -(N-BOC-L-phénylalaninyl-tyramyloxy) leucine 30. A une solution de 0.195 g (0.30 mM) de 27 dans 1.7 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute à 0° , sous agitation magnétique, 0.042 g (0.30 mM) de p-nitrophénol, puis 0.062 g (0.30 mM) de DCCI. On laisse agiter 30 min à 0° , puis une heure à la température ambiante. L'urée est éliminée par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par CHCl_3 . La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis une solution saturée de NaHCO_3 , fournit 0.231 g (100%) de 30, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d 1.10 et 1.16 (CHMe_2), s 1.40 (Me_2), m 1.89 (CHMe_2), t (J = 7) 2.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), d (J = 7) 3.04 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), q (J = 7) 3.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), d (J = 9) 5.63 (NHZ), s 6.87 (C_6H_4), s 7.20 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), s 7.30 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), système AB ($J_{AB} = 10$) 8.18 (2 protons du groupe $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

Ester p-nitrophenylique de la N-Z-DL-érythro- β -(L-phénylalaninyl-tyramyloxy) leucine 31. Ce dérivé est préparé à partir de 30 (0.230 g), selon une technique analogue à celle

utilisée pour la préparation de 22. Le produit obtenu (0.200 g, 100%) est pur en CCM et ne cristallise pas.

Essai de cyclisation. Il est réalisé à partir de 0.200 g (0.30 mM) de 31, selon la technique utilisée pour l'essai de cyclisation de 22. Le produit obtenu (0.061 g) est un mélange complexe qui ne correspond pas au produit attendu.

Essai de cyclisation en ③ (ansapeptide 2)

N-Tosyl-DL-trans-azilyl-leucyl-L-phénylalaninyl-(O-benzoyl) tyramine 44. On met en suspension 1.835 g (2.80 mM) de 43 dans 100 ml du mélange éthanol-eau-lessive de soude (75-20-5). Après 30 min, la dissolution est totale. On laisse agiter encore 30 min, puis le milieu réactionnel est dilué à l'eau, acidifié par HCl à 10% et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 1.512 g (98%) de 44, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d (J = 8) 0.97 et 1.07 (CHMe_2), s 2.33 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), dd (J = 8, J' = 6) 4.46 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 13 protons aromatiques 6.45-7.86; SM: $M^+ 549$.

Essai de cyclisation. A une solution de 0.200 g (0.36 mM) de 44 dans 200 ml du mélange benzène- CH_2Cl_2 (90-10), on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, 0.07 ml (0.56 mM) d'éthérate de BF_3 . On laisse agiter pendant 4 h et lave par NaOH 1N. La phase aqueuse après acidification par HCl à 10% est extraite par CH_2Cl_2 . On obtient 0.200 g de 44. Deux autres expériences réalisées d'une part avec la même quantité de solvant, mais avec 0.4 ml (3.2 mM) de BF_3 et d'autre part avec 20 ml de benzène- CH_2Cl_2 et 0.07 ml de BF_3 , conduisent au même résultat.

Essai de cyclisation en ④ (ansapeptide 3)

N-Tosyl-DL-trans-azilyl-phényliseryl-L-phénylalaninyl-tyramine 46. On dissout 0.425 g (0.619 mM) de 45 dans 41 ml de dioxanne et on ajoute sous agitation magnétique 41 cm^3 de NaOH N refroidie à 5° . La mixture devient homogène au bout de 5 min. Après 15 min d'agitation au total, on extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 0.333 g (91%) de 46, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: s 2.37 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), t (J = 7) 2.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), d (J = 7) 3.07 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), q (J = 7) 3.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), système AB ($J_{AB} = 4$) 3.70-3.96 (2CH d'aziridine), q (J = 8) 4.63 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 18 protons aromatiques 6.47-7.73; SM $M^+ 583$.

Essai de cyclisation en milieu acide. A une solution de 0.160 g (0.274 mM) de 46 dans 150 ml de benzène- CH_2Cl_2 (15-1), on ajoute, sous agitation magnétique, 0.1 ml d'éthérate de BF_3 . Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on recueille par filtration 0.120 g d'un produit fortement insoluble dans tous les solvants organiques. Le filtrat est concentré, dilué à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 0.037 g d'un mélange complexe, qui ne correspond pas au produit attendu.

