



HAL
open science

**Synthèse d'analogues de la Fumaramidmycine.
Nouvelles méthodes de protection des acides
carboxyliques et des amines**

Philippe Gérardin

► **To cite this version:**

Philippe Gérardin. Synthèse d'analogues de la Fumaramidmycine. Nouvelles méthodes de protection des acides carboxyliques et des amines. Chimie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1990. Français. NNT : 1990NAN10435 . tel-01754370

HAL Id: tel-01754370

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754370v1>

Submitted on 30 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

présentée à

l'Université de Nancy I

pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Nancy I

Mention Chimie Moléculaire

Philippe GERARDIN

Synthèse d'analogues de la Fumaramidmycine.

Nouvelles méthodes de protection

des acides carboxyliques et des amines.

soutenue le mardi 18 décembre 1990

devant la commission d'examen

Membres du jury :

Bernard GROSS	Professeur à l'Université de Nancy I	Président
Bertrand CASTRO	Directeur de Recherche et de Développement SANOFI	Rapporteur
Claude SELVE	Professeur à l'Université de Nancy I	Rapporteur
Walter KUNZ	Directeur de Laboratoire, CIBA GEIGY Bâle	
Philippe COUTROT	Professeur à l'Université de Nancy I	
Bernard LOUBINOUX	Professeur à l'Université de Nancy I	

A ma femme...

A mes parents...

A ma famille...

Avant de commencer l'exposé de mon travail, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur Loubinoux pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir dirigé ce travail. Je lui dois non seulement ma formation de chercheur, mais également celle d'enseignant qu'il a su me faire découvrir et apprécier.

Je remercie vivement tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'être présents aujourd'hui:

Monsieur le Professeur Gross pour avoir accepté de présider ce jury.

Monsieur le Professeur Castro pour m'avoir fait le plaisir d'être le rapporteur de ce travail.

Monsieur le Professeur Selve pour avoir également accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Monsieur le Professeur Coutrot pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur Kunz, mon Directeur de stage, pour m'avoir accueilli chaleureusement dans son équipe de recherche à Bâle et pour avoir été mon interlocuteur auprès des biologistes de CIBA-GEIGY, qui ont effectué les tests biologiques.

Je remercie tous mes amis et collègues qui de près ou de loin ont participé au bon déroulement de ce travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements:

à Madame Eppiger pour l'enregistrement des spectres RMN à 400 MHz.

à Madame Hubert pour l'aide apportée lors de la mise en forme de ce mémoire.

à Monsieur Mathieu pour son assistance technique.

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	1
I. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE LA FUMARAMIDMYCINE	2
<i>I.1. Introduction</i>	2
<i>I.2. Méthode utilisant les anhydrides mixtes</i>	3
<i>I.3. Méthode utilisant les isocyanates</i>	5
<i>I.4. Méthode utilisant les acylisocyanates</i>	5
I.4.1. Rappels sur la chimie des acylisocyanates	6
<i>I.4.1.1. Préparation</i>	6
<i>I.4.1.2. Réactivité</i>	7
I.4.2. Préparation des acylisocyanates précurseurs des analogues recherchés	8
<i>I.4.2.1. Préparation des amides</i>	8
<i>I.4.2.2. Transformation des amides en acylisocyanates</i>	9
I.4.3. Préparation des produits possédant la structure recherchée	10
I.4.4. Activité biologique	19
<i>I.5. Modifications structurales</i>	19
I.5.1. Isomérisation de la double liaison	20
I.5.2. Préparation de composés dibromés et de dérivés bromés vinyliques	20
I.5.3. Préparation d'aziridines	21
<i>I.6. Conclusion</i>	22
II. PROTECTION DES ACIDES PAR LES GROUPEMENTS ABz	23
<i>II.1. Principales méthodes de protection des acides</i>	23
II.1.1. Groupes protecteurs les plus courants	23
<i>II.1.1.1. Esters de méthyle et d'éthyle</i>	23
<i>II.1.1.2. Esters de tertiobutyle</i>	23
<i>II.1.1.3. Esters de benzyle</i>	23
<i>II.1.1.4. Esters de paraméthoxybenzyle</i>	24
<i>II.1.1.5. Esters de méthoxyéthoxyméthyle (MEM)</i>	24
<i>II.1.1.6. Esters de tétrahydropyrannyle (THP)</i>	24
<i>II.1.1.7. Esters de triméthylsilyle et de tertiobutyldiméthylsilyle</i>	24
II.1.2. Groupes protecteurs présentant des analogies avec notre travail	25
<i>II.1.2.1. Esters de 2-(9,10-dioxo)antrilméthyle (Maq)</i>	25

II.1.2.2. Esters de 2-trifluorométhyl-6-chromonylméthyle (Tcrom)	25
II.1.2.3. Esters de para nitrobenzyle (<i>p</i> -NO ₂ -Bzl)	26
II.1.2.4. Esters de para méthylsulfinylbenzyle (Msib)	26
II.2. Protection par les groupements ABz	27
II.2.1. Préparation des alcools benzyliques	27
II.2.2. Protection de la fonction acide	28
II.2.2.1. Estérification à partir de l'alcool	29
II.2.2.2. Estérification à partir de l'halogénure	30
II.2.2.2.1. Préparation des dérivés halogénés	30
II.2.2.2.2. Esterification	30
II.3. Déprotection	31
II.3.1. Etude de différentes conditions opératoires pour la déprotection	32
II.3.1.1. Déprotection à partir de l'azidure sans isoler le phénol intermédiaire	32
II.3.1.1.1. Réduction avec la triphénylphosphine	32
II.3.1.1.2. Réduction par le chlorure stanneux	34
II.3.1.2. Déprotection avec isolement du phénol intermédiaire	34
II.3.2. Etude de la stabilité en fonction de la substitution sur le noyau aromatique	37
II.3.2.1. Expérimentation et résultats	37
II.3.2.2. Comparaison de l'évolution du phénol précurseur d'ortho méthylènequinone et du phénol précurseur de para méthylènequinone	43
II.3.2.3. Comparaison de l'évolution du phénol non substitué, du phénol substitué par un méthoxyde et du phénol substitué par un chlore	44
II.4. Application en synthèse peptidique du groupement ABz	46
II.4.1. Etude de la racémisation	46
II.4.1.1. Utilisation des pouvoirs rotatoires	46
II.4.1.2. Utilisation de la résonance magnétique nucléaire	49
II.4.1.2.1. Préparation de 4-ABzO-L-Phe-L-Ala-H ₂ ⁺ , Cl ⁻	49
II.4.1.2.2. Préparation de Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OMe	50
II.4.2. Déprotection sélective en présence d'autres groupes protecteurs	51
II.4.2.1. Déblocage de ABz en présence de Boc, de Z ou de Bzl	51
II.4.2.2. Déblocage de Boc en présence de ABz	52
II.4.3. Synthèse de la Boc(OBzl) enképhaline	55
II.5. Conclusion	56

III. PROTECTION DES AMINES PAR LE GROUPEMENT AZ	57
<i>III.1. Principales méthodes de protection des amines</i>	57
III.1.1. Le groupement benzyloxycarbonyle (Z)	57
III.1.2. Le groupement tertibutyloxycarbonyle (Boc)	58
III.1.3. Les groupements clivables en milieu basique nucléophile	60
<i>III.1.3.1. Le groupement 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc)</i>	60
<i>III.1.3.2. Le groupement 5-benzisoxazolylméthylèneoxycarbonyle (Bic)</i>	60
<i>III.1.3.3. Le groupement 4-dihydroxylborobenzyloxycarbonyle (Dobz)</i>	61
<i>III.1.3.4. Le groupement 2-trifluorométhyl-6-chromonylméthylène-</i> <i>oxycarbonyle (Tcroc)</i>	61
<i>III.1.3.5. Le groupement 4-isopropyloxycarbonyloxy-3-chlorobenzyloxy-</i> <i>carbonyle (Z')</i>	62
<i>III.1.3.6. Les groupements 2-chloro-3-indénylméthylénoxy-</i> <i>carbonyle (CLIMOC),</i> <i>benz(f)indén-3-ylméthylénoxy-</i> <i>carbonyle (BIMOC).</i>	63
III.2. Blocage de la fonction amine par le groupement AZ	64
III.2.1. Utilisation du chloroformate	64
<i>III.2.1.1. Cas des amines aliphatiques et aromatiques simples</i>	64
<i>III.2.1.2. Cas des acides aminés</i>	65
III.2.2. Utilisation du carbonate mixte de paranitrophénol et d'azidoalcool	67
III.2.3. Utilisation de l'azidocarbonate	68
III.3. Etude de la racémisation	69
III.4. Préparation de peptides protégés du côté N-terminal par le motif AZ	70
III.5. Déprotection	71
III.5.1. Déprotection en milieu basique	72
<i>III.5.1.1. Utilisation de la soude</i>	72
<i>III.5.1.2. Utilisation de la diéthylamine</i>	73
<i>III.5.1.3. Utilisation d'un polymère aminé</i>	74
<i>III.5.1.4. Saponification d'un ester méthylique en présence de AZ</i>	74
III.5.2. Déprotection en milieu acide	75
<i>III.5.2.1. Déprotection de AZ en présence d'un ester méthylique</i>	75
<i>III.5.2.2. Déprotection de AZ en présence de Boc et de Boc en présence de AZ</i>	75
<i>III.5.2.3. Déprotection de AZ en présence de Z</i>	76
III.6. Conclusion	77
CONCLUSION GENERALE	78

PARTIE EXPERIMENTALE	80
<i>Indications générales</i>	80
I. PREPARATION D'ANALOGUES DE LA FUMARAMIDMYCINE	81
<i>I.1. Synthèse des acylisocyanates</i>	81
I.1.1. Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester méthylique	81
<i>I.1.1.1. Synthèse du monoester méthylique de l'acide fumarique</i>	81
<i>I.1.1.2. Synthèse du chlorure d'acide</i>	81
<i>I.1.1.3. Synthèse de l'amide</i>	81
<i>I.1.1.4. Synthèse de l'acylisocyanate</i>	82
I.1.2. Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester éthylique	82
<i>I.1.2.1. Synthèse du monoester éthylique de l'acide fumarique</i>	82
<i>I.1.2.2. Synthèse du chlorure d'acide</i>	82
<i>I.1.2.3. Synthèse de l'amide</i>	82
<i>I.1.2.4. Synthèse de l'acylisocyanate</i>	83
I.1.3. Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester isopropylique	83
<i>I.1.3.1. Synthèse du diester isopropylique de l'acide fumarique</i>	83
<i>I.1.3.2. Synthèse du monoester isopropylique de l'acide fumarique</i>	83
<i>I.1.3.3. Synthèse du chlorure d'acide</i>	83
<i>I.1.3.4. Synthèse de l'amide</i>	84
<i>I.1.3.5. Synthèse de l'acylisocyanate</i>	84
<i>I.2. Condensation de différents nucléophiles sur les acylisocyanates</i>	84
I.2.1. Condensation d'anilines	84
I.2.2. Condensation de phénols	87
I.2.3. Condensation d'amines	91
I.2.4. Condensation d'alcools	95
I.2.5. Condensation de thiols	98
<i>I.3. Modifications structurales</i>	100
I.3.1. Isomérisation de la double liaison	100
I.3.2. Préparation de bromés vinyliques	100
I.3.3. Préparation d'aziridines	102

II. PROTECTION DES ACIDES PAR LES GROUPEMENTS ABz	103
II.1. Préparation des alcools benzyliques	103
II.1.1. Préparation du 2-chloro-4-hydroxybenzaldéhyde	103
II.1.2. Préparation des O, S acétals 103a-d	103
<i>II.1.2.1. Préparation du thioéther chlorométhyle</i>	103
<i>II.1.2.2. Préparation des O, S acétals 103a et 103b</i>	104
<i>II.1.2.3. Préparation des O, S acétals 103c et 103d</i>	104
II.1.3. Préparation des aldéhydes	104
II.1.4. Réduction des aldéhydes	105
II.2. Protection de la fonction acide	106
II.2.1. Estérification à partir de l'alcool	106
II.2.2. Estérification à partir de l'halogénure	109
<i>II.2.2.1. Préparation des halogénures de 4-azidométhoxybenzyle</i>	109
<i>II.2.2.2. Estérification</i>	110
II.3. Déprotection de ABz	111
II.4. Déprotection de Boc	113
II.4.1. Déprotection à l'aide d'acide chlorhydrique gazeux	113
II.4.2. Déprotection à l'aide d'acide para toluène sulfonique	114
II.5. Couplage peptidique	116
II.6. Saponification	118
III. PROTECTION DES AMINES PAR LE GROUPEMENT AZ	120
III.1. Blocage de la fonction amine	120
III.1.1. Utilisation du chloroformate	120
<i>III.1.1.1. Préparation des carbamates d'amines aliphatiques et aromatiques simples</i>	120
<i>III.1.1.2. Préparation des carbamates d'acides aminés</i>	121
III.1.1.2.1. Préparation du chloroformate	121
III.1.1.2.2. Préparation des AZ-aminoacides	121
III.1.2. Utilisation du carbonate mixte de para nitrophénol et de l'azidoalcool	122
<i>III.1.2.1. Préparation du carbonate mixte</i>	122
<i>III.1.2.2. Préparation des AZ-aminoacides</i>	122
III.1.3. Utilisation de l'azidocarbonate	124
<i>III.1.3.1. Préparation de l'azidocarbonate</i>	124
<i>III.1.3.2. Préparation des AZ-aminoacides</i>	124
III.2. Préparation des peptides protégés du côté N-terminal par le motif AZ	125
III.3. Déprotection	128

III.3.1. Déprotection en milieu basique	128
III.3.2. Déprotection en milieu acide	128
<i>III.3.2.1. Déprotection de AZ en présence d'un ester méthylique</i>	128
<i>III.3.2.2. Déprotection de AZ en présence de Boc ou Z</i>	130
<i>III.3.2.3. Déprotection de Boc en présence de AZ</i>	131
 BIBLIOGRAPHIE	 132

ABREVIATIONS

Gly	: glycine
Ala	: alanine
Phe	: phénylalanine
Val	: valine
Ile	: isoleucine
Tyr	: tyrosine
Lys	: lysine
Met	: méthionine
Pro	: proline
Bzl	: benzyle
ABz	: azidométhoxybenzyle
Boc	: tertibutyloxycarbonyle
Z	: benzyloxycarbonyle
AZ	: azidométhoxybenzyloxycarbonyle
t.Bu	: tertibutyle
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
HMPT	: hexaméthylphosphotriamide
BOP	: hexafluorophosphate de benzotriazolyloxy(trisdiméthylamino)phosphonium
APTS	: acide paratoluène sulfonique
TsO [⊖]	: tosylate
R.M.N.	: résonance magnétique nucléaire
I.R.	: infrarouge
U.V.	: ultraviolet
c.c.m.	: chromatographie sur couche mince

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons est un travail de synthèse organique qui comporte deux parties différentes.

La première partie a pour objectif la préparation de composés de structure définie. Réalisée en collaboration avec le groupe CIBA-GEIGY, elle vise à obtenir des analogues de la Fumaramidmycine qui est un antibiotique d'origine naturelle (schéma 1).

Les premiers analogues que nous avons cherché à obtenir sont des carbamates phénoliques dérivés de l'acide fumarique. Nous envisagions d'élargir notre recherche en fonction des résultats biologiques.

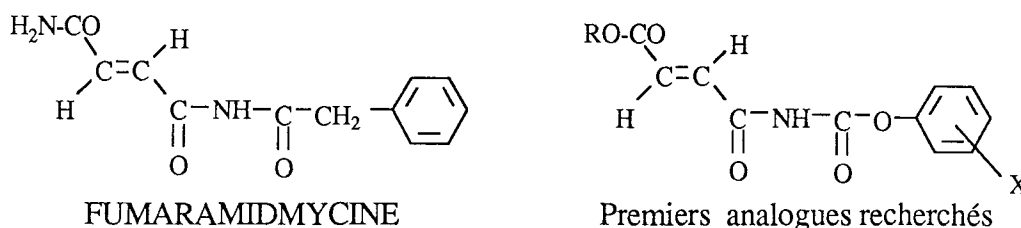


Schéma 1

La deuxième partie est une recherche consacrée à la méthodologie de synthèse. Notre objectif était d'utiliser le motif azidométhoxybenzyle dans la protection des acides et des amines. Ce groupement, déjà étudié au laboratoire, possède un domaine de stabilité assez large mais évolue en milieu réducteur même très doux. La fonction azide est réduite pour donner une aryloxyméthylamine instable qui conduit au phénol. La douceur de la réaction permet d'obtenir des phénols très peu stables (1). Il paraissait intéressant d'utiliser cette propriété dans un autre domaine d'application.

CHAPITRE I : SYNTHESE D'ANALOGUES DE LA FUMARAMIDMYCINE

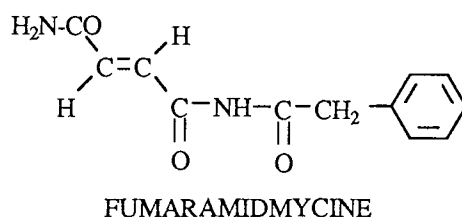
1.1. Introduction

La Fumaramidmycine produite par *Streptomyces Kurssanovii* a été tout d'abord isolée d'un milieu de culture (2), puis synthétisée par une équipe japonaise (3).

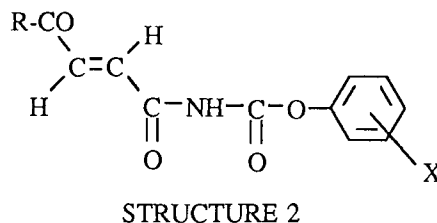
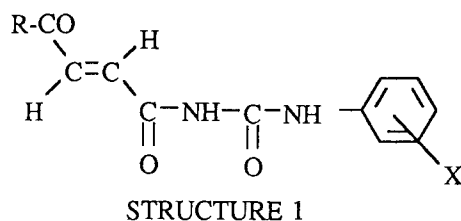
Ce nouvel antibiotique montre une activité importante contre les bactéries gram (+) et gram (-), mais présente certains inconvénients.

C'est un composé instable, qui s'hydrolyse rapidement particulièrement en milieu alcalin. Cette instabilité observée in vitro au laboratoire (3) se manifeste in vivo dans les systèmes biologiques. Elle se traduit alors par une baisse d'activité de l'antibiotique après quelques jours.

La faible solubilité de la Fumaramidmycine peut constituer également un inconvénient lors de son utilisation comme antibiotique.



En collaboration avec des industriels, nous nous sommes proposés de préparer les structures 1 et 2, analogues de la Fumaramidmycine susceptibles de présenter le même type d'activité.



Trois voies de synthèse ont été mises à l'essai :

- une méthode utilisant un anhydride mixte
- une méthode utilisant un isocyanate
- une méthode utilisant un acylisocyanate.

I.2. Méthode utilisant les anhydrides mixtes

La synthèse de la Fumaramidmycine décrite dans la littérature (3) passe par la condensation d'un iminoéther sur un anhydride mixte (schéma 2).

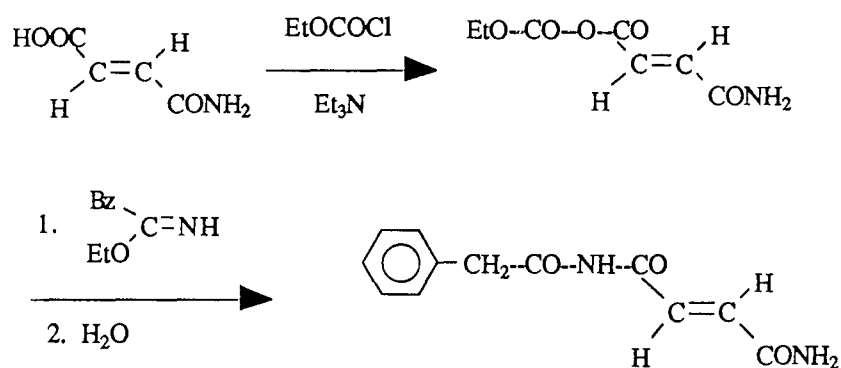


Schéma 2

Nous avons pensé pouvoir préparer les produits 1 et 2 en utilisant le même intermédiaire (Schéma 3).

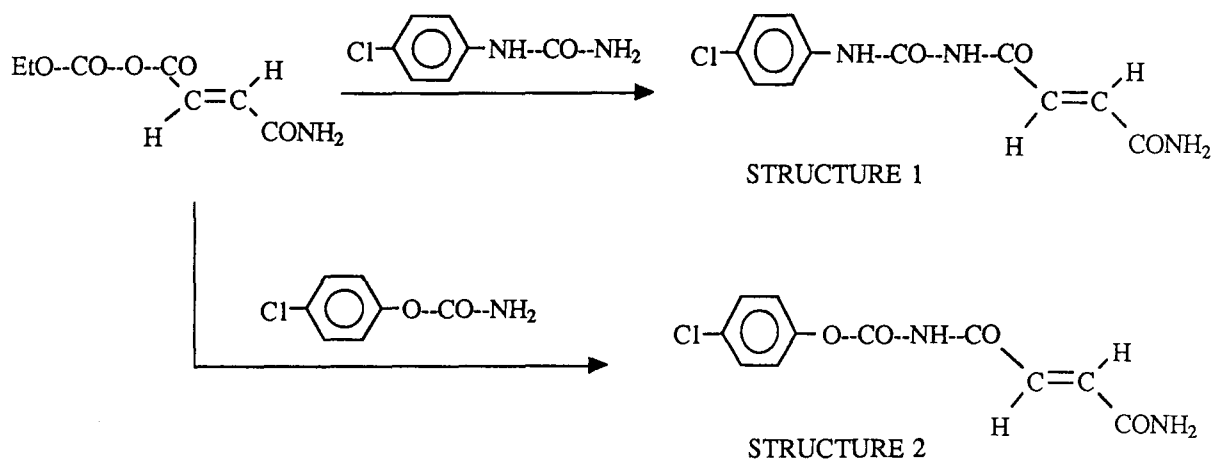


Schéma 3

Nous avons préparé l'acide fumaramique à partir du diester éthylique fumarique en deux étapes (Schéma 4).

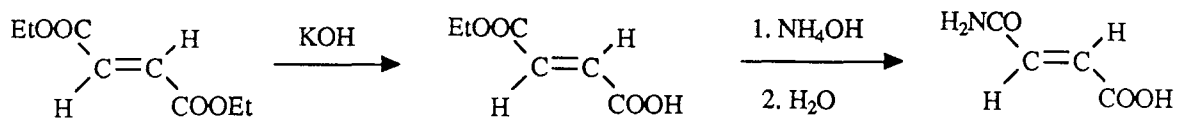
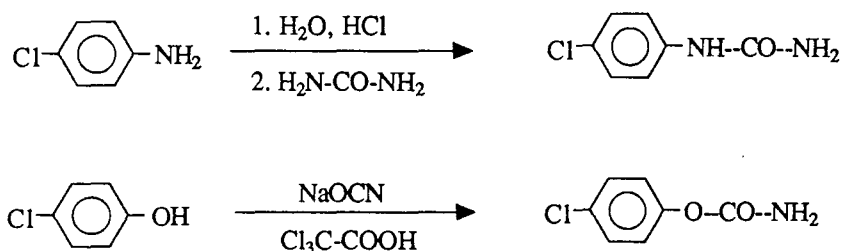


Schéma 4

La préparation de l'urée et du carbamate était connue (4,5).



Les condensations que nous avons tentées sur l'anhydride dans la diméthylformamide ont toutes échoué, que ce soit à basse température ou à température ambiante. Il est probable que les nucléophiles sont trop peu réactifs pour réagir entre -20°C et 0°C , alors que les anhydrides mixtes sont instables dès que la température augmente (Schéma 5).

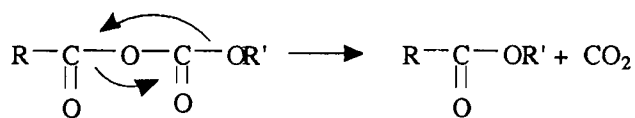
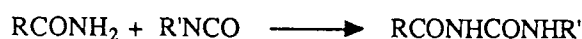


Schéma 5

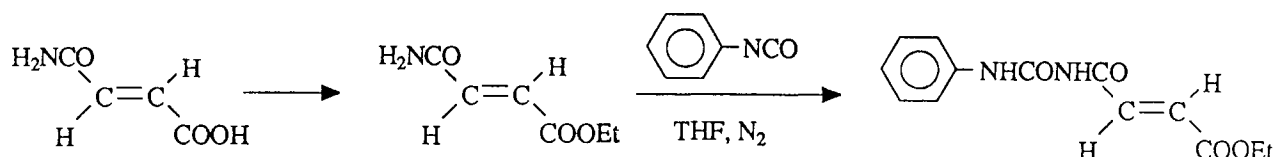
Après quelques essais négatifs, nous avons préféré nous tourner vers une autre méthode.

I.3. Méthode utilisant les isocyanates

Il est connu que les amides réagissent avec les isocyanates (6).



Les produits de structure 1 semblaient donc accessibles par une réaction de ce type. Nous avons effectué la suite réactionnelle suivante :

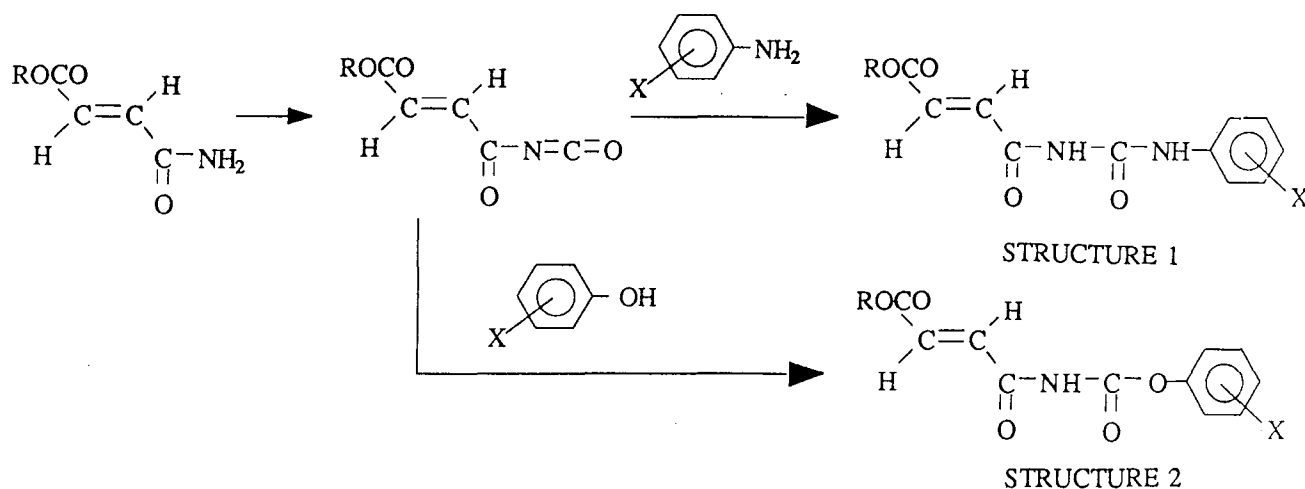


Les résultats que nous avons obtenus n'ont pas été reproductibles. En particulier, la bande caractéristique de l'isocyanate, suivie en infrarouge pour juger de l'avancement de la réaction, disparaissait parfois rapidement, persistait d'autres fois après 24 h. Dans tous les cas, le produit désiré était obtenu en mélange avec d'autres produits dont l'amide de départ et la purification était très difficile.

Devant ces résultats décevants nous avons envisagé une troisième méthode.

I.4. Méthode utilisant les acylisocyanates

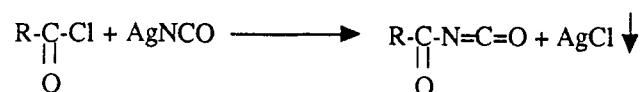
Nous avons étudié la transformation décrite ci-dessous :



I.4.1. Rappels sur la chimie des acylisocyanates

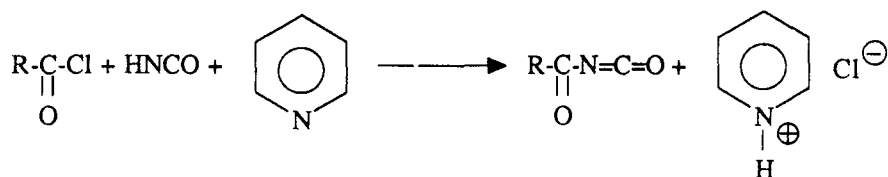
I.4.1.1. Préparation

- Les premiers acylisocyanates ont été préparés par Billeter en 1903 à partir du chlorure d'acide correspondant et de cyanate d'argent (7, 8). Cette méthode a été par la suite utilisée par plusieurs auteurs avec de légères modifications (9,10,11).

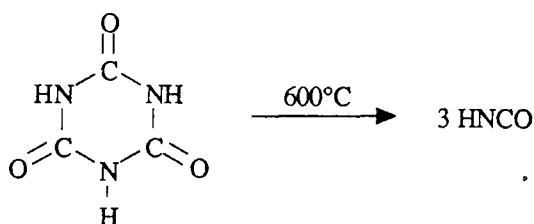


Elle présente cependant plusieurs inconvénients : les sels d'argent sont coûteux et les rendements obtenus ne sont pas très élevés (40-50 %).

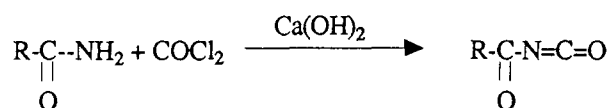
- Plus récemment, Steyermark rapporte une autre méthode, utilisant l'acide isocyanique et le chlorure d'acide en présence de pyridine (12,13).



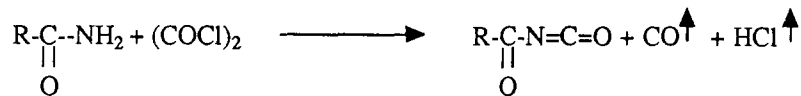
L'acide isocyanique est obtenu par pyrolyse de son trimère à haute température.



- Plusieurs publications mentionnent l'utilisation de phosgène et d'amides (14). Cette méthode conduit cependant souvent à des mélanges avec en particulier formation de nitriles. L'ajout de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ au milieu réactionnel permet d'améliorer le rendement en acylisocyanates (15).

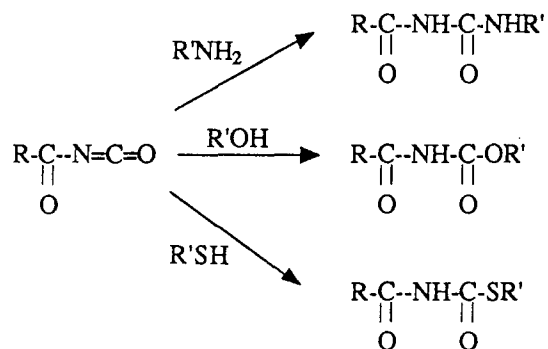


- En 1962, Speziale et Smith préconisent l'emploi du chlorure d'oxalyle sur l'amide (16,17,18,19). Cette méthode peu onéreuse, permet de préparer facilement de nombreux acylisocyanates avec de bons rendements.

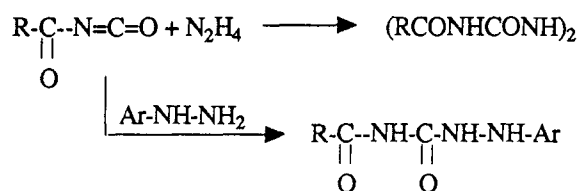


1.4.1.2. Réactivité

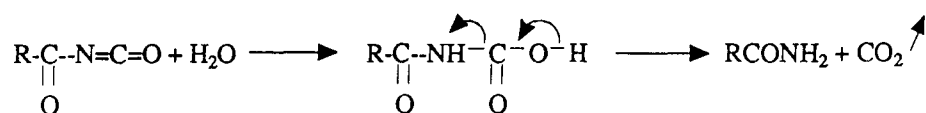
Les acylisocyanates réagissent avec les amines, les alcools et les thiols pour donner les urées, les carbamates et thiocarbamates correspondants (6,16,20).



Ils réagissent avec l'hydrazine (20) et les arylhydrazines (20,21).



Ils sont très sensibles à l'humidité et s'hydrolysent très facilement pour redonner l'amide de départ.



I.4.2. Préparation des acylisocyanates précurseurs des analogues recherchés

Les acylisocyanates dont nous avons besoin n'étaient pas connus. Par ailleurs, un seul exemple de préparation d'acylisocyanate vinylique était décrit dans la littérature (18) (Schéma 6). Après quelques essais exploratoires que nous ne développerons pas ici, nous nous sommes principalement tournés vers la méthode utilisant le chlorure d'oxalyle sur les amides. Nous avons donc dû dans un premier temps, préparer les amides de départ.

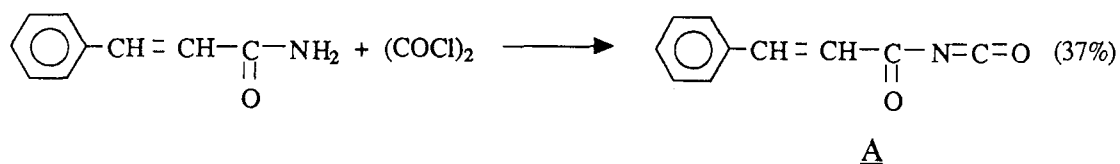
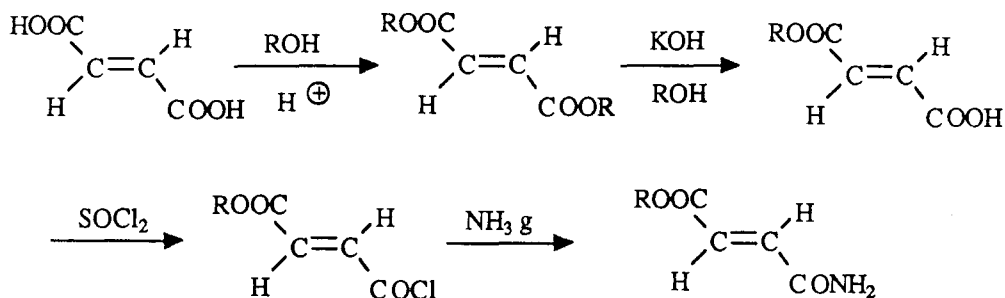


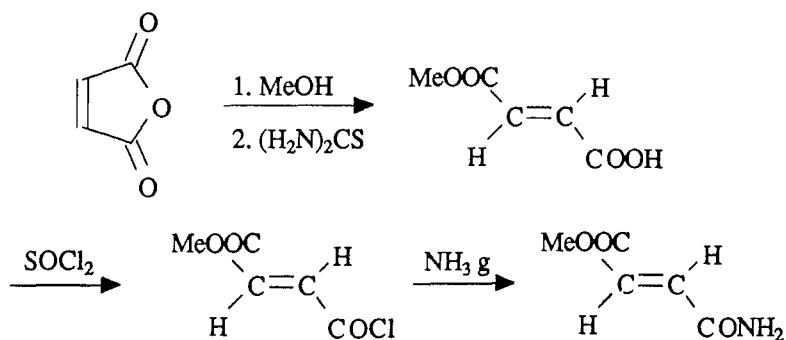
Schéma 6

I.4.2.1. Préparation des amides

Dans le cas de l'ester éthylique et isopropylique, la synthèse de grande quantité d'amidoester a été réalisée de la manière suivante :



Dans le cas de l'ester méthylique la monosaponification ne permet pas d'isoler l'acide pur avec de bons rendements. Une autre méthode de préparation de cet acide est décrite dans la littérature (22).



I.4.2.2. Transformation des amides en acylisocyanates

Nous avons d'abord suivi le mode opératoire suivant : addition goutte à goutte, à 0°C, sous azote, de 1,3 éq. de chlorure d'oxalyle sur un éq. d'amide en solution dans le chlorure de méthylène, puis chauffage à reflux pendant 24 h.

Le produit est concentré puis distillé à la flamme sous pression réduite. Plusieurs fractions de distillation sont obtenues : la première correspond au produit attendu, les suivantes à des produits secondaires, résultant de l'action sur la double liaison d'acide chlorhydrique libéré in situ (schéma 7).

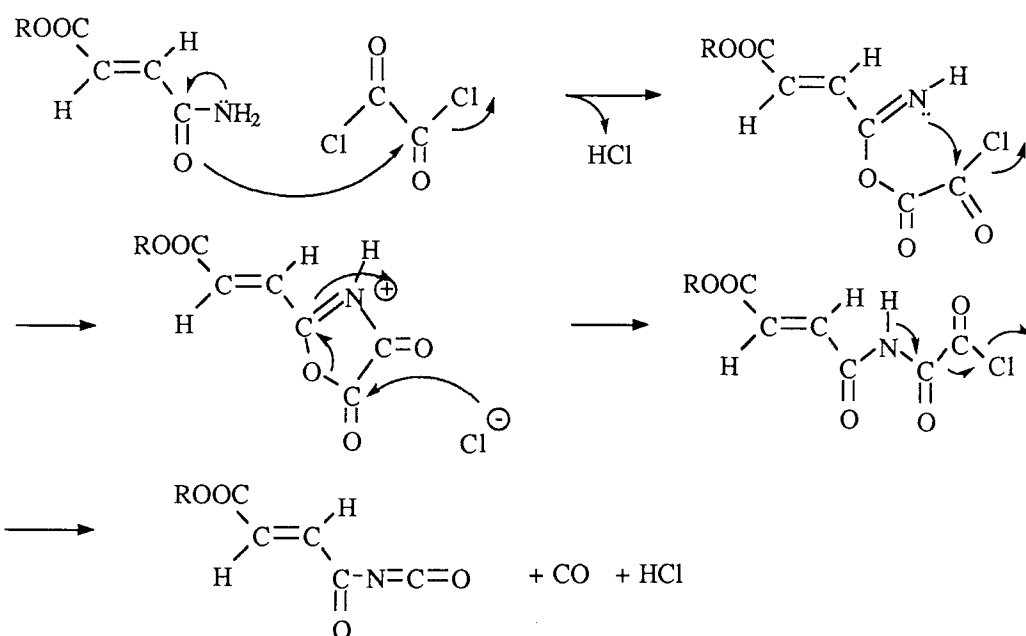


Schéma 7

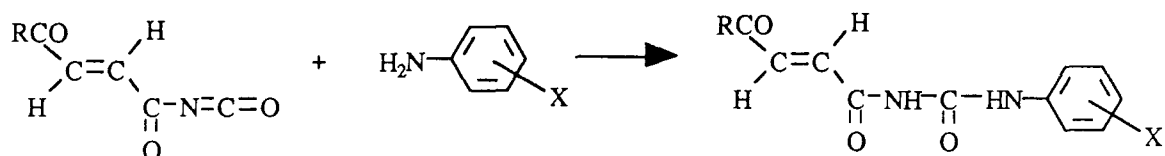
Dans ces conditions, les différents acylisocyanates sont obtenus avec des rendements variant de 24 à 50 % selon les cas (R = -OiPr 24 % ; R = -OMe 30 % ; R = -OEt 50 %). Le rendement de 37 % en produit A rapporté dans la littérature (18) est du même ordre de grandeur.

Devant ces médiocres résultats, nous avons pensé minimiser la formation de produits secondaires en éliminant l'acide chlorhydrique par passage d'un courant d'azote dans la solution et travail à plus haute température.

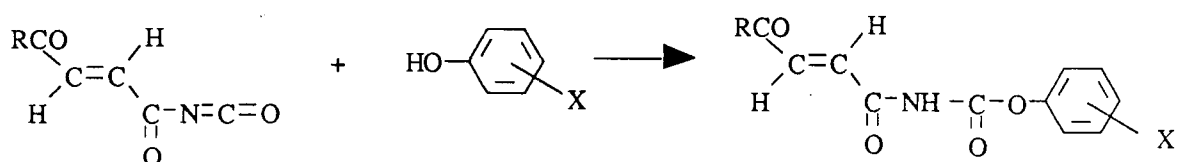
Ainsi, la réaction menée dans 1,2-dichloroéthane à 60°C pendant 8 h. avec addition du chlorure d'oxalyle à chaud conduit à 65 % d'acylisocyanate (R = OMe) après distillation au four à boules.

I.4.3. Préparation des produits possédant la structure recherchée

Les produits de structure 1 peuvent être obtenus par condensation d'anilines sur les acylisocyanates décrits ci-dessus. Cette réaction se fait dans l'éther anhydre sous azote à 25°C. Nous avons préparé les produits rassemblés dans le tableau 1.



Les produits de structure 2 sont obtenus par condensation de phénols sur les mêmes acylisocyanates (tableau 2).



Pour compléter notre travail, nous avons également condensé d'autres nucléophiles dont des amines (tableau 3), des alcools (tableau 4), des thiols (tableau 5).

