

PROTECTION DES ACIDES PAR LES GROUPEMENTS ABz UTILISATION EN SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

Bernard LOUBINOX, Philippe GERARDIN
Université de Nancy I, Faculté des Sciences
Laboratoire de Chimie Organique 4, Unité Associée au CNRS n° 486
B P 239, 54506 Vandoeuvre-les-Nancy Cédex (France)

(Received in Belgium 24 September 1990)

Abstract The novel azidomethoxybenzyl esters (ABz esters) of various acids are easily obtained and are cleanly cleaved in very mild reductive conditions. Such esters serve to protect the carboxyl group in peptide synthesis without any racemisation.

Résumé Les esters d'azidométhoxybenzyle (esters de ABz) sont aisément préparés à partir d'acides variés et sont coupés de façon univoque en milieu réducteur très doux. Ils sont utilisables en synthèse peptidique pour protéger les carboxyles sans provoquer de racémisation.

A la suite de travaux antérieurs impliquant le groupement azidométhyle dans la protection des phénols^{1,2}, nous avons envisagé d'utiliser les motifs 2 et 4-azidométhoxybenzyle (2 et 4-ABz) pour protéger les acides carboxyliques. La méthode paraissait intéressante à étudier du fait, en particulier, des conditions douces d'évolution vers l'ester hydroxybenzylé II lui-même peu stable (schéma 1)

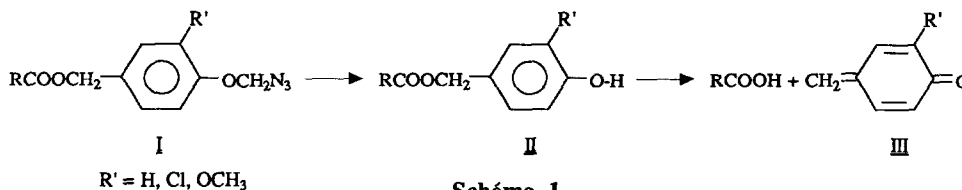


Schéma 1

Étude du domaine de stabilité du benzoate de 4-ABz (1)

Nous avons choisi cet ester comme modèle pour illustrer le domaine de stabilité et les conditions de déblocage. Celles-ci peuvent cependant varier de façon appréciable avec la structure de l'acide que l'on protège. L'ester est préparé selon le schéma 2 avec un rendement de 95 %³

Il est stable en milieu basique, nucléophile, oxydant et faiblement acide¹ (CH₃COOH/THF/H₂O, 4/2/1, 3 h à 40°C, CF₃CH₂OH, APTS, 1 h à 25°C, HCl 3N/THF, 6 h à 45°C). En présence de HCl gazeux dans l'éther, une très légère dégradation apparaît après 20 mn à 25°C, alors que dans des conditions acides plus dures, il est dégradé avec libération d'acide benzoïque (CF₃CO₂H/CH₂Cl₂, 1/2 h à 25°C).

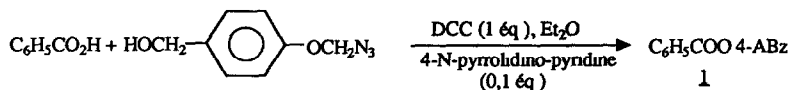
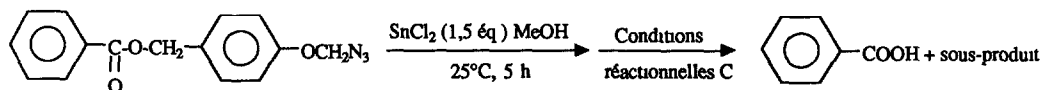


Schéma 2

L'introduction d'un groupement CH_3O sur le noyau en α de l'oxygène rend le groupe bloquant beaucoup plus sensible en milieu acide (déblocage instantané par $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à 25°C) Ce résultat est à rapprocher de celui obtenu par Stelakatos lors de l'hydrolyse d'esters benzyliques et 4-méthoxybenzyliques ⁴

Outre le traitement par un acide fort, le déblocage est obtenu de différentes autres façons, l'azidure étant réduit en particulier par Ph_3P et par SnCl_2 à 25°C (tableau 1)