Essai de cyclisation dans le DMF. A une suspension de 0.010 g de HNa dans 0.5 ml de THF, on ajoute 50 ml de DMF, puis, goutte à goutte, sous agitation magnétique, en 1 h, une solution de 0.160 g d'aziridine 46 dans 50 ml de DMF. Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on évapore la majeure partie du DMF sous vide, dilue à l'eau et extrait par CH_2Cl_2 . On obtient 0.100 g de produit, qui se dissout partiellement dans un mélange CH_2Cl_2 -MeOH (50-50). La partie soluble (0.040 g) est un mélange complexe présentant de nombreuses taches en CCM et ne correspond pas au produit attendu.

Préparation d'ansapeptides à 15, 17 et 18 chaînons

N-BOC-DL-érythro- β -(N-Z-Glycyl-tyramyloxy) leucyl-L-phénylalaninate de méthyle 47. A une solution de 0.373 g (0.71 mM) de 18 dans 3 ml de DMF, on ajoute 0.217 g (0.71 mM) de Z-Gly-OSu en solution dans 3 ml de DMF. Après une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis par NH_4OH diluée, fournit un résidu (0.491 g), qui est chromatographié sur 19 g de silice. On élue, par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH (99-1), 0.450 g (89%) de 47, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d (J = 7) 0.93 et 1.06 (CHMe_2), 2 s 1.44 et 1.47 (Me_2), m 1.95 (CHMe_2), t (J = 7) 2.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2 s 3.59 et 3.68 (COOCH_3), d (J = 5.5) 3.80 (CH_2NHZ), s 5.16 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 9 protons aromatiques 6.60-7.33, s 7.37 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); SM: $M^+ 718$.

N-BOC-DL-érythro- β -(Glycyl-tyramyloxy) leucyl-L-

phénylalaninate de méthyle 48. On traite 0.450 g (0.63 mM) de 47 comme décrit plus haut pour la préparation de 18 (hydrogénation catalytique). On obtient 0.329 g (90%) de 48, pur en CCM, qui ne cristallise pas: RMN: 2d ($J=7$) 0.97 et 1.07 (CHMe₂), s 1.44 (Me₂) pic large 1.57 (NH₂), m 2.03 (CHMe₂), 2s 3.60 et 3.70 (COOCH₃), 9 protons aromatiques 6.80-7.40; SM: M⁺ 384.

Hydrazide de la N-BOC-DL-érythro-β-(tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(β-phényl 2S-propionate de méthyle)-2] urée 49. A une solution de 0.329 g (0.56 mM) de 48 dans 2.5 ml d'éthanol absolu, on ajoute 0.5 ml d'hydrate d'hydrazine. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. Le produit obtenu (0.332 g) est chromatographié sur 13 g de silice. On élue, par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-5), 0.269 g (82%) de 49, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Oxa-1 isopropyl-2-t-butylloxycarbonylamino-3 triazo-4,7,10 triaza-5,8,11 benzyl-6 [13] paracyclophane 50. A une solution de 0.264 g (0.45 mM) de 49 dans 4 ml de DMF, on ajoute 1 ml de AcOH et 0.9 ml de HCl 1N, puis à -10° sous agitation magnétique 0.6 ml de solution aqueuse 1N de NaNO₂. On laisse agiter 15 min à 0°, puis la mixture est ajoutée goutte à goutte à 340 ml de pyridine refroidie à 0°. Après 60 h à 0°, le solvant est évaporé sous vide et le résidu repris par CHCl₃. La solution organique, lavée par HCl à 10%, puis NH₄OH diluée, fournit un résidu (0.163 g) qui est chromatographié sur 7 g de silice. On élue, par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-2), 0.023 g (9%) de 50, pur en CCM, qui ne cristallise pas: RMN (CDCl₃+CD₂O): 2d ($J=7$) 1.03 et 1.07 (CHMe₂), s 1.50 (Me₂), m 2.12 (CHMe₂), 9 protons aromatiques 6.88-7.23; SM: M⁺ 552, pic à m/e 452 (M-100), puis fragmentations analogues à celles du dérivé 51.