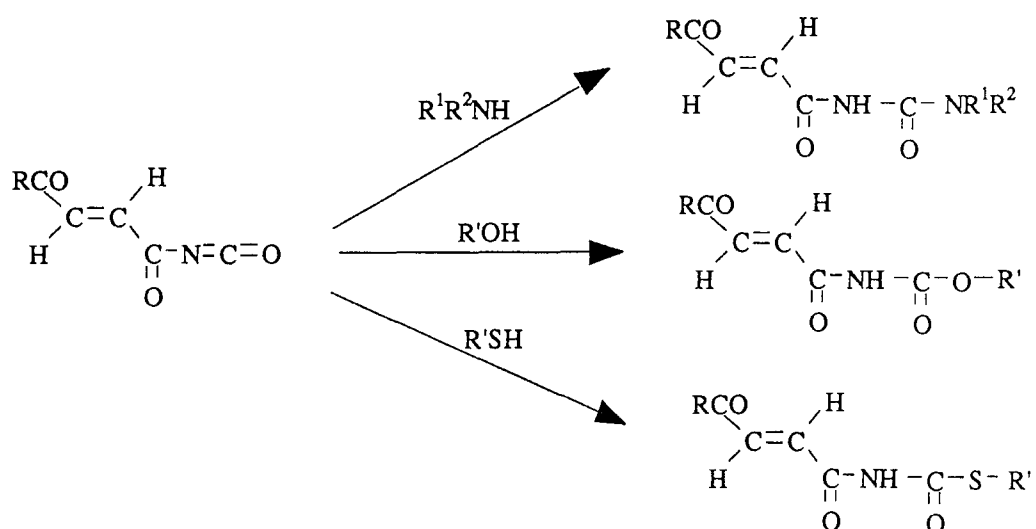


Tableau 1

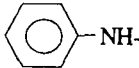
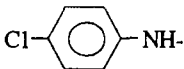
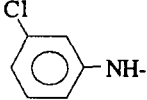
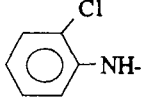
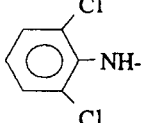
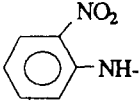
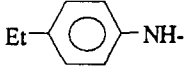
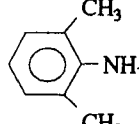
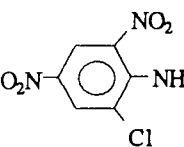
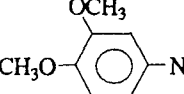
$ \begin{array}{c} \text{RCO} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CO-N=C=O} \end{array} + \text{R}'\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCO} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CO-NH-CO-N} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{X} \end{array} $				
$ \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}' $	R	Rdt %	Mode de purification	
	<u>1</u> EtO-	60	essorage	
	<u>2</u> MeO-	74	essorage	
	<u>3</u> EtO-	81	essorage	
	<u>4</u> iPrO-	76	essorage	
	<u>5</u> MeO-	86	essorage	
	<u>6</u> EtO-	60	essorage	
	<u>7</u> EtO-	61	essorage	
	<u>8</u> EtO-	30	lavage à l'éther	
	<u>9</u> EtO-	67	essorage	
	<u>10</u> EtO-	50	essorage	
	<u>11</u> MeO-	70	essorage	
	<u>12</u> MeO-	27	lavage à l'éther	
	<u>13</u> MeO-	83	essorage	

Tableau 1 (suite)

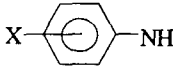
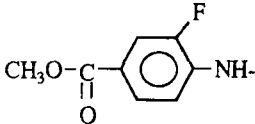
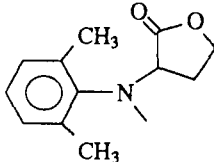
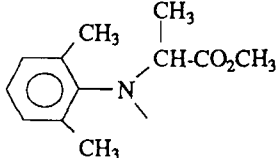
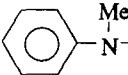
	R	Rdt %	Mode de purification	
	<u>14</u>	MeO-	32,5	recristallisation dans le THF
	<u>15</u>	MeO-	56,5	essorage
	<u>16</u>	MeO-	45	lavage à l'éther
	<u>17</u>	EtO-	43	lavage à l'éther

Tableau 2

	R	Rdt %	Mode de purification
	<u>18</u> MeO-	60	lavage avec un mélange éther/méthanol (9/1) chromatographie sur colonne de silice (éluant éther/hexane)
	<u>19</u> EtO-	46	
	<u>20</u> MeO-	62	lavage avec un mélange éther/méthanol (9/1) essorage lavage à l'hexane
	<u>21</u> EtO-	53	
	<u>22</u> iPrO-	47	
	<u>23</u> MeO-	33	lavage à l'éther
	<u>24</u> MeO-	37	lavage à l'éther
	<u>25</u> MeO-	58	chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/AcOEt 9/1)
	<u>26</u> MeO-	28	lavage à l'éther
	<u>27</u> MeO-	26	lavage à l'éther
	<u>28</u> MeO-	33	lavage avec un mélange éther/méthanol (9/1) lavage à l'éther
	<u>29</u> EtO-	30	
	<u>30</u> EtO-	65	lavage à l'hexane
	<u>31</u> MeO-	43,5	lavage à l'éther
	<u>32</u> MeO-	30	lavage à l'éther
	<u>33</u> MeO-	43	lavage à l'éther
	<u>34</u> MeO-	23	lavage à l'éther

Tableau 2 (suite)


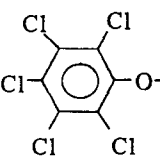
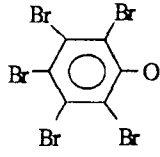
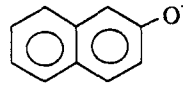
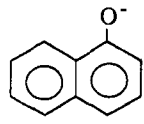
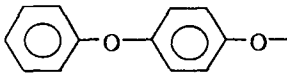
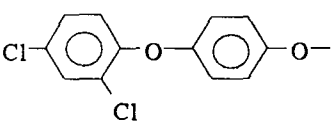
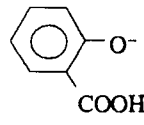
	R	Rdt %	Mode de purification	
	<u>35</u>	MeO-	30	lavage à l'éther
	<u>36</u>	MeO-	21	lavage à l'éther
	<u>37</u>	MeO-	45	lavage à l'éther
	<u>38</u>	MeO-	57	lavage à l'éther
	<u>39</u>	MeO-	32	lavage à l'éther
	<u>40</u>	EtO-	35	lavage avec un mélange éther/hexane
	<u>41</u>	EtO-	85	lavage à l'hexane

Tableau 3

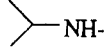
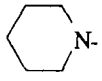
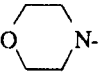
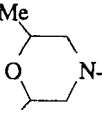
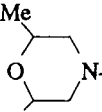
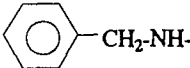
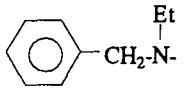
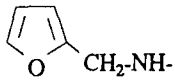
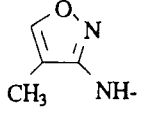
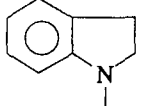
$ \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} - \text{N} = \text{C} = \text{O} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} + \text{R}^1\text{R}^2\text{NH} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NR}^1\text{R}^2 \\ \quad \quad \quad \parallel \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \text{O} \end{array} $				
R ¹ R ² N-	R	Rdt %	Mode de purification	
 -NH-	<u>42</u> EtO-	42	lavage à l'éther	
Et ₂ N-	<u>43</u> MeO-	59	essorage	
NC-CH ₂ -NH-	<u>44</u> MeO-	27	recristallisation dans le THF	
(NC-CH ₂) ₂ -N-	<u>45</u> MeO-	34	lavage à l'éther	
(NC-CH ₂ -CH ₂) ₂ -N-	<u>46</u> MeO-	32	chromatographie sur colonne de silice. Eluant Hexane/AcOEt (8/2)	
 -	<u>47</u> MeO-	72	essorage	
 -	<u>48</u> MeO-	76	essorage	
 -	<u>49</u> MeO-	40	chromatographie sur colonne de silice. Eluant Hexane/AcOEt (7/3)	
Me cis diéquatorial				
 -	<u>50</u> MeO-	7	chromatographie sur colonne de silice. Eluant Hexane/AcOEt (7/3)	
Me trans				
 -CH ₂ -NH-	<u>51</u> MeO-	74	essorage	
 -CH ₂ -N-	<u>52</u> EtO-	50	lavage à l'éther	
 -CH ₂ -NH-	<u>53</u> MeO-	24	recristallisation dans un mélange hexane/THF	
 -NH-	<u>54</u> MeO-	70	essorage	
	<u>55</u> MeO-	82	essorage	

Tableau 3 (suite)

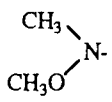
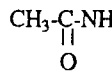
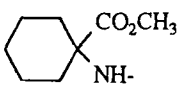
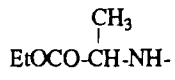
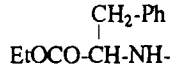
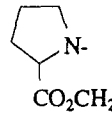
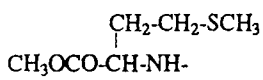
R1R2N-	R	Rdt %	Mode de purification	
	<u>56</u>	MeO-	64	essorage
	<u>57</u>	EtO-	61	essorage
	<u>58</u>	MeO-	63	essorage
EtOCO-CH2-NH-	<u>59</u>	MeO-	29	recristallisation dans un mélange hexane/AcOEt
CH3OCO-CH2-NH-	<u>60</u>	MeO-	51	recristallisation dans un mélange hexane/AcOEt (8/2)
	<u>61</u>	MeO-	26	recristallisation dans un mélange hexane/AcOEt (7/3)
	<u>62</u>	MeO-	26	recristallisation dans un mélange hexane/chlorure de méthylène (9/1)
	<u>63</u>	MeO-	88	lavage à l'hexane
	<u>64</u>	MeO-	36	recristallisation dans un mélange hexane/AcOEt (9/1)

Tableau 4


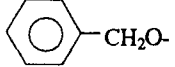
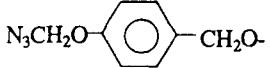
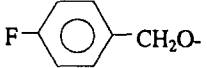
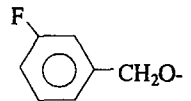
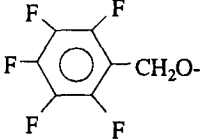
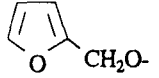
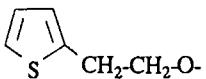
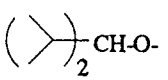
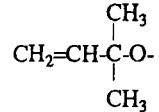
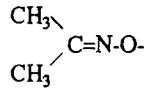

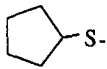
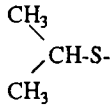
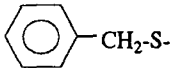
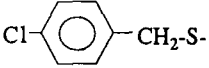
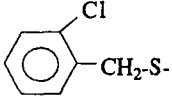
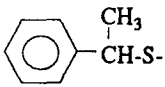
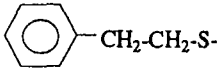
$ \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} = \text{N} = \text{C} = \text{O} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} + \text{R}'\text{OH} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} = \text{NH} - \text{C} = \text{O} - \text{R}' \\ \quad \quad \quad \parallel \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \text{O} \end{array} $				
R'O-	R	Rdt %	Mode de purification	
CH ₃ O-	<u>65</u> MeO-	100	lavage à l'hexane	
EtO-	<u>66</u> MeO-	69	chromatographie sur colonne de silice	
	<u>67</u> MeO-	85	lavage à l'hexane	
	<u>68</u> EtO-	85	lavage à l'hexane	
	<u>69</u> EtO-	78	lavage à l'hexane	
	<u>70</u> EtO-	69	lavage à l'éther	
	<u>71</u> MeO-	74	essorage	
	<u>72</u> MeO-	38	lavage à l'éther	
	<u>73</u> MeO-	35	lavage à l'éther	
	<u>74</u> MeO-	38	lavage à l'éther	
	<u>75</u> MeO-	31	lavage à l'éther	
	<u>76</u> EtO-	99	lavage à l'éther	
	<u>77</u> EtO-	100	lavage à l'éther	
CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₂ -O-	<u>78</u> EtO-	92	lavage à l'éther	
	<u>79</u> MeO-	48	chromatographie sur colonne de silice. Eluant acétate d'éthyle /hexane 8/2	

Tableau 5

$ \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} \begin{array}{l} \text{N}=\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} \end{array} + \text{R}'\text{-SH} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCO} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \quad \text{C} \text{---} \text{S-R}' \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \end{array} $				
R'-S-	R	Rdt %	Mode de purification	
	<u>80</u> EtO-	74	essorage	
	<u>81</u> MeO-	40	lavage à l'éther	
	<u>82</u> MeO-	33	lavage à l'éther	
HOOC-CH ₂ CH ₂ -S-	<u>83</u> MeO-	42	lavage à l'éther	
CH ₃ OOC-CH ₂ CH ₂ -S-	<u>84</u> MeO-	29	lavage à l'éther	
	<u>85</u> MeO- <u>86</u> EtO-	50 67	essorage essorage	
	<u>87</u> MeO-	58	essorage	
	<u>88</u> MeO-	39	lavage à l'éther	
	<u>89</u> MeO-	55	essorage	
	<u>90</u> MeO-	45	lavage à l'éther	

I.4.4. Activité biologique

Les produits rassemblés dans les tableaux 1, 2, 3, 4 et 5 ont tous été testés chez CIBA-GEIGY à Bâle.

Plusieurs d'entre eux ont montré une activité fongicide surtout contre les oomycètes dont *Plasmopora Viticola*, *Phytophthora infestans* et *Pythium*.

- Sur quarante urées synthétisées, huit ont montré une légère activité, insuffisante cependant pour justifier une étude plus poussée.

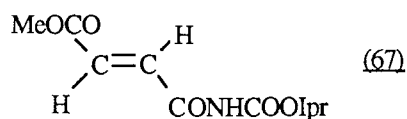
- Sur trente neuf carbamates, douze se sont révélés actifs, dont sept particulièrement contre *Pythium* et *Plasmopora*.

- Enfin, sur onze thiocarbamates synthétisés, neuf se sont révélés actifs, dont cinq intéressants contre *Plasmopora*.

Au total donc, douze produits parmi les quatre vingt dix que nous avons préparés ont montré des propriétés intéressantes.

I.5. Modifications structurales

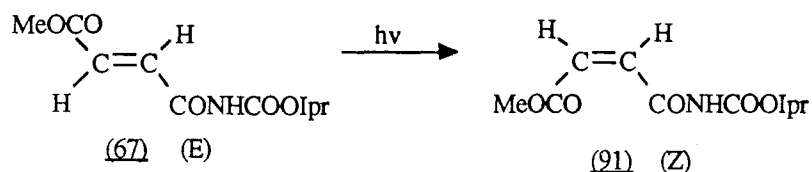
Afin de trouver de nouveaux composés biologiquement actifs, nous avons effectué des modifications structurales sur le carbamate **67**.



Parmi les nombreuses possibilités offertes par la structure précédente, nous avons envisagé :

- l'isomérisation de la double liaison,
- la préparation de bromés vinyliques,
- la synthèse d'aziridines.

I.5.1. Isomérisation de la double liaison



L'isomérisation peut être réalisée en irradiant l'oléfine (E) par un rayonnement ultraviolet de 308 nanomètres de longueur d'onde. La réaction est effectuée dans le benzène deutérié et suivie par résonance magnétique nucléaire du proton. Dans ces conditions, l'oléfine (E) est presque totalement convertie en oléfine (Z) (figure 1).

L'isomère (Z) est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 65 % (éluant 15 % acétate d'éthyle/hexane).

Du point de vue biologique, les tests montrent que l'isomère (Z) est moins actif que le (E).

I.5.2. Préparation de composés dibromés et de dérivés bromés vinyliques

L'addition de brome en solution dans le chloroforme sur le carbamate **67** conduit quantitativement au produit dibromé correspondant (schéma 8).

Le produit obtenu n'est cependant pas le mélange érythro racémique attendu dans le cas d'un mécanisme avec formation d'un ion bromonium, mais un mélange des quatre diastéréoisomères comme l'atteste le spectre de RMN (figure 2).

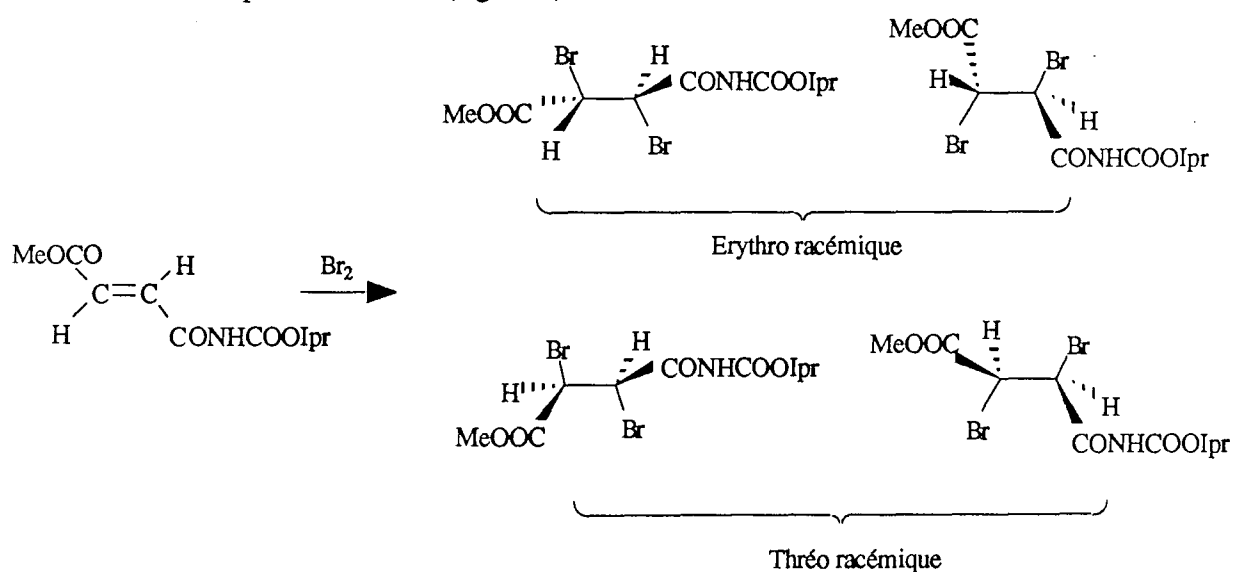


Schéma 8

La tentative de séparation de ces diastéréoisomères sur colonne de silice a échoué, les produits étant instables et se transformant rapidement au contact de la silice en dérivés bromés vinyliques **93** et **94** (schéma 9).

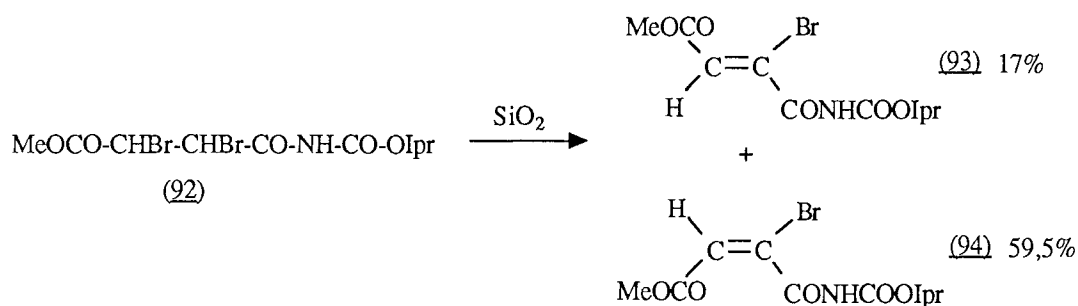


Schéma 9

L'élimination peut également être provoquée en traitant **92** par un éq. de triéthylamine dans le dichlorométhane à 25°C. Dans ces conditions un seul produit est obtenu, correspondant à l'attaque par la base du proton le plus acide situé en alpha de la fonction ester (schéma 10).

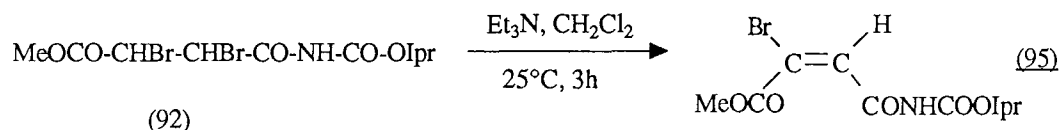


Schéma 10

Du point de vue biologique, ces produits sont totalement inactifs.

I.5.3. Préparation d'aziridines

La réaction d'une amine primaire sur un dibromé 1,2 permet de préparer des aziridines.

Nous avons tenté cette réaction avec différentes amines sur le dibromé **92**, en travaillant dans l'acétonitrile à 25°C. Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice et sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6

$$\text{MeOCO-CHBr-CHBr-CO-NH-CO-OIpr} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\substack{3 \text{ RNH}_2 \\ 25^\circ\text{C, 64h}}} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{CONHCOOIpr} \\ | \quad | \\ \text{MeOCO} \quad \text{H} \\ \text{96-98-100} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{MeOCO} \quad \text{CONHCOOIpr} \\ \text{97-99-101} \end{array}$$

R	Produit	Rd%	Eluant de chromatographie
Bz-	96	30,5%	20% Acétate d'éthyle/hexane
	97	13%	"
iPr-	98	40%	5% Acétate d'éthyle/hexane
	99	11,5%	"
tBu-	100	30%	20% Acétate d'éthyle/hexane
	101	11%	"

Ces aziridines n'ont témoigné aucune activité biologique.

1.6. Conclusion

Après plusieurs essais infructueux, la synthèse et l'utilisation d'acylisocyanates vinyliques nouveaux, dérivés d'amidoesters fumariques, nous a permis de préparer un grand nombre de mimétiques de la Fumaramidmycine. Certains de ces produits, testés chez CIBA-GEIGY, ont montré une activité fongicide intéressante contre les oomycètes et ont fait l'objet d'études plus approfondies.

Les tentatives de modification structurale que nous avons envisagées ne nous ont pas permis de trouver de nouvelles familles de composés biologiquement actifs.

CHAPITRE II : PROTECTION DES ACIDES PAR LES GROUPEMENTS ABz

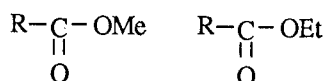
II.1. Principales méthodes de protection des acides

De nombreuses méthodes existent pour protéger la fonction acide carboxylique (23). Il serait difficile de toutes les citer. Nous nous contenterons de rappeler les plus utilisées ainsi que celles directement liées à notre sujet.

II.1.1. Groupes protecteurs les plus courants

Parmi les méthodes les plus employées on peut distinguer celles qui impliquent les esters suivants :

II.1.1.1. Esters de méthyle et d'éthyle

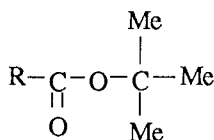


Les plus utilisés en synthèse peptidique, leur préparation est réalisée en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol ou l'éthanol à froid. Ils sont également préparés à chaud dans MeOH ou EtOH en utilisant une catalyse acide.

Ils sont stables en milieu acide et réducteur.

Ils sont facilement saponifiés en milieu alcalin.

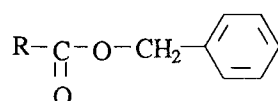
II.1.1.2. Esters de tertio-butyle



Ils sont obtenus à partir de l'isobutène sous pression en milieu acide.

Relativement stables en milieu basique, ils sont clivés très facilement en milieu acide.

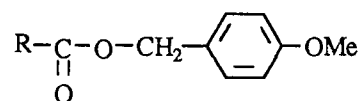
II.1.1.3. Esters de benzyle (Bzl)



Egalement très répandus en synthèse peptidique, ils sont préparés directement à partir d'alcool benzylique dans le benzène en présence d'un catalyseur acide.

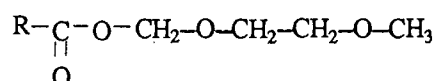
Leur déprotection est réalisée par hydrogénation catalytique.

II.1.1.4. Esters de para méthoxybenzyle



Préparés à partir du carboxylate de l'acide aminé et du bromure de p-méthoxybenzyle, ils constituent une variante du groupe précédent plus sensible en milieu acide. Ils sont clivés par hydrogénation catalytique, par l'acide trifluoroacétique et l'acide formique (24).

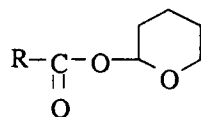
II.1.1.5. Esters de méthoxyéthoxyméthyle (MEM)



La synthèse des esters de MEM est réalisée à partir du chlorure de MEM en présence d'une amine tertiaire dans le chlorure de méthylène.

Ces esters sont peu utilisés en synthèse peptidique. Ils sont scindés par l'acide chlorhydrique 3N dans le tétrahydrofuranne.

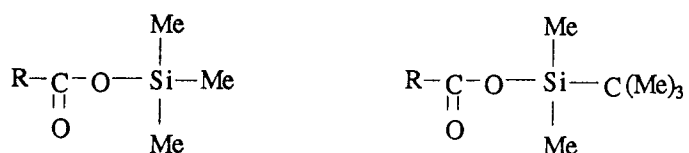
II.1.1.6. Esters de tétrahydropyrannyle (THP)



Ils sont préparés à partir du dihydropyranne en présence d'acide para toluène sulfonique dans le dichlorométhane.

Le retour à l'acide s'effectue en utilisant un mélange acide acétique/tétrahydrofuranne/eau (4/2/1).

II.1.1.7. Esters de triméthylsilyle ou tertibutyldiméthylsilyle



La préparation de ces composés est réalisée en utilisant le chlorure de triméthylsilyle ou de tertibutyldiméthylsilyle en présence d'une base. Leur clivage est effectué dans l'eau acidulée ou en utilisant l'ion fluorure.

II.1.2. Groupes protecteurs présentant des analogies avec notre travail

II.1.2.1. Les esters de 2-(9,10-dioxo)antrilméthyle (Maq)

Les esters de Maq ont été proposés par Kemp en 1977. Ils sont synthétisés avec de bons rendements à partir de la 2-(hydroxyméthyl)anthraquinone en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxybenzotriazole (25).

Ils sont stables en milieu acide et résistent aux amines. Ils sont clivés en milieu réducteur par l'intermédiaire d'un dérivé phénolique instable libérant rapidement le carboxylate (schéma 11).

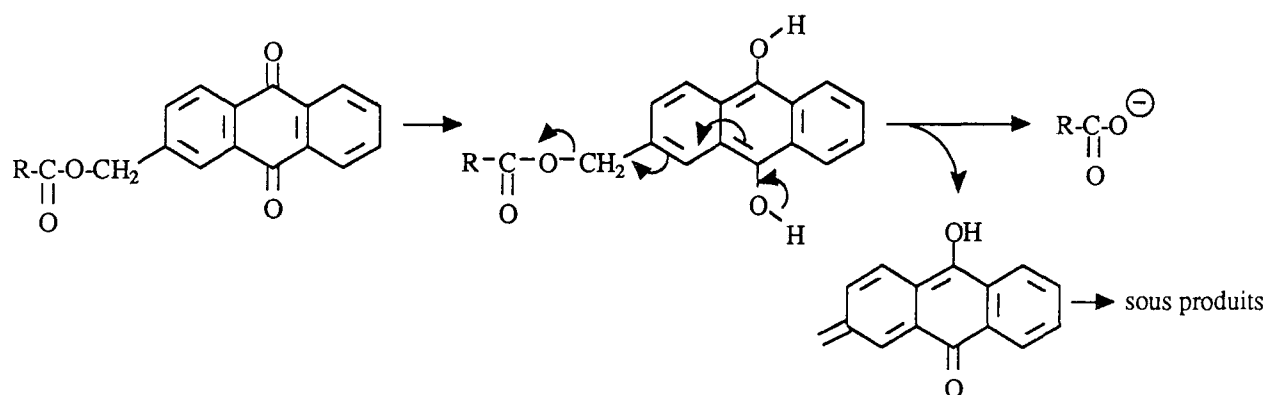


Schéma 11

II.1.2.2. Les esters de 2-trifluorométhyl-6-chromonylméthyle (Tcrom)

Quatre ans plus tard, Kemp propose une autre méthode de protection des acides carboxyliques : les esters de Tcrom (26). Ils sont préparés par condensation du carboxylate de césium de Boc aminoacides sur la 6-bromométhyl-2-trifluorométhylchromone.

Stables en milieu acide, ils conduisent sans problème aux Tcrom aminoacides après déprotection du groupe Boc.

Ils sont sensibles aux amines et aux ions hydroxydes.

Ils sont débloqués dans un excès de n-propylamine (schéma 12).

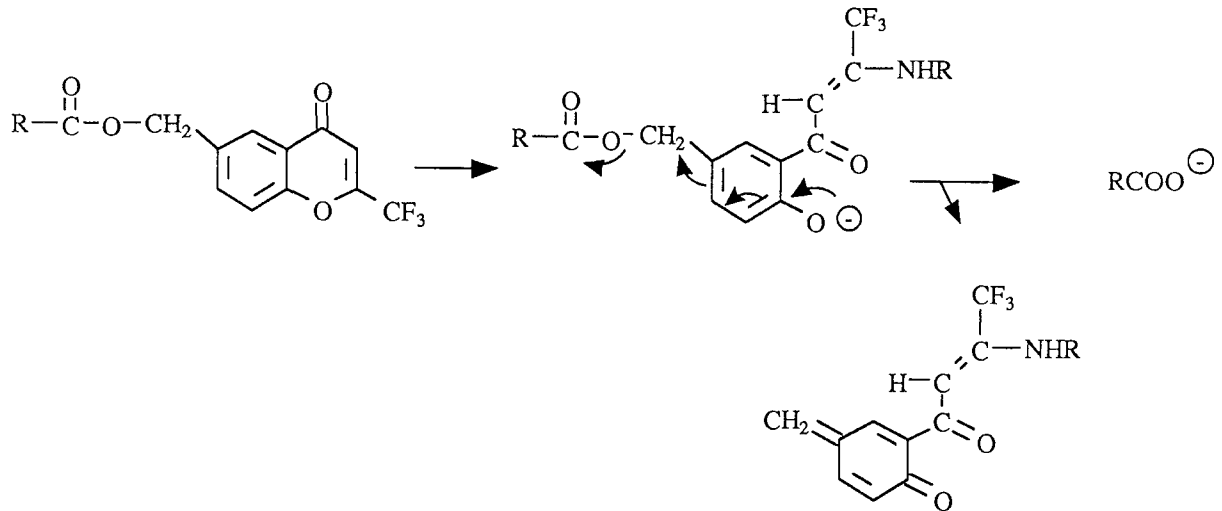


Schéma 12

II.1.2.3. Les esters de para nitrobenzyle (*p*-NO₂-Bzl)

Introduits par Guibé Jampel et Wakselman en 1982, ces esters sont stables sous la forme NO₂ (27). Ils sont réduits par le dithionite de sodium en milieu basique pour conduire à un aminoester instable qui libère le carboxylate et la méthylènequinoimine par le biais d'une élimination 1,6 (schéma 13). Dans ces conditions, les groupes Bzl, Z et Boc sont stables.

L'inconvénient de cette méthode est l'élimination difficile des sous produits jaunes résultant de la polymérisation de la méthylènequinoimine.

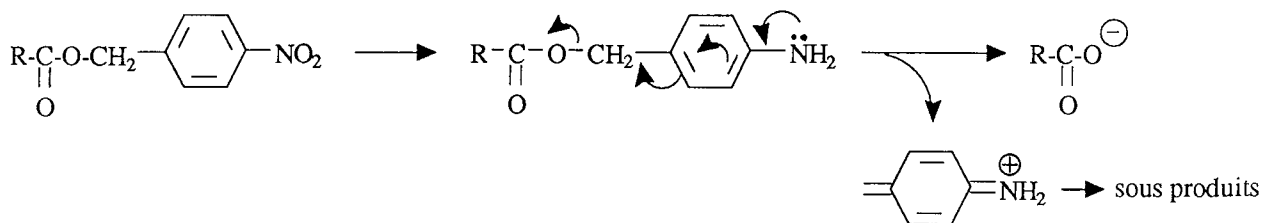


Schéma 13

II.1.2.4. Les esters de para méthylsulfinylbenzyle (*Msib*)

En 1986, Samanen et Brandeis ont décrit l'utilisation des esters de *Msib* pour protéger la fonction acide carboxylique (28).

Stable sous sa forme oxydée, la fonction sulfoxyde à caractère attracteur d'électrons est facilement réduite en un groupe donneur d'électrons permettant l'élimination 1,6 du carboxylate.

Cette élimination peut être réalisée par l'acide trifluoroacétique en présence de sulfure de méthyle ou par le chlorure de triméthylsilyle en présence de triphénylphosphine (schéma 14).

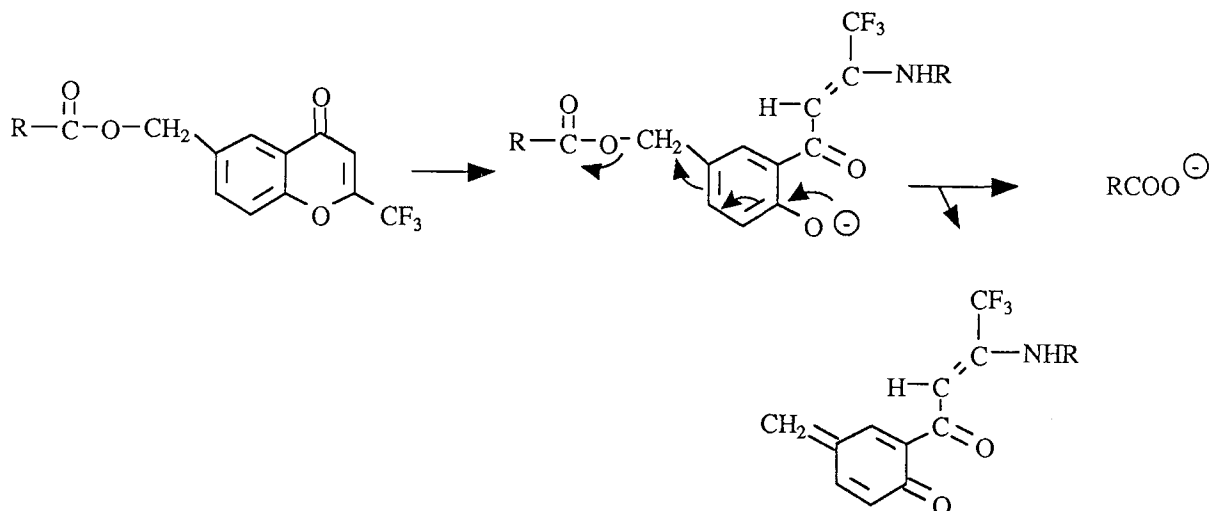


Schéma 12

II.1.2.3. Les esters de para nitrobenzyle (*p*-NO₂-Bzl)

Introduits par Guibé Jampel et Wakselman en 1982, ces esters sont stables sous la forme NO₂ (27). Ils sont réduits par le dithionite de sodium en milieu basique pour conduire à un aminoester instable qui libère le carboxylate et la méthylènequinimine par le biais d'une élimination 1,6 (schéma 13). Dans ces conditions, les groupes Bzl, Z et Boc sont stables.

L'inconvénient de cette méthode est l'élimination difficile des sous produits jaunes résultant de la polymérisation de la méthylènequinimine.

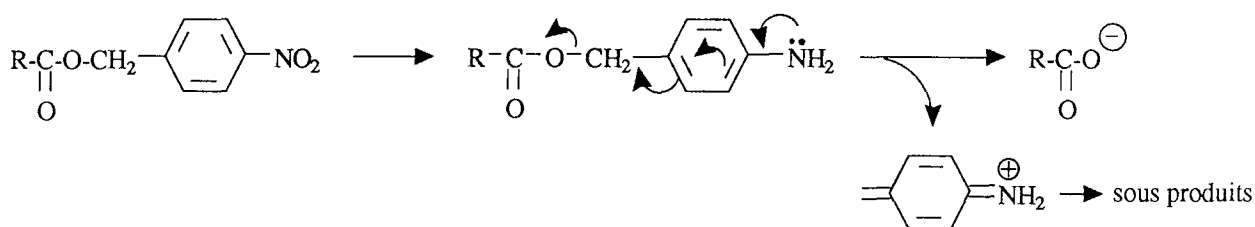


Schéma 13

II.1.2.4. Les esters de para méthylsulfanylbenzyle (*Msib*)

En 1986, Samanen et Brandeis ont décrit l'utilisation des esters de *Msib* pour protéger la fonction acide carboxylique (28).

Stable sous sa forme oxydée, la fonction sulfoxyde à caractère attracteur d'électrons est facilement réduite en un groupe donneur d'électrons permettant l'élimination 1,6 du carboxylate.

Cette élimination peut être réalisée par l'acide trifluoroacétique en présence de sulfure de méthyle ou par le chlorure de triméthylsilyle en présence de triphénylphosphine (schéma 14).

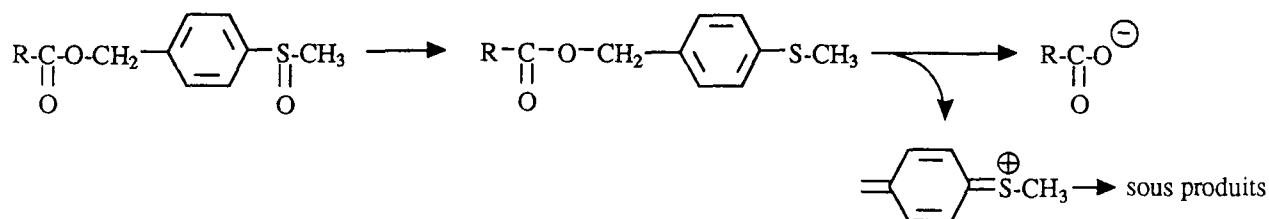


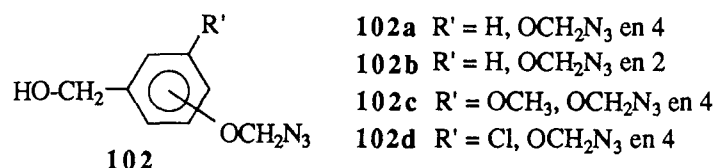
Schéma 14

II.2. Protection par les groupements ABz

II.2.1. Préparation des alcools benzyliques

La synthèse des alcools benzyliques portant un motif azidométhoxyde a déjà été décrite au laboratoire par Joseph Miazimbakana (29).

Nous l'avons reprise en la modifiant légèrement afin de favoriser la préparation de quantités plus importantes de produit **102a-102d**.



Dans le cas des azidoalcools **102a** et **102b** non substitués sur le noyau aromatique, la synthèse a été réalisée de la manière suivante (schéma 15) :

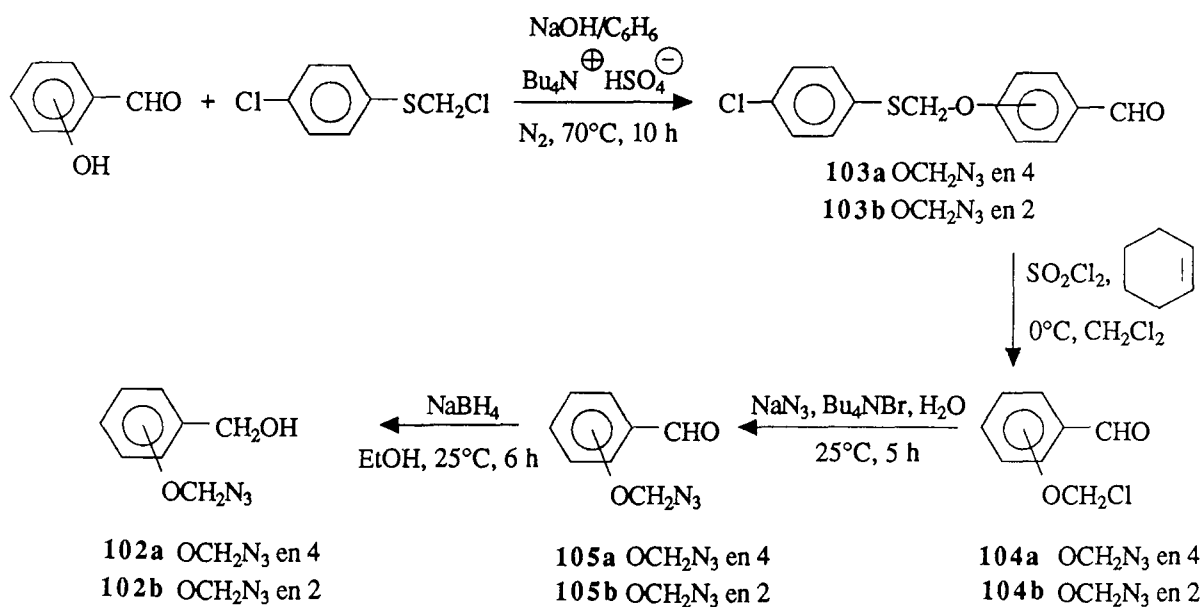


Schéma 15

Dans le cas des alcools **102c** et **102d**, la condensation en transfert de phase du phénate sur le thioéther chlorométhylé n'a pas lieu.

Deux autres méthodes permettent cependant de réaliser la réaction. L'une utilise le tertiobutylate de potassium dans la diméthylformamide, l'autre le carbonate de potassium dans l'éthanol à 95 %.

Bien que le rendement de la seconde méthode soit légèrement inférieur à celui de la première (55 % comparé à 70 %), nous avons choisi d'utiliser cette dernière plus facilement applicable à la préparation de grandes quantités d'alcool (schéma 16).

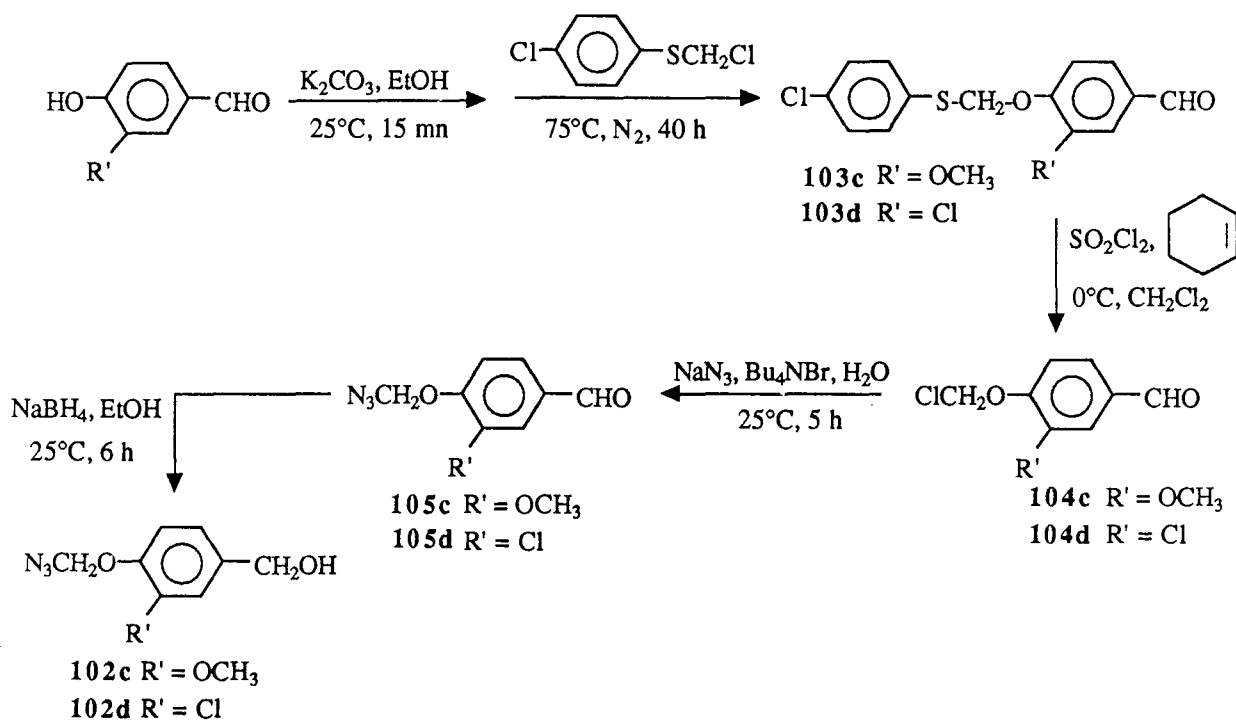


Schéma 16

Nous avons utilisé bruts les produits **102**, **103** et **104**, leur purification n'étant pas nécessaire et constituant un facteur limitant dans la préparation de grandes quantités de produits. Par contre, les aldéhydes **105** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice.