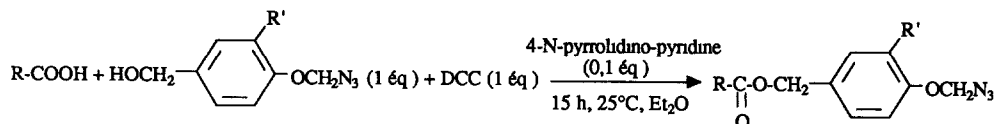
Tableau 1a



Conditions réactionnelles C	Méthode ^b	Sous-produit	Rendement en acide purifié % ^c
1 NaOH broyée (5 éq) 25°C, 1 h	A		90
2 Evaporation de MeOH Addition de Et_2NH (6 éq), CH_2Cl_2 , 25°C, 10 h	A		95
3 NaOH broyée (2 éq), EtOH, 25°C, 15 mn	B		77
4 NaOH broyée (2 éq), THF, 25°C, 3 h	B	Polymère	67
5 NaOH 0,5 N, H_2O , 25°C, 3 mn	B	Polymère	78
6 K_2CO_3 (1 éq), EtOH, 25°C, 45 mn	B		78
7 HCl 3 N, H_2O , THF, 40°C, 1 h	B	Polymère	81
8 Et_2NH (4 éq), CH_2Cl_2 , 25°C, 6 h	B		85
9 Amberlite IRA93 (4 éq), CH_2Cl_2 , 25°C, 24 h	B	d	75

^a Le milieu Ph_3P (1 éq), Et_2NH (3 éq), THF, conduit à l'acide, en un seul temps, après 5 h à 25°C Celui-ci est obtenu pur avec 80 % de rendement après cinq extractions acidobasiques successives ^b Avec la méthode B l'ester hydroxybenzylé est extrait au CH_2Cl_2 , séché sur MgSO_4 puis isolé après évaporation du solvant Avec la méthode A, il n'est pas isolé ^c Le point de fusion, les spectres IR et de RMN sont identiques à ceux de l'acide authentique ^d La méthylènequinone réagit avec la résine L'acide est obtenu après traitement à HCl 3 N

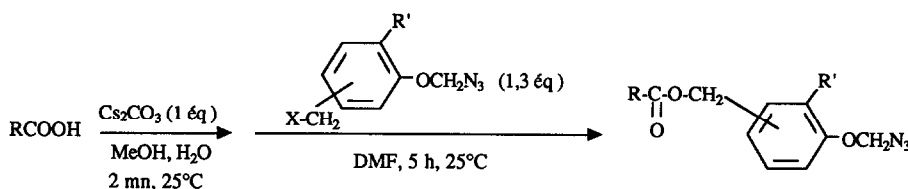
Tableau 2



R-COOH	R'	Produit	Rdt % ^a	Eluant de chromatographie
				% Et ₂ O/nC ₆ H ₁₄
Boc-L-Phe-OH	OCH ₃	<u>6</u>	99b	20 %
	H	<u>2</u>	73b	10 %
Z-Gly-L-Phe-OH	H	<u>7</u>	93b	50 %
Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH	H	<u>8</u>	54c	30 %

^a Rendement en produit purifi\u00e9 apr\u00e8s chromatographie sur colonne de silice ^b Une rac\u00e9misation de l'ordre de 20-40 % est constat\u00e9e ^c M\u00e9lange des deux diast\u00e9roisom\u00e8res Z-Gly-L-Phe-L-Ala-O-4-ABz (69 %) et Z-Gly-L-Phe-D-Ala-O-4-ABz (31 %)

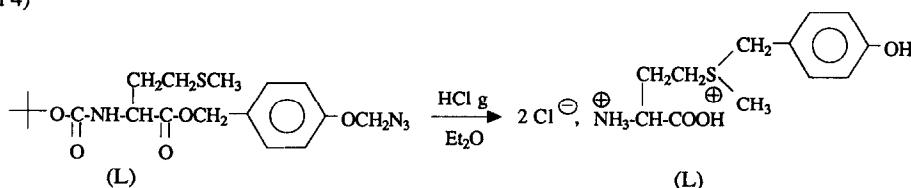
Tableau 3



R-COOH	Halog\u00e9nure de ABz	R'	X	Nature de ABz	Produit	Rdt % ^a
Boc-L-Phe-OH	<u>9</u>	OCH ₃	Br	4	<u>6</u>	84
	<u>10</u>	H	Br	4	<u>2</u>	80
Boc-L-Ala-OH	<u>11</u>	H	Br	2	<u>13</u>	98
	<u>12</u>	H	Cl	4	<u>14</u>	88
Boc-L-Met-OH	<u>12</u>	H	Cl	4	<u>15</u>	80
	<u>10</u>	H	Br	4	<u>15</u>	94
	<u>11</u>	H	Br	2	<u>16</u>	91
Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH	<u>10</u>	H	Br	4	<u>17</u>	65

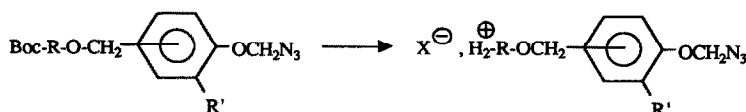
^a Rendement en produit pur apr\u00e8s chromatographie sur colonne de silice, \u00e9luent 10 % Et₂O/nC₆H₁₄, except\u00e9 pour le produit 17, 50 % Et₂O/nC₆H₁₄