Oxa-1 isopropyl-2-amino-3 triazo-4,7,10 triaza-5,8,11 benzyl-6 [13] paracyclophane 51. On dissout 0.010 g de 50 dans 0.5 ml de CF₃COOH. Après 15 min à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CHCl₃. La solution organique, lavée par NH₄OH à 10% fournit 0.006 g de 51 pur en CCM: SM: M⁺ 452 (87% du pic de base), pics à m/e 231, 215, 204 (pic de base), 192, 176, 120 identiques à ceux précédemment décrits par Teschesche¹⁶ pour le dérivé 2, pics à m/e 409, 396, 333, 316 et 249 respectivement homologues (à m/e +57) des pics à m/e 352, 339, 276 et 192 décrits pour 2.¹⁶

N-[(N-BOC-DL-érythro β-Tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(phényl-3 2S-propionate de méthyle)-2] urée 24. On traite 1.03 g (1.52 mM) de 23 comme décrit plus haut pour le dérivé 18 (hydrogénation catalytique). On obtient 0.695 g (84%) de 24, pur en CCM, qui ne cristallise pas: RMN (CDCl₃+D₂O): 2d ($J=7$) 0.88 et 0.99 (CHMe₂), 2s 1.38 et 1.43 (Me₂), m 1.95 (CHMe₂), s 3.67 (COOCH₃), système A₂B₂ (J_{AB}=9) 6.77-7.17 (C₆H₄), s élargi 7.21 (C₆H₅); SM: M⁺ 542.

N-[(N-BOC-DL-érythro β-Tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(hydrazide de l'acide β-phényl 2S-propionique)-2] urée 25. A une solution de 0.195 g (0.36 mM) de 24 dans 3.2 ml d'éthanol absolu, on ajoute 0.8 ml d'hydrate d'hydrazine. Après une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. On obtient 0.165 g (85%) de 25, pur en CCM, qui ne cristallise pas; SM: M⁺ 542.

Oxa-1 isopropyl-2-t-butylloxycarbonylamino-3 triaza-4,6,9 dioxo-5,8 benzyl-7 [11] paracyclophane 52. Ce dérivé est obtenu à partir de 25 selon une technique identique à celle décrite plus haut pour la préparation de 50. 0.163 g (0.30 mM) de 25 donnent un résidu brut (0.091 g) qui est chromatographié sur 4 g de silice. On élue par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-1) 0.015 g (9.7%) de 52, pur en CCM, qui ne cristallise pas; SM: M⁺ 510 (13% du pic de base) et pics à m/e 366, 297 (pic de base), 176, 120, 107, 91.

N-[(N-BOC-DL-érythro β-N-Z-Glycyl-tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(β-phényl 2S-propionate de méthyle)-2] urée 53. A une solution de 0.495 g (0.91 mM) de 24 dans 5 ml de DMF, on ajoute 0.290 g (0.92 mM) de Z-gly-OSu en solution dans 1 ml de DMF. Après une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution organique lavée par HCl à 10%, puis par NH₄OH diluée, fournit un résidu (0.68 g) qui est chromatographié sur 28 g de silice. On élue, par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-2), 0.49 g (72%) de 53, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN: 2d ($J=6.5$) 0.92 et 0.97 (CHMe₂), 2s 1.40 et 1.43 (Me₂), t ($J=7$) 2.70 (CH₂CH₂NH), d ($J=7$) 3.06 (CH₂C₆H₅), q ($J=7$) 3.45 (CH₂CH₂NH), s 3.67 (COOCH₃), d ($J=5$) 3.77 (CH₂NH₂), s 5.15 (OCH₂C₆H₅),

système A₂B₂ ($J=9$) 6.74-7.12 (C₆H₄), s élargi 7.22 (CH₂C₆H₅), s 7.38 (OCH₂C₆H₅); SM: M⁺ 733.

N-[(N-BOC-érythro β-Glycyl-tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(β-phényl 2S-propionate de méthyle)-2] urée 54. On traite 0.490 g de 53 comme décrit plus haut pour le dérivé 18 (hydrogénation catalytique). On obtient 0.326 g de produit, qui est chromatographié sur 12 g de silice. On élue, par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-5), 0.225 g (62%) de 54, pur en CCM, qui ne cristallise pas: RMN (CDCl₃+D₂O): 2d ($J=7$) 0.93 et 0.99 (CHMe₂), 2s 1.40 et 1.43 (Me₂), m 2.05 (CHMe₂), t ($J=7$) 2.76 (CH₂CH₂NH), d ($J=7$) 3.07 (CH₂C₆H₅), q ($J=7$) 3.43 (CH₂CH₂NH), s 3.67 (COOCH₃), système A₂B₂ ($J=9$) 6.79-7.18 (C₆H₄), s élargi 7.22 (C₆H₅).

N-[(N-BOC-DL-érythro β-Glycyl-tyramyloxy γ-méthyl pentamine-1)-2] N'-(hydrazide de l'acide β-phényl 2S-propionique)-2] urée 55. A une solution de 0.220 g (0.37 mM) de 54 dans 3.2 ml d'éthanol absolu, on ajoute 0.8 ml d'hydrate d'hydrazine. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. On obtient 0.215 g (90%) de 55, pur en CCM, qui ne cristallise pas.