II.2.2. Protection de la fonction acide

Un groupe bloquant doit pouvoir être introduit facilement avec de bons rendements. Parmi les très nombreuses méthodes d'estérification connues (30), nous avons retenu deux manières de procéder.

La première utilise l'alcool, la seconde le dérivé halogéné correspondant.

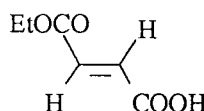
II.2.2.1. Estérification à partir de l'alcool

Cette méthode décrite par Hassner et ses collaborateurs (31) est particulièrement facile à mettre en oeuvre et de coût modéré.

L'alcool et l'acide réagissent avec de bons rendements en présence d'un équivalent de dicyclohexylcarbodiimide et d'une quantité catalytique d'aminopyridine. Appliquée à nos substrats, elle nous a donné de bons résultats avec de nombreux acides (tableau 7).

De plus, le groupement azidométhoxybenzyle est particulièrement bien révélé sur couche mince de silice après pulvérisation d'acide sulfurique et chauffage permettant ainsi de suivre et de purifier facilement le produit de la réaction.

Tableau 7

Acide	Alcool	Produit	Solvant	Eluant de chromatographie	Rdt (a)
	102a	106a	éther	95 % hexane/acétate d'éthyle	58 %
CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	102a	107a	éther	90 % hexane/acétate d'éthyle	61 %
C ₆ H ₅ COOH	102a	108a	éther	95 % hexane/éther	81 %
C ₆ H ₅ COOH	102b	108b	éther	95 % hexane/éther	80 %
C ₆ H ₅ COOH	102c	108c	éther	70 % hexane/éther	88 %
C ₆ H ₅ COOH	102d	108d	éther	90 % hexane/éther	80 %
Boc-L-Phe-OH	102a	109a	éther	90 % hexane/éther	73 %
Boc-L-Phe-OH	102c	109c	éther	80 % hexane/éther	99 %
Boc-L-Phe-OH	102d	109d	éther	80 % hexane/éther	96 %
Boc-L-Ile-OH	102a	110a	éther	90 % hexane/éther	74 %
Z-Gly-L-Phe-OH	102a	111a	THF	50 % hexane/éther	93 %
Z-Gly-L-Phe-OH	102d	111d	THF	50 % hexane/éther	82 %
Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH	102a	112a	THF	70 % hexane/acétate d'éthyle	54 % (b)

(a) Rendement en produit purifié après chromatographie sur colonne de silice

(b) Mélange des deux diastéréoisomères Z-Gly-L-Phe-L-Ala-O-4-ABz (75%) et Z-Gly-L-Phe-D-Ala-O-4-ABz (25%)

II.2.2.2. Estérification à partir de l'halogénure

II.2.2.2.1. Préparation des dérivés halogénés

Ils sont préparés par action d'un équivalent de chlorure ou de bromure de mésyle en présence d'un équivalent de triéthylamine sur un équivalent d'alcool **102** en solution dans le chlorure de méthylène (schéma 17).

Les produits bruts se présentent sous la forme d'une huile brûnâtre. Ils peuvent être utilisés tels quels ou purifiés sur colonne de silice.

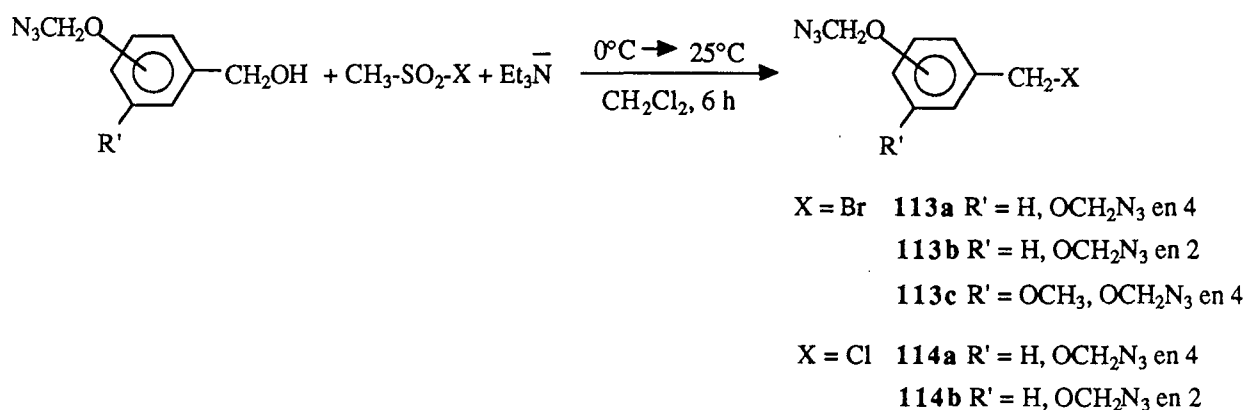


Schéma 17

II.2.2.2.2. Estérification

Elle est effectuée en deux temps selon une méthode décrite par Wang et ses collaborateurs (32). Dans un premier temps, l'acide est traité par du carbonate de césium en solution dans du méthanol à 90 % pour conduire au carboxylate correspondant. Le sel ainsi obtenu est séché au dessiccateur, puis mélangé à 1,3 équivalents d'halogénure d'azidométhoxybenzyle dans la diméthylformamide à 25°C. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 8.

Tableau 8

Acide	Dérivé halogéné	Produit	Rdt (a)
Boc-L-Phe-OH	113a	109a	80 %
Boc-L-Phe-OH	113b	109b	98 %
Boc-L-Phe-OH	113c	109c	84 %
Boc-L-Ala-OH	114a	115a	88 %
Boc-L-Met-OH	113a	116a	94 %
Boc-L-Met-OH	113b	116b	91 %
Boc-L-Met-OH	114a	116a	80 %
Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH	113a	112a	65 %

(a) Rendement en produit pur après chromatographie sur colonne de silice, éluant 10 % éther/hexane, excepté pour le produit **112a** : 50 % éther/hexane

II.3. Déprotection

La particularité des esters benzyliques que nous étudions est la présence de la fonction azido-méthoxyde. Celle-ci permet d'amorcer le déblocage dans des conditions réactionnelles très modérées.

En effet, alors que les esters de 2 ou 4-azidométhoxybenzyle sont des composés relativement stables, ceux de 2 ou de 4-hydroxybenzyle facilement obtenus par réduction des précédents évoluent rapidement sous l'influence d'un nucléophile ou d'une base vers la méthylènequinone en expulsant le carboxylate (33,34).

Dans le cas des esters ortho substitués, cette évolution résulte d'une élimination 1,4 (schéma 18) alors que les esters para substitués impliquent une élimination 1,6.

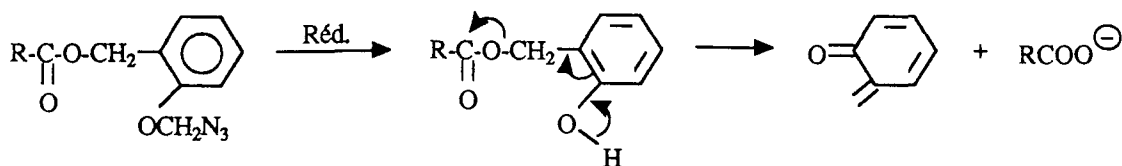


Schéma 18

Plusieurs paramètres, dont la nature du réducteur et du nucléophile d'une part, la nature et la position des substituants sur le noyau aromatique d'autre part, peuvent modifier le cours de la réaction de déprotection. Dans un premier temps, nous avons étudié différentes conditions opératoires puis, nous nous sommes intéressés à la stabilité des différents phénols en fonction de leur substitution.

II.3.1. Etude de différentes conditions opératoires pour la déprotection

Le déblocage d'un ester de ABz, comme nous l'avons vu, nécessite deux étapes :

- réduction de l'azide par le chlorure stanneux (35) ou la triphénylphosphine (36)
- élimination 1,4 ou 1,6 éventuellement favorisée par l'ajout d'un nucléophile ou d'une base.

Elles peuvent être effectuées simultanément ou l'une après l'autre en isolant le phénol intermédiaire.

II.3.1.1. Déprotection à partir de l'azidure sans isoler le phénol intermédiaire

II.3.1.1.1. Réduction avec la triphénylphosphine

Nous avons réalisé le déblocage de différents acides en utilisant simultanément un équivalent de triphénylphosphine pour réduire l'azide et trois équivalents de diéthylamine pour initier l'élimination et piéger la méthylènequinone (tableau 9).

Tableau 9

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{N}_3 \xrightarrow[\text{THF, 25}^\circ\text{C, 5 h}]{(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P, Et}_2\text{NH}} \text{RCOO}^\ominus \text{Et}_2\text{NH}_2^\oplus$$

R	F °C expérimental	F °C théorique	Rdt % (a)
C ₆ H ₅ -	120	120-1	86
mClC ₆ H ₄ -	157	155-7	79
NC-CH ₂ -	62-65	69-70	78
CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -	huile	huile	70

(a) Rendement en produit purifié

L'utilisation de la diéthylamine apporte plusieurs avantages. Elle provoque l'élimination 1,6 et piège la méthylènequinone en formant un aminophénol. Celui-ci est soluble dans l'eau acidulée et permet une élimination facile des sous produits de la réaction.

L'inconvénient majeur de cette méthode est la production d'oxyde de triphénylphosphine. Celui-ci est difficile à éliminer et nécessite une extraction supplémentaire de l'acide au bicarbonate.

Les mécanismes de la réaction peuvent être représentés de la manière suivante (schéma 19) :

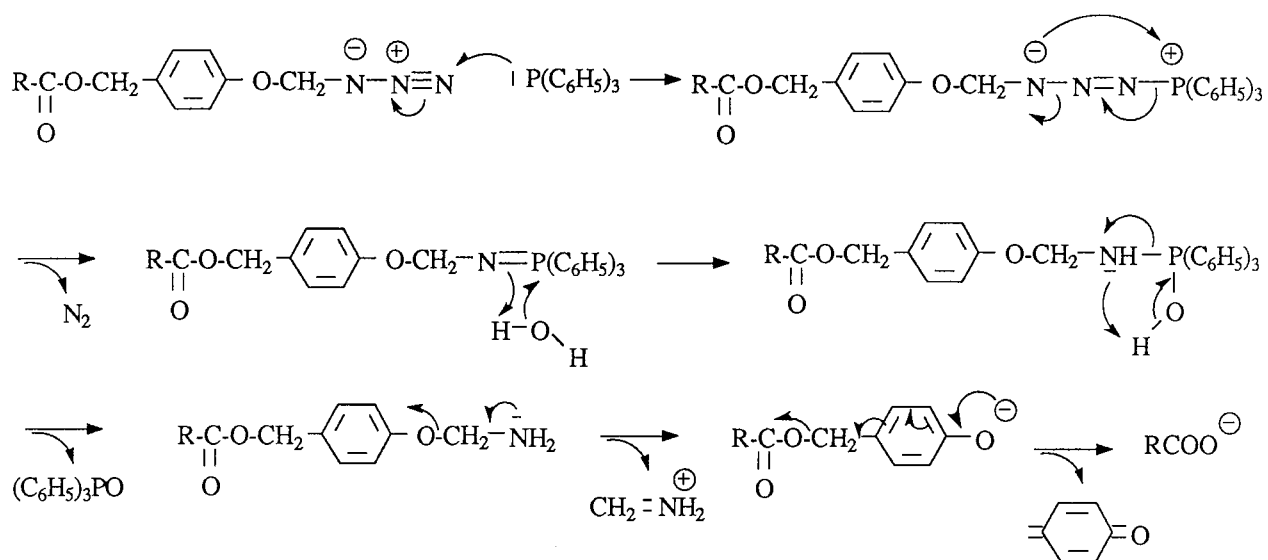


Schéma 19

II.3.1.1.2. Réduction par le chlorure stanneux

La diéthylamine étant une base de Lewis et le chlorure stanneux un acide de Lewis, leur utilisation simultanée pour réduire l'azide et piéger la méthylènequinone n'est pas possible. Nous avons donc choisi de réduire d'abord l'azide, puis la réduction terminée, d'ajouter un nucléophile pour provoquer l'élimination. Cette procédure est possible à mettre en oeuvre dans la mesure où l'avancement de la réduction est appréciable par chromatographie sur couche mince de silice. Nous avons obtenu les résultats rapportés dans le tableau 10.

Tableau 10

Conditions réactionnelles	Sous produit	Rdt %	F °C
SnCl ₂ (1,5 éq.) MeOH, 25°C, 8 h puis NaOH broyée (5 éq.), 25°C, 1 h		90 (a)	115
SnCl ₂ (1,5 éq.) MeOH, 25°C, 8 h évaporation du solvant puis Et ₂ NH (6 éq.) CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 10 h		95 (b)	111

(a) Rendement calculé après évaporation du méthanol, reprise au chlorure de méthylène et filtration sur célite, extraction au bicarbonate, acidification (HCl 1N), extraction au chlorure de méthylène et séchage sur sulfate de magnésium.

(b) Rendement calculé après filtration sur célite, lavage avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, séchage sur sulfate de magnésium.

II.3.1.2. Déprotection avec isolement du phénol intermédiaire

En utilisant toujours l'ester de 4-ABz de l'acide benzoïque comme modèle, nous avons préparé et isolé le phénol intermédiaire (schéma 20) puis testé différentes conditions de déblocage. Celles-ci sont rassemblées dans le tableau 11.

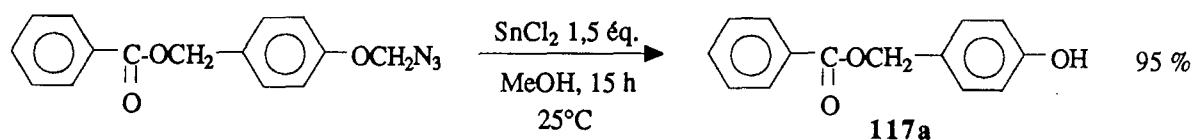
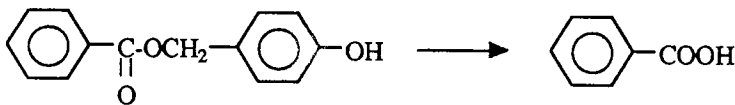
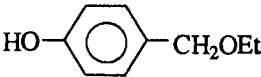
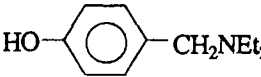
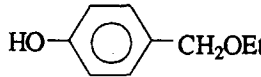
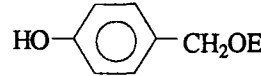
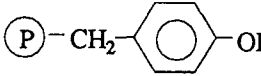


Schéma 20

Tableau 11

			
Conditions réactionnelles	Sous produit	Rdt %	F C°
NaOH broyée (2 éq.), EtOH 95 % 25°C, 15 mn		81 (a)	120
NaOH broyée (2 éq.), THF 25°C, 3 h	Polymère	71 (b)	120
NaOH 0,5 N, 25°C, 3 mn	Polymère	88 (b)	119
Et2NH (3 éq.) CH2Cl2, 25°C, 8 h		89 (c)	115
K2CO3 (1 éq.), EtOH 95 %, 25°C 45 mn		82 (d)	121
NaHCO3 (1 éq.), EtOH 95 %, 25°C 12 h		95 (d)	120
HCl 3N/THF/H2O, 40°C, 1 h	Polymère	85 (e)	120
CH3COOH/THF/H2O (4:2:1) 40°C, 3 h 30	pas de réaction		
Amberlite IRA 93 (4 éq.) CH2Cl2, 25°C, 24 h		75 (f)	120

(a) Après évaporation de l'éthanol, reprise à l'eau, lavage au chlorure de méthylène, acidification (HCl 1N), extraction au chlorure de méthylène, reprise au bicarbonate, lavage au chlorure de méthylène, acidification (HCl 1N), extraction au chlorure de méthylène, séchage sur sulfate de magnésium.

(b) Après acidification, filtration sur célite, extraction au bicarbonate, acidification (HCl 1N), extraction au chlorure de méthylène et séchage sur sulfate de magnésium.

(c) Après lavage de la phase organique avec de l'acide chlorhydrique 1N et séchage sur sulfate de magnésium.

(d) Après évaporation de l'éthanol, reprise à l'eau et filtration sur célite, lavage au chlorure de méthylène, acidification (HCl 1N), extraction au chlorure de méthylène, séchage sur sulfate de magnésium.

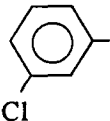
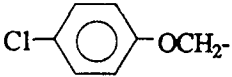
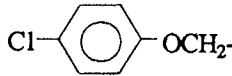
(e) Après reprise au bicarbonate, lavage à l'éther, acidification (HCl 1N), extraction à l'éther, séchage sur sulfate de magnésium.

(f) Après acidification (HCl 1N), filtration et lavage abondant du polymère aminé, extraction au chlorure de méthylène et séchage sur sulfate de magnésium.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que dans de nombreux cas l'acide benzoïque est débloqué et récupéré avec de bons rendements. Le choix d'une méthode plutôt que d'une autre pourra être justifié par la nature de l'environnement dans le cas de substrats plus complexes. Cependant, parmi les nombreuses conditions envisagées, il semble que le traitement par le chlorure d'étain puis par la diéthylamine soit une méthode de choix du fait de l'extrême douceur des réactifs employés et de sa commodité de mise en oeuvre.

Nous rapportons dans le tableau 12 quelques résultats obtenus avec d'autres acides.

Tableau 12

$\text{R}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \longrightarrow \text{RCOOH}$				
R	Conditions réactionnelles	F °C théorique	F °C expérimental	Rdt %
CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -	NaOH 1 éq., 3 h, 25°C, EtOH 95 %	44-45	45	70
	NaOH 1,5 éq., 15 mn 25°C, EtOH 95 %	155-157	154	74
	NaOH 2 éq., 15 mn, 25°C, EtOH 95 %	157	154-155	100
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	Et ₂ NH 10 éq., CH ₂ Cl ₂ 25°C, 24 h	huile	huile	86
	Et ₂ NH 5 éq., CH ₂ Cl ₂ 25°C, 15 h	157	155	84

II.3.2. Etude de la stabilité en fonction de la substitution sur le noyau aromatique

II.3.2.1. Expérimentation et résultats

Comme précédemment, nous avons utilisé l'acide benzoïque comme modèle d'acide à protéger. Nous avons préparé les benzoates des alcools **102a**, **102b**, **102c** et **102d**, les phénols correspondants (tableau 13), puis nous avons comparé leur stabilité.

Pour différencier les esters d'azidométhoxybenzyle, nous avons utilisé les conventions suivantes :

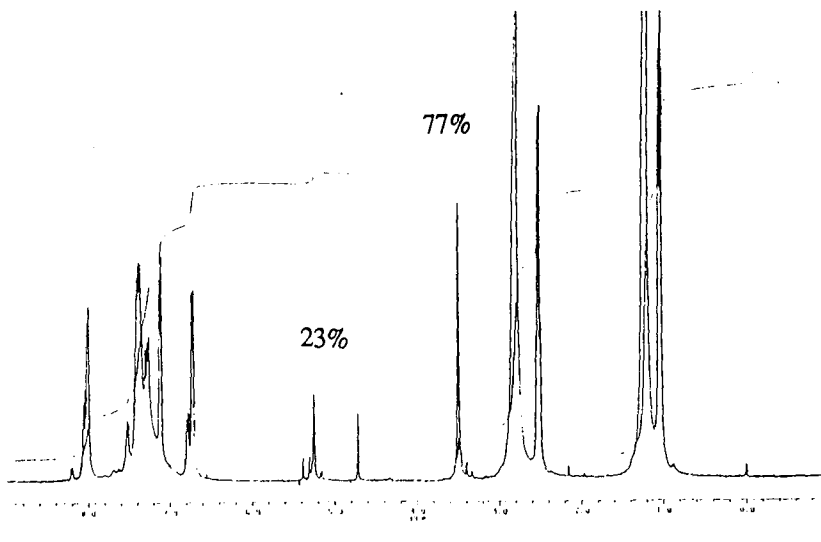
- la position du groupe azidométhoxyde est précisée avant l'abréviation
- la nature du substituant R' porté par le noyau est précisée, entre parenthèses, après l'abréviation ABz lorsque celui-ci est différent de H.

Tableau 13

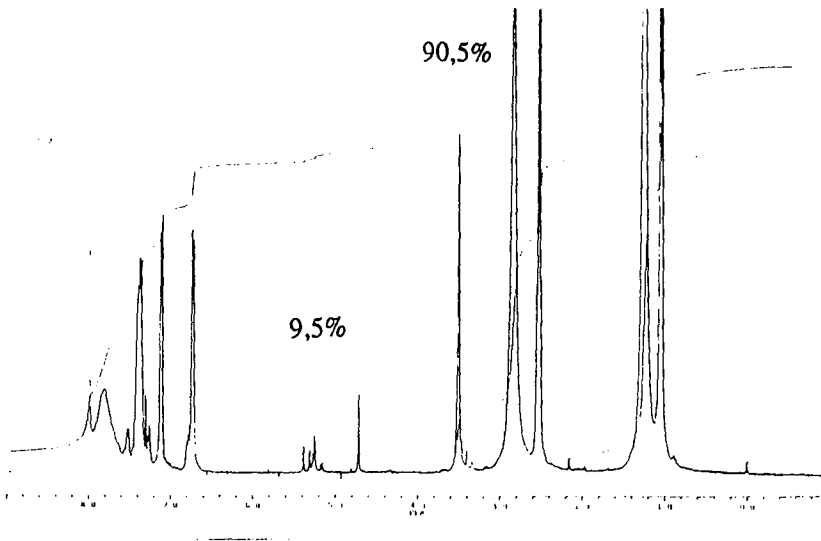
R'	Position de OCH ₂ N ₃	Abréviation	Produit	Rdt %	F° C
H	4	4-ABz	117a	95	92
H	2	2-ABz	117b	90	64
OCH ₃	4	4-ABz(OMe)	117c	97	huile
Cl	4	4-ABz(Cl)	117d	99	98-100

Pour comparer les stabilités des phénols **117**, nous avons utilisé une réaction de déprotection facilement réalisable dans le chloroforme, et nous avons suivi son évolution au cours du temps par résonance magnétique nucléaire. Trois équivalents de diéthylamine ont été additionnés, en une seule fois, à un équivalent de phénol dans du chloroforme deutérié à 25°C. A intervalles de temps réguliers, nous avons fait des prélèvements, dont les spectres de RMN du proton effectués à 400 MHz ont permis de calculer les pourcentages des différents produits présents dans le milieu réactionnel (figures 3, 4, 5 et 6).

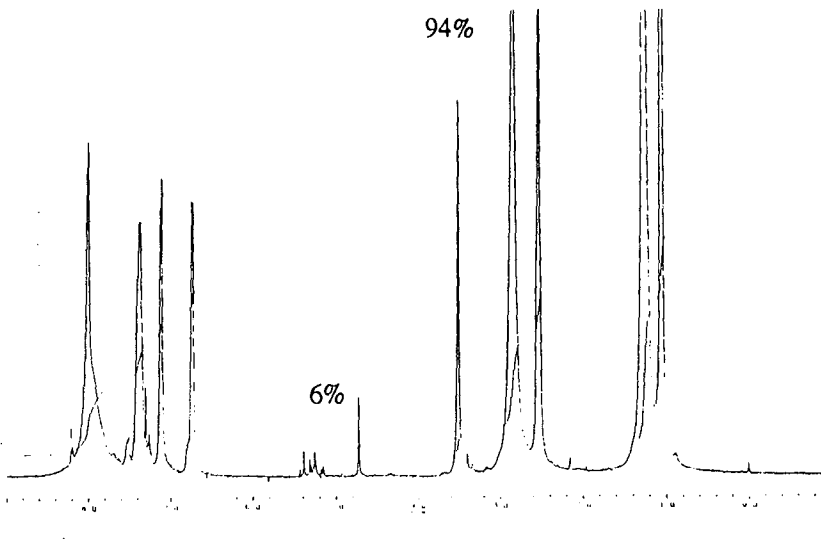
t = 175 mn.



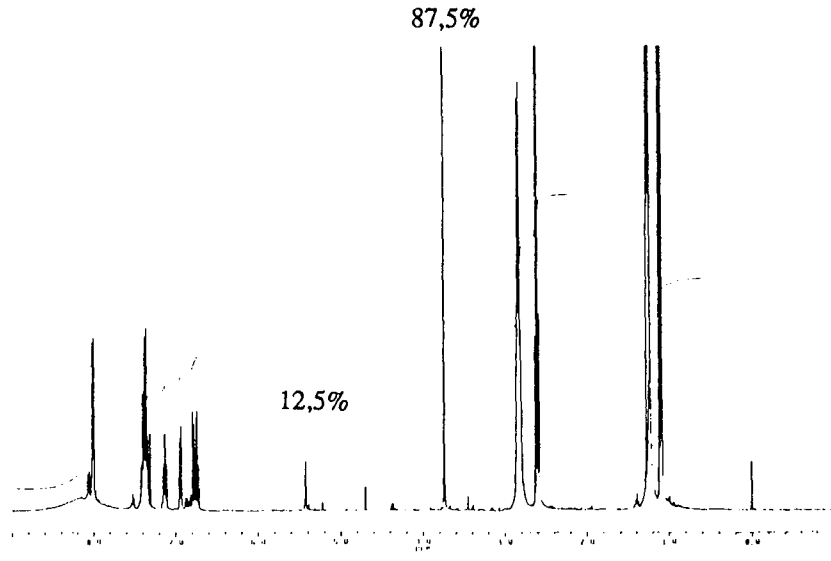
t = 280 mn.



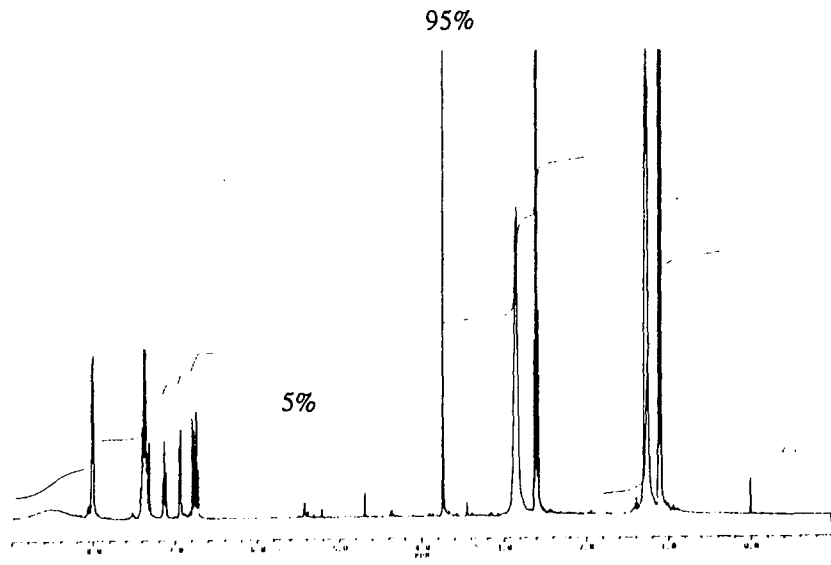
t = 340 mn.



t = 175 mn.



t = 280 mn.



t = 330 mn.

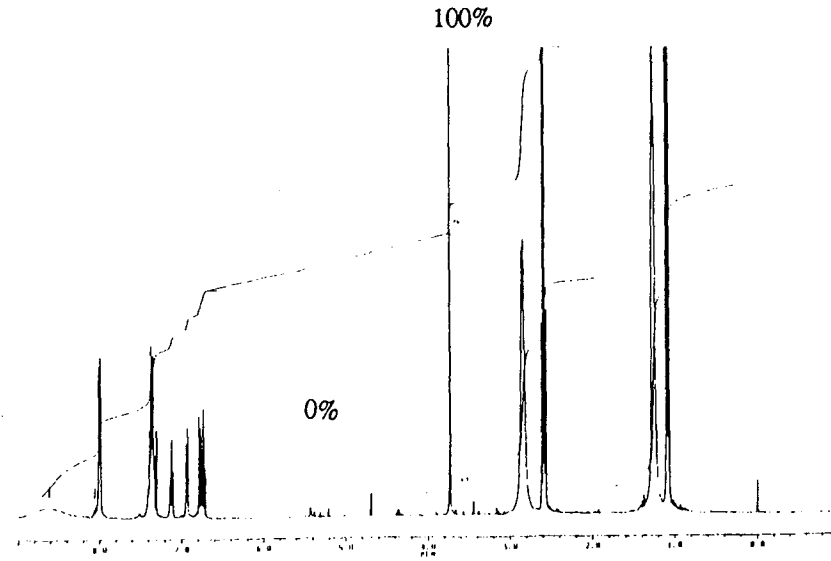
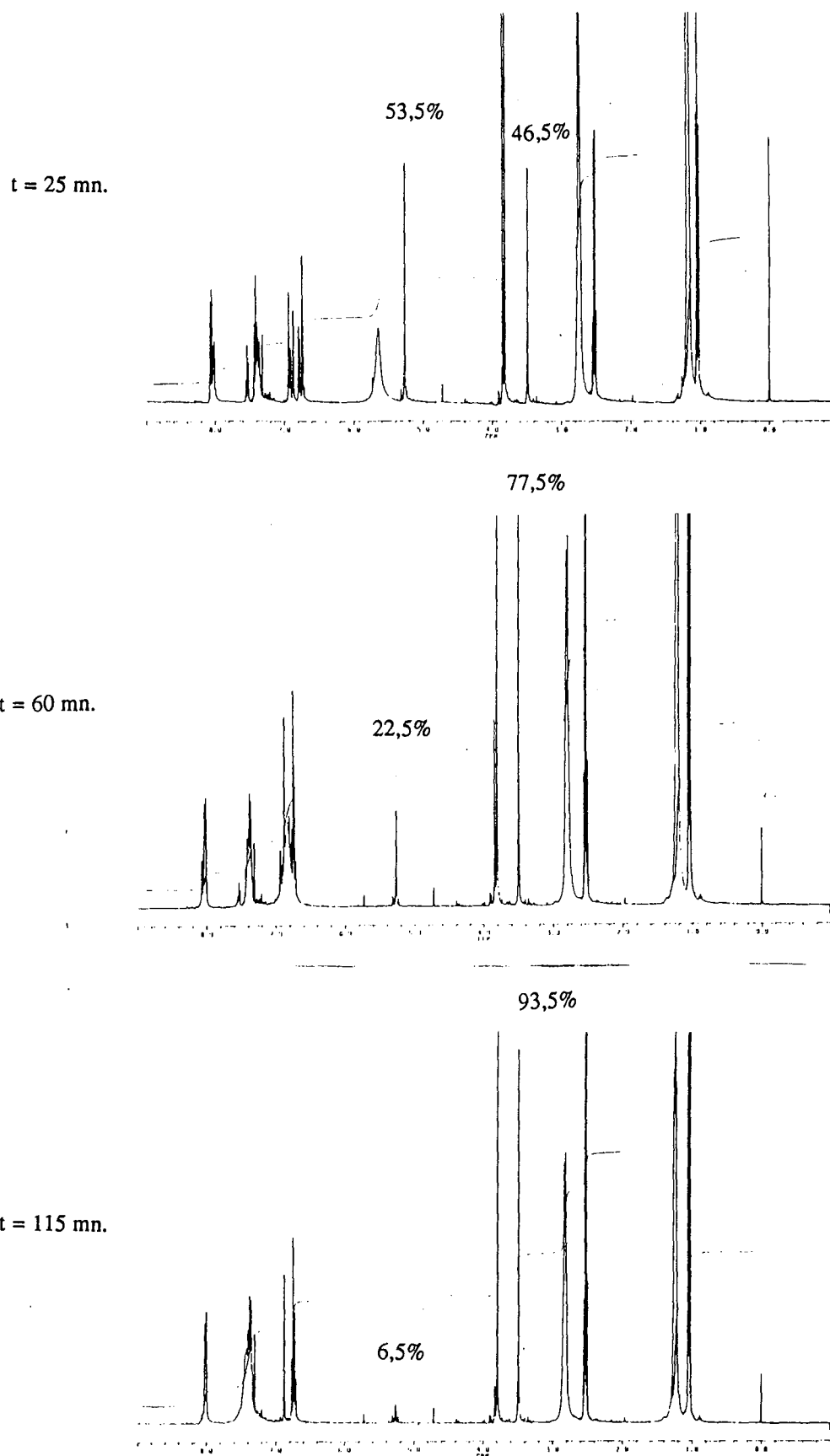
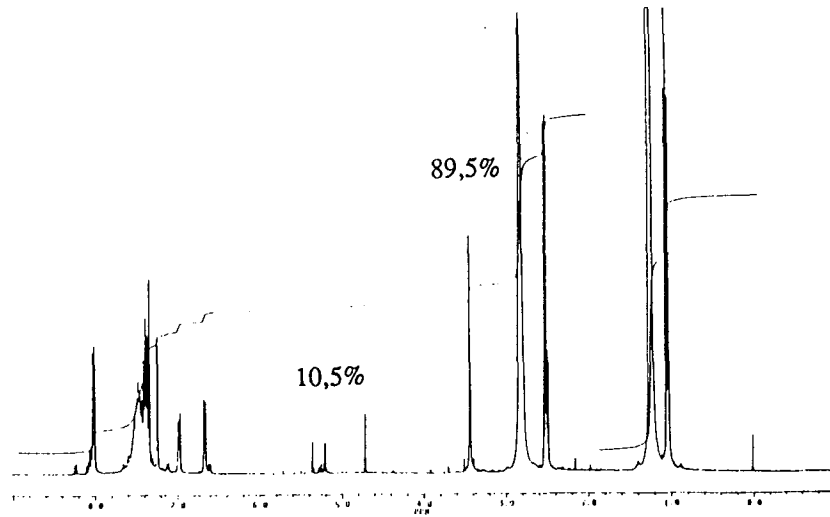


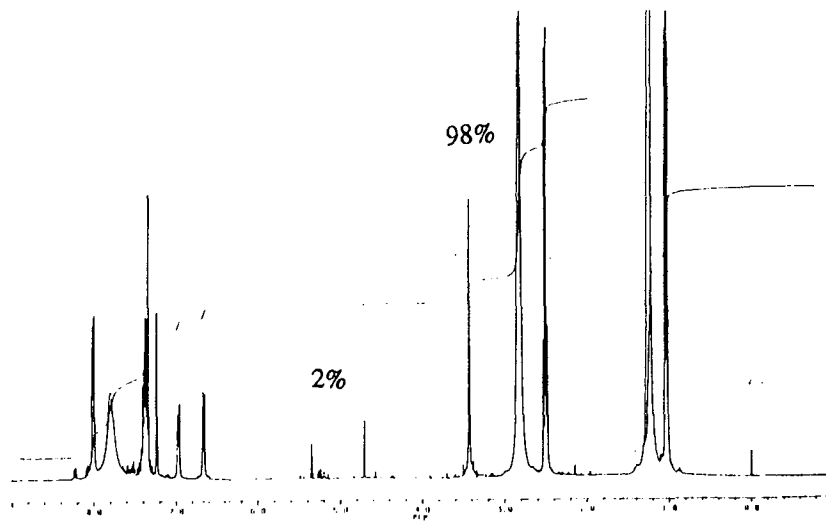
Figure 5 : Evolution au cours du temps du phénol 117c



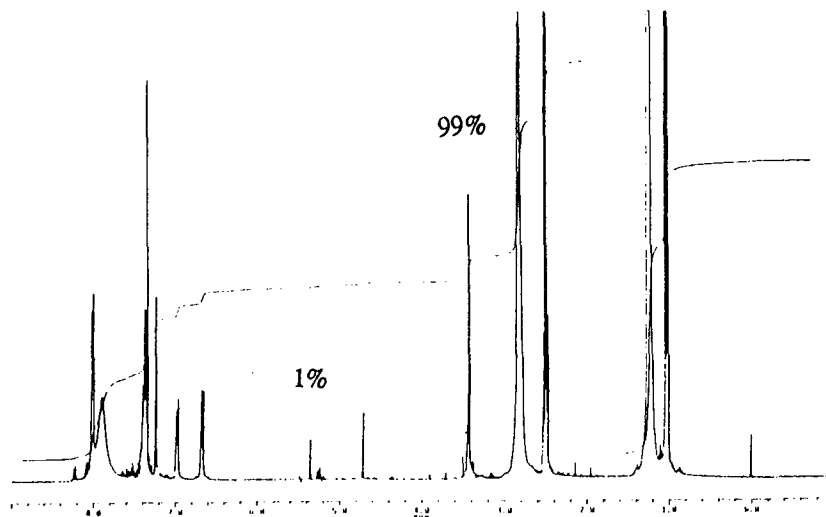
t = 175 mn.



t = 280 mn.



t = 340 mn.



Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux 14 à 17.

Tableau 14

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH} + \text{Et}_2\text{NH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^\ominus \text{Et}_2\text{NH}_2^\oplus + \text{HO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NEt}_2$$

Temps (en mn)	0	25	60	115	175	280	340	420
% phénol 117a	100	85,5	64	38,5	23	9,5	6	0
% aminophénol	0	14,5	36	61,5	77	90,5	94	100

Tableau 15

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) + \text{Et}_2\text{NH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^\ominus \text{Et}_2\text{NH}_2^\oplus + \text{HO-C}_6\text{H}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{NEt}_2$$

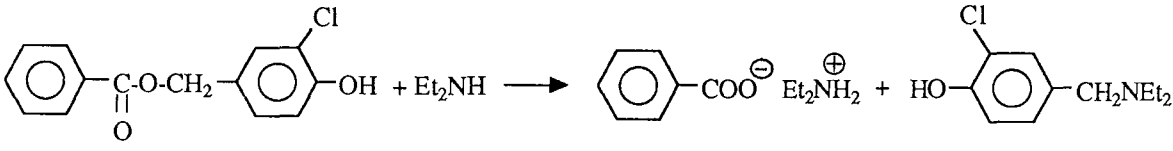
Temps (en mn)	0	25	60	115	175	280	330
% phénol 117b	100	72	44,5	23,5	12,5	5	0
% aminophénol	0	28	55,5	76,5	87,5	95	100

Tableau 16

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}, \text{OCH}_3) + \text{Et}_2\text{NH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^\ominus \text{Et}_2\text{NH}_2^\oplus + \text{HO-C}_6\text{H}_2(\text{OH}, \text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{NEt}_2$$

Temps (en mn)	0	25	60	115	150
% phénol 117c	100	53,5	22,5	6,5	0
% aminophénol	0	46,5	77,5	93,5	100

Tableau 17



Temps (en mn)	0	20	50	120	175	280	340	360
% phénol 117d	100	87,5	62,5	23	10,5	2	1	0
% aminophénol	0	12,5	37,5	77	89,5	98	99	100

Une représentation graphique des résultats précédents permet de mieux juger de l'influence des différents substituants (figure 7).

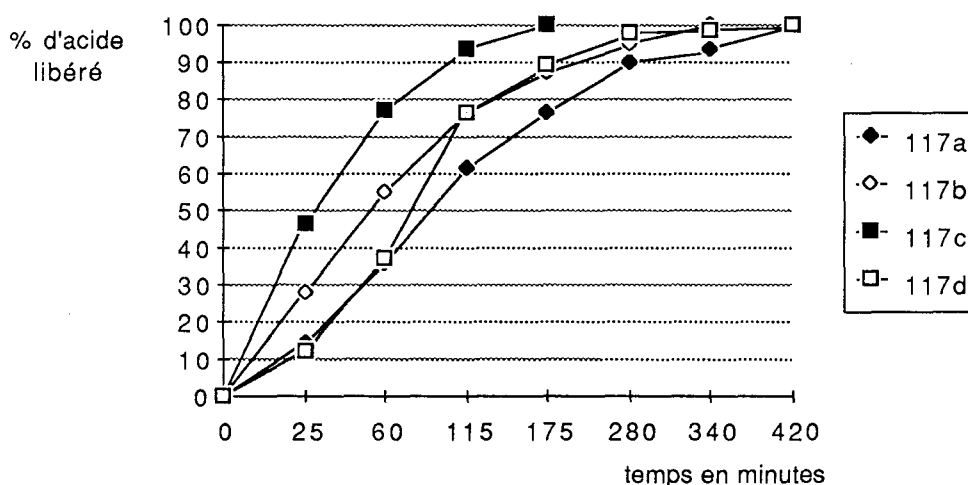


Figure 7: Pourcentage d'acide libéré en fonction du temps

II.3.2.2 Comparaison de l'évolution du phénol précurseur d'ortho méthylènequinone et du phénol précurseur de para méthylènequinone

La comparaison de l'évolution des phénols **117a** et **117b** montre que la réaction d'élimination est plus rapide lorsque l'hydroxyle est en ortho plutôt qu'en para du CH_2 portant l'ester.

Ce résultat peut s'expliquer par l'intervention d'une catalyse intramoléculaire dans le cas du produit **117b** n'existant pas dans le celui du produit **117a** (schéma 21). La même explication a déjà été proposée par Wakselman lors de travaux similaires (33).