Le d\u00e9blocage de Boc peut \u00eatre effectu\u00e9 \u00e0 l'aide d'acide paratolu\u00e8nesulfonique (1 \u00e9q) dans CH₃COOH ou dans CF₃CH₂OH ⁶ Cette m\u00e9thode est compatible avec la pr\u00e9sence de soufre sur la mol\u00e9cule (essais 5 \u00e0 10, tableau 4)



Sch\u00e9ma 4

Tableau 4 - Déblocage de Boc en présence de 2-ABz ou de 4-ABz



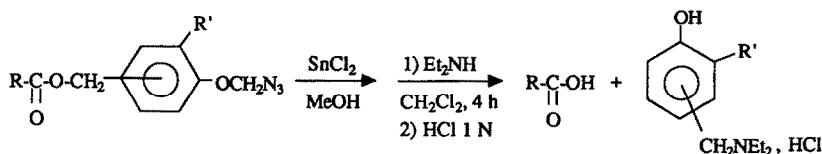
Essai	R	R'	Nature de ABz	HX	Conditions réactionnelles	Produit	Rdt %	F °C
1	-L-Phe	H	4	HCl g	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	<u>3</u>	100	180-1
2	-L-Phe	H	2			<u>18</u>	72	126-7
3	-L-Phe	OCH ₃	4			<u>19</u>	75	82-4
4	-L-Ala-L-Phe	H	4			<u>5</u>	92	174-5
5	-L-Met	H	4	APTS	CF ₃ CH ₂ OH, 1 h, 25°C	<u>20</u>	82	91-2
6	-L-Ala	H	4	(1 éq.)		<u>21</u>	98	gomme
7	-L-Met	H	4	APTS	CH ₃ COOH, 1 h, 25°C	<u>20</u>	93	90-3
8	-L-Met	H	2	(1 éq.)		<u>22</u>	91	gomme
9	-L-Phe-L-Met	H	4			<u>23</u>	94	gomme
10	-L-Phe-L-Met	H	2			<u>24</u>	78	gomme

Déblocage de ABz en présence de Boc, de Z ou de Bzl

Le tableau 5 rassemble des exemples de déblocage sélectif de différents ABz qui témoignent de la douceur de la méthode. Il montre que la présence de soufre sur le substrat ne gêne en rien la déprotection par SnCl₂ ; l'existence du groupement azidométhoxyde sur le noyau aromatique dispense d'utiliser l'hydrogénation catalytique souvent perturbée par le soufre. Nous avons constaté par ailleurs, que la présence d'un Cl sur le noyau n'avait aucune incidence sur le déroulement de la réaction.

Le déblocage sélectif de Z ou de Bzl en présence de ABz n'est pas réalisable.

Tableau 5 - Déblocage de 4-ABz et de 2-ABz en présence de Boc, de Bzl ou de Z



RCOOH	R'	Nature de ABz	t (h) ^c	Rdt %	F °C
Z-Gly-L-Phe-OH	Cl	4	12	95 ^a	136-8
Z-Gly-L-Phe-OH	H	4	12	68 ^a	133
Boc-L-Met-L-Ala-L-Phe-OH	H	4	7	67 ^a	-
Boc-L-Ala-L-Phe-OH	H	2	4	79 ^a	51-4
Boc-L-Ala-L-Phe-OH	OCH ₃	4	5	85 ^a	53-5
Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH	H	4	4	90 ^b	115
Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH	H	2	4	90 ^b	115

^aRendement après lavage à HCl 1 N ^bRendement après lavage à AcOEt puis HCl 1 N ^cTemps nécessaire à la réduction par SnCl₂

Synthèse de la Boc-OBzl-enkephaline

La préparation de ce composé est souvent utilisée comme modèle de synthèse peptidique lors de la présentation de nouveaux groupes protecteurs 5,7,8,9 Le schéma 5 rapporte les résultats que nous avons obtenus en utilisant les 2-ABz et 4-ABz non substitués sur le noyau Ces groupes protecteurs sont parfaitement compatibles avec les opérations de couplage et de purification des peptides et ne provoquent pas de racémisation De plus, les esters de ABz sont généralement révélés de façon très nette en chromatographie sur couche mince par pulvérisation d'acide sulfurique puis chauffage