Oxa-1 isopropyl-2-t-butylloxycarbonylamino-3 tétraaza-4,6,9,12 triazo-5,8,11 benzyl-7 [14] paracyclophane 56. Ce dérivé est préparé selon une technique identique à celle décrite plus haut pour le dérivé 50. A partir de 0.210 g (0.35 mM) de 55, on obtient un produit brut (0.158 g) qui est chromatographié sur 7 g de silice. On élue par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (9S-2) 0.05 g (25%) de 56, pur en CCM, qui ne cristallise pas: RMN (CDCl₃+CD₂O): 2d ($J=7$) 0.99 et 1.02 (CHMe₂), s 1.48 (Me₂), m 2.08 (CHMe₂), s élargi 6.91 (C₆H₄), s élargi 7.18 (C₆H₅); SM: M⁺ 567 (11% du pic de base) et pics à m/e 450 (89% du pic de base), 354 (20% du pic de base), 176, 120 (pic de base), 107, 91.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Frappier, F. Rocchiccioli, F.-X. Jarreau et M. Pais, *Tetrahydrodon*, 34, 2911 (1978).
2. J. Marchand, F. Rocchiccioli, M. Pais et F.-X. Jarreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4699 (1972).
3. W. König et R. Geiger, *Chem. Ber.* 103, 788 (1970); *Ibid* 2024.
4. E. Schnabel, *Ann. Chem.* 699, 168 (1962).
5. E. Schnabel, H. Klostermeyer et H. Berndt, *Ann. Chem.* 749, 90 (1971).
6. N. Nakagawa, T. Tsuno, K. Nakajima, M. Iwai, H. Kawai et K. Okawa, *Bull. Soc. Chim. Japan* 45, 1162 (1972).
7. J. Honzl et J. Rudinger, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 26, 2333 (1961).
8. K. D. Koppie, *J. Pharm. Sci.* 61, 1345 (1972).
9. G. Scill, H. Neubauer, K. Rothmaier et H. Zöllenkopf, *Synthesis* 436 (1972).
10. A. Löttringhaus, *Ann. Chem.* 528, 181 (1937); ^aA. Löttringhaus et G. Eyring, *Ann. Chem.* 604, 111 (1957); ^bR. Huijgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz et I. Glogger, *Ann. Chem.* 586, 52 (1954); ^cR. Huijgen et I. Ugi, *Chem. Ber.* 93, 2693 (1960); ^dD. J. Cram et H. U. Daeniker, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3109 (1958); ^eA. T. Blomquist et F. Jaffe, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3405 (1958); ^fH. Stetter, L. Marx-Möll et R. Rutzen, *Chem. Ber.* 91, 1775 (1958); ^gH. Stetter et L. Marx-Möll, *Chem. Ber.* 91, 677 (1958); ^hF. Vogtle, *Chem. Ztg.* 94, 313 (1970); ⁱK. Sakamoto et M. Oki, *Bull. Soc. Chim. Japan* 48, 497 (1975); ^jGong-Shuen Wu, L. C. Martinelli, C. Dewitt Blanton Jr. et R. Cox, *J. Heterocycl. Chem.* 11 (1977).
11. K. Ziegler et A. Löttringhaus, *Ann. Chem.* 511, 1 (1934).
12. D. J. Cram et M. F. Antar, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 2743 (1954).
13. M. Takai, K. I. Kawai, Y. Ogihara, Y. Itaka et S. Shibata, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 653 (1974); ^aM. Takai, Y. Ogihara, Y. Itaka et S. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* 23, 2556 (1975); ^bA. Kirfel et G. Will, *Zeitschrift für Kristallographie* 142, 368 (1975).
14. K. Sakamoto et M. Oki, *Bull. Soc. Chim. Japan* 46, 270 (1973); *Ibid* 47, 2739 (1974).
15. W. Baker, J. F. W. Omis et W. D. Olles, *J. Chem. Soc.* 200 (1951).
16. R. Teschesche, R. Welters et H. W. Fehlhaber, *Chem. Ber.* 100, 323 (1967).
17. J. Marchand, M. Pais et F.-X. Jarreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3742 (1971).
18. E. D. Bergmann, M. Genas et H. Bendas, *C.R. Acad. Sci. Fr.* 231, 361 (1950).