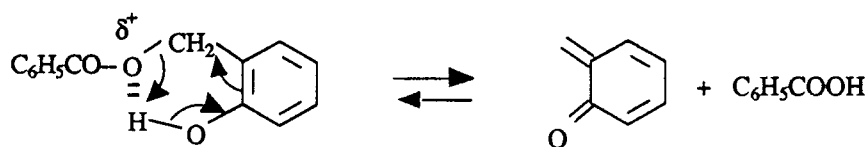


Schéma 21

II.3.2.3 Comparaison de l'évolution du phénol non substitué, du phénol substitué par un méthoxyde et du phénol substitué par un chlore

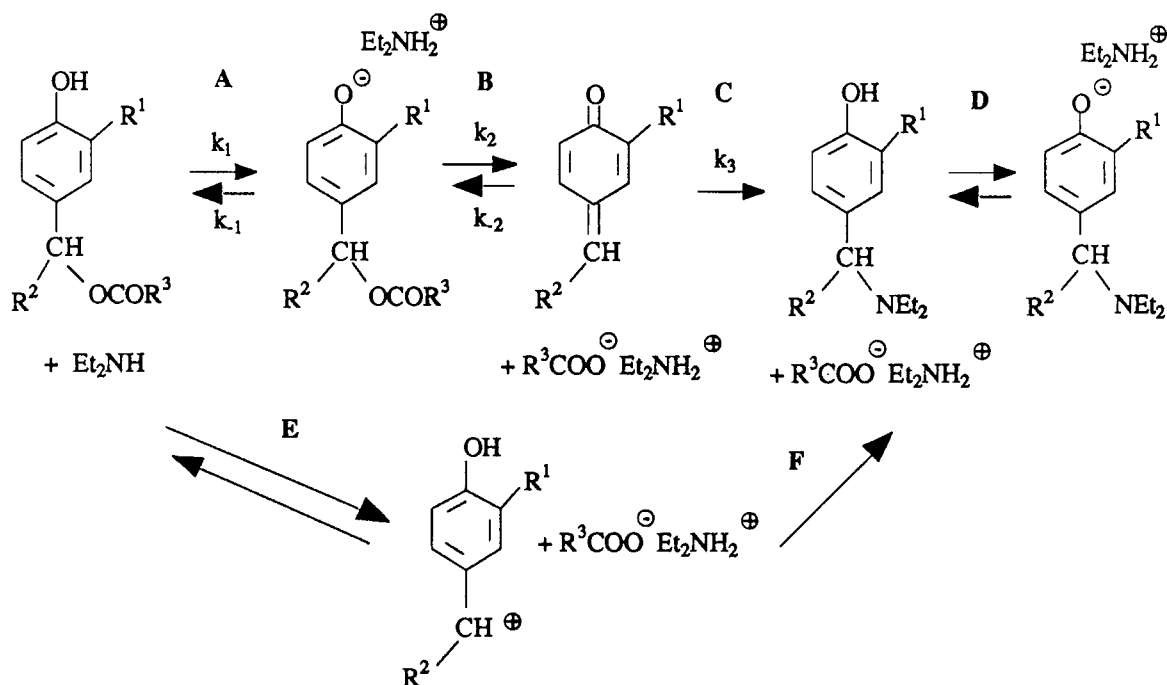


Schéma 22

Le schéma 22 représente les différentes possibilités d'évolution des phénols 117. Deux mécanismes sont envisageables: le premier implique une méthylènequinone, le second un carbocation benzylique.

Dans le cas où $R^2 = \text{CH}_3$, les esters hydroxybenzylés évoluent rapidement lors de la réduction par le chlorure d'étain pour conduire au produit de condensation du méthanol (schéma 23). Dans ce cas, l'intermédiaire réactionnel peut être soit le carbocation (37), soit la méthylènequinone.

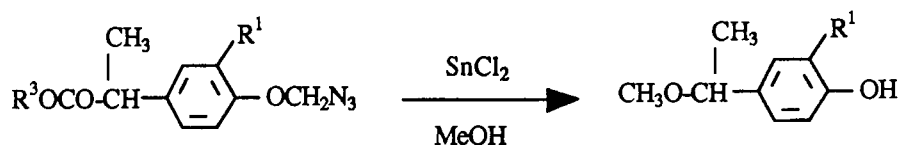


Schéma 23

Dans le cas où $R^2 = H$, l'hypothèse d'un carbocation semble peu probable. En effet, la stabilité des phénols **117** dans le méthanol ou le dichlorométhane, en l'absence de base, est incompatible avec un mécanisme de type SN_1 . Il faut alors tenir compte des différentes étapes A, B et C de la réaction.

Nous avons tenté d'établir un lien entre les valeurs de pK_a des phénols et les vitesses réactionnelles globales observées.

Les valeurs de pK_a sont pour le phénol 9,94 (38), pour l'ortho chlorophénol 9,50 (39), pour l'ortho méthoxyphénol 9,93 (40). Ces valeurs traduisent l'acidité thermodynamique, alors qu'il faut envisager les acidités cinétiques ainsi que les différents types de catalyse susceptibles d'intervenir. Nous avons vu ci-dessus l'importance prise par la catalyse intramoléculaire dans le cas de **117b**.

Compte-tenu de la nature des substituants portés par le noyau, la méthylènequinone est très peu stable (41,42,43). L'étape C est donc rapide relativement aux autres étapes.

Dans le cas d'un mécanisme non concerté pour aller à la méthylènequinone, les étapes A et B, les plus lentes, sont distinctes et leurs vitesses dépendent de l'acidité des phénols de départ. k_1 croît avec l'acidité du phénol. k_2 décroît quand la stabilité de la base conjuguée augmente, donc décroît avec l'acidité du phénol. Au premier abord l'acidité du phénol a donc deux effets qui s'opposent. Cependant l'acidité du phénol peut intervenir pour catalyser l'élimination de R^3COO^- de façon intermoléculaire et donc accroître la vitesse de B. Le raisonnement ne nous permet donc pas d'établir une prévision claire quand au rôle de l'acidité du phénol.

Si l'on considère l'expérience on constate qu'à deux phénols, le phénol **117a** et l'ortho méthoxyphénol **117c**, présentant la même acidité thermodynamique, correspondent deux vitesses différentes d'évolution. L'évolution plus rapide de **117c** peut s'expliquer par une catalyse intramoléculaire et une plus grande acidité cinétique (schéma 24).

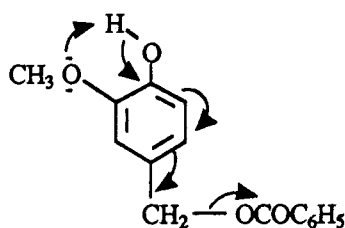


Schéma 24

Un effet analogue, peut-être moins marqué, peut expliquer la vitesse intermédiaire du dérivé **117d** de l'ortho chlorophénol. Dans ce cas, la stabilité du phénate est plus grande ($pK_a = 9,50$), et de ce fait l'étape B un peu plus lente.

II.4. Application en synthèse peptidique du groupement ABz

La synthèse peptidique est un vaste domaine d'application pour les méthodes de protection. En effet, les opérations de blocage/déblocage y sont très fréquentes et constituent la base de toute stratégie.

Pour qu'un nouveau groupe protecteur puisse y être applicable, il doit vérifier certaines conditions. Il doit, entre autre, être introduit facilement dans des conditions douces avec de bons rendements, ne pas provoquer de racémisation, ne pas gêner les opérations de couplage et de purification, être clivé sélectivement en présence d'autres groupes protecteurs.

Disposant de méthodes d'introduction et de clivage très douces pour le groupement ABz, nous nous sommes intéressés à son utilisation en synthèse peptidique en nous penchant surtout sur les problèmes liés à la racémisation et à la sélectivité au moment de la déprotection.

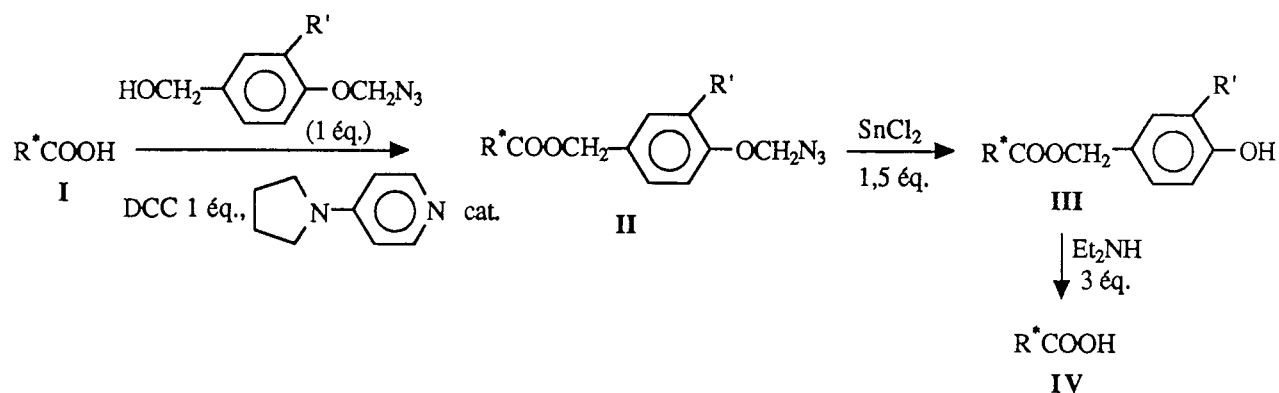
II.4.1. Etude de la racémisation

II.4.1.1. Utilisation des pouvoirs rotatoires

Très souvent, l'activité biologique d'une molécule renfermant des atomes de carbone asymétriques est liée à la configuration absolue de ces derniers. Pour que notre méthode puisse être applicable à la synthèse de telles molécules, elle ne doit pas être racémisante.

Pour limiter les problèmes de racémisation uniquement aux opérations de protection et de déprotection propres aux esters d'azidométhoxybenzyle, nous avons entrepris de bloquer et de débloquer différents acides aminés chiraux et de mesurer leur pouvoir rotatoire avant protection et après protection puis déprotection. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 18.

Tableau 18



I	$[\alpha]_{D^{20}}$ I (c, solv.)(a)	Alcool	Rdt % III (b)	Rdt % IV (c)	$[\alpha]_{D^{20}}$ IV (c, solv.)(a)
Boc-L-Phe-OH	+48,23 (0,36, CHCl ₃)	102d	93	58	+46,94 (0,34, CHCl ₃)
Boc-L-Ile-OH	+4,31 (1,15, MeOH)	102a	82	55	+3,57 (1,15, MeOH)
Z-Gly-L-Phe-OH	+36,42 (0,28, EtOH)	102a	97	70	+13,74 (0,29, EtOH)
Z-Gly-L-Phe-OH	+36,42 (0,28, EtOH)	102d	100	95	+16,48 (0,28, EtOH)

(a) Concentration exprimée en g/100 ml

(b) Rendement calculé après extraction au chlorure de méthylène

(c) Rendement calculé après lavage à HCl 1N puis extraction au bicarbonate.

Les acides obtenus après blocage/déblocage présentent un spectre de RMN ¹H identique à celui des acides de départ. Par contre les pouvoirs rotatoires, mesurés dans les mêmes conditions, sont inférieurs à ceux des produits initiaux. Cette diminution de la valeur de l' $[\alpha]_D$ correspond probablement à la présence de l'autre énantiomère suite à une racémisation partielle du produit. Celle-ci peut se produire soit au moment de la protection, soit au moment de la déprotection. Selon le cas, le mécanisme impliqué est différent. La racémisation qui se passe au moment de la protection s'explique par la formation d'une oxazolone facilement envisageable à partir du mécanisme de la réaction (schéma 25).

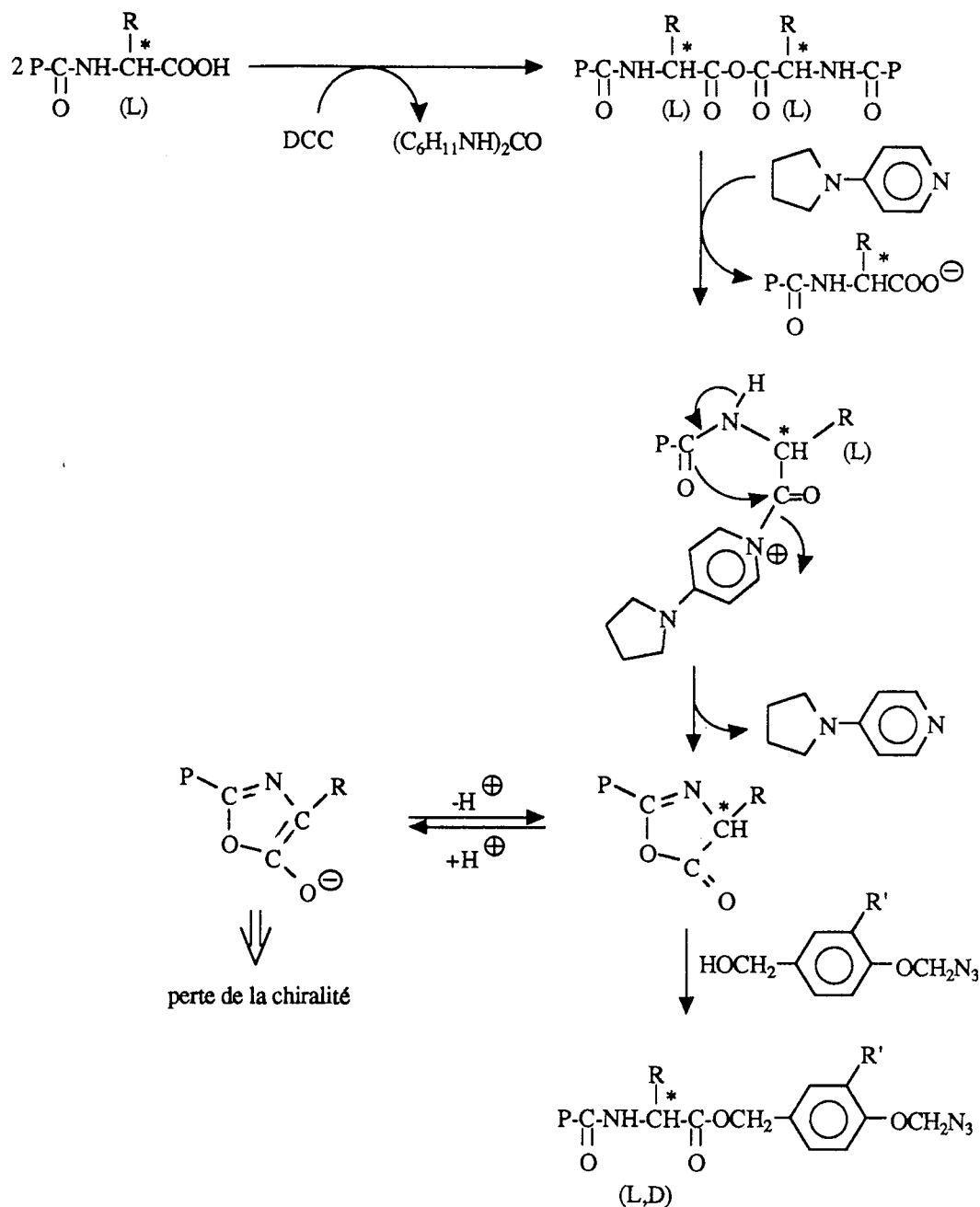


Schéma 25

Au moment de la déprotection, la racémisation ne peut intervenir par le biais d'une oxazolone. Par contre, il est connu que certaines bases peuvent la provoquer en attaquant directement le proton labile de l'acide aminé (44). La diéthylamine ne semble cependant pas suffisamment basique pour provoquer une telle réaction.

Afin de vérifier et de tenter d'expliquer les résultats précédents, nous avons réalisé une deuxième série d'expériences dans le but d'observer les diastéromères par résonance magnétique nucléaire du proton.

II.4.1.2. Utilisation de la résonance magnétique nucléaire

La méthode d'estérification de Hassner (méthode 1) à la dicyclohexylcarbodiimide provoquant une racémisation des substrats chiraux, nous avons envisagé parallèlement une autre méthode d'estérification, non racémisante, due à Wang et utilisant un carboxylate de césium et un halogénure d'alkyle (méthode 2).

Nous avons préparé différents peptides bloqués du côté C terminal par un ester d'azido-méthoxybenzyle en utilisant les deux méthodes. Dans chaque cas, nous avons appliqué des conditions réactionnelles identiques, excepté bien entendu pour l'étape de blocage. Nous avons comparé les spectres de RMN du proton des produits obtenus, effectués à 400 MHz. Nous avons utilisé la méthode de couplage au BOP décrite par Castro et ses collaborateurs (45), méthode connue pour ne pas être racémisante ou très peu.

II.4.1.2.1. Préparation de 4-ABz-O-L-Phe-L-Ala-H₂[⊕], Cl[⊖]

Nous avons réalisé la suite réactionnelle décrite ci-dessous (schéma 26) :

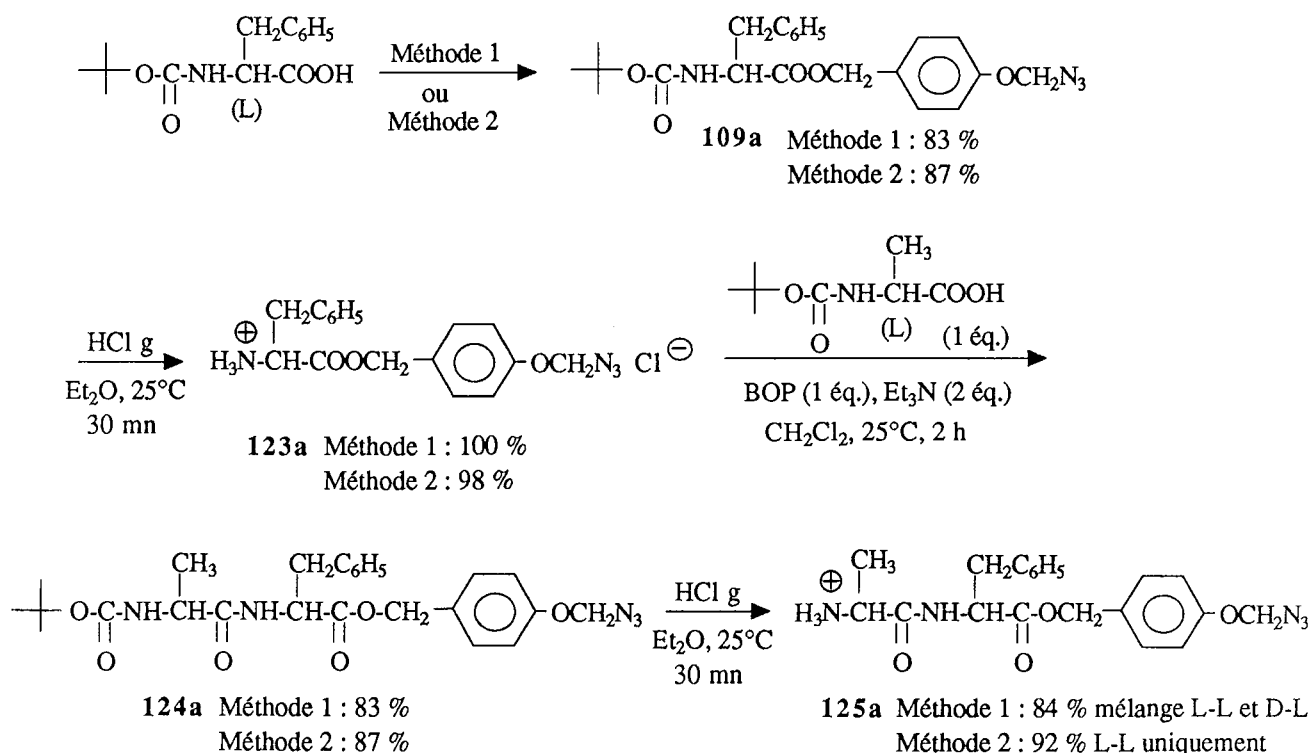
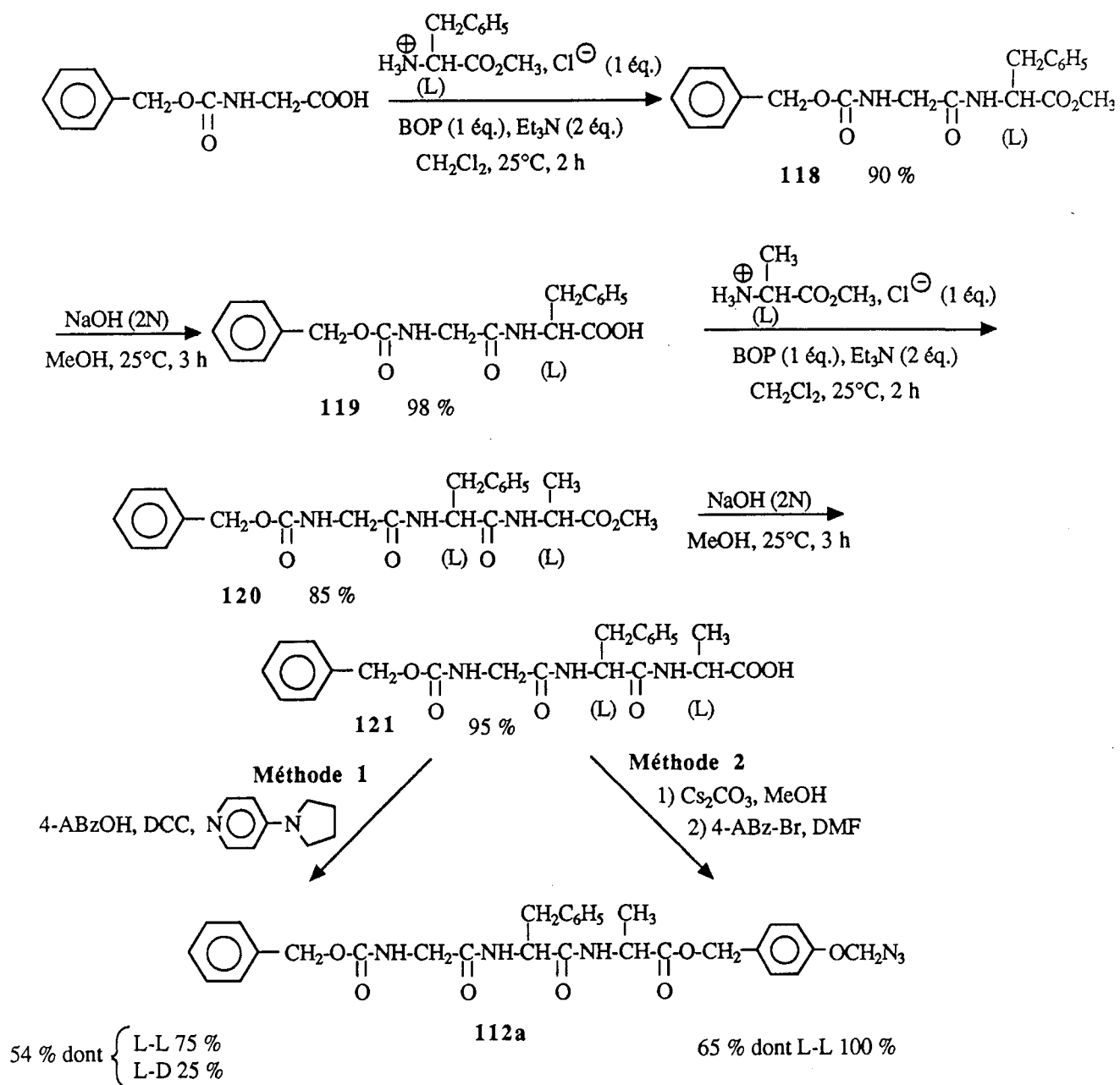


Schéma 26

L'emploi de la méthode 1 conduit à un mélange de deux diastéréoisomères détectables par RMN ^1H (figure 8). Dans le cas de la méthode 2, un seul produit est obtenu.

II.4.1.2.2. Préparation de Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OMe

Toujours en utilisant les deux méthodes d'estérification, nous avons réalisé les transformations suivantes (schéma 27) :



Sch\u00e9ma 27

Ici aussi la méthode d'estérification à la DCC provoque une racémisation partielle du produit, alors que celle utilisant le carboxylate de césium et l'halogénure benzylique conduit à un seul diastéréoisomère. Celle-ci est détectable par chromatographie sur couche mince de silice ou par résonance magnétique nucléaire du proton.

Ce dernier résultat s'explique par le mécanisme de type SN2 de la réaction, ne permettant pas la formation d'une oxazolone (schéma 28).

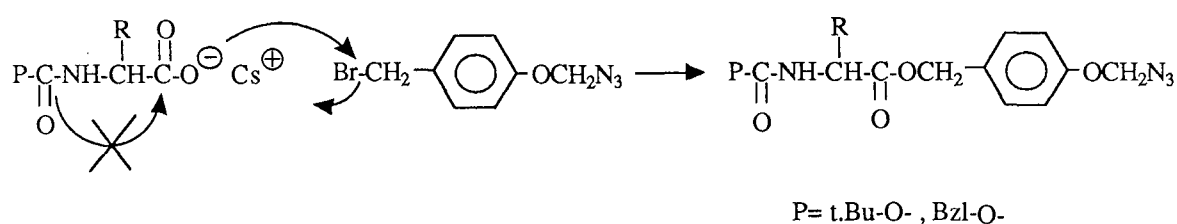


Schéma 28

II.4.2. Déprotection sélective en présence d'autres groupes protecteurs

II.4.2.1. Déblocage de ABz en présence de Boc, de Z ou de Bzl

Nous avons vérifié que le déblocage d'un ester d'azidométhoxybenzyle par le chlorure d'étain, puis la diéthylamine peut se faire en présence des groupements Boc, Z et Bzl, couramment utilisés en synthèse peptidique. Le tableau 19 rassemble les résultats obtenus. 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 dispense d'utiliser l'hydrogénation catalytique employée pour éliminer le groupement Bzl, souvent perturbée par la présence de soufre (46) ou de phosphore (47).

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

Tableau 19

Acide	Produit	Nature de ABz	Rdt % (a)	F° C
Boc-L-Phe-OH	126	4-ABz(Cl)	54 (b)	-
Boc-L-Ileu-OH	127	4-ABz	45 (b)	-
Z-Gly-L-Phe-OH	119	4-ABz(Cl)	95 (b)	136-138
Z-Gly-L-Phe-OH	119	4-ABz	68 (b)	133
Boc-L-Ala-L-Phe-OH	128	2-ABz	79 (b)	51-54
Boc-L-Ala-L-Phe-OH	128	4-ABz(OMe)	85 (b)	53-55
Boc-L-Met-L-Ala-L-Phe-OH	129	4-ABz	67 (b)	-
Z-Gly-(D-L)-Phe-L-Phe-OH	130	4-ABz(Cl)	95 (b)	56-58
Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH	131	4-ABz	90 (c)	115
Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH	131	2-ABz	90 (c)	115

(a) Rendement calculé sur trois étapes

(b) Rendement après lavage à HCl 1N

(c) Rendement après évaporation du chlorure de méthylène, lavage à l'acétate d'éthyle et à HCl 1N.

II.4.2.2. Déblocage de Boc en présence de ABz

Deux méthodes sont couramment employées pour cliver le groupement Boc. L'une utilise le mélange acide trifluoroacétique/chlorure de méthylène, l'autre l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther.

Nous avons d'abord essayé d'appliquer la première méthode de mise en oeuvre plus simple. Nous avons effectué le déblocage à 25°C, puis couplé l'ammonium de trifluoroacétate obtenu à un deuxième acide aminé.

Quelques résultats sont rassemblés dans le tableau 20.

Tableau 20

R	R'	R''	Rdt % (a)
-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	Z-NH-CH ₂ -	42
-CH ₂ C ₆ H ₅	-OMe	Z-NH-CH ₂ -	0
-CH ₂ C ₆ H ₅	-Cl	Z-NH-CH ₂ -	35
-CH ₂ C ₆ H ₅	-Cl	Z-NH-CH ₂ CONHCH(CH ₂ C ₆ H ₅)-	23

(a) Rendement après chromatographie sur silice

Dans chaque cas le produit de couplage est obtenu avec de faibles rendements.

Ces derniers sont dus à l'instabilité des esters de ABz dans les conditions acides utilisées. Nous avons, en effet, vérifié celle-ci avec les benzoates de 4-ABz, de 4-ABz(OMe) et de 4-ABz(Cl). En solution dans un mélange acide trifluoroacétique/dichlorométhane, ceux-ci se dégradent rapidement à 25°C. Ils donnent naissance au phénol qui évolue vers la méthylènequinone en libérant le carboxylate (schéma 29).

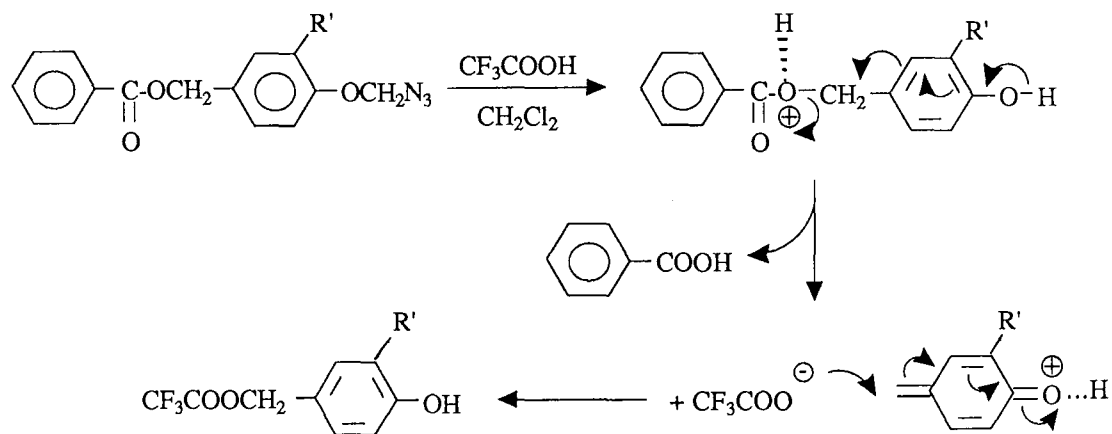


Schéma 29

Nous avons alors appliqué la méthode à l'acide chlorhydrique gazeux qui nous a donné de meilleurs résultats. Les produits **123a-d** et **125a**, décrits dans le tableau 21, ont été préparés avec des rendements tout à fait convenables. Cependant, la méthode n'est pas applicable en présence d'acide aminé soufré comme la méthionine. Dans ce cas, en effet, plusieurs réactions se produisent successivement : déblocage du groupe Boc, déblocage du groupe 4-ABz et piégeage de la méthylène-quinone par le soufre de la méthionine (schéma 30). Dans ce cas particulier, la déprotection sélective du motif Boc est possible en utilisant un équivalent d'acide para toluène sulfonique dans l'acide acétique ou le trifluoroéthanol (tableau 21) (48).

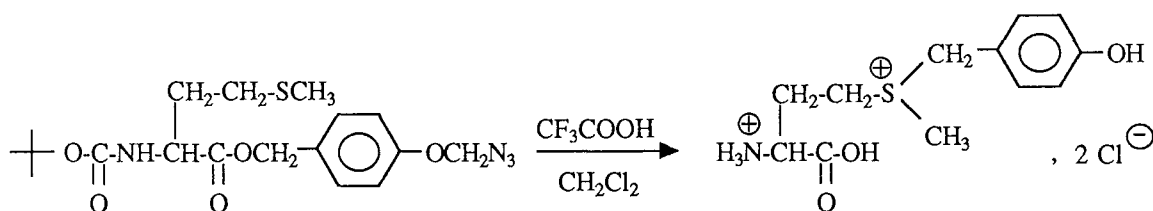


Schéma 30

Tableau 21

$\text{---} \text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}')-\text{OCH}_2\text{N}_3 \longrightarrow \text{X}^- \text{H}_2\text{N}^+-\text{R}-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}')-\text{OCH}_2\text{N}_3$						
R	Nature de ABz	HX	Conditions réactionnelles	Produit	Rdt %	F°C
-L-Phe	4-ABz	HCl g.	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	123a	100	180-1
-L-Phe	2-ABz	HCl g.	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	123b	72	126-7
-L-Phe	4-ABz(OMe)	HCl g.	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	123c	75	82-4
-L-Phe	4-ABz(Cl)	HCl g.	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	123d	53	-
-L-Ala-L-Phe	4-ABz	HCl g.	Et ₂ O, 45 mn, 25°C	125a	92	174-5
-L-Met	4-ABz	APTS	CF ₃ CH ₂ OH, 1 h, 25°C	132a	82	91-2
-L-Ala	4-ABz	APTS	CF ₃ CH ₂ OH, 1 h, 25°C	133a	98	gomme
-L-Met	4-ABz	APTS	CH ₃ COOH, 1 h, 25°C	132a	93	90-3
-L-Met	2-ABz	APTS	CH ₃ COOH, 1 h, 25°C	132b	91	gomme
-L-Phe-L-Met	4-ABz	APTS	CH ₃ COOH, 1 h, 25°C	134a	94	gomme
-L-Phe-L-Met	2-ABz	APTS	CH ₃ COOH, 1 h, 25°C	134b	78	gomme

II.4.3. Synthèse de la Boc(OBzl) enképhaline

La préparation de ce composé est souvent utilisée comme modèle de synthèse peptidique lors de la présentation de nouveaux groupes protecteurs (26, 28).

Le schéma 31 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. 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.

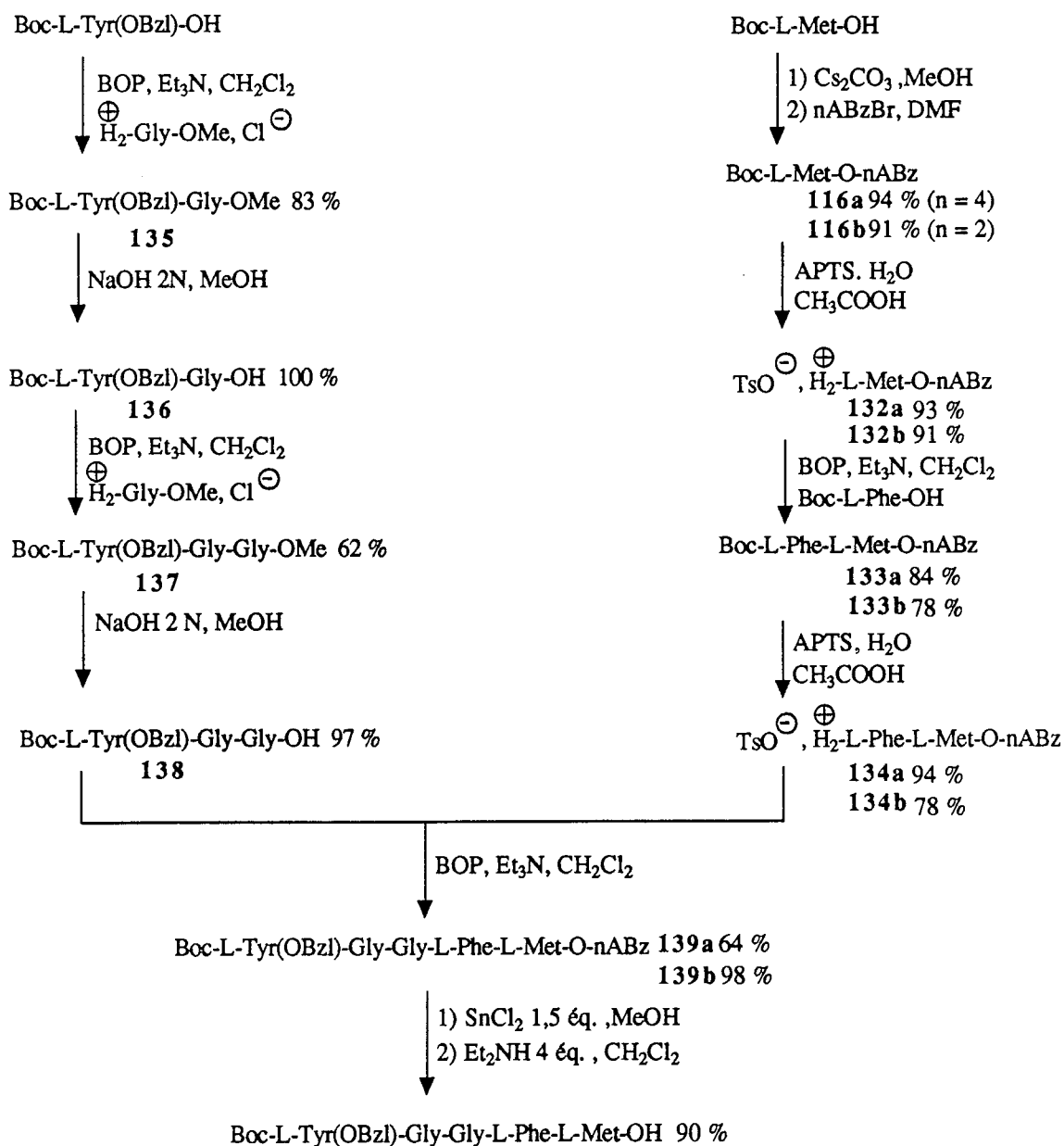


Schéma 31

II.5. Conclusion

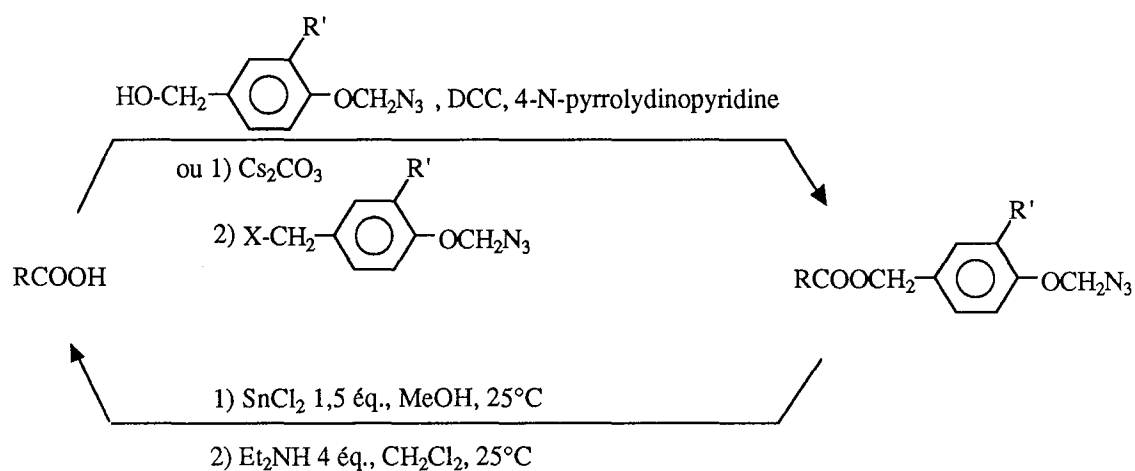
L'utilisation des esters de ABz nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode de protection des acides carboxyliques (49).

Ces esters sont facilement préparés à partir de l'azidoalcool et de l'acide à protéger en présence d'un équivalent de DCC et d'une quantité catalytique d' amino-pyridine ou, à partir de l'azidohalogénure et du carboxylate de césium de l'acide à protéger.

L'étude de la stabilité en fonction de la substitution sur le noyau aromatique nous a montré que les esters possédant un groupement méthoxyde sur le cycle sont les moins stables. Cette instabilité qui est un avantage lors du déblocage, est aussi un inconvénient pour l'utilisation du groupe protecteur en particulier en milieu acide. Nous avons donc préféré utiliser les esters non substitués de 4-ABz et de 2-ABz.

Le déblocage est effectué dans des conditions extrêmement douces, en utilisant par exemple le chlorure stanneux, puis la diéthylamine. Cette méthode présente plusieurs avantages dont en particulier la simplicité de mise en oeuvre et l'élimination facile des sous-produits de la réaction.

Le champ d'application des esters de ABz, proche de celui des esters de Maq, est plus étendu que celui des esters Tcrom du fait de leur plus grande stabilité en milieu nucléophile, en particulier en présence d'amines. Ils sont également plus stables que les esters de Msib en milieu acide et permettent une purification plus aisée des acides comparativement à la méthode utilisant les esters de para nitrobenzyle.



CHAPITRE III: PROTECTION DES AMINES PAR LE GROUPEMENT AZ

III.1. Principales méthodes de protection des amines

III.1.1. Le groupement benzyloxycarbonyle (Z)

Proposé par Zervas et Bergman en 1932, le groupe Z a été très largement utilisé en synthèse peptidique (50). Son introduction sur un acide aminé ou un peptide est réalisée à partir du chloroformate de benzyle dans des conditions de Schotten-Bauman (schéma 32).

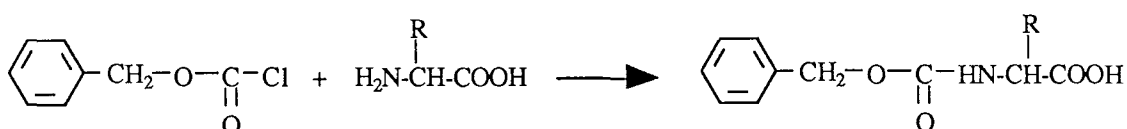


Schéma 32

Les Z-aminoacides sont stables en milieu basique, nucléophile et faiblement acide. Ils sont clivés par hydrogénation catalytique (a), par le sodium dans l'ammoniac liquide (b) ou par l'acide bromhydrique 6N dans l'acide acétique (c) (schéma 33).

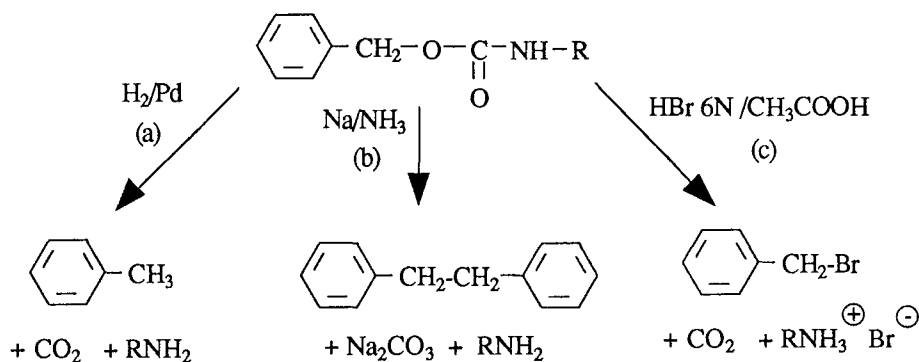


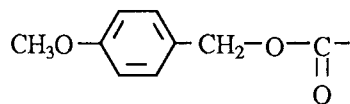
Schéma 33

La méthode (a) permet un clivage sélectif de Z en présence de Boc et implique la formation de sous produits facilement éliminables. Elle est de ce fait très souvent utilisée.

De nombreux analogues du groupe Z ont par la suite été proposés (27,51,52). La substitution du noyau aromatique par différents motifs a permis d'obtenir toute une gamme de composés plus ou moins sensibles aux acides et à l'hydrogénation catalytique.

Parmi ceux-ci on peut citer les groupes suivants :

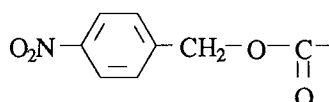
- para méthoxybenzyloxycarbonyle, plus sensible aux acides et moins sensible à l'hydrogénolyse :



- para chloro- et para bromobenzyloxycarbonyle, ayant des propriétés voisines du Z :



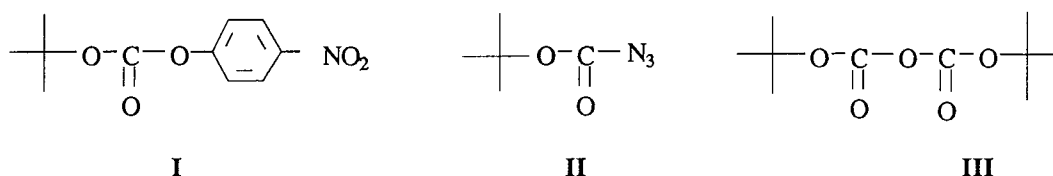
- para nitrobenzyloxycarbonyle, plus sensible à l'hydrogénation catalytique et moins sensible aux acides :



III.1.2. Le groupement tertibutyloxycarbonyle (Boc)

L'utilisation du motif tertibutyloxycarbonyle pour protéger les amines a été suggérée par Carpino en 1956 (53) et depuis très couramment utilisé en synthèse peptidique. En 1957, Anderson et Mac Gregor rapportent la synthèse de nombreux Boc aminoacides (54).