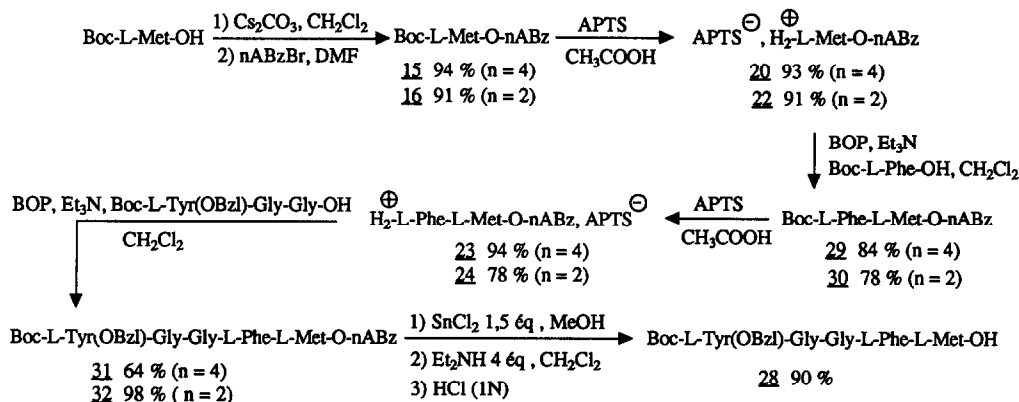


Schéma 5

Partie expérimentale

Les spectres IR ont été effectués sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 580B, les produits liquides étant en film, les produits solides en pastilles de KBr. La position des bandes d'absorption est exprimée en cm^{-1} Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AM 400 avec le TMS comme référence interne Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés à l'aide d'un appareil Buchi à chauffage progressif Les microanalyses ont été effectuées sur tous les produits obtenus après déblocage et sont exprimées en pourcentages La préparation des azido-alcools a été décrite précédemment ¹

Préparation des halogénures de 4-azidométhoxybenzyle

10 mM de chlorure ou de bromure de mésyle sont additionnées goutte à goutte à 10 mM d'alcool en solution dans 25 ml de CH_2Cl_2 en présence de 11 mM de Et_3N et à 0°C La réaction est totale après 6 h à 25°C (c c m silice)

La phase organique est lavée avec HCl 1N glacé, séchée sur MgSO_4 , concentrée et purifiée sur colonne de silice (Et_2O 5 %, $n\text{C}_6\text{H}_{14}$)

2 RMN (CDCl_3) 3,8, s (3 H) , 4,45, s (2 H) , 5,02, s (2 H) , 6,88, m (3 H) IR 2100, 2130 (N_3)

10 RMN (CDCl_3) 4,47, s (2 H) , 5,05, s (2 H) , 6,87 et 7,25, 2 d (9 Hz) (4 H) IR 2100, 2130 (N_3)

11 RMN (CDCl_3) 4,45, s (2 H) , 5,16, s (2 H) , 6,80-7,40, massif (4 H) IR 2100, 2130 (N_3)

12 RMN (CDCl_3) 4,46, s (2 H) , 5,06, s (2 H) , 6,85 et 7,26, 2 d (9 Hz) (4 H) IR 2100, 2130 (N_3)

Blocage de la fonction acide**- A partir de l'alcool benzylique à l'aide de DCC et d'une aminopyridine**

2 mM d'acide, 2 mM de DCC et 2 mM d'alcool sont mises en solution dans 20 ml de Et₂O ou de THF puis traitées par 0,2 mM de 4-N-pyrrolidinopyridine à 25°C. Une fois la réaction terminée (c.c.m. silice), l'urée est filtrée sur célite, la phase organique concentrée et purifiée sur colonne de silice.

1 : RMN (CDCl₃) : 5,00, s (2 H) ; 5,20, s (2 H) ; 6,95, d (9 Hz) (2 H) ; 7,15-8,10, massif (7 H). IR : 2100 et 2130 (N₃) ; 1730 (CO). F = 40°C.

2 : RMN (CDCl₃) : 1,40, s (9 H) ; 3,05, m (2 H) ; 4,60, m (1 H) ; 4,96, d (8 Hz) (1 H) ; 5,05, d (12 Hz) (1 H) ; 5,11, d (12 Hz) (1 H) ; 5,17, s (2 H) ; 6,95-7,30, massif (9 H). IR : 3370 (NH) ; 2100 et 2130 (N₃) ; 1740 et 1710 (CO) ; 1610, 1500 et 1450 (C=C).

6 : RMN (CDCl₃) : 1,35, s (9 H) ; 3,06, m (2 H) ; 3,85 s (3 H) ; 4,66, m (1 H) ; 5,05, d (12,5 Hz) (1 H) ; 5,08, s (1 H) ; 5,11, d (12,5 Hz) (1 H) ; 5,18, s (1 H) ; 6,80-7,35, massif (8 H). IR : 3380 (NH) ; 2100 et 2130 (N₃) ; 1740 et 1710 (CO) ; 1600, 1500 et 1450 (C=C).

7 : RMN (CDCl₃) : 3,09, m (2 H) ; 3,81, dd (17 Hz et 5,5 Hz) (1 H) ; 3,88 dd (17 Hz et 5,5 Hz) (1 H) ; 4,89, m (1 H) ; 5,07, d (12 Hz) (1 H) ; 5,12, s (2 H) ; 5,13, d (12 Hz) (1 H) ; 5,17, s (2 H) ; 5,33, s (1 H) ; 6,39, d (7 Hz) (1 H) ; 6,80-7,40, massif (14 H). IR : 3340 (NH) ; 2100 et 2130 (N₃) ; 1750 et 1650 (CO).