L'introduction du motif Boc peut être réalisée à partir du carbonate mixte de tertibutanol et de para-nitrophénol (I), de l'azidocarbonate de tertibutyle (II) ou du di-tertibutyldicarbonate (III) (55,56).



Le groupement Boc est stable en milieu basique, réducteur et nucléophile. Il est clivé très facilement en milieu acide et en particulier par l'acide trifluoroacétique à froid, conditions dans lesquelles le groupe Z est stable.

De plus, les sous produits de la réaction sont des composés volatils permettant une purification facile de l'ammonium libéré (schéma 34).

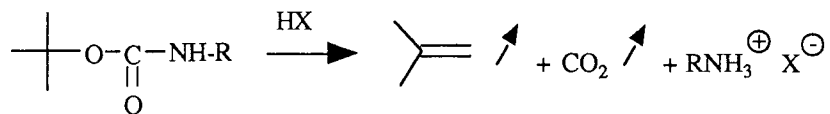
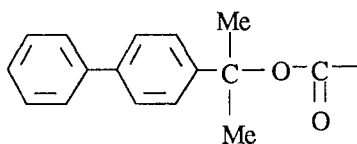


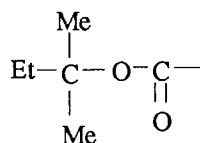
Schéma 34

De nombreux autres groupes impliquant la formation d'un carbocation en milieu acide ont été proposés (51) :

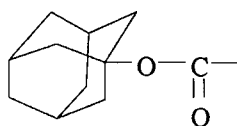
- [2-(4)-biphényle-(2)-propyle]oxycarbonyle (Bpoc) clivé par l'acide acétique dilué :



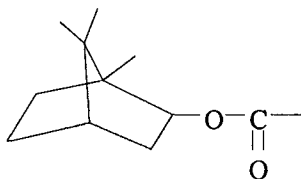
- t-amylloxycarbonyle (Aoc) clivé par l'acide chlorhydrique ou trifluoroacétique :



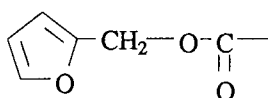
- adamantyloxycarbonyle (Adoc) clivé par l'acide trifluoroacétique :



- isobornyloxycarbonyle (Iboc) clivé par l'acide trifluoroacétique ou par HCl dans l'acide acétique :



- furfuryloxycarbonyle (Foc) clivé par l'acide trifluoroacétique ou par HCl dans l'acide acétique :

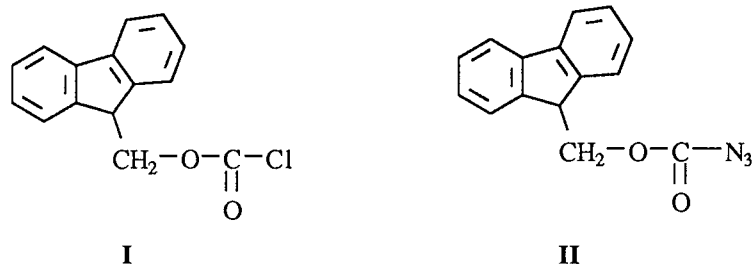


III.1.3. Les groupements clivables en milieu basique nucléophile

Depuis 1970, on assiste au développement de nombreux uréthanes clivables en milieu basique nucléophile.

III.1.3.1. Le groupement 9-fluorénylméthoxycarbonyl (FMOC)

Le groupement FMOC décrit par Carpino en 1970 est introduit à partir du chloroformate (I) ou de l'azidocarbonate (II) correspondant (57,58,59,60).



Stable en milieu acide, il est rapidement clivé selon une β élimination par les réactifs basiques (schéma 35).

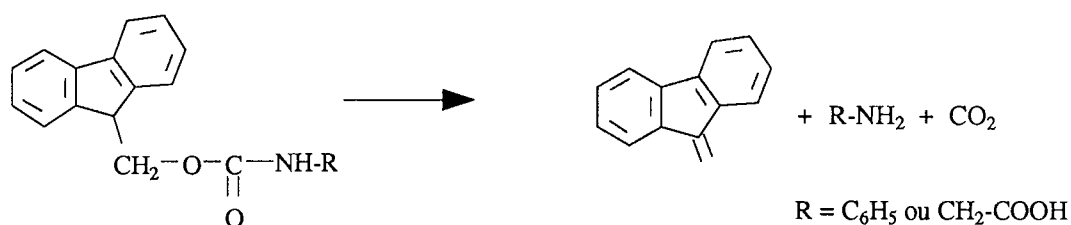


Schéma 35

Le déblocage est effectué dans un excès de morpholine, d'ammoniac, d'éthanolamine ou de 4-(aminométhyl)pipéridine. Il peut être réalisé en présence d'un ester benzylique.

III.1.3.2. Le groupement 5-benzisoxazolylméthylèneoxycarbonyl (Bic)

Le groupement Bic proposé par Kemp en 1975 est introduit par l'intermédiaire du chloroformate correspondant (61).

Il est déblocué par l'emploi de 2 équivalents de triéthylamine dans l'acétonitrile. La structure benzisoxazole est d'abord isomérisée en cyanophénol qui peut alors donner lieu à une élimination 1,6 (schéma 36).

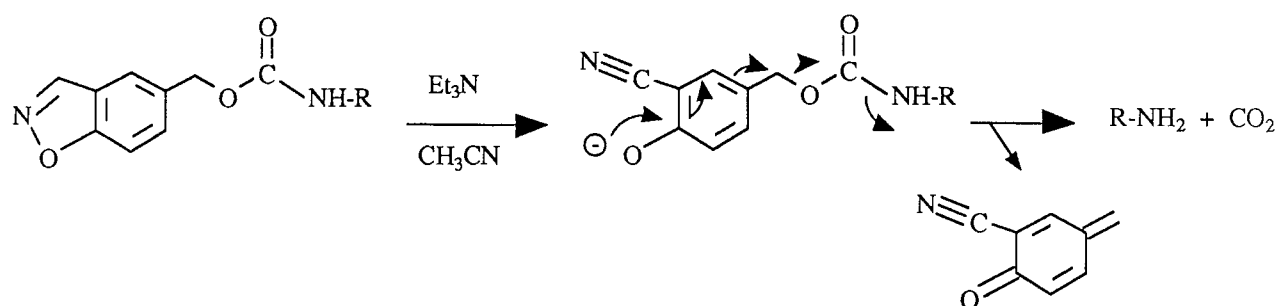


Schéma 36

Cette structure est très sensible. La déprotection a lieu en milieu acide, par hydrogénation catalytique et par les amines tertiaires.

III.1.3.3. Le groupement 4-dihydroxyborobenzoyloxycarbonyle (Dobz)

Egalement proposé par Kemp en 1975, le groupement Dobz peut être facilement transformé en phénol en utilisant l'eau oxygénée (62). A pH = 9,5, celui-ci est déprotoné et donne lieu à une élimination 1,6 similaire à celle obtenue à partir de AZ aminoacides (schéma 37).

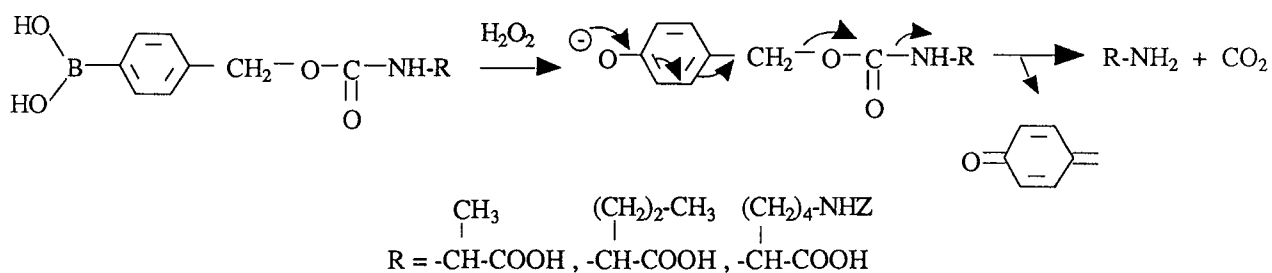
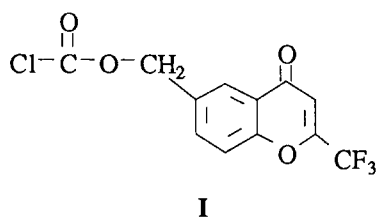


Schéma 37

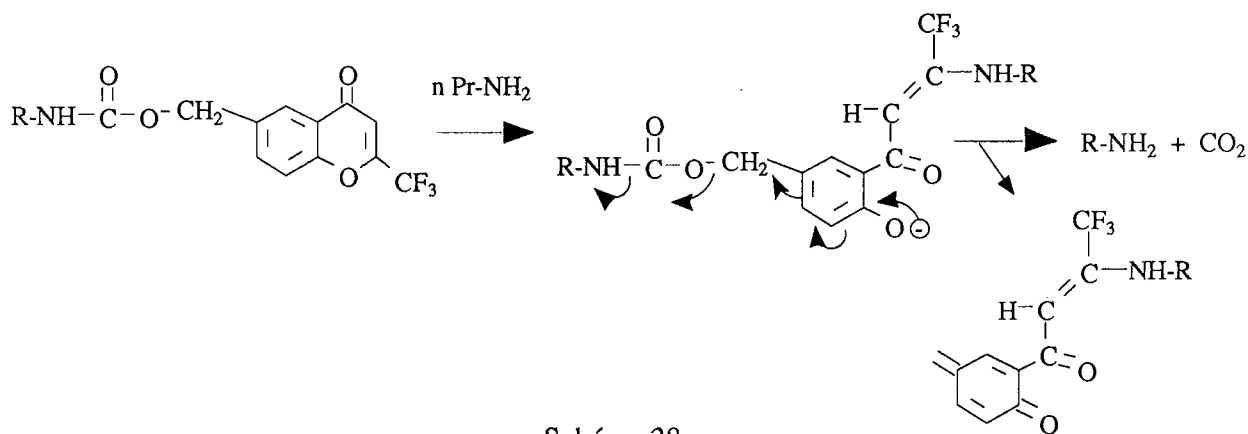
L'alanine, la méthionine et la (ϵ Z)lysine ont été protégées puis déprotégées sans problème. Cependant, aucun exemple de déblocage de Dobz en présence d'autres groupes protecteurs n'est cité.

III.1.3.4. Le groupement 2-trifluorométhyl-6-chromonylméthylénoxy-carbonyle (Tcroc)

Le groupe Tcroc est encore l'oeuvre de D.S. Kemp (26). Son introduction sur différents acides aminés est réalisée à partir du chloroformate (I).



Les Tcrocs aminoacides sont stables en milieu acide. Ils sont débloqués par un excès de n-propylamine (schéma 38).



La déprotection du Tcrocs peut être accomplie en présence d'un ester d'éthyle. La purification du produit est effectuée par précipitation du chlorhydrate d'ammonium en milieu acide (schéma 39).

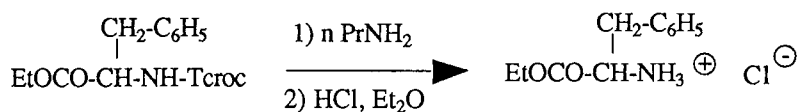


Schéma 39

III.1.3.5. Le groupement 4-isopropoxyxycarbonyloxy-3-chlorobenzoyloxycarbonyle (Z')

Proposé par Le Corre, Guibé-Jampel et Wakselman, le motif Z' introduit par l'intermédiaire du chloroformate peut être clivé sélectivement en présence de Z ou de Boc (63). La déprotection est réalisée par l'anion HOO^- à pH = 9,5 (schéma 40).

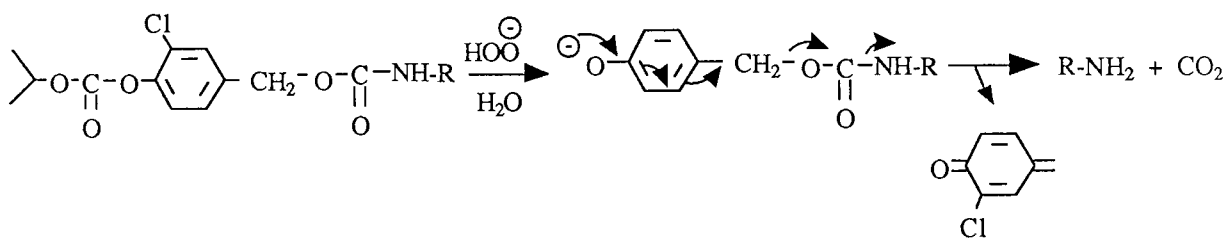


Schéma 40

Il n'est pas possible de déprotéger sélectivement Z' en présence d'un ester méthylique. La saponification sélective de l'ester est également impossible.

III.1.3.6 Les groupements 2-chloro-3-indénylméthoxy-carbonyle (CLIMOC) et benz(f)indèn-3-ylméthoxy-carbonyle (BIMOC)

Dernièrement rapportés par Carpino (64), ces groupements constituent une variante plus sensible du groupe Fmoc en milieu nucléophile. Ils sont clivés au moyen de polymères aminés suite à une élimination 1,4 (schéma 41).

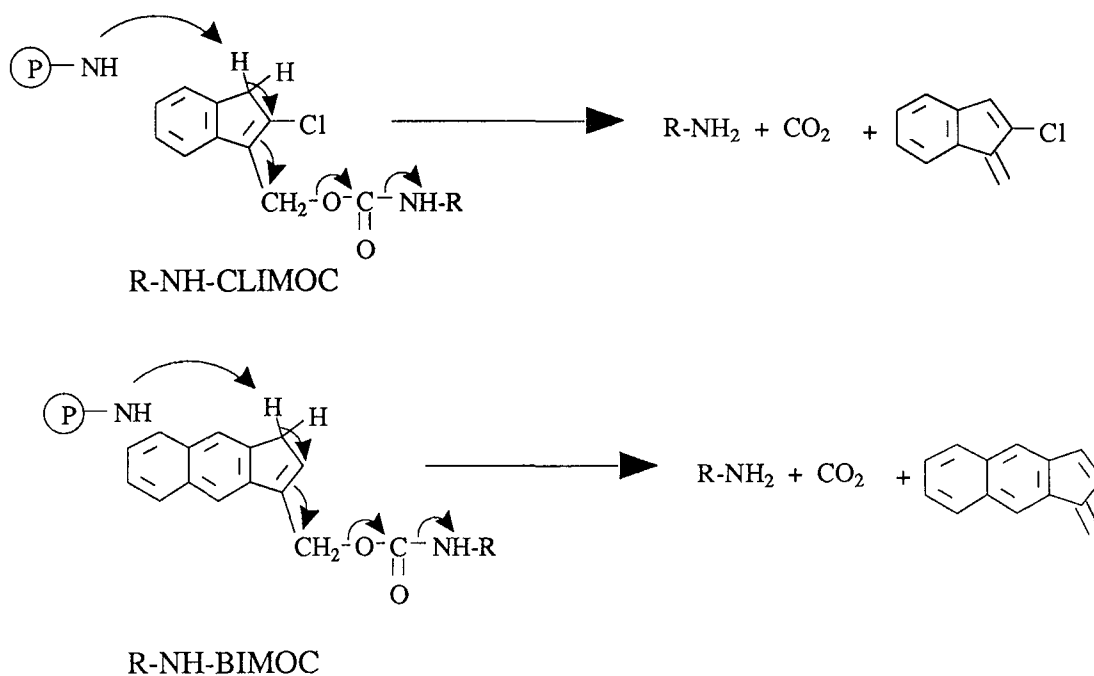


Schéma 41

III.2. Blocage de la fonction amine par le groupement AZ

III.2.1. Utilisation du chloroformate

III.2.1.1. Cas des amines aliphatiques et aromatiques simples

Le chloroformate **140a** est préparé par action du phosgène sur l'azidoalcool **102a** (schéma 42).

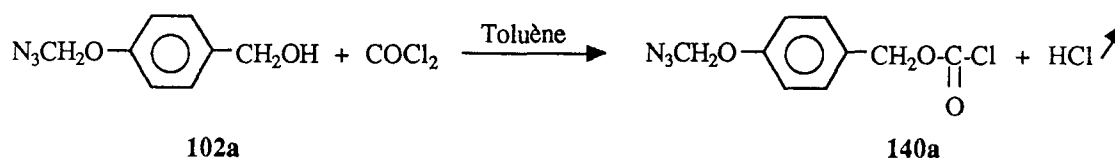
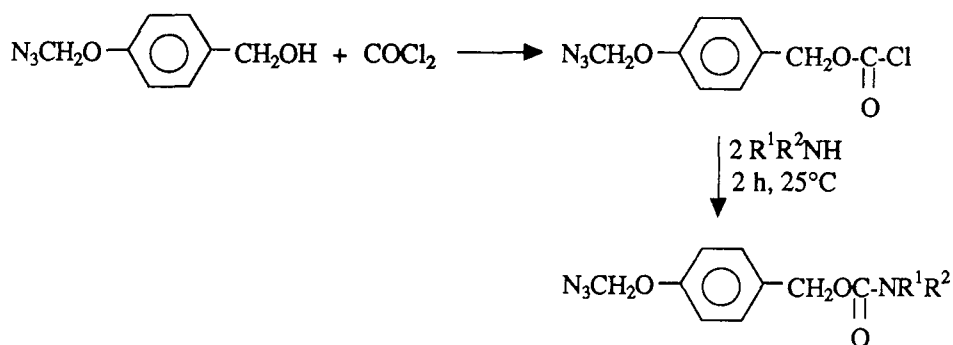


Schéma 42

Nous avons préféré utiliser le phosgène en solution dans le toluène pour éviter la manipulation plus délicate du phosgène gazeux. Un équivalent d'alcool **102a** en solution dans l'éther est additionné goutte à goutte, à 0°C, sur un excès de phosgène.

Après une heure à 0°C, puis deux heures à température ambiante et avant addition de l'amine à 0°C, l'excès de phosgène est éliminé par entraînement à l'azote et neutralisation dans un flacon laveur contenant de la potasse. Les carbamates ainsi préparés sont rassemblés dans le tableau 22.

Tableau 22



n éq. COCl ₂	R ¹	R ²	produit	Eluant de chromatographie	F° C	Rdt % (a)
3	nC ₈ H ₁₇	H	141a	éther/hexane	44-5	76
3	Bzl	Et-	142a	30 % éther/hexane	-	70
3	4-Cl-C ₆ H ₄	H	143a	10 % éther/hexane	83-4	86
1,5	Bzl	H	144a	30 % éther/hexane	55	32
2	Ipr	H	145a	10 % éther/hexane	64-5	49

(a) Le produit est extrait à l'éther, lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 3N, séché sur sulfate de magnésium, concentré puis chromatographié sur colonne de silice.

III.2.1.2. Cas des acides aminés

Les acides aminés réagissent difficilement dans les solvants organiques du fait de leur faible solubilité. Seules les solutions alcalines permettent de les dissoudre et de les faire réagir en association avec un solvant miscible à l'eau.

L'utilisation du chlorocarbonate **140a** en solution dans le toluène, non miscible à l'eau, ne permet pas d'obtenir les acides aminés N-protégés avec de bons rendements. L'utilisation d'un autre solvant, comme par exemple le dioxanne, implique d'abord l'évaporation du toluène.

Les essais que nous avons faits en évaporant le toluène sous une pression réduite à quelques millimètres de mercure et avec un léger chauffage, ont échoué. En effet, le produit est instable et se décarboxyle rapidement pour conduire à l'aromatique chlorométhylé correspondant (schéma 43). Cette dégradation immédiate si l'on chauffe, même modérément, le chlorocarbonate, se produit plus lentement à la température ambiante.

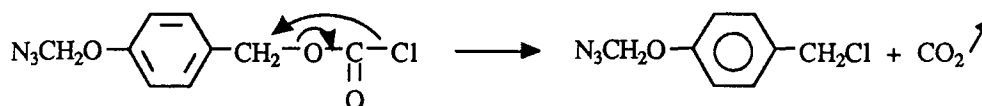


Schéma 43

Nous avons envisagé d'éliminer le solvant en l'entraînant à l'aide d'un courant d'azote et en maintenant la température à 0°C au moyen d'un bain de glace. Dans ces conditions, le chlorocarbonate est obtenu relativement pur et peut être utilisé pour préparer les acides aminés N-protégés rassemblés dans le tableau 23.

Tableau 23

$$\text{HOOC}-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}_2 + \text{N}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{Cl} \longrightarrow \text{HOOC}-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{N}_3$$

Essai	Acide aminé	Conditions opératoires (a)	Produit	F°C	Rdt %
1	Gly	1,2 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	146a	74-6	40
2	L-Pro	1,1 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	147a	110-2	35
3	L-Phe	1,1 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	148a	120	40
4	DL-Phe	1,1 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	148a	120	50
5	L-Ala	1,1 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	149a	-	48
6	DL-Ala	1,1 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	149a	-	40
7	L-Phe	1,2 éq. 102a ; 2 éq., NaHCO ₃ , eau/dioxanne	148a	120	33
8	DL-Phe	1,2 éq. 102a ; 2 éq., NaHCO ₃ , eau/dioxanne	148a	120	37
9	Gly	1,5 éq. 102a ; NaOH 2N, dioxanne	146a	74-6	25

(a) Dans le cas des essais 1 à 8, le chlorocarbonate est préparé par l'action d'un excès de phosgène à 0°C, puis évaporation du solvant à l'azote. Dans celui de l'essai 9, il est préparé en utilisant le triphosgène.

Les mauvais résultats obtenus s'expliquent par l'instabilité du chlorocarbonate dans les conditions opératoires utilisées. Le dérivé chlorobenzyle qui se forme se transforme en partie en alcool lors de l'hydrolyse en fin de manipulation (ce qui explique l'existence des deux principaux produits secondaires de la réaction).

Pour éviter l'évaporation du toluène, nous avons tenté de préparer le chlorocarbonate **140a** en utilisant le triphosgène selon une méthode récemment décrite (65). Dans le dioxanne, en présence de 3 équivalents de pyridine, il conduit d'abord au chlorure d'acyle pyridinium, qui après addition de 3 équivalents d'alcool conduit au chloroformate **140a** (schéma 44). Après 2 heures, le produit brut est transvasé dans une ampoule isobare, puis additionné à 3 équivalents de glycine en solution dans la soude 2N. Une fois de plus, le résultat que nous avons obtenu est décevant, puisque l'acide aminé N protégé est obtenu avec seulement 25 % de rendement (tableau 23, essai 9).

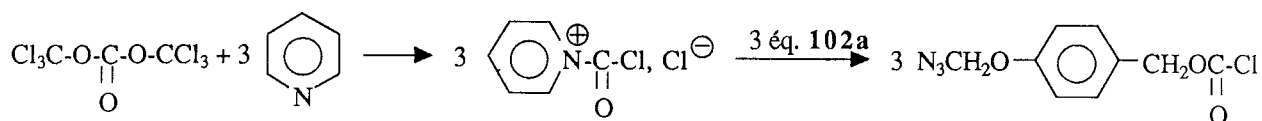


Schéma 44

Devant les difficultés rencontrées pour préparer et utiliser le chloroformate **140a**, nous avons envisagé la synthèse de réactifs plus stables permettant d'introduire le motif AZ.

III.2.2. Utilisation du carbonate mixte de para nitrophénol et d'azidoalcool

Par analogie avec les travaux de Weygand et Hunger (52) sur l'introduction du motif para méthoxybenzyloxycarbonyle, nous avons d'abord envisagé la synthèse du carbonate mixte de para nitrophénol et d'alcool para azidométhoxybenzylique. Celle-ci est réalisée de la façon suivante (schéma 45).

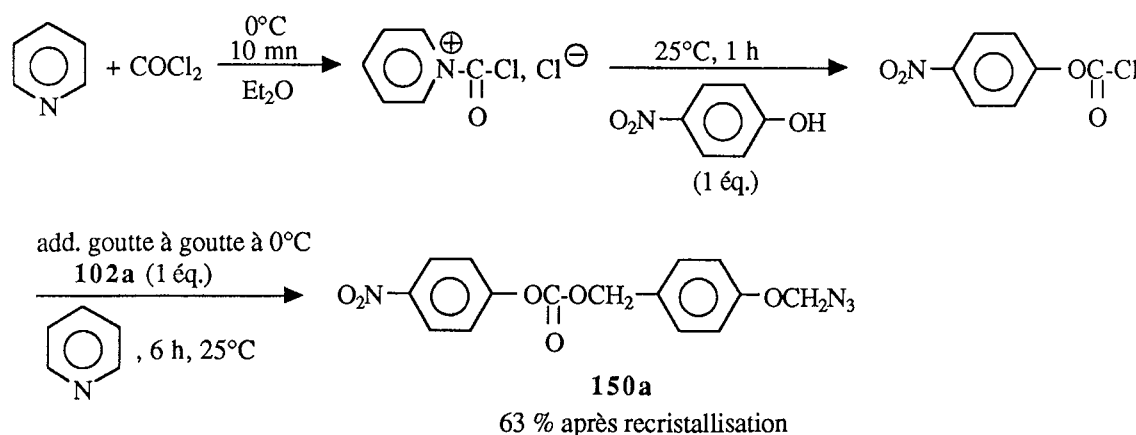


Schéma 45

A la différence du chloroformate **140a**, le carbonate **150a** est un composé cristallin, fondant à 103°C et pouvant être conservé à l'abri de la lumière.

La préparation de nombreux acides N protégés a pu être réalisée en présence de 1,1 équivalent de carbonate **150a** et de 2 équivalents de bicarbonate de sodium dans un mélange de dioxanne et d'eau (10 %) à 25°C et à l'abri de la lumière (tableau 24). Leur purification est effectuée de la manière suivante :

Après extraction et évaporation du solvant, l'acide est placé sur une colonne de silice. Une première élution avec un mélange éther/hexane permet d'éliminer le para nitrophénol et l'excès de carbonate. Une seconde élution au méthanol permet de récupérer l'acide aminé N protégé.

Tableau 24

Acide aminé	Temps de réaction (h)	Produit	F°C	Rdt %
Gly	24	146 a	76	77
L-Pro	15	147 a	110-2	81
L-Phe	72	148 a	120	75
DL-Phe	24	148 a	120	63
D-Ala	16	149 a	-	62
L-Met	50	151 a	-	70
L-Val	78	152 a	-	54
L-Ile	45	153 a	92-6	56
α -Boc-L-Lys	46	154 a	64-8	75,5
ϵ -Z-L-Lys	48	155 a	-	34

III.2.3. Utilisation de l'azidocarbonate

Une autre possibilité d'introduction du motif AZ consiste à utiliser l'azide **158a** préparé selon le schéma 46.

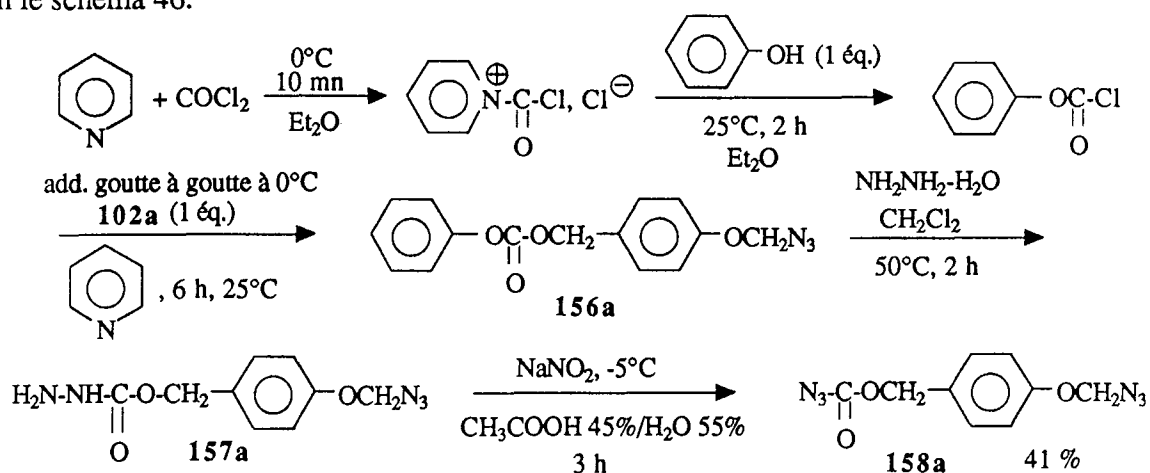


Schéma 46

La protection de quelques acides aminés a été réalisée dans des conditions similaires à celles employées pour le carbonate **150a** (tableau 25).

La purification des produits est beaucoup plus aisée qu'avec la méthode précédente. Une séparation par chromatographie n'est pas nécessaire, puisqu'une simple extraction acido-basique permet d'obtenir les acides aminés N-protégés purs.

Cependant cette méthode nécessite un plus grand nombre d'étapes et une purification sur colonne de silice pour la préparation du produit **158a**.

Tableau 25

Acide aminé	Temps de réaction (h)	Produit	F°C	Rdt %
Gly	18	146a	76	86,5
L-Phe	20	148a	120	85
DL-Phe	18	148a	120	51
L-Ala	16	149a	-	70

III.3. Etude de la racémisation

Comme dans le cas de la protection des acides, notre méthode, pour être valable, ne devait pas provoquer de racémisation.

Afin de vérifier qu'aucune perte de chiralité ne se produit au moment du blocage, nous avons protégé successivement le même acide aminé en série L et D-L. Nous avons ensuite couplé ces derniers à un autre acide aminé de série L, puis étudié les diastéréoisomères par résonance magnétique nucléaire.

Dans le cas du chlorocarbonate **140a** nous avons préparé les dipeptides AZ-L-Ala-L-Phe-OMe et AZ-(DL)-Ala-L-Phe-OMe, dans celui du carbonate **150a** et de l'azide **158a** les dipeptides AZ-L-Phe-L-Ala-OMe et AZ-(DL)-Phe-L-Ala-OMe.

A chaque fois, les spectres de RMN ^1H enregistrés à 400 MHz montrent des dédoublements dans le cas des produits (DL)-L, alors que les produits L-L ne présentent qu'une seule sorte de signaux. Il semble donc qu'aucune des trois méthodes utilisées n'engendre de racémisation. La figure 9 est un exemple des enregistrements obtenus.

III.4. Préparation de peptides protégés du côté N terminal par le motif AZ

Les peptides utilisés pour les tests de racémisation ainsi que ceux nécessaires à l'étude du déblocage ont été synthétisés à partir des AZ aminoacides préparés au paragraphe III. 2.

Ici aussi, nous avons utilisé la méthode de couplage au BOP pour éviter la racémisation. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 26.

Tableau 26

$$\text{AZ-R}^1\text{-OH} + \text{H}_2\text{R}^2\text{-OMe, X}^\ominus \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N (2 éq.)}]{\text{(a) BOP (1 éq.)}} \text{AZ-R}^1\text{-R}^2\text{-OMe}$$

CH₂Cl₂, 2 h, 25°C

R ¹	R ²	Produit	F° C	Rdt %
L-Ala	L-Phe	159a	63	77
D-L-Ala	L-Phe	160a	-	85
L-Phe	L-Ala	161a	97	79
D-L-Phe	L-Ala	162a	-	76
L-Pro	L-Phe	163a	-	79
Gly-L-Phe	L-Met	164a	-	87
D-L-Phe	Gly	165a	-	68
L-Met	L-Ala	166a	-	82
Gly	L-Val	167a	-	89
L-Ile	Gly	168a	126	85
L-Val	Gly	169a	137	82
Gly	L-Met-L-Ala	170a	-	63
α -Boc- ϵ -AZ-L-Lys	L-Phe	171a	104	79
α -AZ- ϵ -Z-L-Lys	L-Ala	172a	-	66

(a) X[⊖] est égal à Cl[⊖] excepté pour L-Met-LAla ou X[⊖] est égal à TsO[⊖]

III.5. Déprotection

Comme dans le cas des esters de ABz, la déprotection du groupe AZ est réalisée en deux temps (schéma 47):

- réduction du motif azidométhoxyde par le chlorure d'étain,
- élimination 1,6 et décarboxylation provoquée soit par une base, soit par un acide.

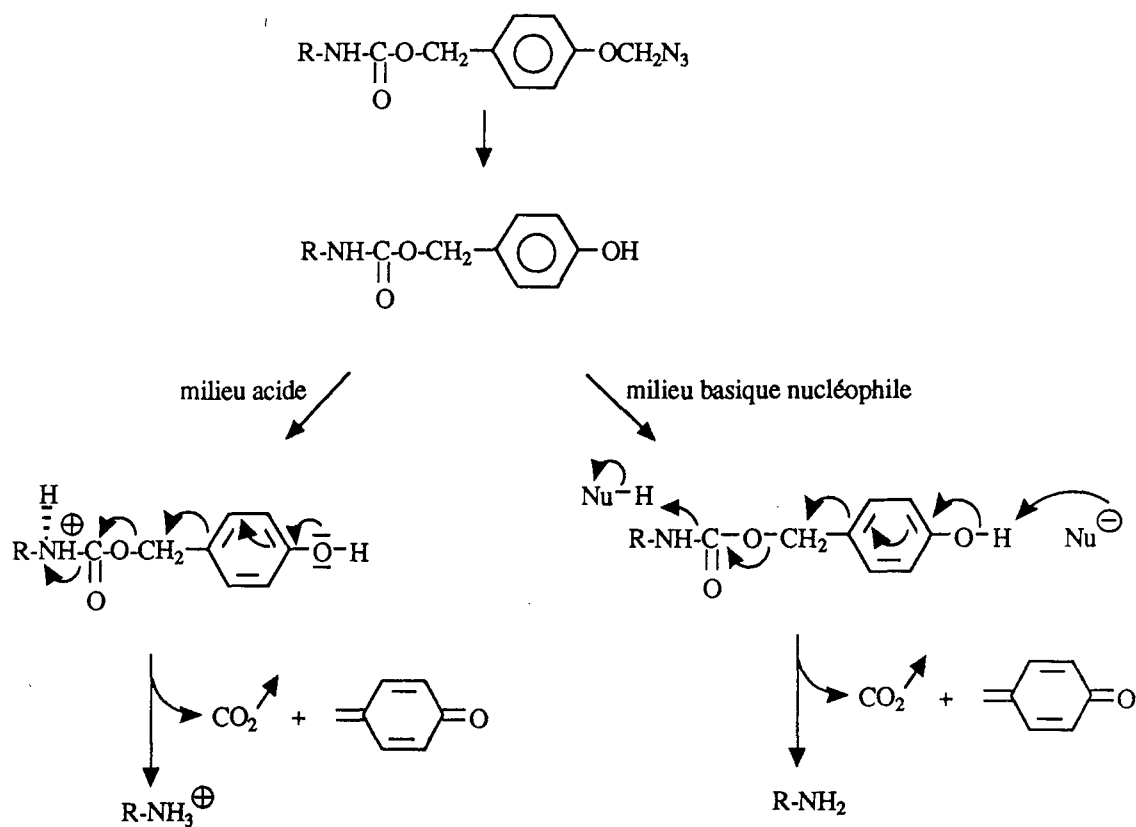


Schéma 47

Nous avons d'abord effectué quelques essais préliminaires de déprotection en prenant comme modèle le carbamate **144a** de la benzylamine (schéma 48).

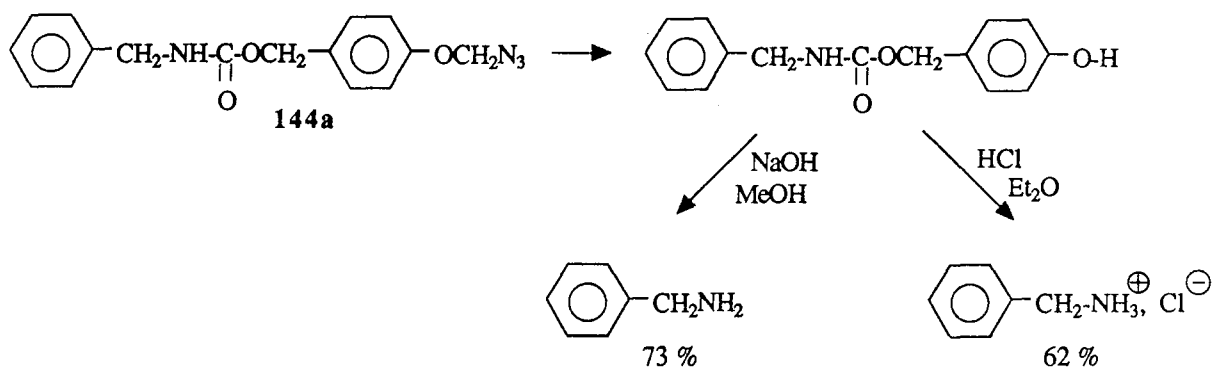


Schéma 48

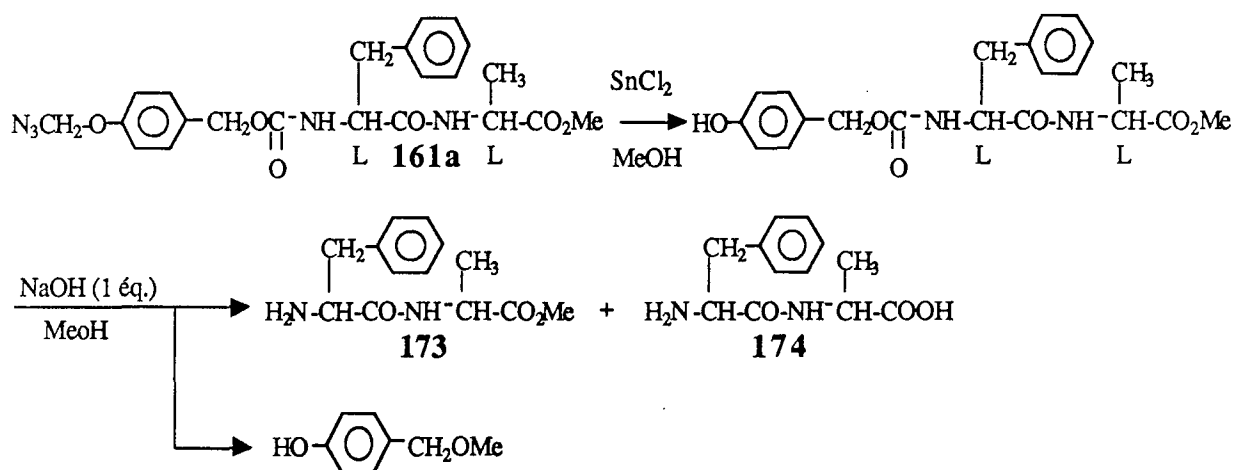
Dans le cas d'une amine simple, l'emploi d'un excès de soude ou d'acide chlorhydrique ne pose pas de problème. Par contre, dans le cas de substrats plus complexes, la structure à protéger risque d'être modifiée dans des milieux très acides ou très basiques. Nous nous sommes principalement intéressés à la protection des peptides bloqués du côté C terminal par un ester méthylique et du côté N terminal par le groupement AZ.

Le déblocage de la fonction amine a été envisagé de différentes façons, en milieu basique tout d'abord, puis en milieu acide.

III.5.1. Déprotection en milieu basique

III.5.1.1. Utilisation de la soude

Nous avons tenté de débloquent sélectivement le motif AZ en présence d'un ester méthylique en utilisant 1,5 équivalent de chlorure d'étain puis 1 équivalent de soude (schéma 49).



Dans ces conditions nous n'avons pas réussi à isoler le produit **173** attendu pur. Celui-ci est obtenu en mélange avec le produit **174** résultant de la saponification de l'ester méthylique.

Nous avons alors, sur un autre substrat, utilisé 2 équivalents de soude dans le but de déprotéger simultanément le côté N terminal et le côté C terminal (schéma 50).

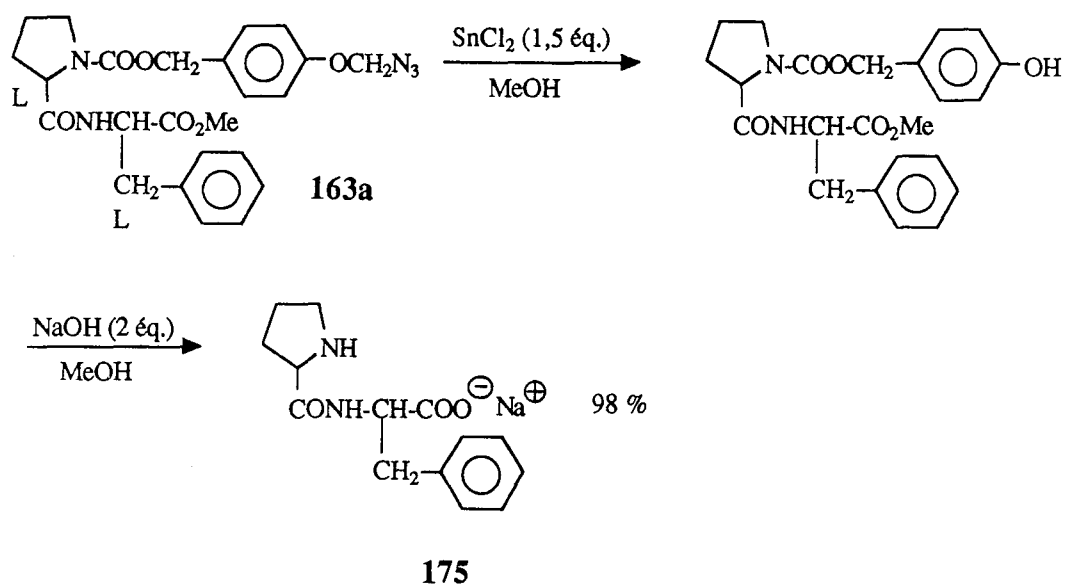


Schéma 50

Le produit désiré est obtenu pratiquement pur à l'exception de quelques impuretés minérales.

III.5.1.2. Utilisation de la diéthylamine

Lors de la déprotection des esters de ABz nous avons montré que la diéthylamine était un réactif de choix, puisqu'elle initie l'élimination et piège la méthylènequinone.

Pour favoriser ce piégeage et éviter une réaction de retour avec l'amine libérée, nous avons utilisé 10 équivalents de diéthylamine (schéma 51).

Nous avons rencontré deux problèmes :

- La diéthylamine, très nucléophile, réagit sur l'ester méthylique pour former l'amide.
- La purification du produit désiré est difficile. En effet, la diéthylamine ne s'élimine pas totalement de l'amine libérée et pose problème au cours des réactions ultérieures.