8 : RMN (CDCl₃) 1,16, d (7 Hz) (0,82 H) et 1,28, d (7,5 Hz) (2,18 H) (2 diastéréoisomères) ; 3,0, m (2 H) ; 3,78 s (2 H) ; 4,47, m (1 H) ; 4,76, m (1 H) ; 4,98-5,17, massif (6 H) ; 5,76, m (1 H) ; 6,85-7,40, massif (16 H). IR : 3300 (NH) ; 2120 et 2100 (N₃) ; 1750 et 1600 (CO et C=C).

- A partir de l'halogénure de 4-azidométhoxybenzyle et du carboxylate de césium

Une solution de Cs₂CO₃ (1 éq.) dans MeOH-H₂O (90/10) est additionnée à une solution de 2 mM d'acide dans MeOH, jusqu'à obtention d'un pH 7. Le solide blanc obtenu après avoir chassé le solvant est séché sur P₂O₅ puis traité par 2,6 mM de bromure (ou chlorure) de 4-azidométhoxybenzyle à 25°C dans 10 ml de DMF. Lorsque la réaction est terminée, après environ 7 h (c.c.m. silice), la DMF est évaporée sous pression réduite et le produit purifié sur colonne de silice.

13 : RMN (CDCl₃) : 1,40, s (9 H) ; 3,08, m (2 H) ; 4,64, m (1 H) ; 4,97, d (6 Hz) (1 H) ; 5,20, s (2 H) ; 5,25, s (2 H) ; 7,00-7,40, massif (9 H). IR : 3360 (NH) ; 2130 et 2100 (N₃) ; 1740 et 1710 (CO) ; 1600, 1500 et 1450 (C=C).

14 : RMN (CDCl₃) : 1,37, d (7 Hz) (3 H) ; 1,43, s (9 H) ; 4,34, m (1 H) ; 5,02, s (1 H) ; 5,07, d (12 Hz) (1 H) ; 5,14, d (12 Hz) (1 H) ; 5,15, s (2 H) ; 6,89, d (9 Hz) (2 H) ; 7,32, d (9 Hz) (2 H). IR : 3380 (NH) ; 2130 et 2100 (N₃) ; 1740 et 1710 (CO) ; 1610, 1510 et 1450 (C=C).

15 : RMN (CDCl₃) : 1,44, s (9 H) ; 1,86-2,17, massif (5 H) ; 2,48, m (2 H) ; 4,43, m (1 H) ; 5,12, d (12,5 Hz) (1 H) ; 5,14, s (1 H) ; 5,16, d (12,5 Hz) (2 H) ; 5,18, s (3 H) ; 7,00, d (9 Hz) (2 H) ; 7,31, d (9 Hz) (2 H). IR : 3360 (NH) ; 2130 et 2100 (N₃) ; 1735 et 1710 (CO) ; 1610, 1510 et 1460 (C=C).

16 : RMN (CDCl₃) : 1,45, s (9 H) ; 1,80-2,25, massif (5 H) ; 2,50, m (2 H) ; 4,46, m (1 H) ; 5,16, d (1 H) ; 5,21, s (2 H) ; 5,23, d (12 Hz) (1 H) ; 5,28, d (12 Hz) (1 H) ; 6,95-7,40, massif (4 H). IR : 3360 (NH) ; 2130 et 2100 (N₃) ; 1740 et 1710 (CO).

17 : RMN (CDCl₃) : 1,31, d (7 Hz) (3 H) ; 3,01, m (2 H) ; 3,8, m (2 H) ; 4,47, m (1 H) ; 4,70, m (1 H) ; 5,08, s (4 H) ; 5,15, s (2 H) ; 5,50, s (1 H) ; 6,57, d (1 H) ; 6,75, d (1 H) ; 6,90-7,40, massif (14 H). IR : 3300 (NH) ; 2130 et 2100 (N₃) ; 1730 (CO).

Analyse. Calculée : C, 61,22 ; H, 5,48 ; N, 14,28. Trouvée : C, 60,3 ; H 5,4 ; N, 13,7.

Débloccage de Boc en présence de ABz**- A l'aide de HCl gazeux**

Dans 1 mM de Boc-aminoacide en solution dans 10 ml de Et₂O, on fait barboter pendant 45 mn à 25°C HCl gazeux préparé indépendamment par chauffage d'une solution de 9 ml de H₂O, 18 ml de H₂SO₄ et 20 g de NaCl. Le chlorhydrate est filtré, puis séché sur P₂O₅.