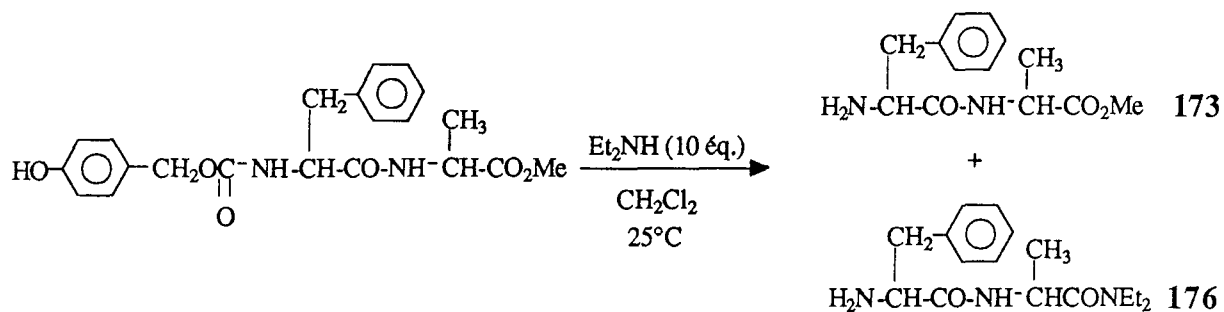


Schéma 51

III.5.1.3. Utilisation d'un polymère aminé

Nous avons pensé apporter une solution aux problèmes rencontrés en utilisant un polymère aminé peu nucléophile et facilement éliminable du fait de sa structure. Nous avons donc utilisé une résine polystyrène portant des fonctions NH₂ libres (IRA 93) pour réaliser la suite réactionnelle suivante (schéma 52) :

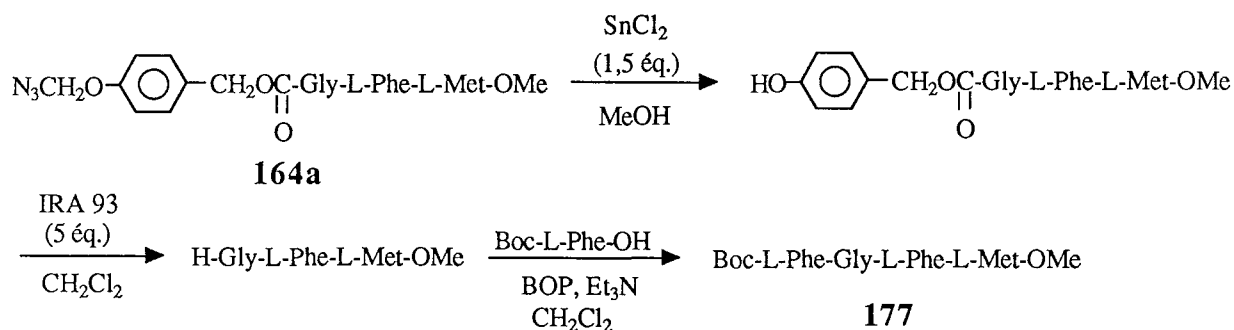


Schéma 52

Le térapeptide **177** est obtenu avec un rendement de 52 %. Son spectre de RMN ¹H présente cependant des dédoublements non compatibles avec l'existence d'un seul diastéréoisomère. Il semble donc que la basicité du polymère aminé a induit une racémisation.

III.5.1.4. Saponification d'un ester méthylique en présence de AZ

Les différentes méthodes que nous avons utilisées ne nous ont pas permis de déprotéger sélectivement le motif AZ en présence d'un ester méthylique en milieu basique. En revanche, le déblocage d'un ester méthylique en présence de AZ est facilement réalisé en utilisant 1 éq. de soude dans le méthanol (schéma 53).

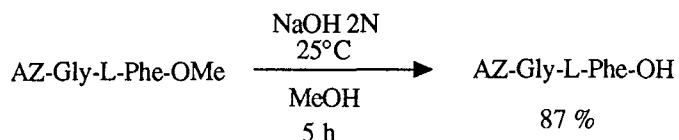


Schéma 53

III.5.2. Déprotection en milieu acide

III.5.2.1 Déprotection de AZ en présence d'un ester méthylique

Devant les mauvais résultats obtenus en milieu basique, nous avons envisagé le déblocage en milieu acide.

L'emploi de chlorure d'étain, puis d'acide chlorhydrique gazeux ou d'acide trifluoroacétique permet de débloquent le motif AZ, mais n'apporte rien par rapport au motif Boc déjà existant.

Par contre, l'emploi du chlorure d'étain suivi d'un équivalent d'acide para toluène sulfonique dans l'éthanol permet de débloquent le motif AZ, alors que le motif Boc est stable dans de telles conditions. Cette méthode de déprotection a pu être appliquée avec succès à de nombreux peptides (tableau 27).

Tableau 27

-R-	Produit	F°C	Rdt %
-L-Ala-L-Phe	178	49-52	98
-L-Phe-Gly	179	gomme	82,5
-L-Met-L-Ala	180	gomme	73
-Gly-L-Val	181	gomme	62,5
-L-Ile-Gly	182	gomme	73,5
-L-Val-Gly	183	70-6	98
-Gly-L-Met-L-Ala	184	98-100	80

De plus, le motif azidométhoxyde est stable dans les conditions de déprotection du groupe Boc par l'acide para toluène sulfonique dans le trifluoroéthanol (tableau 21). Il semble donc possible de débloquent sélectivement Boc en présence de AZ et AZ en présence de Boc.

III.5.2.2 Déprotection de AZ en présence de Boc et de Boc en présence de AZ

Pour vérifier cette dernière hypothèse, nous avons utilisé la lysine afin de pouvoir introduire sur la même molécule les motifs Boc et AZ (schéma 54).

Le débloccage de AZ en présence de Boc est réalisé sélectivement en utilisant 1 équivalent de chlorure d'étain pour réduire l'azide **171a**, puis 1 équivalent d'acide para toluène sulfonique dans l'éthanol pour libérer l'ammonium.

Le débloccage sélectif de Boc en présence de AZ en utilisant 1 éq. d'acide para toluène sulfonique dans le trifluoroéthanol n'est pas possible. Le groupe AZ est partiellement dégradé dans de telles conditions à 25°C comme à 0°C. Cet inconvénient est évité en utilisant un mélange éthanol/trifluoroéthanol, ce qui permet de déprotéger sélectivement Boc en présence de AZ.

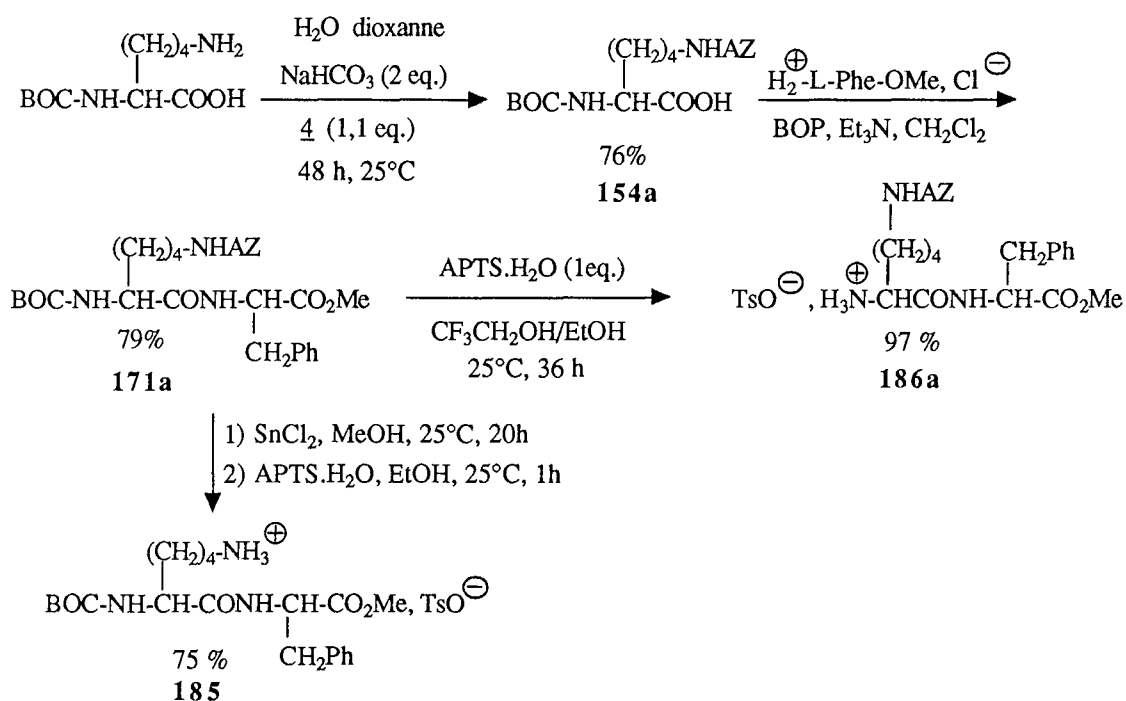


Schéma 54

III.5.2.3 Déprotection de AZ en présence de Z

Toujours en utilisant la lysine nous avons également vérifié qu'il est possible de déprotéger sélectivement AZ en présence de Z. Le schéma 55 rapporte les résultats obtenus.

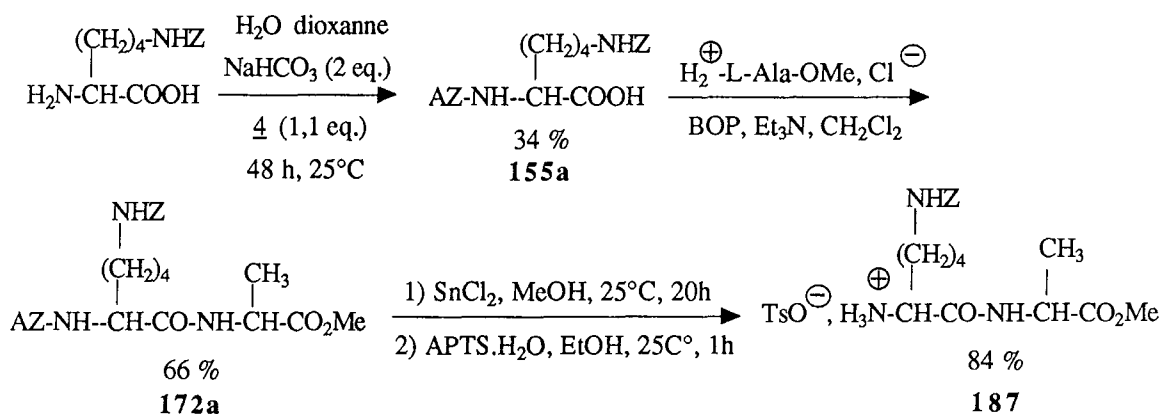


Schéma 55

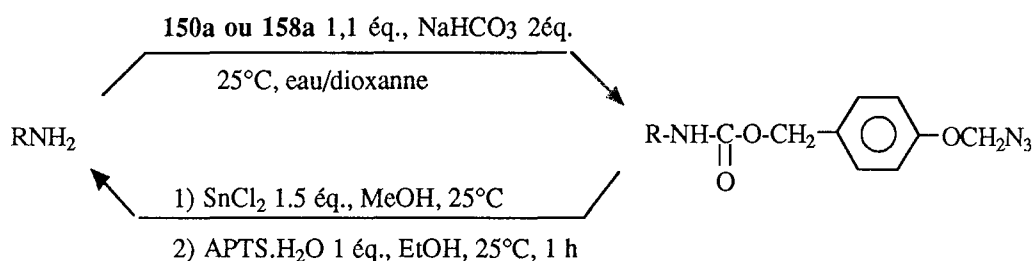
III.6. Conclusion

L'utilisation du motif 4-azidométhoxybenzyloxycarbonyl nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode de protection des amines (66).

L'introduction de ce groupement est réalisée avec de bons rendements sans provoquer de racémisation, en utilisant le carbonate mixte de para nitrophénol ou l'azidocarbonate.

La déprotection implique une réduction puis un traitement soit en milieu acide, soit en milieu basique.

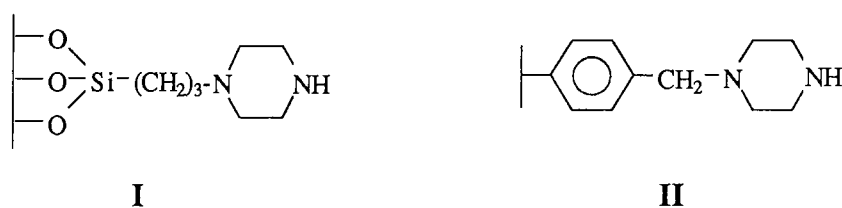
L'emploi du chlorure d'étain suivi d'un équivalent d'acide para toluène sulfonique dans l'éthanol permet d'obtenir une sélectivité intéressante vis-à-vis des groupes Boc et Z. Il est également possible de déprotéger Boc en présence de AZ en utilisant comme milieu acide, un équivalent d'acide para toluène sulfonique dans un mélange trifluoroéthanol/éthanol.



En milieu basique, bien que la déprotection soit facilement réalisée, il est difficile d'éviter l'attaque des fonctions esters souvent présentes dans le cas de peptides. Ce problème n'est pas spécifique à notre méthode. Il existe pour tous les groupes clivables en milieu nucléophile (26, 57, 61, 62, 63).

L'emploi d'un polymère aminé (IRA-93) nous a permis d'éviter cette attaque, mais provoque une racémisation du substrat. Cet inconvénient pourra peut-être être contourné en utilisant d'autres polymères aminés récemment décrits par Carpino pour déprotéger le groupe Fmoc (67, 68).

Nous envisageons d'utiliser dans un prolongement de notre travail, la pipérazine greffée sur silice **I** et la pipérazine greffée sur polystyrène **II**.



CONCLUSION GENERALE

La recherche que nous avons menée nous a permis de nous initier à différents aspects de la synthèse organique.

La découverte de nouveaux produits actifs et commercialisables dans le domaine phytosanitaire passe nécessairement par le test *in vivo* d'un très grand nombre de produits.

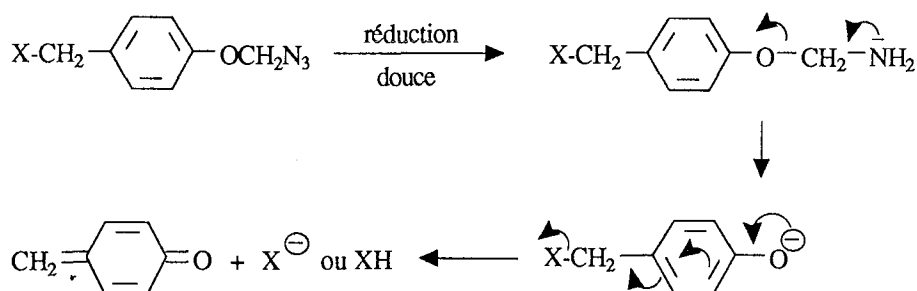
Nous avons mis au point puis optimisé la préparation d'acylisocyanates vinyliques très réactifs jusqu'à obtenir des rendements de l'ordre de 70% pour des quantités de produits allant jusqu'à 60 grammes.

Ces résultats nous ont permis de préparer un grand nombre de structures susceptibles d'activité biologique, par réaction entre divers nucléophiles et ces acylisocyanates.

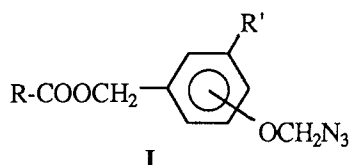
Parmi ces structures, certaines ont montré une forte activité fongicide dans les essais de serre, puis de champs. Cependant, elles ne se sont pas révélées supérieures aux produits actuellement commercialisés pour le même type d'activité, produits qui témoignent eux-mêmes d'une très grande efficacité.

Nous avons exploité les propriétés du groupement azidométhoxybenzyle dans la protection des acides et des amines.

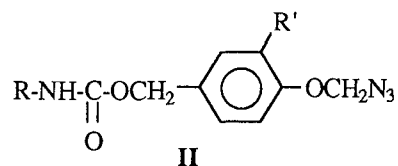
Quand un bon groupe partant X est fixé en position benzylique, en ortho ou en para d'un hydroxyle phénolique, le produit évolue aisément vers la méthylènequinone en expulsant X.



Pour la protection des acides, nous avons impliqué les esters d'azidométhoxybenzyle (I) que nous avons appelés esters de ABz.



Dans le cas des amines, le groupement bloquant est appelé AZ (II).



Relativement aux structures analogues déjà connues comme groupements protecteurs (Bzl ou Z), les structures ABz et AZ comportent sur le noyau aromatique le motif azidométhoxyde qui joue le rôle d'un "détonateur" pour le déblocage. Possédant un large domaine de stabilité, ce motif peut être cependant transformé en phénol dans des conditions très douces et libérer alors l'acide ou l'amine protégés.

L'emploi des groupements ABz et AZ apporte un plus dans les opérations de blocage/déblocage, en particulier en synthèse peptidique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les spectres de R.M.N ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Perkin Elmer, à 80, 250 et 400 MHz sur des appareils Brüker. Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne. Dans la description des spectres de R.M.N ¹H, nous avons utilisé les abréviations suivantes: s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet et dd pour doublet dédoublé.

Les spectres infra-rouge ont été effectués à l'aide d'un spectromètre Perkin Elmer 580 B.

Les points de fusion ont été relevés sur un appareil Tottoli à chauffage progressif ou sur un banc de Kofler.

Les analyses centésimales ont été faites au laboratoire de microanalyses du C.N.R.S de Vernaison ou par le service de microanalyses de la Société CIBA-GEIGY.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 25°C sur un appareil Perkin Elmer.

Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur plaque de silice Merck, observées en U.V et révélées au moyen de différents fixateurs:

- pulvérisation de permanganate
- pulvérisation d'acide puis chauffage
- exposition à des vapeurs de chlore puis pulvérisation d'ortho tolidine (69).

Les chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées avec du gel de silice Merck (Kieselgel 60: 0,063-0,2 mm).

Les solvants ont été distillés avant usage:

- l'éther anhydre séché sur MgSO₄, distillé sur P₂O₅ et conservé sur sodium
- le tétrahydrofurane anhydre distillé sur sodium en présence de benzophénone et conservé sur sodium
- la diméthylformamide séchée et distillée sur CaH₂ puis conservée sur tamis moléculaire 4 Angström
- le chlorure de méthylène et l'éther distillés sur P₂O₅
- le méthanol et l'éthanol distillés sur magnésium
- l'acétone distillée sur permanganate
- l'acétate d'éthyle et l'hexane distillés directement.

CHAPITRE I: PREPARATION D'ANALOGUES DE LA FUMARAMIDMYCINE

I.1. Synthèse des acylisocyanates

I.1.1 Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester méthylique

I.1.1.1 Synthèse du monoester méthylique de l'acide fumarique

Dans un réacteur de 250 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl₂, on place 25 g d'anhydride maléique (227 mM), auxquels on ajoute 7,27 g de méthanol (227 mM) goutte à goutte tout en commençant à chauffer. La réaction est poursuivie pendant 3 h à 50°C, puis 1,25 g de thiourée dans 30 ml d'eau sont ajoutés à 25°C. Après 18 h, le mélange réactionnel est centrifugé à 2500 t/mn pendant 20 mn et le solide séparé du surnageant. Le produit qui est alors encore gorgé d'eau, est repris à l'éther, extrait et séché sur MgSO₄ avant d'être concentré pour donner 21,23 g d'un solide blanc.

Rdt = 72%. F= 140°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,85 ppm, s, 2H; 7,0 ppm, s, 1H (disparait avec D₂O).

I.1.1.2 Synthèse du chlorure d'acide

Dans un réacteur de 250 ml, on place 21 g d'acide et on ajoute d'un seul coup 25 ml de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé à 70°C jusqu'à ce que le dégagement d'acide chlorhydrique cesse (1 h environ). On laisse refroidir, on filtre rapidement sur célite, puis on évapore l'excès de SOCl₂.

Rdt = 85%.

RMN.¹H (CCl₄, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 7,0 ppm, s, 2H.

IR: 1760 cm⁻¹, C=O; 1720 cm⁻¹, C=O d'ester.

I.1.1.3 Synthèse de l'amide

200 ml d'hexane sont saturés par un courant d'ammoniac. Le mélange est refroidi à 0°C, puis le chlorure d'acide ajouté par petites fractions en évitant tout échauffement trop important. Une fois l'addition terminée, on laisse la réaction pendant 45 mn sous ammoniac. On essore le solide duquel on extrait l'amide au méthanol.

Rdt = 91%. F= 162°C.

RMN.¹H (Acétone, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H, 6,7 et 7,2 ppm, 2d (16Hz), 2H; 6,2 à 8,2 ppm, s, 2H (disparait avec D₂O).

IR: 3400 cm⁻¹, NH; 1720 cm⁻¹, C=O d'ester; 1690 cm⁻¹, C=O d'amide.

I.1.1.4 Synthèse de l'acylisocyanate

15 g d'amide (116 mM) en solution dans 150 ml de 1,2-dichloroéthane sont chauffés à 60°C.

19,2 g de chlorure d'oxalyle (151 mM) sont alors ajoutés goutte à goutte au mélange vigoureusement agité et soumis à un important barbotage d'azote. Après 10 h, on laisse refroidir le milieu réactionnel, on évapore le solvant, et le produit est distillé au four à boules sous pression réduite.

Rdt = 65%. Eb 3,5 mm/Hg = 50°C.

RMN.¹H (CCl₄, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,9 ppm, s, 2H.

IR: 2250 cm⁻¹, N=C=O.

I.1.2 Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester éthylique

I.1.2.1 Synthèse du monoester éthylique de l'acide fumarique

A 9,78 g de potasse (170 mM) dissous dans 100 ml d'éthanol à 95%, on ajoute 25 g de diester éthylique (145 mM) en une seule fois. Le mélange est chauffé à 75°C pendant 5 h. Après avoir évaporé le solvant, on reprend à l'eau et on lave à l'éther. On acidifie la phase aqueuse avec 50 ml d'acide chlorhydrique (3N), puis on extrait trois fois à l'éther, on sèche sur MgSO₄, puis on concentre pour obtenir 17,18 g de produit.

Rdt = 82%. F= 60-70°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,8 ppm, s, 2H; 8,0 ppm, s, 1H (disparaît avec D₂O).

IR: 3200 cm⁻¹, COOH; 1730 cm⁻¹, C=O .

I.1.2.2 Synthèse du chlorure d'acide

On applique le même mode opératoire qu'au paragraphe I.1.1.2.

Rdt = 100%.

RMN.¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 7,0 ppm, s, 2H.

IR: 1760 cm⁻¹, C=O; 1720 cm⁻¹, C=O d'ester.

I.1.2.3 Synthèse de l'amide

On applique le même mode opératoire qu'au paragraphe I.1.1.3, puis on extrait le produit à l'acétone.

Rdt = 75%. F= 94°C.

RMN. ^1H (Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,7 et 7,1 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 6,6 à 7,6 , s, 2H (disparaît avec D₂O).

IR: 3300, 3200 et 3100 cm^{-1} , NH; 1710 cm^{-1} , C=O d'ester; 1680 cm^{-1} , C=O d'amide.

I.1.2.4 Synthèse de l'acylisocyanate

A 15 g d'amide en solution dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 17,4 g de chlorure d'oxalyle à 0°C sous azote. Une fois l'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante, puis on chauffe pendant 23 h à reflux. On évapore le solvant et on distille sous pression réduite.

Rdt = 50%. Eb 3mm/Hg = 76°C.

RMN. ^1H (CCl₄, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,75 ppm, s, 2H.

IR: 2250 cm^{-1} , N=C=O.

I.1.3 Synthèse de l'acylisocyanate portant une fonction ester isopropylique

I.1.3.1 Synthèse du diester isopropylique de l'acide fumarique

10 g d'acide fumarique, 50 ml d'isopropanol et 2ml d'acide sulfurique concentré sont portés à reflux pendant 60 h. Après avoir évaporé le solvant, le produit est extrait à l'éther, séché sur MgSO₄ puis concentré.

Rdt = 91%.

RMN. ^1H (CCl₄, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 12H; 5,1 ppm, m, 2H; 6,0 ppm, s, 2H.

I.1.3.2 Synthèse du monoester isopropylique de l'acide fumarique

On procède de la même façon qu'au paragraphe I.1.2.1 en utilisant l'isopropanol à 95% comme solvant.

Rdt = 80%.

RMN. ^1H (D₂O, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,1 ppm, m, 1H; 6,8 ppm, s, 2H.

I.1.3.3 Synthèse du chlorure d'acide

On applique le même mode opératoire qu'au paragraphe I.1.1.2.

Rdt = 90%.

RMN. ^1H (CCl₄, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,1 ppm, m, 1H; 6,8 ppm, s, 2H.

1.1.3.4 Synthèse de l'amide

On applique le même mode opératoire qu'au paragraphe I.1.1.3, puis on essore le solide duquel on extrait le produit à l'acétone.

Rdt = 80%.

RMN.¹H (Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,1 ppm, m, 1H; 6,65 et 7,1 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 6,8 à 7,8 ppm, s, 2H (disparait avec D₂O).

1.1.3.5 Synthèse de l'acylisocyanate.

On opère de la même façon qu'au paragraphe I.1.2.4.

Rdt = 24%. Eb 1mm/Hg = 68°C.

RMN.¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,1 ppm, m, 1H; 6,8 ppm, s, 2H.

IR: 2250 cm⁻¹, N=C=O.

1.2. Condensation de différents nucléophiles sur les acylisocyanates

1.2.1 Condensation d'anilines

A 1 équivalent d'acylisocyanate en solution dans l'éther ou le tétrahydrofurane anhydre sous azote, on additionne 1 équivalent d'aniline. On laisse la réaction se dérouler pendant 4 h à 25°C. Le produit précipite et est obtenu par simple essorage.

Dans le cas du produit **12**, La réaction est effectuée à 50°C.

1. Rdt = 60%. F= 140°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,4, 2d (16,8 Hz) , 2H; 7,1 à 7,8 ppm, massif, 7H; 10,7 ppm, s, 2H.

IR: 3300 et 3210 cm⁻¹, NH; 1720 et 1670 cm⁻¹, C=O; 1600 et 1450 cm⁻¹, C=C.

Analyse. Calculée: C%=59,78; H%=4,97; N%=10,72. Trouvée: C%=59,39; H%=5,28; N%=10,48.

2. Rdt = 74%. F= 256°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,85 et 7,30 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,4 et 7,7 ppm, 2d (9 Hz), 4H; 10,7 ppm, s, 1H; 11,3 ppm, s, 1H.

IR: 3210 et 3100 cm⁻¹, NH; 1730,1710 et 1680 cm⁻¹, C=O.

3. Rdt = 81%. F= 236°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,8 et 7,4 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,4 et 7,7 ppm, 2d (9 Hz), 4H; 10,7 ppm, s, 2H.

IR: 3210 et 3110 cm⁻¹, NH; 1710, 1700 et 1670 cm⁻¹, C=O.

Analyse. Calculée: C%=52,62; H%=4,41; N%=9,44; Cl%=11,95. Trouvée: C%=52,36; H%=4,37; N%=9,21; Cl%=13,46.

4. Rdt = 76%. F= 219°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,0 ppm, m, 1H; 6,8 et 7,4 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,4 et 7,7 ppm, 2d (9Hz), 4H; 10,8 ppm, s, 2H.

IR: 3200 et 3100 cm⁻¹, NH; 1730,1710 et 1680 cm⁻¹, C=O.

5. Rdt = 86%. F= 224°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 3,7 ppm, s, 3H; 6,95 ppm, d (15 Hz), 1H; 7,1 à 8,0 ppm, massif, 5H; 10,8 ppm, s, 1H; 11,4 ppm, s, 1H.

IR: 3200 et 3100 cm⁻¹, NH; 1730,1710 et 1680 cm⁻¹, C=O.

6. Rdt = 60%. F= 193°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,5 ppm, 2d (15,6 Hz), 2H; 7,0 à 8,0 ppm, massif, 4H; 10,7 ppm, s, 2H.

IR: 3210 et 3100 cm⁻¹, NH; 1720,1690 et 1670 cm⁻¹, C=O.

7. Rdt = 61%. F= 163°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,4 ppm, 2d (15,6 Hz), 2H; 7,0 à 8,5 ppm, massif, 4H; 11,2 ppm, s, 2H.

IR: 3210 et 3100 cm⁻¹, NH; 1740,1720,1700 et 1680 cm⁻¹; C=O et C=C.

8. Rdt = 30%. F= 186°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,8 et 7,4 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,3 à 7,6 ppm, massif, 3H; 10,3 ppm, s, 1H; 11,2 ppm, s, 1H.

IR: 3210 et 3100 cm⁻¹, NH; 1720 et 1680 cm⁻¹, C=O.

9. Rdt = 67%. F= 192°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,4 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,0 à 8,7 ppm, massif, 4H; 11,4 ppm, s, 1H; 12,3 ppm, s, 1H.

10. Rdt = 50%. F= 158°C.

RMN.¹H (CCl₄/Acétone, 60 MHz): 1,3 et 1,4 ppm, 2t, 6H; 2,7 ppm, q, 2H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,6 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,2 et 7,6 ppm, 2d (8,5 Hz), 4H; 10,6 ppm, s, 1H; 11,2 ppm, s, 1H.

IR: 3210 et 3100 cm⁻¹, NH; 1720,1700 et 1660 cm⁻¹, C=O.

11. Rdt = 70%. F= 175-180°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 2,25 ppm, s, 6H; 3,85 ppm, s, 3H; 7,10 ppm, s, 5H; 9,90 ppm, s, 1H; 10,95 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=60,86; H%=5,84; N%=10,14. Trouvée: C%=58,7; H%=5,9; N%=9,8.

12. Rdt = 27%. F= 181-183°C.

RMN.¹H (CD₃COOD, 250 MHz): 4,05 ppm, s, 3H; 7,30 ppm, s, 2H; 8,71 ppm, d, 1H; 8,90 ppm, d, 1H.

Analyse. Calculée: C%=38,67; H%=2,43; N%=15,03; Cl%=9,51. Trouvée: C%=41,6; H%=3,5; N%=13,0; Cl%=8,8

Spectre de masse: pic moléculaire à 372 (M=372,68).

13. Rdt = 83%. F= 140-160°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,85 ppm, s, 9H; 6,70 à 7,30 ppm, massif, 5H; 11,0 ppm, s large, 2H.

14. Rdt = 32,5%. F= 221°C.

RMN.¹H (CD₃COOD, 250 MHz): 3,85 ppm, s, 3H; 3,90 ppm, s, 3H; 7,10 ppm, s, 2H; 7,30 ppm, m, 1H; 7,90 ppm, m, 1H; 8,90 ppm, m, 1H.

Analyse. Calculée: C%=51,86; H%=4,04; N%=8,64; F%=5,86. Trouvée: C%=51,8; H%=4,0; N%=8,4; F%=6,0.

15. Rdt = 56,5%. F= 176-7°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 2,20 ppm, s, 3H; 2,45 ppm, s, 3H; 2,30 à 3,0 ppm, massif, 2H; 3,75 ppm, s, 3H; 3,80 à 4,80 ppm, massif, 3H; 6,80 et 7,95 ppm, 2d (15 Hz), 2H; 7,2 ppm, s, 3H; 10,0 ppm, s large, 1H.

Analyse. Calculée: C%=59,99; H%=5,60; N%=7,77. Trouvée: C%=59,1; H%=5,7; N%=7,5.

16. Rdt = 45%. F= 128-130°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,0 ppm, d (8 Hz), 3H; 2,15 ppm, s, 3H; 2,4 ppm, s, 3H; 3,7 ppm, s, 6H; 4,45 ppm, m, 1H; 6,7 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,05 ppm, s, 4H; 7,95 ppm, d (16 Hz), 1H.

Analyse. Calculée: C%=59,66; H%=6,12; N%=7,73. Trouvée: C%=59,5; H%=6,3; N%=7,5.

17. Rdt = 43%. F= 83°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 3,3 ppm, s, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 ppm, D (16,8 Hz), 1H; 7,5 ppm, s, 5H; 7,9 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 8,4 ppm, s, 1H.

IR: 3200 cm^{-1} , NH; 1700 et 1660 cm^{-1} , C=O et C=C.

I.2.2 Condensation de phénols

A 1 équivalent d'acylisocyanate en solution dans l'éther anhydre sous azote, on ajoute 1 équivalent de phénol. Après 4 h à 25°C, l'éther est chassé et le produit lavé avec un solvant approprié ou chromatographié sur colonne de silice.

18. Rdt = 60%. F= 91°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 3,75 ppm, s, 3H; 6,8 et 7,6 ppm, 2d (16 Hz), 2H; 7,0 à 7,7 ppm, massif, 5H; 10,2 ppm, s, 1H.

IR: 3310 cm^{-1} , NH; $1780, 1750, 1720$ et 1690 cm^{-1} , C=O et C=C.

19. Rdt = 46%. F= 97°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,7 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 7,0 à 7,5 ppm, massif, 5H; 7,6 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 10,3 ppm, s, 1H.

IR: 3210 cm^{-1} , NH; $1770, 1710$ et 1670 cm^{-1} , C=O et C=C.

Analyse. Calculée: C%=59,31; H%=4,98; N%=5,32. Trouvée: C%=58,02; H%=4,99; N%=5,4.

20. Rdt = 62%. F= 156°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 3,75 ppm, s, 3H; 6,8 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,25 et 7,45 ppm, 2d (8Hz), 4H; 7,6 ppm, d (16Hz), 1H; 10,2 ppm, s, 1H.

IR: 3300 cm^{-1} , NH; 1800,1720 et 1700 cm^{-1} , C=O.

21. Rdt = 53%. F= 148°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,8 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 7,3 et 7,5 ppm, 2d (8,4 Hz), 4H; 7,6 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 11,3 ppm, s, 1H.

IR: 3300 cm^{-1} , NH; 1800,1710,1700 et 1690 cm^{-1} , C=O et C=C.

Analyse. Calculée: C%=52,45; H%= 4,06; N%=4,71; Cl%=11,91. Trouvée: C%=52,49; H%=4,11; N%=4,49; Cl%=11,88.

22. Rdt = 47%. F= 124°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone}$, 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 5,0 ppm, m, 1H; 6,8 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 7,2 et 7,4 ppm, 2d (9 Hz), 4H; 7,5 ppm, d (16,8 Hz), 1H; 10,3 ppm, s, 1H.

23. Rdt = 33%. F= 159°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,8 à 7,8 ppm, massif, 6H; 12,1 ppm; s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=43,93; H%=3,07; N%=4,27; Br%=24,35. Trouvée: C%=43,4; H%=3,1; N%=4,3; Br%=24,2.

24. Rdt = 37%. F= 131-2°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,7 à 7,3 ppm, massif, 5H; 7,6 ppm, d (16 Hz), 1H; 11,0 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=53,94; H%=3,77; N%=5,24; F%=7,11. Trouvée: C%=53,3; H%=3,9; N%=5,2; F%=7,1.

25. Rdt = 58%. F= 89°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,75 à 7,4 ppm, massif, 5H; 7,6 ppm, d (16 Hz), 1H; 9,0 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=53,94; H%=3,77; N%=5,24; F%=7,11. Trouvée: C%=58,3; H%=5,5; N%=4,2; F%=6,0.

26. Rdt = 28%. F= 163-5°C.

RMN. ¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,9 à 8,6 ppm, massif, 6H; 11,35 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=48,99; H%=3,43; N%=9,52. Trouvée: C%=48,8; H%=3,4; N%=9,4.

27. Rdt = 26%. F= 125°C.

RMN. ¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,8 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,1 à 7,6 ppm, massif, 5H; 11,1 ppm, s, 1H.

Analyse . Calculée: C%=49,22; H%=3,18; N%=4,42; F%=17,97. Trouvée: C%=49,0; H%=3,1; N%=4,3; F%=17,9.

28. Rdt = 33%. F= 142°C.

RMN. ¹H (CCl₄/DMSO, 60 MHz): 3,75 ppm, s, 3H; 6,85 et 7,55 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 6,8 à 7,6 ppm, massif, 3H; 10,5 ppm, s, 1H.

IR: 3300 cm⁻¹, NH; 1800,1760,1720 et 1690 cm⁻¹, C=O et C=C.

29. Rdt = 30%. F= 118°C.

RMN. ¹H (CCl₄/DMSO, 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,6 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 6,8 à 7,6 ppm, massif, 3H; 10,5 ppm, s, 1H.

IR: 3300 cm⁻¹, NH; 1810 et 1700 cm⁻¹, C=O.

30. Rdt = 65%. F= 104°C.

RMN. ¹H (CDCl₃/DMSO, 60MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,9 et 7,6 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 7,5 à 8,0 ppm, massif, 3H; 10,5 ppm, s, 1H.

31. Rdt = 43,5%.F= 174°C.

RMN. ¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 3,85 ppm, s, 6H; 6,6 à 8,1 ppm, massif, 5H; 8,3 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=54,37; H%=4,89; N%=4,53. Trouvée: C%=54,5; H%=5,0; N%=4,6.

32. Rdt = 30%. F= 119-121°C.

RMN. ¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,7 ppm, d (15 Hz), 1H; 7,1 à 7,6 ppm, massif, 3H; 11,3 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=40,88; H%=2,29; N%=3,97; Cl%=30,17. Trouvée: C%=39,9; H%=2,4; N%=3,7; Cl%=31,6.

33. Rdt = 43%. F= 135°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,9 ppm, s, 3H; 7,1 ppm, d (17 Hz), 1H; 7,65 ppm, d (17 Hz), 1H; 7,8 ppm, s, 1H; 11,8 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=37,24; H%=1,82; N%=3,62; Cl%=36,64. Trouvée: C%=36,8; H%=2,1; N%=3,7; Cl%=36,9.

34. Rdt = 23%. F= 122°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,95 ppm, d (15 Hz), 1H; 7,5 ppm, d (15 Hz), 1H; 11,6 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=42,5; H%=1,78; N%=4,13; F%=28,01. Trouvée: C%=42,6; H%=2,0; N%=4,5; F%=25,7.

35. Rdt = 30%. F= 162°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,95 ppm, d (17 Hz), 1H; 7,5 ppm, d (17 Hz), 1H; 11,8 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=34,2; H%=1,44; N%=3,32; Cl%=42,06. Trouvée: C%=33,5; H%=1,6; N%=3,1; Cl%=42,5.

36. Rdt = 21%. F= 178°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,8 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,2 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=22,39; H%=0,94; N%=2,18; Br%=62,07. Trouvée: C%=22,5; H%=1,0; N%=2,1; Br%=61,4.

37. Rdt = 45%. F= 151°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,9 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,0 à 8,0 ppm, massif, 8H; 11,1 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=64,21; H%=4,34; N%=4,68. Trouvée: C%=63,6; H%=4,4; N%=4,3.

38. Rdt = 57%. F= 124°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,8 à 8,1 ppm, massif, 9H; 8,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=64,21; H%=4,34; N%=4,68. Trouvée: C%=61,2; H%=4,3; N%=4,3.

39. Rdt = 32%. F= 125°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 6,75 à 7,6 ppm, massif, 10H; 7,9 ppm, d (16Hz), 1H; 8,7 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=63,34; H%=4,43; N%=4,11. Trouvée: C%=62,6; H%=4,6; N%=3,8.

40. Rdt = 35%. F= 117°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,8 à 7,8 ppm, massif, 9H; 10,2 ppm, s, 1H.

IR: 3310 et 3300 cm^{-1} , NH; 1770,1720,1700 et 1670 cm^{-1} , C=O et C=C.

41. Rdt = 85%. F= 84°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,7 à 8,0 ppm, massif, 6H; 10,1 ppm, s, 1H; 10,8 ppm, s, 1H.

IR: 3400 cm^{-1} , NH; 1710 et 1670 cm^{-1} , C=O.

I.2.3 Condensation d'amines

A 1 équivalent d'acylisocyanate dans l'éther anhydre sous azote, on ajoute 1 équivalent d'amine à 25°C. Après 5 h, le solvant est éliminé et le produit purifié soit par lavage, soit par chromatographie sur colonne de silice, soit par recristallisation.

Dans le cas de l'acétamide, la réaction est réalisée à 35°C.

Dans le cas d'acides aminés disponibles sous forme de chlorures le mode opératoire est le suivant :

A 1 équivalent de chlorure dans le chlorure de méthylène est ajouté 1 équivalent de triéthylamine. Après 15 mn, l'acylisocyanate est additionné goutte à goutte sous azote et l'agitation maintenue pendant 5 heures. Le solvant est chassé, le produit repris à l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le chlorure de triéthylamine, qui est filtré sur silice, la phase organique à nouveau concentrée et le produit recristallisé.

42. Rdt = 42%. F= 100°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 1,2 ppm, d, 6H; 1,3 ppm, t, 3H; 4,1 ppm, m, 1H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,8 et 7,2 ppm, 2d (16,8 Hz), 2H; 8,3 ppm, s, 1H; 10,2 ppm, s, 1H.

IR: 3300,3220 et 3100 cm^{-1} , NH; 3000 cm^{-1} , CH; 1730 et 1680 cm^{-1} , C=O.

43. Rdt = 59%. F= 60-2°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,25 ppm, t, 6H; 3,4 ppm, q, 4H; 3,9 ppm, s, 3H; 6,85 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,9 ppm, d (16Hz), 1H; 8,9 ppm, s, 1H.

44. Rdt = 27%. F= 165°C.

RMN. ^1H (DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,3 ppm, d, 2H; 6,85 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,3 ppm, d (16Hz), 1H; 9,0 ppm, t, 1H; 11,0 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=45,5; H%=4,3; N%=19,9. Trouvée: C%=45,6; H%=4,3; N%=19,8.

45. Rdt = 34%. F= 129°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,6 ppm, s, 4H; 6,8 et 7,5 ppm, 2d (16 Hz), 2H; 10,85 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=48,00; H%=4,03; N%=22,39. Trouvée: C%=46,7; H%=4,2; N%=22,9.

46. Rdt = 32%. F= 136°C.

RMN. ^1H (CD_3COOD , 250 MHz): 3,0 ppm, m, 4H; 4,0 ppm, m, 7H; 7,1 ppm d (16Hz), 1H; 7,7 ppm, d (16Hz), 1H.

Analyse. Calculée: C%=51,8; H%=5,07; N%=20,14. Trouvée: C%=50,7; H%=5,1; N%=19,3.

Spectre de masse. Pic moléculaire à 278 (M=278,27).

47. Rdt = 72%. F= 118-122°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,4 à 1,9 ppm, massif, 6H; 3,2 à 3,7 ppm, massif, 4H; 3,8 ppm, s, 3H; 6,8 et 7,6 ppm, 2d (15Hz), 2H; 9,7 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=54,99; H%=6,71; N%=11,66. Trouvée: C%=53,0; H%=6,9; N%=11,2.

48. Rdt = 76%. F= 119-122°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,15 à 4,15 ppm, massif, 11H; 6,85 et 7,55 ppm, 2d (15Hz), 2H; 9,8 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=49,50; H%=5,82; N%=11,56. Trouvée: C%=46,3; H%=6,0; N%=11,0.

49. Rdt = 40%. F= 156-7°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 250 MHz): 2,22 ppm, d (5Hz), 6H; 2,68 ppm, m, 2H (H-3,5 ax); 3,63 ppm, m, 2H (H-2,6 éq); 3,81 ppm, s, 3H; 3,90 ppm, m, 2H (H-3,5 éq); 6,83 et 7,40 ppm, 2d (13Hz), 2H; 9,37 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=53,33; H%=6,71; N%=10,37. Trouvée: C%=52,8; H%=6,8 N%=10,0.

50. Rdt = 7%. F= 81-3°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 2,22 ppm, d (5Hz), 6H; 3,20 à 4,45 ppm, massif, 9H; 6,95 et 7,70 ppm, 2d (16 Hz), 2H; 9,91 ppm, s, 1H.

51. Rdt = 74%. F= 151-3°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,50 ppm, d (5Hz), 2H; 6,95 à 7,95 ppm, massif, 8H; 8,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=59,54; H%=5,38; N%=10,68. Trouvée: C%=58,3; H%=5,5; N%=10,4.

52. Rdt = 50%. F= 92°C.

RMN.¹H (CCl₄, 60 MHz): 1,0 à 1,4 ppm, 2t, 6H; 3,4 ppm, q, 2H; 4,2 ppm, q, 2H; 4,7 ppm, s, 2H; 6,6 et 8,0 ppm, 2d (16Hz), 2H; 7,3 ppm, s, 5H; 9,2 ppm, s, 1H.

IR: 3220 cm⁻¹, NH; 1720,1690 et 1670 cm⁻¹, C=O et C=C.

53. Rdt = 24%. F= 141°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,5 ppm, d (5Hz), 2H; 6,2 à 7.45 ppm, massif, 5H; 8,9 ppm, s, 1H; 10,65 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=52,38; H%=4,80; N%=11,11. Trouvée: C%=52,3; H%=4,8; N%=11,0.

54. Rdt = 70%. F= 194-6°C.

RMN.¹H (CD₃COOD, 250 MHz): 3,66 ppm, s, 3H; 4,02 ppm, s, 3H; 6,85 ppm, s, 1H; 7,18 et 7,28 ppm, 2d (14Hz), 2H.

Spectre de masse. Pic moléculaire à 253 (M=253,21).

55. Rdt = 82%. F=135°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 2,9 à 4,4 ppm, massif, 7H; 6,7 à 8,2 ppm, massif, 6H; 9,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=61,31; H%=5,15; N%=10,21. Trouvée: C%=58,9; H%=5,3; N%=9,7.

56. Rdt = 64%. F= 103°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,25 ppm, s, 3H; 3,7 et 3,75 ppm, 2s, 6H; 6,85 et 8,0 ppm, 2d (15Hz), 2H; 8,75, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=44,5; H%=5,6; N%=12,96. Trouvée: C%=43,3; H%=5,7; N%=13,0.

57. Rdt = 61%. F= 147°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 2,3 ppm, s, 3H; 4,2 ppm, q, 2H. 6,85 et 7,55 ppm, 2d (16Hz), 2H.

IR: 3300 et 3220 cm^{-1} , NH; 1750,1710 et 1680 cm^{-1} , C=O et C=C.

Analyse. Calculée: C%=47,37; H%=5,30; N%=12,28. Trouvée: C%=47,22; H%=5,36; N%=11,36.

58. Rdt = 63%. F= 99-101°C.

RMN. ^1H ($\text{CCl}_4/\text{Acétone D}_6$, 60 MHz): 1,2 à 2,2 ppm, massif, 10H; 3,7 ppm, s, 3H; 3,8 ppm, s, 3H; 6,95 ppm, s, 2H; 8,95 ppm, s, 1H; 10,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=53,84; H%=6,46; N%=8,97. Trouvée: C%=51,8; H%=7,0; N%=8,4.

59. Rdt = 29%. F= 146°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,35 ppm, t (9Hz), 3H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,1 ppm, d (7Hz), 2H; 4,3 ppm, q (9Hz), 2H; 7,1 ppm, s, 2H; 9,1 ppm, t, 1H; 10,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=46,51; H%=5,47; N%=10,85. Trouvée: C%=46,4; H%=5,5; N%=10,8.

60. Rdt = 51%. F= 101°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,1 ppm, d (6Hz), 2H; 7,05 ppm, s, 2H; 9,0 ppm, s, 1H; 11,6 ppm, s, 1H.

61. Rdt = 26%. F= 128°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,3 ppm, t (7Hz), 3H; 1,55 ppm, d (7Hz), 3H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,3 ppm, q (7Hz), 2H; 4,6 ppm, m, 1H; 7,1 ppm, s, 2H; 9,05 ppm, d (7Hz), 1H; 10,45 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=48,53; H%=5,92, N%=10,29. Trouvée: C%=48,2; H%=6,0; N%=10,0.

62. Rdt = 26%. F= 123°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,2 ppm, t (7Hz), 3H; 3,2 ppm, d (6Hz), 2H; 3,8 ppm, s, 3H; 4,1 ppm, q (7Hz), 2H; 4,8 ppm, m, 1H; 6,95 ppm, s, 2H; 7,3 ppm, s, 5H; 9,0 ppm, d (8Hz), 1H; 10,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=57,48; H%=5,43; N%=8,38. Trouvée: C%=57,3; H%=5,7; N%=7,8.

63. Rdt = 88%. Huile.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,8 à 2,2 ppm, massif, 4H; 3,45 à 3,75 ppm, massif, 2H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,45 à 4,85 ppm, massif, 1H; 5,25 ppm, s, 2H; 6,7 ppm, d (16Hz), 1H; 7,4 ppm, s, 5H; 7,85 ppm, d (16Hz), 1H, 8,9 ppm, s, 1H.

64. Rdt = 36%. F= 117°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 2,1 ppm, s, 3H; 2,1 à 2,8 ppm, massif, 4H; 3,8 ppm, s, 3H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,8 ppm, m, 1H; 7,05 ppm, s, 2H; 9,1 ppm, d (8Hz), 1H; 11,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=45,28; H%=5,70; N%=8,80; S%=10,07. Trouvée: C%=45,1; H%=5,5; N%=8,7; S%=10,2.

I.2.4 Condensation d'alcools

A 1 équivalent d'acylisocyanate dans l'éther anhydre est ajouté 1 équivalent d'alcool. Après 6 h, le solvant est chassé et le produit purifié par lavage ou chromatographie sur colonne de silice.

65. Rdt = 100%. F= 95-105°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 6H; 6,8 ppm, d (15Hz), 1H; 7,8 ppm, d (15Hz), 1H; 8,5 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=44,93; H%=4,85; N%=7,48. Trouvée: C%=42,6; H%=7,1; N%=7,1.

66. Rdt = 69%. F= 81-2°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,25 ppm, t, 3H; 3,85 ppm, s, 3H; 4,25 ppm, q, 2H; 6,95 ppm, d (16Hz), 1H; 7,6 ppm, d (16Hz), 1H; 8,8 ppm, s, 1H.

67. Rdt = 85%. F= 80°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 1,3 ppm, d, 6H; 3,8 ppm, s, 3H; 5,0 ppm, m, 1H; 6,8 ppm, d (15,6Hz), 1H; 7,7 ppm, d (15,6Hz), 1H; 10,3 ppm, s, 1H.

IR: 3200 cm^{-1} , NH; $1740,1730$ et 1680 cm^{-1} , C=O.

68. Rdt = 85%. F= 75°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 60 MHz): 1,0 à 1,4 ppm, massif, 9H; 4,2 ppm, q, 2H; 5,0 ppm, m, 1H, 6,8 ppm, d (16Hz), 1H; 7,6 ppm, d (16Hz), 1H; 9,6 ppm, s, 1H.

IR: 3210 cm^{-1} , NH; $1750,1720$ et 1670 cm^{-1} , C=O.

69. Rdt = 78%.

RMN. ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,2 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 5,2 ppm, s, 2H; 6,75 ppm, d (16Hz), 1H; 7,35 ppm, s, 5H; 7,55 ppm, d (16Hz), 1H; 9,9 ppm, s, 1H.

IR: 3100 cm^{-1} , HH; $1760-1660\text{ cm}^{-1}$, C=O.

70. Rdt = 69%. F= 94°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,2 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 5,18 ppm, s, 2H; 5,3 ppm, s, 2H; 6,75 ppm, d (16 Hz), 1H; 7,1 ppm, d (9Hz), 2H; 7,45 ppm, d (9 Hz), 7,6 ppm, d (16 Hz), 1H; 9,8 ppm, s, 1H.

IR 3210 cm^{-1} , NH; 2130 cm^{-1} , N₃; $1770, 1730$ et 1690 cm^{-1} , C=O.

71. Rdt = 74%. F= 136°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 5,17 ppm, s, 2H; 6,7 à 7,7 ppm, massif, 6H; 11,35 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=55,52; H%=4,30; N%=4,98; F%=6,76. Trouvée: C%=55,1; H%=4,3; N%=4,9; F%=6,8.

72. Rdt = 38%. F= 99°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 5,2 ppm, s, 2H; 6,85 ppm, d (16Hz), 1H; 6,9 à 7,4 ppm, massif, 4H; 7,7 ppm, d (16Hz), 1H; 8,3 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=55,52; H%=4,3; N%=4,98; F%=6,76. Trouvée: C%=55,0; H%=4,2; N%=4,9; F%=6,8.

73. Rdt = 35%. F= 140-1°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 5,4 ppm, s, 2H; 6,85 ppm, d (16Hz), 1H; 7,5 ppm, d (16Hz), 1H; 10,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=44,21; H%=2,28; N%=3,97; F%=26,90. Trouvée: C%=43,8; H%=2,3; N%=3,9; F%=25,9.

74. Rdt = 38%. F= 142°C.

RMN.¹H (CDCl₃, 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 5,15 ppm, s, 2H; 6,25 à 7,6 ppm, massif, 5H; 10,9 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%= 52,38; H%=4,00; N%=5,55. Trouvée: C%= 52,0; H%=4,5; N%=5,4.

75. Rdt = 31%. F= 136°C.

RMN.¹H (CDCl₃/DMSO, 60 MHz): 3,2 ppm, t (6Hz), 2H; 3,8 ppm, s, 3H; 4,4 ppm, t (6Hz), 2H; 6,75 à 7,35 ppm, massif, 4H; 7,6 ppm, d (16Hz), 1H; 10,25 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=50,88; H%=4,63; N%=4,95; S%=11,32. Trouvée: C%=50,3; H%=4,7; N%=4,8; S%=11,2.

76. Rdt = 99%. Huile.

RMN.¹H (CCl₄, 80 MHz): 0,75 à 1,0 ppm, d, 12H; 1,25 ppm, t, 3H; 1,8 ppm, m, 2H; 4,2 ppm, q, 2H; 4,5 ppm, m, 1H; 6,75 ppm, d (16Hz), 1H; 7,8 ppm, d (16Hz), 1H; 8,8 ppm, s, 1H.

IR: 3280 cm⁻¹, NH; 2960 cm⁻¹, CH; 1750,1720 et 1690 cm⁻¹, C=O.

77. Rdt = 100%. Huile.

RMN.¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,25 ppm, t, 3H; 1,5 ppm, s, 6H; 4,2 ppm, q, 2H; 5,1 ppm, m, 2H; 6,0 ppm, m, 1H; 6,7 ppm, d (16Hz), 1H; 7,7 ppm, d (16Hz), 1H; 8,95 ppm, s, 1H.

IR: 3290 cm⁻¹, NH; 2990 cm⁻¹, CH; 1760,1725 et 1695 cm⁻¹, C=O.

78. Rdt = 92%. F= 48-51°C.

RMN.¹H (CCl₄, 80 MHz): 0,75 à 1,6 ppm, massif, 26H; 4,0 à 4,2 ppm, massif, 4H; 6,75 ppm, d (16Hz), 1H; 7,65 ppm, d (16Hz), 1H; 10,6 ppm, s, 1H.

IR: 3300 cm⁻¹, NH; 2920 cm⁻¹, CH; 1760,1710 et 1680 cm⁻¹, C=O.

79. Rdt = 48%. F= 68-72°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 2,1 ppm, s, 6H; 3,8 ppm, s, 3H; 6,7 et 7,3 ppm, 2d (16Hz), 2H; 9,2 ppm, s, 1H.

I.2.5 Condensation de thiols

A 1 équivalent d'acylisocyanate dans l'éther anhydre sous azote est ajouté 1 équivalent de thiol. Après 5 h, le produit est soit directement essoré, soit lavé avec un solvant approprié après avoir chassé le solvant.

80. Rdt = 74%. F= 130°C.

RMN. ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,2 ppm, q, 2H; 6,8 ppm, d (16Hz), 1H; 7,3 ppm, d (16Hz), 1H; 7,5 ppm, s, 6H; 11,7 ppm, s, 1H.

IR: 3280 cm^{-1} , NH; 1770 à 1670 cm^{-1} , C=O.

81. Rdt = 40%. F= 156°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 1,3 à 2,45 ppm, massif, 11H; 3,75 ppm, s, 3H; 6,95 ppm, d (16Hz), 1H; 7,35 ppm, d (16Hz), 1H; 10,95 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=51,09; H%=6,23; N%=5,41; S%=12,39. Trouvée: C%=51,2; H%=5,9; N%=5,3; S%=12,5.

82. Rdt = 33%. F= 126°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 1,4 ppm, d, 6H; 3,7 ppm, h, 1H; 3,85 ppm, s, 3H; 6,9 ppm, d (15Hz), 1H; 7,4 ppm, d (15Hz), 1H; 9,65 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=46,74; H%=5,67; N%=6,06; S%=13,87. Trouvée: C%=46,5; H%=5,7; N%=5,9; S%=13,4.

83. Rdt = 42%. F= 177-8°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 2,6 ppm, m, 2H; 3,1 ppm, m, 2H; 3,8 ppm, s, 3H; 6,7 à 7,8 ppm, massif, 3H; 11,6 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=41,38; H%=4,24; N%=5,36; S%=12,27. Trouvée: C%=40,1; H%=4,4; N%=5,4; S%=11,5.

84. Rdt = 29%. F= 111°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 2,68 ppm, m, 2H; 3,15 ppm, m, 2H; 3,7 ppm, s, 3H. 3,8 ppm, s, 3H. 6,75 à 7,45 ppm, massif, 2H; 11,45 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=43,63; H%=4,76; N%=5,09; S%=11,65. Trouvée: C%=44,1; H%=5,0; N%=6,3; S%=9,0.

85. Rdt = 50%. F= 160°C.

RMN. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 3,85 ppm, s, 3H; 4,15 ppm, s, 2H; 6,95 à 7,45 ppm, massif, 7H; 11,45 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=55,91; H%=4,69; N%=5,02; S%=11,48. Trouvée: C%=54,6; H%=4,7; N%=4,8; S%=11,0.

86. Rdt = 67%. F=126°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 80 MHz): 1,3 ppm, t, 3H; 4,15 ppm, s, 2H; 4,3 ppm, q, 2H; 6,8 à 7,6 ppm, massif, 7H; 9,4 ppm, s, 1H.

IR: 3290 cm^{-1} , NH; 1710 et 1690 cm^{-1} , C=O.

87. Rdt = 58%. F= 143°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,1 ppm, s, 2H; 6,9 à 7,5 ppm, massif, 6H; 11,3 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=49,77; H%=3,86; N%=4,47; S%=10,22; Cl%=11,3. Trouvée: C%=49,5; H%=3,9; N%=5,1; S%=9,2; Cl%=11,0.

88. Rdt = 39%. F= 144°C.

RMN. ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): 3,8 ppm, s, 3H; 4,3 ppm, s, 2H; 6,8 à 7,6 ppm, massif, 6H; 11,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=49,77; H%=3,86; N%=4,47; S%=10,22; Cl%=11,30. Trouvée: C%=49,6; H%=3,9; N%=4,5; S%=10,2; Cl%=11,3.

89. Rdt = 55%. F=134-6°C.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 60 MHz): 1,65 ppm, d (7Hz), 3H; 3,8 ppm, s, 3H; 4,8 ppm, q (7Hz), 1H; 6,7 à 7,6 ppm, massif, 7H; 9,7 ppm; s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=57,33; H%=5,16; N%=4,78; S%=10,93. Trouvée: C%=56,2; H%=5,2; N%=4,9; S%=10,4.

90. Rdt = 45%. F= 145°C.

RMN. ^1H , ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 60 MHz): 2,7 à 3,3 ppm, massif, 4H; 3,8 ppm, s, 3H; 6,7 à 7,6 ppm, massif, 7H; 11,4 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=57,33; H%=5,16; N%=4,78; S%=10,93. Trouvée: C%=57,3; H%=5,2; N%=4,8; S%=10,9.

1.3. Modifications structurales

1.3.1 Isomérisation de la double liaison

L'isomérisation a été réalisé chez CIBA-GEIGY au moyen d'un appareil Puls Eximer.

Dans un premier temps, une partie de l'échantillon est dissous dans du benzène deutérié et irradié à 25°C par un rayonnement U.V. de 308 nanomètres de longueur d'onde. Le temps nécessaire à la réaction est déterminé par résonance magnétique nucléaire: il est de 15 minutes.

Une fois les conditions expérimentales établies, le reste de l'échantillon est traité de la même façon.

91. Rdt = 65%

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 60 MHz): 1,5 ppm, d (5,5Hz), 6H; 3,8 ppm, s, 3H; 5,05 ppm, m, 1H; 6,25 ppm, d (12Hz), 1H, 6,8 ppm, d (12Hz), 1H; 8,95 ppm, s, 1H.

1.3.2 Préparation de bromés vinyliques.

Addition de brome sur le carbamate 67.

Une solution de brome dans le chloroforme est additionnée progressivement au carbamate **67** dissous dans le même solvant jusqu'à ce que la coloration du brome persiste. Le solvant est évaporé et le produit utilisé brut.

92. Rdt = 100%

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,26 ppm, d (5Hz), 0,54H et 1,33 ppm, d (5Hz), 2,46H; 3,79 ppm, s, 0,54H et 3,87 ppm, s, 2,46H; 4,77 ppm, d (9Hz), 0,54H et 4,85 ppm, d (9Hz), 2,46H; 5,07 ppm, m, 1H; 5,51 ppm, d (9Hz), 0,54H et 5,81 ppm, d (9Hz), 2,46H; 7,81 ppm, s, 1H.

Analyse. Calculée: C%=28,83; H%=3,49; N%=3,74; Br%=42,62. Trouvée: C%=29,4; H%=3,6; N%=3,8; Br%=41,0.

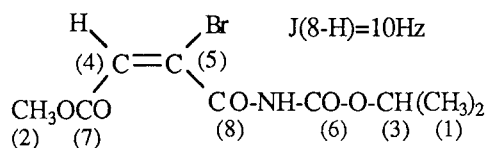
Elimination sur silice.

Le produit **92** est laissé pendant une nuit au contact de la silice, puis chromatographié avec un mélange 30% acétate d'éthyle/hexane pour donner deux stéréoisomères, dont la structure est déterminée par résonance magnétique nucléaire du carbone ¹³.

93. Rdt = 17%. F= 74-77°C.

RMN. ¹H, (CDCl₃, 60 MHz): 1,35 ppm, d (6Hz), 6H; 3,8 ppm, s, 3H; 5,05 ppm, m, 1H; 6,5 ppm, s, 1H; 8,5 ppm, s, 1H.

RMN. ¹³C, (CDCl₃, 300 MHz): 21,62 ppm (1),
52,28 ppm (2), 71,32 ppm (3), 124,90 ppm (4),
130,44 ppm (5), 150,60 ppm (6), 163,69 ppm (7),
164,55 ppm (8).



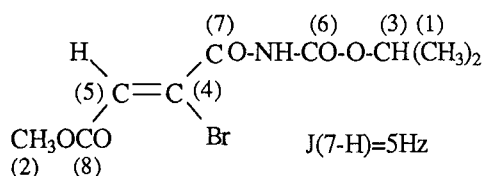
Analyse. Calculée: C%=36,76; H%=4,11; N%=4,76; Br%=27,17.

Trouvée: C%=38,7; H%=4,5; N%=4,8; Br%=25,6.

94. Rdt = 59,5%. F= 75°C.

RMN. ¹H, (CDCl₃, 60 MHz): 1,3 ppm, d (6Hz), 6H; 3,85 ppm, s, 3H; 5,1 ppm, m, 1H; 7,6 ppm, s, 1H; 8,8 ppm, s, 1H.

RMN. ¹³C, (CDCl₃, 300 MHz): 21,60 ppm (1),
52,37 ppm (2), 71,16 ppm (3), 125,37 ppm (4),
129,57 ppm (5), 149,44 ppm (6), 158,36 ppm (7),
163,75 ppm (8).

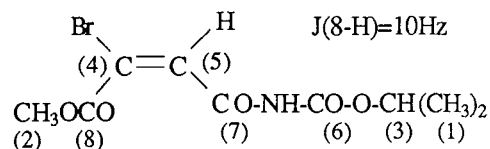
**Elimination en utilisant une base.**

1 équivalent du produit **92** dans le dichlorométhane est traité par 1 équivalent de triéthylamine à 25°C. Après 2 h le solvant est éliminé et le produit **95** obtenu de façon quantitative.

95. Rdt = 100%.

RMN. ¹H, (CDCl₃, 60 MHz): 1,35 ppm, d (6Hz), 6H; 3,9 ppm, s, 3H; 5,05 ppm, m, 1H; 7,4 ppm, s, 1H; 8,55 ppm, s, 1H.

RMN. ¹³C, (CDCl₃, 300 MHz): 21,67 ppm (1),
53,56 ppm (2), 71,33 ppm (3), 125,19 ppm (4),
129,79 ppm (5), 151,22 ppm (6), 164,05 ppm (7),
164,73 ppm (8).



Analyse. Calculée: C%=36,76; H%=4,11; N%=4,76; Br%=27,17.

Trouvée: C%=36,9; H%=4,2; N%=5,0; Br%=26,0.

I.3.3 Préparation d'aziridines.

A 1 éq. de dibromé **92** en solution dans l'acétonitrile sont ajoutés à 25°C 3 éq. d'amine. Après 64 h., le solvant est éliminé et le produit purifié sur colonne de silice.

96. Rdt = 30,5%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,28 ppm, d (6Hz), 6H; 2,95 ppm, d (2Hz), 1H; 3,15 ppm, s, 1H; 3,72 ppm, s, 3H; 4,0 ppm, d (14Hz), 1H; 4,15 ppm, d (14Hz), 1H; 5,0 ppm, h (6Hz), 1H; 7,23 à 7,4 ppm, massif, 5H; 8,3 ppm, s, 1H.

97. Rdt = 13%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,3 ppm, 2d (6Hz), 6H; 2,66 ppm, d (8Hz), 1H; 2,72 ppm, d (8Hz), 1H; 3,73 ppm, s, 5H; 5,0 ppm, h (6Hz), 1H; 7,25 à 7,41 ppm, massif, 5H; 8,65 ppm, s, 1H.

98. Rdt = 40%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,0 ppm, d (7Hz), 3H; 1,16 ppm, d (7Hz), 3H; 1,30 ppm, 2d (6Hz), 6H; 2,85 ppm, d (2Hz), 1H; 2,93 ppm, m, 2H; 3,76 ppm, s, 3H; 5,0 ppm, h, 1H; 8,3 ppm, s, 1H.

99. Rdt = 11,5%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,23 ppm, d (7Hz), 6H; 1,31 ppm, d (7Hz), 6H; 1,83 ppm, h (7Hz), 1H; 2,57 ppm, s, 2H; 3,75 ppm, s, 3H; 5,0 ppm, h (7Hz), 1H; 8,66 ppm, s, 1H.

100. Rdt = 30%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,05 ppm, s, 9H; 1,31 ppm, d (7Hz), 6H; 2,75 ppm, s, 2H; 3,75 ppm, s, 3H; 5,0 ppm, h (7Hz), 1H; 8,85 ppm, s, 1H.

101. Rdt = 11%.

RMN. ^1H , (CDCl_3 , 250 MHz): 1,16 ppm, s, 9H; 1,26 ppm, d (7Hz), 3H; 1,29 ppm, d (7Hz), 3H; 2,83 ppm, d (2Hz), 1H; 3,27 ppm, d (2Hz), 1H; 3,75 ppm, s, 3H; 5,0 ppm, h (7Hz), 1H; 8,4 ppm, s, 1H.

CHAPITRE II: PROTECTION DES ACIDES PAR LES GROUPEMENTS ABZ

II.1. Préparation des alcools benzyliques

II.1.1. Préparation du 2-chloro-4-hydroxybenzaldéhyde

Les aldéhydes aromatiques nécessaires à la préparation des azidoalcools **102** sont disponibles dans le commerce. Seul le 2-chloro-4-hydroxybenzaldéhyde n'est pas commercial ; il est préparé de la façon suivante :

Préparation du 4-hydroxybenzaldéhyde

A 20 g de 4-hydroxybenzaldéhyde (163 mM) dissous dans 80 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés goutte à goutte 22,09 g de chlorure de sulfuryle (163 mM). Le mélange est chauffé à 80°C pendant 15 heures. Le produit obtenu après évaporation du solvant est recristallisé dans l'eau. Rdt = 45 %. F = 129°C.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 6,80 à 7,90 ppm, massif, 3 H ; 8,95 ppm, s large, 1 H (disparaît avec D₂O) ; 9,73 ppm, s, 1 H.

IR : 3400 cm⁻¹, OH ; 1725 cm⁻¹, C=O.

II.1.2. Préparation des O,S acétals 103a-d

II.1.2.1. Préparation du thioéther chlorométhyle

A 6,75 g de polyoxyméthylène (225 mM) en suspension dans 150 ml de benzène sont ajoutés 85 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est chauffé à 30°C. On ajoute alors 25 g de 4-chlorothiophénol (173 mM) tout en augmentant la température à 50°C.

Après 4 heures, la réaction est terminée. La phase organique est lavée à la soude (2N), à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium.

Rdt = 100 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,80 ppm, s, 2 H ; 7,40 ppm, s, 4 H.

II.1.2.2. Préparation des O,S acétals 103a et 103b

33 g de soude sont mélangés à 33 ml d'eau. Une fois le mélange refroidi, on ajoute 100 ml de benzène, 5,82 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (17 mM) et 25 g de 4-hydroxybenzaldéhyde (204 mM) en plusieurs fractions. Au mélange visqueux ainsi obtenu, on additionne sous azote 33 g de thioéther chlorométhylque (170 mM) tout en augmentant progressivement la température jusqu'à 70°C.

Après 10 heures, le mélange est refroidi, la phase organique séparée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium.

Le même mode opératoire est appliqué avec le 2-hydroxybenzaldéhyde pour préparer le produit **103b**.

II.1.2.3. Préparation des O,S acétals 103c et 103d

25 g de 4-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde (164 mM) sont mélangés à 25°C avec 22,70 g de carbonate de potassium (164 mM) dans 150 ml d'éthanol à 95 %. Après 15 minutes, on ajoute goutte à goutte 21,15 g de thioéther chlorométhylque (105 mM). Le mélange est chauffé à 75°C sous azote pendant 40 heures. Le solvant est évaporé. Le produit est repris au chlorure de méthylène, lavé à la soude (2N), à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis concentré.

Le produit **103c** cristallise et est purifié par lavage à l'hexane.

103c. Rdt = 53 %. F = 70-1°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,86 ppm, s, 3 H ; 5,49 ppm, s, 2 H ; 6,83 à 7,56 ppm, massif, 7 H ; 9,79 ppm, s, 1 H.

IR : 1720 cm⁻¹, C=O.

Le mode opératoire est identique pour préparer **103d**, mais le produit est utilisé brut.

II.1.3. Préparation des aldéhydes

1 éq. de chlorure de sulfuryle est ajouté goutte à goutte à 25°C à 1 éq. d'O,S acétal **103** dissous dans le chlorure de méthylène. Une fois cette première addition terminée, on refroidit le mélange à 0°C, et on additionne goutte à goutte 1 éq. de cyclohexène. La réaction est instantanée et le solvant aussitôt éliminé.

Le produit obtenu est vigoureusement mélangé à 1,2 éq. d'azidure de sodium en présence de 0,05 éq. de bromure de tétrabutylammonium dissous dans quelques ml d'eau pendant 5 heures.

L'aldéhyde est extrait à l'éther puis chromatographié sur silice.

105a . Rdt = 61 % sur trois étapes (éluant : 10 % éther/hexane)

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,20 ppm, s, 2 H ; 7,20 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,85 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 9,90 ppm, s, 1 H.

IR : 2740 et 2830 cm⁻¹, C-H aldéhydique ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

105b. Rdt = 49,5 % sur trois étapes (éluant : 10 % éther/hexane). F = 46°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,22 ppm, s, 2 H ; 6,91 à 7,89 ppm, massif, 4 H ; 10,39 ppm, s, 1 H.

IR : 2740 et 2830 cm⁻¹, C-H aldéhydique ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

105c. Rdt = 86 % sur deux étapes (éluant : 15 % éther/hexane). F = 59-60°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,85 ppm, s, 3 H ; 5,23 ppm, s, 2 H ; 6,95 à 7,45 ppm, massif, 3 H ; 9,80 ppm, s, 1 H.

IR : 2740 et 2830 cm⁻¹, C-H aldéhydique ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

105d. Rdt = 50 % sur trois étapes (éluant : 5 % éther/hexane). F = 46°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,22 ppm, s, 2 H ; 7,00 à 7,90 ppm, massif, 3 H ; 9,77 ppm, s, 1 H.

IR : 2740 et 2830 cm⁻¹, C-H aldéhydique ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

II.1.4. Réduction des aldéhydes

A 1 éq. de borohydrure de sodium en suspension dans l'éthanol à 95 % est ajouté goutte à goutte 1 éq. d'aldéhyde **105** en solution dans un peu d'éthanol à 25°C. L'agitation est maintenue pendant 4 heures.

Le solvant est éliminé, le produit repris à l'eau, extrait à l'éther et séché sur sulfate de magnésium.

102a . **4-ABz-OH**. Rdt = 95 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,10 ppm, s large, 1 H disparaît avec D₂O ; 4,30 ppm, s, 2 H ; 4,95 ppm, s, 2 H ; 6,75 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,05 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3350 cm⁻¹, OH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

102b . 2-ABz-OH. Rdt = 91 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,12 ppm, s large, 1 H disparaît avec D₂O ; 4,52 ppm, s, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 6,75 à 7,40 ppm, massif, 4 H.

IR : 3360 cm⁻¹, OH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

102c . 4-ABz(OMe)-OH. Rdt = 94 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,10 ppm, s large, 1 H disparaît avec D₂O ; 3,72 ppm, s, 3 H ; 4,44 ppm, s, 2 H ; 4,49 ppm, s, 2 H ; 6,60 à 6,90 ppm, massif, 3 H.

IR : 3370 cm⁻¹, OH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

102d . 4-ABz(Cl)-OH. Rdt = 96 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,72 ppm, s large, 1 H disparaît avec D₂O ; 4,36 ppm, s, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 6,75 à 7,32 ppm, massif, 3 H.

IR : 3350 cm⁻¹, OH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

II.2. Protection de la fonction acide**II.2.1. Estérification à partir de l'alcool**

1 éq. d'acide, 1 éq. de dicyclohexylcarbodiimide et 1 éq. d'alcool **102** sont mélangés à 25°C en présence de 0,1 éq. de 4-N-pyrrolidinopyridine.

L'avancement de la réaction est contrôlé sur couche mince de silice par pulvérisation d'acide puis chauffage.

Une fois celle-ci terminée, l'urée est filtrée sur célite, le produit concentré puis purifié sur colonne de silice.

106a. Rdt = 58%.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 1,25 ppm, t (7 Hz), 3 H ; 4,15 ppm, q (7 Hz), 2 H ; 5,10 ppm, s, 4 H ; 6,70 ppm, s, 2 H ; 6,90 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,25 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1720 cm⁻¹, C=O.

107a. CH₃-(CH₂)₄-COO-4-ABz. Rdt = 61 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 0,64 à 1,89 ppm, massif, 9 H ; 2,24 ppm, t (7 Hz), 2 H ; 4,99 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 6,91 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,24 ppm, d (8 Hz), 2 H.

108a. C₆H₅-COO-4-ABz. Rdt = 81 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,00 ppm, s, 2 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,15 ppm, massif, 9 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1710 cm⁻¹, C=O.

108b. C₆H₅-COO-2-ABz. Rdt = 80 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,12 ppm, s, 2 H ; 5,30 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,20 ppm, massif, 9 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1720 cm⁻¹, C=O.

108c. C₆H₅-COO-4-ABz(OMe). Rdt = 88 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,77 ppm, s, 3 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,19 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,20 ppm, massif, 8 H.

IR : 1710 cm⁻¹, C=O.

108d. C₆H₅-COO-4-ABz(Cl). Rdt = 80 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,10 ppm, s, 2 H ; 5,18 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,10 ppm, massif, 8 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1720 cm⁻¹, C=O.

109a. Boc-L-Phe-O-4-ABz. Rdt = 73 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,40 ppm, s, 9 H ; 3,05 ppm, m, 2 H ; 4,60 ppm, m, 1 H ; 4,96 ppm, d (8 Hz), 1 H ; 5,05 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,11 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,17 ppm, s, 2 H ; 6,95 à 7,30 ppm, massif, 9 H.

IR : 3370 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

109c. Boc-L-Phe-O-4-ABz(OMe). Rdt = 99 %

F = 60-61°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,35 ppm, s, 9 H ; 3,06 ppm, m, 2 H ; 3,84 ppm, s, 3 H ; 4,66 ppm, m, 1 H ; 5,04 ppm, m, 2 H ; 5,11 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,18 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 7,30 ppm, massif, 8 H.

IR : 3380 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1700 cm⁻¹, C=O.

109d. Boc-L-Phe-O-4-ABz(Cl). Rdt = 96 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,36 ppm, s, 9 H ; 3,05 ppm, d (6 Hz), 2 H ; 4,60 ppm, m, 1 H ; 4,96 ppm, m, 2 H ; 5,03 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,22 ppm, s, 2 H ; 7,00 à 7,35 ppm, massif, 8 H.

IR : 3360 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

110a. Boc-L-Ile-O-4-ABz. Rdt = 74 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 0,85 ppm, t (7,5 Hz), 3 H ; 0,89 ppm, d (6,5 Hz), 3 H ; 1,05 à 1,40 ppm, massif, 2 H ; 1,42 ppm, s, 9 H ; 1,75 à 1,95 ppm, massif, 1 H ; 4,29 ppm, m, 1 H ; 5,01 ppm, d (8,5 Hz), 1 H ; 5,07 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,15 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,16 ppm, s, 2 H ; 7,00 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,32 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3380 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

111a. Z-Gly-L-Phe-O-4-ABz. Rdt = 93 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3,09 ppm, m, 2 H ; 3,81 ppm, dd (17 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,88 ppm, dd (17 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 4,89 ppm, m, 1 H ; 5,07 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,12 ppm, s, 2 H ; 5,13 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,17 ppm, s, 2 H ; 5,33 ppm, s, 1 H ; 6,39 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 6,80 à 7,40 ppm, massif, 14 H.

IR : 3340 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1750 et 1650 cm⁻¹, C=O.

111d. Z-Gly-L-Phe-O-4-ABz(Cl). Rdt = 82 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3,08 ppm, d (6 Hz), 2 H ; 3,82 ppm, dd (17 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,89 ppm, dd (17 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 4,89 ppm, m, 1 H ; 4,99 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,06 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,11 ppm, s, 2 H ; 5,22 ppm, s, 2 H ; 5,38, s large, 1 H ; 6,49 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 6,95 à 7,40 ppm, massif, 13 H.

IR : 3320 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1730 et 1670 cm⁻¹, C=O.

112a. Z-Gly-L-Phe-(D-L)-Ala-O-4-ABz. Rdt = 54 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (mélange des deux diastéréoisomères) : 1,16 ppm, d (7 Hz), 0,82 H et 1,28 ppm, d (7,5 Hz), 2,18 H ; 3,00 ppm, m, 2 H ; 3,78 ppm, s, 2 H ; 4,47 ppm, m, 1 H ; 4,76 ppm, m, 1 H ; 4,98 à 5,17 ppm, massif, 6 H ; 5,76 ppm, m, 1 H ; 6,85 à 7,40 ppm, massif, 16 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2120 et 2100 cm⁻¹, N₃ ; 1750 et 1690 cm⁻¹, C=O.

II.2.2. Estérification à partir de l'halogénure

II.2.2.1. Préparation des halogénures de 4-azidométhoxybenzyle

1 éq. de chlorure ou de bromure de mésyle est additionné goutte à goutte à 1 équivalent d'alcool en solution dans du dichlorométhane en présence de 1,1 éq. de triéthylamine à 0°C. La réaction est totale après 6 heures à 25°C. La phase organique est lavée avec HCl 1N glacé, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée sur colonne de silice (éther 5 %/ hexane).

113a. 4-ABz-Br. Rdt = 60 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,37 ppm, s, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 6,86 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,27 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

113b. 2-ABz-Br. Rdt = 67 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,41 ppm, s, 2 H ; 5,18 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 7,30 ppm, massif, 4 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

113c. 4-ABz(OMe)-Br. Rdt = 67 %. F = 50-51°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 3,80 ppm, s, 3 H ; 4,46 ppm, s, 2 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 7,00 ppm, massif, 3 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

114a. 4-ABz-Cl. Rdt = 58 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,46 ppm, s, 2 H ; 5,06 ppm, s, 2 H ; 6,85 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,20 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃.

114b. 2-ABz-Cl. Rdt = 56 %

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,45 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 7,30 ppm, massif, 4 H.

IR : 2100 à 2130 cm⁻¹, N₃.

II.2.2.2. Estérfication

1 éq. de carbonate de césium en solution dans du méthanol à 90 % est additionné à 1 éq. d'acide dans MeOH jusqu'à obtention d'un pH = 7. Le solide blanc obtenu après avoir chassé le solvant est séché sur P₂O₅, mis en solution dans la diméthylformamide puis traité par 1,3 éq. de bromure (ou chlorure) de 2 ou 4-azidométhoxybenzyle à 25°C.

Lorsque la réaction est terminée (c.c.m. silice), la DMF est évaporée sous pression réduite et le produit purifié sur colonne de silice.

109b. Boc-L-Phe-O-2-ABz. Rdt = 98 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,40 ppm, s, 9 H ; 3,08 ppm, m, 2 H ; 4,64 ppm, m, 1 H ; 4,97 ppm, d (6 Hz), 1 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 5,25 ppm, s, 2 H ; 7,00 à 7,40 ppm, massif, 9 H.

IR : 3360 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

115a. Boc-L-Ala-O-4-ABz. Rdt = 88 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,37 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,43 ppm, s, 9 H ; 4,34 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 1 H ; 5,07 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,14 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 6,89 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,32 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3380 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

116a. Boc- L- Met-O-4-ABz. Rdt = 94 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,44 ppm, s, 9 H ; 1,86 à 2,17 ppm, massif, 5 H ; 4,43 ppm, m, 1 H ; 5,12 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,14 ppm, s, 1 H ; 5,16 ppm, d (12,5 Hz), 2 H ; 5,18 ppm, s, 3 H ; 7,00 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,31 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3360 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1735 et 1710 cm⁻¹, C=O.

116b. Boc- L- Met-O-2-ABz. Rdt = 91 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,45 ppm, s, 9 H ; 1,80 à 2,25 ppm, massif, 5 H ; 2,50 ppm, m, 2 H ; 4,46 ppm, m, 1 H ; 5,16 ppm, d (6,5 Hz), 1 H ; 5,21 ppm, s, 2 H ; 5,23 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,28 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 6,95 à 7,40 ppm, massif, 4 H.

IR : 3360 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 et 1710 cm⁻¹, C=O.

112a. Z-Gly-L-Phe-L-Ala-O-4-ABz. Rdt = 65 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,31 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 3,01 ppm, m, 2 H ; 3,80 ppm, m, 2 H ; 4,47 ppm, m, 1 H ; 4,70 ppm, m, 1 H ; 5,08 ppm, s, 4 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,50 ppm, s, 1 H ; 6,57 ppm, d, 1 H ; 6,75 ppm, d, 1 H ; 6,90 à 7,40 ppm, massif, 14 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1730 cm⁻¹, C=O.

Analyse : Calculée : C % 61,22 ; H % 5,48 ; N % 14,28.

Trouvée : C % 60,30 ; H % 5,40 ; N % 13,70.

III.3. Déprotection de ABz

1 éq. d'ester de ABz est additionné goutte à goutte à 1,5 éq. de chlorure stanneux en solution dans le méthanol. Le temps nécessaire à la réaction varie entre 4 à 12 heures (c.c.m. de silice). L'alcool est alors chassé, le résidu repris au chlorure de méthylène et filtré sur célite. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le produit ainsi obtenu est traité par 4 éq. de diéthylamine dans le dichlorométhane pendant 4 heures à 25°C. La phase organique est lavée à HCl 1N, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée.

117a. Rdt = 95 %. F = 92°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,17 ppm, s, 2 H ; 6,60 à 8,20 ppm, massif, 10 H.

IR : 3410 cm⁻¹, OH ; 1690 cm⁻¹, C=O.

117b. Rdt = 90 %. F = 64°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,12 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,20 ppm, massif, 10 H.

IR : 3430 cm⁻¹, OH ; 1720 cm⁻¹, C=O.

117c. Rdt = 97 %

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) : 3,70 ppm, s, 3 H ; 5,11 ppm, s, 2 H ; 5,86 ppm, s large, 1 H ; 6,60 à 8,20 ppm, massif, 8 H.

IR : 3240 cm⁻¹, OH ; 1710 cm⁻¹, C=O.

117d. Rdt = 99 %. F = 98-100°C

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,15 ppm, s, 2 H ; 6,40 à 8,20 ppm, massif, 9 H.

IR : 3360 cm⁻¹, OH ; 1700 cm⁻¹, C=O.

119. Z-Gly-L-Phe-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3,05 ppm, dd (13,5 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,85 ppm, dd (12 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 4,77 ppm, m, 1 H ; 5,11 ppm, s, 2 H ; 5,85 ppm, s, 1 H ; 6,71 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 7,00 à 7,40 ppm, massif, 11 H.