3 RMN (CD₃OD) 3,18, d (6,5 Hz) (2 H), 4,29, t (6,5 Hz) (1 H), 5,15, d (12 Hz) (1 H), 5,20, d (12 Hz) (1 H), 5,24, s (2 H), 6,90-7,35, massif (9 H) IR 2850 (NH₃[⊕]), 2130 et 2090 (N₃), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 56,28, H, 5,27, N, 15,44, Cl, 9,77 Trouvée C, 56,08, H, 5,28, N, 15,32, Cl, 9,71

5 RMN (CD₃OD) 1,43, d (7 Hz) (3 H), 3,00, dd (14 Hz et 8,5 Hz) (1 H), 3,19, dd (14 Hz et 5,5 Hz) (1 H), 3,85, q (7 Hz) (1 H), 4,72, m (1 H), 5,05, d (12 Hz) (1 H), 5,11, d (12 Hz) (1 H), 5,24, s (2 H), 6,90-7,30, massif (9 H) IR 2840 (NH₃[⊕]); 2130 et 2100 (N₃), 1740 (CO d'ester), 1690 (CO d'amide).
Analyse Calculée C, 55,36, H, 5,57, N, 16,14, Cl, 8,17 Trouvée C, 54,98, H 5,47, N, 16,30, Cl, 8,16

18 RMN (CD₃OD) 3,32, m (2 H), 4,34, t (6,5 Hz) (1 H), 5,28-5,32, massif (3 H), 5,34, d (12 Hz) (1 H), 7,00-7,45, massif (9 H) IR 2840 (NH₃[⊕]), 2100 (N₃), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 56,28, H, 5,27, N, 15,44, Cl, 9,77 Trouvée C, 56,17, H, 5,22, N, 14,29, Cl, 9,65

19 RMN (CD₃OD) 3,20, d (7 Hz) (2 H), 3,86, s (3 H), 4,32, t (7 Hz) (1 H), 5,16, d (12 Hz) (1 H), 5,21, s (2 H), 5,23, d (12 Hz) (1 H), 6,90-7,40, massif (8 H) IR 2840 (NH₃[⊕]), 2130 et 2100 (N₃), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 55,03, H, 5,39, N, 14,26, Cl, 9,02 Trouvée C, 55,12, H 5,42, N, 16,02, Cl, 8,77

- A l'aide d'acide paratoluènesulfonique

1 mM de Boc-aminoacide est traitée par 1 mM d'APTS dans 5 ml de CF₃CH₂OH ou de CH₃CO₂H. Après 1 h le solvant est évaporé, le produit lavé à Et₂O puis séché sur P₂O₅.

20 RMN (CD₃OD) 2,01, s (3 H), 2,09, m (2 H), 2,36, s (3 H), 2,53, m (2 H), 4,20, t (6,5 Hz) (1 H), 5,19, d (12 Hz) (1 H), 5,24, s (2 H), 5,27, d (12 Hz) (1 H), 7,05 et 7,40, 2d (9 Hz) (4 H), 7,23 et 7,70, 2d (8 Hz) (4 H) IR 2920 (NH₃[⊕]), 2130 et 2100 (N₃), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 49,78, H, 5,43, N, 11,61, S, 13,29 Trouvée C, 49,62, H 5,30, N, 10,84, S, 13,23

21 RMN (CD₃OD) 1,50, d (7 Hz) (3 H), 2,34, s (3 H), 4,09, q (7 Hz) (1 H), 5,21, d (11,5 Hz) (1 H), 5,24, d (11,5 Hz) (1 H), 5,25, s (2 H), 7,03, d (8,5 Hz) (2 H), 7,22, d (8 Hz) (2 H), 7,39, d (8,5 Hz) (2 H), 7,7, d (8 Hz) (2 H) IR 2950 (NH₃[⊕]), 2150 et 2130 (N₃), 1750 (CO)
Analyse Calculée C, 51,17, H, 5,30, N, 13,26, S, 7,59 Trouvée C, 51,23, H 5,33, N, 13,48, S, 7,39

22 RMN (CD₃OD) 2,02, s (3 H), 2,18, m (2 H), 2,36, s (3 H), 2,60, m (2 H), 4,22, t (6,5 Hz) (1 H), 5,19, d (11,5 Hz) (1 H), 5,31, s (2 H), 5,37, d (11,5 Hz) (1 H), 7,00-7,70, massif (8 H) IR 2900 (NH₃[⊕]), 2130 et 2100 (N₃), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 49,78, H, 5,43, N, 11,61, S, 13,29 Trouvée C, 49,56, H 5,49, N, 11,62, S, 13,21

23 RMN (CD₃OD) 1,91-2,18, massif (5 H), 2,37, s (3 H), 2,50, m (2 H), 2,87, dd (14,5 Hz et 9 Hz) (1 H), 3,18, dd (14,5 Hz et 9 Hz) (1 H), 4,12, m (1 H), 4,66, m (1 H), 5,10, d (12 Hz) (1 H), 5,16, d (12 Hz) (1 H), 5,17, d (9,5 Hz) (1 H), 5,20, d (9,5 Hz) (1 H), 6,96-7,75, massif (9 H) IR 3230 (NH), 2920 (NH₃[⊕]), 2130 et 2100 (N₃), 1740 (CO d'ester), 1680 (CO d'amide)
Analyse Calculée C, 56,75, H, 5,75, N, 11,46, S, 10,47 Trouvée C, 56,01, H 5,76, N, 11,76, S, 9,89

24 RMN (CD₃OD) 1,85-2,20, massif (5 H), 2,37, s (3 H), 2,47, m (2 H), 2,85, dd (14 Hz et 9 Hz) (1 H), 3,13, dd (14 Hz et 8,5 Hz) (1 H), 4,11, m (1 H), 4,67, m (1 H), 5,10-5,28, massif (4 H), 6,95-7,80, massif,

(9 H) IR 3260 (NH), 2900 (NH₃[⊕]), 2130 et 2100 (N₃); 1740 (CO d'ester), 1680 (CO d'amide)
Analyse Calculée C, 56,75, H, 5,75, N, 11,46, S, 10,47 Trouvée C, 56,70, H 5,72, N, 11,33, S, 10,49

Débloccage de ABz

2 mM d'ester de ABz sont additionnées goutte à goutte à 3 mM de SnCl₂ dans 10 ml de MeOH Le temps nécessaire à la réaction varie entre 4 à 12 h (c c m de silice) Le MeOH est alors chassé, le résidu repris à CH₂Cl₂ et filtré sur célite La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis concentrée Le produit ainsi obtenu est traité par 8 mM de Et₂NH dans 10 ml de CH₂Cl₂ pendant 4 h à 25°C La phase organique est lavée à HCl 1N, séchée sur MgSO₄ puis concentrée.

25 RMN (CDCl₃) 3,05, dd (13,5 Hz et 6 Hz) (1 H), 3,15, dd, (13,5 Hz et 5,5 Hz), 3,75, dd (12 Hz et 5,5 Hz) (1 H), 3,85, dd (12 Hz et 5,5 Hz), 4,77, m (1 H), 5,11, s, (2 H), 5,85, s (1 H), 6,71, d (7,5 Hz), 7,00-7,40, massif (11 H) IR . 3300 (NH), 3000 (COOH), 1740 (CO)
Analyse Calculée C, 64,03, H, 5,66, N, 7,86 Trouvée C, 63,89, H 5,73, N, 7,84

26 RMN (CDCl₃) 1,26, d (7 Hz) (3 H), 1,43, s (9 H), 1,94, m (2 H), 2,04, s (3 H), 2,47, m (2 H), 3,05, dd (14 Hz et 6,5 Hz) (1 H), 3,24, dd, (14 Hz et 5 Hz) (1 H), 4,28, m (1 H), 4,47, m (1 H), 4,78, m (1 H), 5,40, s, (1 H), 6,80, s (1 H), 6,80-7,3, massif (7 H) IR 3300 (NH), 1740-1650 (CO)
Analyse Calculée C, 56,52, H, 7,11, N, 8,98, S, 6,84 Trouvée C, 55,94, H, 7,12, N, 8,90, S, 6,33

27 RMN (CDCl₃) 1,24, m (3 H), 1,42, s (9 H), 3,04, dd (13,5 Hz et 6 Hz) (1 H), 3,20, dd, (13,5 Hz et 5 Hz) (1 H), 4,42, m (1 H), 4,80, m (1 H), 5,20, s (1 H), 6,85, s large, (2 H), 7,10-7,35, massif (5 H) IR 3340 (NH), 3000 (COOH), 1750-1630 (C=O et C=C)
Analyse Calculée C, 60,70, H, 7,19, N, 8,33 Trouvée C, 61,28, H 7,01, N, 8,01

28 RMN (CD₃OD) 1,34, s (9 H), 1,85-2,15, massif (5 H), 2,44, m (2 H), 2,80-3,20, massif (4 H), 3,70-3,90, massif (4 H), 4,20, m (1 H), 4,27, m (1 H), 4,6, m (1 H), 5,02, s (2 H), 6,86-7,40, massif (14 H) IR 3300 (NH), 3000 (COOH), 1740-1640 (C=O et C=C)
Analyse Calculée C, 61,32, H, 6,46, N, 9,17, S, 4,20 Trouvée C, 60,21, H 6,23, N, 8,11, S, 3,98

Couplage peptidique¹⁰

2 mM de partenaire aminé (chlorhydrate ou tosylate), 2 mM de partenaire carboxylique, 2 mM de BOP et 4 mM de Et₃N sont agitées dans 10 ml de CH₂Cl₂ pendant 2 h à 25°C La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis une solution de HCl 1N, puis H₂O Le produit est repris à AcOEt puis passé rapidement sur gel de silice pour éliminer le HMPT résiduel

4 RMN (CDCl₃) 1,29, d (7 Hz) (3 H), 1,42, s (9 H), 3,06, dd (14 Hz et 5,5 Hz) (1 H), 3,12, dd (14 Hz et 6 Hz) (1 H), 4,13, m (1 H), 4,85, m (1 H), 4,95, s (1 H), 5,04, d (12 Hz) (1 H), 5,10, d (12 Hz) (1 H), 5,17, s (2 H), 6,60, s (1 H), 6,95-7,30, massif (9 H) IR 3350 (NH), 2130 et 2100 (N₃), 1750-1650 (CO)
Analyse Calculée C, 60,35, H, 6,28, N, 14,07 Trouvée C, 60,14, H, 6,33, N, 13,78
Rf = 0,44 dans AcOEt/nC₆H₁₄

29 RMN (CDCl₃) 1,40, s (9 H), 1,85-2,20, massif (5 H), 2,36, m (2 H), 3,05, m (2 H), 4,34, m (1 H), 4,65, m (1 H), 4,98, s (1 H), 5,20, s (2 H), 5,22, s (2 H), 6,62, d (7,5 Hz) (1 H), 6,95-7,40, massif, (9 H) IR 3300 (NH), 2130 et 2100 (N₃), 1740-1650 (CO)
Rf = 0,35 dans AcOEt/nC₆H₁₄

30 RMN (CDCl₃) 1,40, s (9 H), 1,85-2,10, massif (5 H), 2,33, m (2 H), 3,05, m (2 H), 4,35, m (1 H), 4,65, m (1 H), 4,99, d (7 Hz) (1 H), 5,09, s (2 H), 5,19, s (2 H), 6,59, d (7,5 Hz) (1 H), 6,95-7,36, massif, (5 H) IR 3300 et 3320 (NH), 2125 et 2130 (N₃), 1730 (CO d'ester), 1680 et 1650 (CO d'amide)
Rf = 0,64 dans AcOEt/nC₆H₁₄

31 RMN (CDCl₃/DMSO) 1,35, s (9 H), 1,92-2,20, massif (5 H), 2,46, m (2 H), 2,80-3,20, massif (4 H), 3,65-3,95, massif (4 H), 4,31, m (1 H), 4,57, m (1 H), 4,71, m (1 H), 5,03, s (2 H), 5,10, s (2 H), 5,20, s

(2H) , 6,08, d (7 Hz) (1 H) ; 6,80-7,40, massif, (18 H) , 7,55, d (7,5 Hz) (1 H) , 7,72, m, (2 H) , 8,00, s (1 H) IR 3300 (NH) , 2130 et 2100 (N₃) , 1740 (CO d'ester) , 1690-1630 (CO d'amde et C=C)
Rf = 0,40 dans AcOEt

32 RMN (CDCl₃/DMSO) 1,35, s (9 H) , 1,90-2,20, massif (5 H) , 2,46, m (2 H) , 3,00-3,30, massif (4 H) , 3,62-3,96, massif (4 H) , 4,29, m (1 H) , 4,65, m (1 H) , 4,72, m (1 H) , 5,02, s (2 H) , 5,21, s (4 H) , 5,80, d (6,5 Hz) (1 H) , 6,84-7,55, massif, (21 H) , 7,8, s (1 H) IR 3300 (NH) , 2130 et 2100 (N₃) , 1740-1630 (CO)
Rf = 0,45 dans AcOEt

Remerciements

Nous remercions vivement le Professeur Claude SELVE pour l'aide qu'il nous a apportée

Références

- 1 Loubinoux, B , Tabbache, S , Gérardin, P , Miazimbakana, J , Tetrahedron **1988**, *44*, 6055-6064
- 2 Loubinoux, B , Miazimbakana, J , Gérardin, P , Tetrahedron Lett **1989**, *30*, 1939-1942
- 3 Hassner, A , Alexanian, V , Tetrahedron Lett **1978**, 4475-4478
- 4 Stelakatos, G C , Argyropoulos, N , J Chem Soc C **1970**, 964-967
- 5 Wang, Su Sun , Gisin, B F , Winter, D P , Makofske, R , Kulesha, I D , Tzougraki, C , Meienhofer, J , J Org Chem **1977**, *42*, 1286-1290
- 6 Froussios, C , Kolouos, M , Tetrahedron Lett **1989**, *30*, 3413-3414
- 7 Kemp, D S , Hanson, G , J Org Chem **1981**, *46*, 4971-4975
- 8 Kemp, D S , Reczek, J , Tetrahedron Lett **1977**, 1031-1034
- 9 Samanenm, J M , Brandeis, E , J Org Chem **1988**, *53*, 561-569
- 10 Castro, B , Dormoy, J R , Evin, G , Selve, C , Tetrahedron Lett **1975**, 1219-1222