IR : 3000 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 1740 cm⁻¹, C=O.

Analyse : Calculée : C % 64,03 ; H % 5,66 ; N % 7,86.

Trouvée : C % 63,89 ; H % 5,73 ; N % 7,84.

126. Boc-L-Phe-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,24 ppm, s, 3,24 H ; 1,42 ppm, s, 5,76 H ; 2,95 ppm, m, 0,72 H ; 3,18 ppm, m, 1,28 H ; 4,39 ppm, m, 0,36 H ; 4,60 ppm, m, 0,64 H ; 4,90 ppm, d, 0,64 H ; 6,42 ppm, d, 0,36 H ; 7,10 à 7,35 ppm, massif, 5 H ; 10,2 ppm, s, 1 H.

IR : 3400 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 1730 et 1680 cm⁻¹, C=O.

127. Boc-L-Ile-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 0,94 ppm, t (7,5 Hz), 3 H ; 0,97 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,20 ppm, m, 2 H ; 1,45 ppm, s, 9 H ; 1,98 ppm, m, 1 H ; 4,30 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, d (6 Hz), 1 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2900 cm⁻¹, COOH ; 1710 et 1690 cm⁻¹, C=O.

128. Boc-L-Ala-L-Phe-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,24 ppm, m, 3 H ; 1,42 ppm, s, 9 H ; 3,04 ppm, dd (13,5 Hz et 6 Hz), 1 H ; 3,20 ppm, dd (13,5 Hz et 5 Hz), 1 H ; 4,42 ppm, m, 1 H ; 4,80 ppm, m, 1 H ; 5,20 ppm, s, 1 H ; 6,85 ppm, s large, 2 H ; 7,10 à 7,35 ppm, massif, 5 H.

IR : 3340 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 1750 à 1630 cm⁻¹, 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.

129. Boc-L-Met-L-Ala-L-Phe-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,26 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,43 ppm, s, 9 H ; 1,94 ppm, m, 2 H ; 2,04 ppm, s, 3 H ; 2,47 ppm, m, 2 H ; 3,05 ppm, dd (14 Hz et 6,5 Hz), 1 H ; 3,24 ppm, dd (14 Hz et 5 Hz), 1 H ; 4,28 ppm, m, 1 H ; 4,47 ppm, m, 1 H ; 4,78 ppm, m, 1 H ; 5,40 ppm, s, 1 H ; 6,80 ppm, s, 1 H ; 6,80 à 7,30 ppm, massif, 7 H.

IR : 3000 cm⁻¹, NH ; 2900 cm⁻¹, COOH ; 1740 à 1650 cm⁻¹, C=O et C=C.

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 % 6,30.

130. Z-Gly-(D-L)-Phe-L-Phe-OH

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 2,85 à 3,25 ppm, massif, 4 H ; 3,80 ppm, m, 2 H ; 4,60 à 4,80 ppm, massif, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 6,17 ppm, s, 1 H ; 6,85 ppm, s, 1 H ; 6,90 à 7,40 ppm, massif, 17 H.

131. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-OH

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,34 ppm, s, 9 H ; 1,85 à 2,15 ppm, massif, 5 H ; 2,44 ppm, m, 2 H ; 2,80 à 3,20 ppm, massif, 4 H ; 3,70 à 3,90 ppm, massif, 4 H ; 4,20 ppm, m, 1 H ; 4,27 ppm, m, 1 H ; 4,60 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 6,86 à 7,40 ppm, massif, 14 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 1740 à 1640 cm⁻¹, 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.

II.4. Déprotection de Boc**II.4.1. Déprotection à l'aide d'acide chlorhydrique gazeux**

1 mM de Boc-aminoacide en solution dans 10 ml d'éther anhydre est soumise à l'action d'acide chlorhydrique gazeux (H₂O, 9 ml ; H₂SO₄, 18 ml ; NaCl, 20 g) pendant 45 minutes à 25°C. Le chlorhydrate, qui précipite, est filtré puis séché sur P₂O₅ au dessiccateur.

123a. [⊕] H₂-L-Phe-O-4-ABz,Cl [⊖] Rdt = 100 %. F = 180-1°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz), 2 H ; 4,29 ppm, t (6,5 Hz), 1 H ; 5,15 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,20 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,24 ppm, s, 2 H ; 6,90 à 7,35 ppm, massif, 9 H.

IR : 2850 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2090 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

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.

123b. [⊕] H₂-L-Phe-O-2-ABz,Cl [⊖] Rdt = 72 %. F = 126-7°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 3,32 ppm, m, 2 H ; 4,34 ppm, t (6,5 Hz), 1 H ; 5,28 à 5,32 ppm, massif, 3 H ; 5,34 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 7,00 à 7,45 ppm, massif, 9 H.

IR : 2840 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

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.

123c. [⊕] H₂-L-Phe-O-4-ABz(OMe),Cl [⊖]. Rdt = 75 %. F = 82-4°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 3,20 ppm, d (7 Hz), 2 H ; 3,86 ppm, s, 3 H ; 4,32 ppm, t (7 Hz), 1 H ; 5,16 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,21 ppm, s, 2 H ; 5,23 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 6,90 à 7,40 ppm, massif, 8 H.

IR : 2840 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

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.

123d. [⊕] H₂-L-Phe-O-4-ABz(Cl),Cl [⊖]. Rdt = 53 %

RMN ¹H (CD₃OD, 80 MHz) : 3,15 ppm, m, 2 H ; 4,80 ppm, m, 1 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 5,30 ppm, s, 2 H ; 6,90 à 7,35 ppm, massif, 8 H.

IR : 2840 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

125a. [⊕] H₂-L-Ala-L-Phe-O-4-ABz, Cl [⊖]. Rdt = 92 %. F = 174-5°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,43 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 3,00 ppm, dd (14 Hz et 8,5 Hz), 1 H ; 3,19 ppm, dd (14 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,85 ppm, q (7 Hz), 1 H ; 4,72 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,11 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,24 ppm, s, 2 H ; 6,90 à 7,30 ppm, massif, 9 H.

IR : 2840 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1690 cm⁻¹, C=O 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.

II.4.2. Déprotection à l'aide d'acide para toluène sulfonique

1 éq. de Boc-aminoacide est traité par 1 éq. d'acide para toluène sulfonique dans le 2,2,2-trifluoroéthanol ou l'acide acétique. Après une heure à 25°C, le solvant est évaporé, le produit lavé à l'éther puis séché sur P₂O₅ au dessiccateur.

132a. \oplus H₂-L-Met-O-4-ABz, TsO[⊖]. Rdt = 81 %. F = 91-2°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 2,01 ppm, s, 3 H ; 2,09 ppm, m, 2 H ; 2,36 ppm, s, 3 H ; 2,53 ppm, m, 2 H ; 4,20 ppm, t (6,5 Hz), 1 H ; 5,19 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,24 ppm, s, 2 H ; 5,27 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 7,05 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,23 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,40 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,70 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 2920 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2130 et 2100 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

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.

132b. \oplus H₂-L-Met-O-2-ABz, TsO[⊖]. Rdt = 91 %

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 2,02 ppm, s, 3 H ; 2,18 ppm, m, 2 H ; 2,36 ppm, s, 3 H ; 2,60 ppm, m, 2 H ; 4,22 ppm, t (6,5 Hz), 1 H ; 5,19 ppm, d (11,5 Hz), 1 H ; 5,31 ppm, s, 2 H ; 5,37 ppm, d (11,5 Hz), 1 H ; 7,00 à 7,70 ppm, massif, 8 H.

IR : 2900 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O.

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.

133a. \oplus H₂-L-Ala-O-4-ABz, TsO[⊖]. Rdt = 98 %

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,50 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 2,34 ppm, s, 3 H ; 4,09 ppm, q (7 Hz), 1 H ; 5,21 ppm, d (11,5 Hz), 1 H ; 5,24 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,24 ppm, d (11,5 Hz), 1 H ; 5,25 ppm, s, 2 H ; 7,03 ppm, d (8,5 Hz), 2 H ; 7,22 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,39 ppm, d (8,5 Hz), 2 H ; 7,70 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 2950 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2130 et 2150 cm⁻¹, N₃ ; 1750 cm⁻¹, C=O.

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.

134a. \oplus H₂-L-Phe-L-Met-O-4-ABz, TsO[⊖]. Rdt = 94%

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,91 à 2,18 ppm, massif, 5 H ; 2,37 ppm, s, 3 H ; 2,50 ppm, m, 2 H ; 2,87 ppm, dd (14,5 Hz et 9 Hz), 1 H ; 3,18 ppm, dd (14,5 Hz et 9 Hz), 1 H ; 4,12 ppm, m, 1 H ; 4,66 ppm, m, 1 H ; 5,10 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,16 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,17 ppm, d (9,5 Hz), 1 H ; 5,20 ppm, d (9,5 Hz), 1 H ; 6,96 à 7,75 ppm, massif, 9 H.

IR : 3230 cm⁻¹, NH ; 2920 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1680 cm⁻¹, C=O 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.

134h. [⊕] H₂-L-Phe-L-Met-O-2-ABz, TsO[⊖]. Rdt = 78%

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,85 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,37 ppm, s, 3 H ; 2,47 ppm, m, 2 H ; 2,85 ppm, dd (14,5 Hz et 9 Hz), 1 H ; 3,13 ppm, dd (14 Hz et 8,5 Hz), 1 H ; 4,11 ppm, m, 1 H ; 4,67 ppm, m, 1 H ; 5,10 à 5,28 ppm, massif, 4 H ; 6,95 à 7,80 ppm, massif, 9 H.

IR : 3260 cm⁻¹, NH ; 2900 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 2100 à 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1680 cm⁻¹, C=O 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.

II.5. Couplage peptidique

1 éq. de partenaire aminé (chlorhydrate ou tosylate), 1 éq. de partenaire carboxylique, 1 éq. de BOP et 2 éq. de triéthylamine sont agités dans du chlorure de méthylène pendant 2 heures à 25°C. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis à l'eau. La purification finale du peptide est effectuée par filtration rapide sur silice pour éliminer le HMPT résiduel.

118. Z-Gly-L-Phe-OMe. Rdt = 90%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3,10 ppm, m, 2 H ; 3,71 ppm, s, 3 H ; 3,85 ppm, m, 2 H ; 4,86 ppm, m, 1 H ; 5,13 ppm, s, 2 H ; 5,35 ppm, s, 1 H ; 6,42 ppm, d (6 Hz), 1 H ; 7,0 à 7,40 ppm, massif, 10 H.

IR : 3320 cm⁻¹, NH ; 1730 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1670 cm⁻¹, C=O d'amide.

120. Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OMe. Rdt = 85%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,32 ppm, d (7 Hz) ; 3,05 ppm, m, 2 H ; 3,68 ppm, s, 3 H ; 3,82 ppm, m, 2 H ; 4,46 ppm, m, 1 H ; 4,69 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,55 ppm, s, 1 H ; 6,64 ppm, s, 1 H ; 6,89 ppm, s, 1 H ; 7,11 à 7,40 ppm, massif, 10 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1650 à 1740 cm⁻¹, C=O.

124a. Boc-L-Ala-L-Phe-O-4-ABz. Rdt = 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,29 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,42 ppm, s, 9 H ; 3,06 ppm, dd (14 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,12 ppm, dd (14 Hz et 6 Hz), 1 H ; 4,13 ppm, m, 1 H ; 4,85 ppm, m, 1 H ; 4,95 ppm, s, 1 H ; 5,04 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,10 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 5,17 ppm, s, 2 H ; 6,60 ppm, s, 1 H ; 6,95 à 7,30 ppm, massif, 9 H.

IR : 3350 cm⁻¹, NH ; 2130 et 2100 cm⁻¹, N₃ ; 1750 à 1650 cm⁻¹, C=O.

Analyse : Calculée : C % 60,35 ; H % 6,28 ; N % 14,07.

Trouvée : C % 60,14 ; H % 6,33 ; N % 13,78.

133a. Boc-L-Phe-L-Met-O-4-ABz. Rdt = 84%. F = 89°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,40 ppm, s, 9 H ; 1,85 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,33 ppm, m, 2 H ; 3,05 ppm, m, 2 H ; 4,35 ppm, m, 1 H ; 4,65 ppm, m, 1 H ; 4,99 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 5,09 ppm, s, 2 H ; 5,19 ppm, s, 2 H ; 6,59 ppm, d (7,5 Hz) ; 6,95 à 7,36 ppm, massif, 9 H.

133b. Boc-L-Phe-L-Met-O-2-ABz. Rdt = 78%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,40 ppm, s, 9 H ; 1,85 à 2,10 ppm, massif, 5 H ; 2,36 ppm, m, 2 H ; 3,05 ppm, m, 2 H ; 4,34 ppm, m, 1 H ; 4,65 ppm, m, 1 H ; 4,98 ppm, s, 1 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 5,22 ppm, s, 2 H ; 6,62 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 6,95 à 7,40 ppm, massif, 9 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1650 à 1740 cm⁻¹, C=O.

135. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-OMe. Rdt = 83%. F = 102°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,40 ppm, s, 9 H ; 3,02 ppm, d (6,5 Hz), 2 H ; 3,75 ppm, s, 3 H ; 3,93 ppm, dd (19 Hz et 5 Hz), 1 H ; 4,04 ppm, dd (19 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 4,36 ppm, m, 1 H ; 5,00 ppm, s, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 6,43 ppm, s, 1 H ; 6,85 à 7,50 ppm, massif, 9 H.

IR : 3320 cm⁻¹, NH ; 1750 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1680 et 1660 cm⁻¹, C=O d'amide.

137. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-OMe. Rdt = 62%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,36 ppm, s, 9 H ; 2,95 ppm, dd (14 Hz et 7,5 Hz), 1 H ; 3,05 ppm, dd (14 Hz et 6,5 Hz), 1 H ; 3,71 ppm, s, 3 H ; 3,88 à 4,03 ppm, massif, 4 H ; 4,27 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 5,13 ppm, d (6,5 Hz), 1 H ; 6,85 à 7,45 ppm, massif, 11 H.

139a. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-O-4-ABz. Rdt = 64%. F = 154-5°C

RMN ¹H (CDCl₃/DMSO, 400 MHz) : 1,35 ppm, s, 9 H ; 1,90 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,46 ppm, m, 2 H ; 2,80 à 3,20 ppm, massif, 4 H ; 3,65 à 3,95 ppm, massif, 4 H ; 4,31 ppm, m, 1 H ; 4,57 ppm, m, 1 H ; 4,71 ppm, m, 1 H ; 5,03 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 5,20 ppm, s, 2 H ; 6,08 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 6,80 à 7,40 ppm, massif, 18 H ; 7,55 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 7,72 ppm, m, 2 H ; 8,00 ppm, s, 1 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 cm⁻¹, C=O d'ester ; 1690 à 1630 cm⁻¹, C=O d'amides et C=C.

139b. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-L-Phe-L-Met-O-2-ABz. Rdt = 98%. F = 125-8°C

RMN ¹H (CDCl₃/DMSO, 400 MHz) : 1,35 ppm, s, 9 H ; 1,90 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,46 ppm, m, 2 H ; 3,00 à 3,30 ppm, massif, 4 H ; 3,62 à 3,96 ppm, massif, 4 H ; 4,29 ppm, m, 1 H ; 4,65 ppm, m, 1 H ; 4,72 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 5,21 ppm, s, 4 H ; 5,80 ppm, d (6,5 Hz), 1 H ; 6,84 à 7,55 ppm, massif, 21 H ; 7,80 ppm, s, 1 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 à 1630 cm⁻¹, C=O et C=C.

II.6. Saponification

2 éq de soude 2N sont additionnés à 1 éq. d'ester méthylique en solution dans le méthanol. Lorsque la réaction est terminée (c.c.m.), le solvant est éliminé, le résidu repris à l'eau et lavé à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée puis extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées et séchées sur sulfate de magnésium.

119. Z-Gly-L-Phe-OH. Rdt = 98%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 3,10 ppm, m, 2 H ; 3,78 ppm, m, 2 H ; 4,85 ppm, m, 1 H ; 5,13 ppm, s, 2 H ; 5,30 ppm, s, 1 H ; 6,42 ppm, d, 1 H ; 7,00 à 7,40 ppm, massif, 10 H ; 9,10 ppm, s, 1 H.

IR : 3320 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 1650 à 1730 cm⁻¹, C=O.

121. Z-Gly-L-Phe-L-Ala-OH. Rdt = 95%. F = 154-5°C

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,38 ppm, d (7,5 Hz), 3 H ; 2,93 ppm, dd (7,5 Hz et 13 Hz), 1 H ; 3,20 ppm, dd (5 Hz et 13 Hz), 1 H ; 3,70 ppm, d (11 Hz), 1 H ; 3,78 ppm, d (11 Hz), 1 H ; 4,40 ppm, q (7,5 Hz), 1 H ; 4,71 ppm, m, 1 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 7,05 à 7,40 ppm, massif, 10 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2950 cm⁻¹, COOH ; 1650 à 1735 cm⁻¹, C=O.

136. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-OH. Rdt = 100%. F = 140°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1,30 ppm, s, 9 H ; 2,96 ppm, m, 2 H ; 3,90 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 4,06 ppm, d (12 Hz), 1 H ; 4,32 ppm, m, 1 H ; 4,53 ppm, s, 1 H ; 5,00 ppm, s, 2 H ; 5,38 ppm, s, 1 H ; 5,98 ppm, s, 1 H ; 6,80 à 7,40 ppm, massif, 9 H.

IR : 3300 cm^{-1} , NH ; 3000 cm^{-1} , COOH ; 1720 cm^{-1} , C=O d'acide ; 1670 et 1650 cm^{-1} , C=O d'amide.

138. Boc-L-Tyr(OBzl)-Gly-Gly-OH. Rdt = 97%. F = 74-6°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1,31 ppm, s, 9 H ; 2,98 ppm, m, 2 H ; 3,95 ppm, m, 4 H ; 4,35 ppm, m, 1 H ; 4,96 ppm, s, 2 H ; 5,40 ppm, s, 1 H ; 6,80 à 7,80 ppm, massif, 12 H.

IR : 3320 cm^{-1} , NH ; 3000 cm^{-1} , COOH ; 1710 à 1650 cm^{-1} , C=O.

CHAPITRE III: PROTECTION DES AMINES PAR LE GROUPEMENT AZ

III.1. Blocage de la fonction amine

III.1.1. Utilisation du chloroformate

III.1.1.1. Préparation des carbamates d'amines aliphatiques et aromatiques simples

1 g d'azidoalcool **102a** est additionné goutte à goutte à une solution toluénique de phosgène à 0°C. Après 1 h à froid et 2 h à 25°C, l'excès de phosgène est éliminé par entraînement à l'azote, neutralisé dans un flacon laveur contenant de la potasse, puis l'amine est additionnée goutte à goutte à 0°C. Après 2 h à 25°C, la phase organique est lavée avec une solution d'HCl 3N, séchée sur MgSO₄ puis concentrée. Le produit obtenu est chromatographié sur colonne de silice.

141a. Rdt = 76%. F = 44-5°C.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 0,68 à 1,76 ppm, massif, 15 H ; 3,06 ppm, m, 2 H ; 4,50 ppm, m, 1 H ; 4,95 ppm, s, 2 H ; 5,12 ppm, s, 2 H ; 6,89 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,24 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3310 cm⁻¹, NH ; 2920 et 2100 cm⁻¹, C-H ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

142a. Rdt = 70%.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 0,99 ppm, t (7 Hz) ; 3,23 ppm, q (7 Hz), 2 H ; 4,40 ppm, s, 2 H ; 5,03 ppm, s, 4 H ; 6,51 à 7,53 ppm, massif, 9 H.

IR : 2980 cm⁻¹, C-H ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

143a. Rdt = 86%. F = 83-4°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) : 5,10 ppm, s, 4 H ; 6,72 ppm, s, 1 H ; 6,95 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,20 ppm, s, 4 H ; 7,44 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2140 cm⁻¹, N₃ ; 1690 cm⁻¹, C=O.

144a. Rdt = 32%. F = 55°C.

RMN ¹H (acétone, 80 MHz) : 4,24 ppm, d (6 Hz), 2 H ; 4,92 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 6,20 ppm, s, 1 H ; 6,88 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,10 à 7,35 ppm, massif, 7 H.

IR : 3320 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1700 cm⁻¹, C=O.

145a. Rdt = 49%. F = 64-5°C.

RMN ¹H (acétone, 80 MHz) : 1,07 ppm, d (7 Hz), 6 H ; 3,66 ppm, m, 1 H ; 4,90 ppm, s, 2 H ; 5,06 ppm, s, 2 H ; 5,13 ppm, s, 1 H ; 6,86 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,21 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1710 à 1670 cm⁻¹, C=O.

III.1.1.2. Préparation des carbamates d'acides aminés

III.1.1.2.1. Préparation du chloroformate

1 éq. d'azidoalcool **102a** est additionné goutte à goutte à une solution toluénique de phosgène (~ 2 éq.) à 0°C. Après 6 h, le solvant est éliminé au moyen d'un courant d'azote et le phosgène neutralisé dans un flacon laveur contenant de la potasse.

140a. Rdt = 100%.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1770 cm⁻¹, C=O.

III.1.1.2.2. Préparation des AZ-aminoacides

A 2 mM d'acide aminé en solution dans 2 ml de soude 2N et 8 ml de dioxanne, sont ajoutés 2 mM de chlorocarbonate à 0°C. Après 3 h à 25°C, le mélange est repris à l'eau, lavé à l'acétate d'éthyle, acidifié avec HCl (3N), extrait à l'acétate d'éthyle et séché sur MgSO₄.

146a. AZ-Gly-OH. F = 74-6°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) : 3,98 ppm, d (6 Hz), 2 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 5,35 ppm, m, 1 H ; 6,95 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,30 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,70 ppm, s, 1 H.

IR : 3100 cm⁻¹, COOH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1760 cm⁻¹, C=O.

147a. AZ-L-Pro-OH. F = 110-2°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) : 1,70 à 2,30 ppm, massif, 4 H ; 3,50 ppm, m, 2 H ; 4,35 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 6,90 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,30 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 9,65 ppm, s, 1 H.

IR : 3020 cm⁻¹, COOH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1750 et 1700 cm⁻¹, C=O.

148a. AZ-L-Phe-OH. F = 120°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) : 3,10 ppm, m, 2 H ; 4,60 ppm, m, 1 H ; 4,98 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 5,30 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 6,95 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,00 à 7,40 ppm, massif, 7 H ; 8,20 ppm, s, 1 H.

IR : 3220 cm⁻¹, NH ; 3015 cm⁻¹, COOH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 à 1670 cm⁻¹, C=O.

149a. AZ-L-Ala-OH.

RMN ¹H (acétone, 80 MHz) : 1,23 ppm, d (6 Hz), 3 H ; 4,21 ppm, m, 1 H ; 4,90 ppm, s, 2 H ; 5,08 ppm, s, 2 H ; 6,25 ppm, m, 1 H ; 6,80 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,18 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 9,80 ppm, s, 1 H.

IR : 3315 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, COOH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1730 à 1680 cm⁻¹, C=O.

III.1.2. Utilisation du carbonate mixte de para nitrophénol et de l'azidoalcool*III.1.2.1. Préparation du carbonate mixte*

1 éq. de pyridine est additionné goutte à goutte à 1,1 éq. de phosgène (solution toluénique) en solution dans l'éther à 0°C. Après 10 mn, on ajoute goutte à goutte 1 éq. de para nitrophénol à 25°C. Après 1 h supplémentaire, on ajoute goutte à goutte 1 éq. d'azidoalcool **102a** en solution dans la pyridine à 25°C et on maintient l'agitation pendant 6 h. Le mélange réactionnel est acidifié avec HCl 3N, extrait à l'acétate d'éthyle et séché sur MgSO₄. Le produit huileux obtenu après évaporation du solvant cristallise lentement, sa purification finale est réalisée par lavage à l'éther.

150a. Rdt = 63%. F = 103°C.

RMN ¹H (acétone, 80 MHz) : 5,27 ppm, s, 2 H ; 5,33 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 8,40 ppm, massif, 8 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1770 cm⁻¹, CO.

III.1.2.2. Préparation des AZ-aminoacides

A 2 mM d'acide aminé et 4 mM de NaHCO₃ en solution dans 1 ml d'eau et 9 ml de dioxanne, on ajoute 2,2 mM de carbonate **150a** à 25°C. Le mélange est agité à l'abri de la lumière pendant un temps variable, en fonction de la nature de l'acide aminé (cf. tableau 24).

Après extraction et évaporation du solvant, l'acide est placé sur colonne de silice. Une première élution avec un mélange éther/hexane permet d'éliminer le para nitrophénol et l'excès de carbonate. Une seconde au méthanol permet de récupérer l'acide N protégé.

151a. AZ-L-Met-OH. Rdt = 70%.

RMN ^1H (acétone, 80 MHz) : 1,43 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,40 ppm, m, 2 H ; 4,23 ppm, m, 1 H ; 4,75 à 5,00 ppm, massif, 3 H ; 5,11 ppm, s, 2 H ; 6,44 ppm, s, 1 H ; 6,86 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,20 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3310 cm^{-1} , NH ; 3020 cm^{-1} , COOH ; 2100 et 2130 cm^{-1} , N_3 ; 1730 à 1670 cm^{-1} , C=O.

152a. AZ-L-Val-OH. Rdt = 54%.

RMN ^1H (acétone, 80 MHz) : 0,89 ppm, m, 6 H ; 2,10 ppm, m, 1 H ; 4,12 ppm, m, 1 H ; 4,97 ppm, s, 2 H ; 5,16 ppm, s, 2 H ; 5,89 ppm, d (8 Hz), 1 H ; 6,90 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,26 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 8,76 ppm, s, 1 H.

153a. AZ-L-Ile-OH. Rdt = 56%. F = 92-6°C.

RMN ^1H (acétone, 80 MHz) : 0,60 à 2,00 ppm, massif, 9 H ; 4,00 ppm, m, 1 H ; 4,90 ppm, m, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,80 ppm, s, 1 H ; 6,15 ppm, s, 1 H ; 6,75 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,15 ppm, d (8 Hz), 2 H.

154a. ϵ AZ- α Boc-L-Lys-OH. Rdt = 75,5%. F = 64-8°C.

RMN ^1H (acétone, 80 MHz) : 0,90 à 1,80 ppm, massif, 15H; 3,00 ppm, m, 2H; 4,10 ppm, m, 1H; 4,95 ppm, s, 2H; 5,18 ppm, s, 2H; 6,15 ppm, massif, 3H; 6,85 ppm, d(8Hz),2H; 7,20 ppm, d(8Hz), 2H.

IR : 3350 cm^{-1} , NH; 2100 et 2120 cm^{-1} , N_3 ; 1720 à 1690 cm^{-1} , C=O.

155a. ϵ Z- α AZ-L-Lys-OH. Rdt = 34%.

RMN ^1H (acétone, 80 MHz) : 1,00 à 1,95 ppm, massif, 6H; 2,85 ppm, m, 2H; 4,20 ppm, m, 1H; 4,95 ppm, s, 2H; 5,00ppm, s, 4H; 5,30 ppm, d, 1H; 6,00 ppm, s, 1H; 6,75 à 7,60 ppm, massif, 9H; 7,85 ppm, s, 1H.

IR : 3340 cm^{-1} , NH; 2100 et 2120 cm^{-1} , N_3 ; 1720 à 1680 cm^{-1} , C=O.

III.1.3. Utilisation de l'azidocarbonate

III.1.3.1. Préparation de l'azidocarbonate

Préparation de 156a

1 éq. de pyridine est ajouté goutte à goutte à 1,1 éq. de phosgène dans l'éther à 0°C. Après 10 mn, on additionne 1 éq. de phénol à 25°C. Après 2 h supplémentaires, on additionne goutte à goutte 1 éq. d'alcool **102a** dissous dans la pyridine à 25°C. Au bout de 6 h, le mélange réactionnel est acidifié, extrait à l'éther, lavé à l'eau et séché sur MgSO₄. L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée sur colonne de silice (éluant 10 % éther/hexane).

156a. Rdt = 53%.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 4,94 ppm, s, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 6,80 à 7,60 ppm, massif, 9 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1755 cm⁻¹, CO.

Préparation de 157a

Au carbonate **156a** obtenu ci dessus, on ajoute 1 éq. d'hydrazine monohydratée, puis le mélange est chauffé sans solvant pendant 2 h à 50°C.

157a. Rdt = 100%.

IR : 3420 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1725 cm⁻¹, CO.

Préparation de 158a

A 1 éq. de **157a** dissous dans un mélange constitué de 45 % d'acide acétique et 55% d'eau, on ajoute goutte à goutte 1 éq. de nitrite de sodium à -5°C, puis on laisse la température revenir lentement à 25°C. Après 3 heures le produit est extrait à l'éther, lavé à la soude 2N, puis chromatographié sur colonne de silice.

158a. Rdt = 41%.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) : 5,08 ppm, s, 4 H ; 6,91 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,21 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1770 cm⁻¹, CO.

III.1.3.2. Préparation des AZ-aminoacides

Le mode opératoire est le même qu'au paragraphe III.1.2.2.

III.2. Préparation des peptides protégés du côté N terminal par le motif AZ

1 éq. de partenaire carboxylique (AZ-aminoacide), 1 éq. de partenaire aminé (chlorhydrate ou tosylate), 1 éq. de BOP et 2 éq. de Et₃N sont mélangés à 25°C dans CH₂Cl₂. Après 2 h, la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate, puis une solution d'acide chlorhydrique (1N) puis à l'eau. Le produit obtenu après évaporation est repris à AcOEt et filtré rapidement sur gel de silice pour éliminer le HMPT résiduel.

159a . AZ-L-Ala-L-Phe-OMe. Rdt = 77%. F = 63°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,33 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 3,07 ppm, dd (6 Hz et 14 Hz), 1 H ; 3,15 ppm, dd (6 Hz et 14 Hz), 1 H ; 3,72 ppm, s, 3 H ; 4,20 ppm, m, 1 H ; 4,84 ppm, m, 1 H ; 5,01 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,07 ppm, d (12,5 Hz), 1 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,18 ppm, s, 1 H ; 6,40 ppm, s, 1 H ; 6,95 à 7,40 ppm, massif, 9 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1735, 1690 et 1650 cm⁻¹, C=O.

160a . AZ-(D-L)-Ala-L-Phe-OMe. Rdt = 85%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,30 et 1,31 ppm, 2 d (7 Hz), 3 H ; 3,12 ppm, m, 2 H ; 3,72 ppm, s, 3 H ; 4,20 ppm, m, 1 H ; 4,83 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, m, 2 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,17 ppm, s, 1 H ; 6,40 ppm, s, 1 H ; 6,95 à 7,35 ppm, massif, 9 H.

161a . AZ-L-Phe-L-Ala-OMe. Rdt = 79%. F = 97°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,31 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 3,03 ppm, dd (7 Hz et 14 Hz), 1 H ; 3,10 ppm, dd (6 Hz et 15 Hz), 1 H ; 3,73 ppm, s, 3 H ; 4,44 ppm, m, 1 H ; 4,50 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,38 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 6,42 ppm, d (6 Hz), 1 H ; 6,95 à 7,35 ppm, massif, 9 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740, 1690 et 1655 cm⁻¹, C=O.

162a . AZ-(D-L)-Phe-L-Ala-OMe. Rdt = 76%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,21 ppm, d (7 Hz), 1,5 H ; 1,36 ppm, d (7 Hz), 1,5 H ; 3,07 ppm, m, 2 H ; 3,71 ppm, 2 s, 3 H ; 4,40 ppm, m, 1 H ; 4,50 ppm, m, 1 H ; 5,04 ppm, s, 2 H ; 5,015 ppm, s, 2 H ; 5,31 ppm, s, 0,5 H ; 5,38 ppm, s, 0,5 H ; 6,13 ppm, d (6 Hz), 0,5 H ; 6,31 ppm, d (6 Hz), 0,5 H ; 6,95 à 7,35 ppm, massif, 9 H.

163a . AZ-L-Pro-L-Phe-OMe. Rdt = 79%.

164a. AZ-Gly-L-Phe-L-Met-OMe. Rdt = 87%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 1,88 à 2,25 ppm, massif, 5 H ; 2,40 ppm, m, 2 H ; 3,07 ppm, m, 2 H ; 3,73 ppm, s, 3 H ; 3,84 ppm, m, 2 H ; 4,63 ppm, m, 1 H ; 4,71 ppm, m, 1 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,42 ppm, s, 1 H ; 6,61 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 6,71 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 6,95 à 7,40 ppm, massif, 9 H.

IR : 3310 cm^{-1} , NH ; 2100 et 2130 cm^{-1} , N_3 ; 1750 à 1650 cm^{-1} , C=O.

165a. AZ-(D-L)-Phe-Gly-OMe. Rdt = 68 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 3,10 ppm, d (7 Hz), 2 H ; 3,73 ppm, s, 3 H ; 3,92 ppm, dd (5 Hz et 18 Hz), 1 H ; 4,02 ppm, dd (5 Hz et 18 Hz), 1 H ; 4,45 ppm, m, 1 H ; 5,02 ppm, s, 2 H ; 5,15 ppm, s, 2 H ; 5,22 ppm, s, 1 H ; 6,26 ppm, s, 1 H ; 6,95 à 7,35 ppm, massif, 9 H.

IR : 3320 cm^{-1} , NH ; 2100 et 2130 cm^{-1} , N_3 ; 1750 à 1660 cm^{-1} , C=O.

166a. AZ-L-Met-L-Ala-OMe. Rdt = 82%.

RMN ^1H (acétone, 400 MHz) : 1,41 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,90 à 2,20 ppm, massif, 5 H ; 2,60 ppm, t (7,5 Hz), 2 H ; 3,72 ppm, s, 3 H ; 4,39 ppm, m, 1 H ; 4,57 ppm, m, 1 H ; 5,06 ppm, s, 2 H ; 5,10 ppm, s, 2 H ; 5,92 ppm, d (8 Hz), 1 H ; 6,99 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,14 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 7,34 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3420 et 3330 cm^{-1} , NH ; 2120 et 2140 cm^{-1} , N_3 ; 1750 à 1670 cm^{-1} , C=O.

167a. AZ-Gly-L-Val-OMe. Rdt = 89%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,87 et 0,92 ppm, 2 d (7,5 Hz), 6 H ; 2,17 ppm, m, 1 H ; 3,78 ppm, s, 3 H ; 3,91 ppm, m, 2 H ; 4,57 ppm, dd (6 Hz et 9 Hz), 1 H ; 5,07 ppm, s, 2 H ; 5,18 ppm, s, 2 H ; 5,35 ppm, s, 1 H ; 6,40 ppm, d (6 Hz), 1 H ; 7,00 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,35 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3400 et 3320 cm^{-1} , NH ; 2100 et 2130 cm^{-1} , N_3 ; 1740 à 1670 cm^{-1} , C=O.

168a. AZ-L-Ile-Gly-OMe. Rdt = 85%. F = 126°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,92 ppm, t (7 Hz), 3 H ; 0,92 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,15 ppm, m, 1 H ; 1,51 ppm, m, 1 H ; 1,92 ppm, m, 1 H ; 3,75 ppm, s, 3 H ; 4,05 ppm, m, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,17 ppm, s, 2 H ; 5,36 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 6,47 ppm, s, 1 H ; 6,99 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,32 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3290 cm^{-1} , NH ; 2100 et 2130 cm^{-1} , N_3 ; 1760, 1690 et 1650 cm^{-1} , C=O.

169a. AZ-L-Val-Gly-OMe. Rdt = 82%. F = 137°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 0,94 ppm, d (7,5 Hz), 3 H ; 1,00 ppm, d (6 Hz), 3 H ; 2,17 ppm, m, 1 H ; 3,77 ppm, s, 3 H ; 4,05 ppm, m, 2 H ; 5,05 ppm, s, 2 H ; 5,17 ppm, s, 2 H ; 5,30 ppm, d (7,5 Hz), 1 H ; 6,40 ppm, s, 1 H ; 7,00 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,32 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3290 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1760, 1690 et 1650 cm⁻¹, C=O.

170a. AZ-Gly-L-Met-L-Ala-OMe. Rdt = 63%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 1,42 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 2,02 ppm, m, 2 H ; 2,10 ppm, s, 3 H ; 2,60 ppm, m, 2 H ; 3,73 ppm, s, 3 H ; 3,89 ppm, d (5,5 Hz), 2 H ; 4,55 ppm, m, 1 H ; 4,65 ppm, m, 1 H ; 5,07 ppm, s, 2 H ; 5,16 ppm, s, 2 H ; 5,43 ppm, s, 1 H ; 6,80 ppm, d (6 Hz), 1 H ; 6,87 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 7,00 ppm, d (9 Hz), 2 H ; 7,35 ppm, d (9 Hz), 2 H.

IR : 3310 cm⁻¹, NH ; 2100 et 2130 cm⁻¹, N₃ ; 1740 à 1650 cm⁻¹, C=O.

171a.α Boc-εAZ-L-Lys-L-Phe-OMe. Rdt = 79%. F = 104°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,20 à 1,60 ppm, massif, 13H; 1,80 ppm, m, 2H; 3,00 à 3,20 ppm, massif, 4H; 3,75 ppm, s, 3H; 4,06 ppm, m, 1H; 4,82 ppm, m, 1H; 4,95 ppm, s, 1H; 5,04 ppm, s, 2H; 5,10 ppm, s, 1H; 5,17 ppm, s, 2H; 6,52 ppm, d(6Hz), 1H; 6,90 à 7,35 ppm, massif, 9H.

IR : 3340 cm⁻¹, NH; 2100 et 2140 cm⁻¹, N₃; 1740, 1690 et 1650 cm⁻¹, C=O.

172a. α AZ-εZ-L-Lys-L-Phe-OMe. Rdt = 66%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 1,20 à 1,80 ppm, massif, 7H; 1,90 ppm, m, 2H; 3,20 ppm, m, 2H; 3,78 ppm, s, 3H; 4,19 ppm, m, 1H; 4,58 ppm, m, 1H; 5,00 à 5,16 ppm, massif, 5H; 5,18 ppm, s, 2H; 5,55 ppm, s, 1H; 6,60 ppm, d(6Hz), 1H; 7,00 ppm, d(8Hz), 2H; 7,20 à 7,50 ppm, massif, 7H.

III.3. Déprotection

III.3.1 Déprotection en milieu basique

Déprotection simultanée du côté N terminal et du côté C terminal

1 éq. de peptide **163a** est traité par 1,5 éq. de chlorure d'étain dans le méthanol à 25°C pendant 16 heures. Après évaporation du méthanol, le produit est repris par un mélange CH₂Cl₂/AcOEt, filtré sur célite, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré. Le produit obtenu est alors traité par 2 éq. de soude dans le méthanol à 25°C pendant une heure, puis le solvant évaporé. Le résidu obtenu est lavé au chlorure de méthylène et séché au dessiccateur.

175. H-L-Pro-L-Phe-O[⊖] Na[⊕]. Rdt = 98%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,95 à 2,10 ppm, massif, 3H; 2,41 ppm, m, 1H; 3,00 ppm, dd(14Hz et 10Hz), 1H; 3,20 à 3,45 ppm, massif, 3H; 4,21 ppm, dd(9Hz et 5,5Hz), 1H; 4,66 ppm, dd(10Hz et 4,5Hz), 1H; 7,15 à 7,35 ppm, massif, 5H.

IR : 3400 cm⁻¹, NH ; 1750 et 1680 cm⁻¹, C=O; 1560 cm⁻¹, COO[⊖].

III.3.2 Déprotection en milieu acide

III.3.2.1 Déprotection de AZ en présence d'un ester méthylique

1 éq. de peptide protégé par le motif AZ est traité par 1,5 éq. de chlorure d'étain dans le méthanol à 25°C pendant une nuit. Après évaporation du méthanol, le produit est repris par un mélange CH₂Cl₂/AcOEt, filtré sur célite, lavé à l'eau, séché sur MgSO₄ puis concentré.

Le phénol intermédiaire ainsi obtenu est dissous dans l'éthanol et agité au contact d'un éq. d'acide para toluène sulfonique pendant 1 h à 25°C. Le tosylate d'ammonium obtenu après évaporation de l'alcool est lavé à l'éther puis séché sur P₂O₅.

178. H₂[⊕]-L-Ala-L-Phe-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 98%. F = 49-52°C.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,48 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 2,36 ppm, s, 3 H ; 2,99 ppm, dd, (9 Hz et 9 Hz), 1 H ; 3,19 ppm, dd (5 Hz et 5,5 Hz), 1 H ; 3,70 ppm, s, 3 H ; 3,88 ppm, q (7 Hz), 1 H ; 4,69 ppm, m, 1 H ; 7,17 à 7,35 ppm, massif, 7 H ; 7,7 ppm, d (8,5 Hz), 2 H.

IR : 3240 cm⁻¹, NH ; 2960 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1740 et 1690 cm⁻¹, C=O.

179. H₂[⊕]-L-Phe-Gly-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 82,5%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 2,36 ppm, s, 3 H ; 3,04 ppm, dd, (8 Hz et 8,5 Hz), 1 H ; 3,26 ppm, dd (6 Hz et 6 Hz), 1 H ; 3,72 ppm, s, 3 H ; 3,99 ppm, m, 2 H ; 4,15 ppm, m, 1 H ; 7,18 à 7,40 ppm, massif, 7 H ; 7,7 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2950 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 et 1690 cm⁻¹, C=O.

180. H₂[⊕]-L-Met-L-Ala-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 73%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,42 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 2,08 à 2,18 ppm, massif, 5 H ; 2,38 ppm, s, 3 H ; 2,64 ppm, m, 2 H ; 3,74 ppm, s, 3 H ; 4,00 ppm, t (7 Hz), 1 H ; 4,47 ppm, q (8 Hz), 1 H ; 7,23 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,7 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3280 cm⁻¹, NH ; 2920 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 et 1690 cm⁻¹, C=O.

181. H₂[⊕]-Gly-L-Val-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 62,5%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 0,93 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 0,96 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 2,17 ppm, m, 1 H ; 2,38 ppm, s, 3 H ; 3,75 ppm, s, 3 H ; 3,78 ppm, s, 2 H ; 4,40 ppm, d (7 Hz), 1 H ; 7,22 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,69 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2900 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 et 1680 cm⁻¹, C=O.

182. H₂[⊕]-L-Ile-Gly-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 73,5%.

RMN ¹H (CD₃OD, 250 MHz) : 1,00 ppm, t (7 Hz), 3 H ; 1,08 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,27 ppm, m, 1 H ; 1,60 ppm, m, 1 H ; 1,95 ppm, m, 1 H ; 2,38 ppm, s, 3 H ; 3,74 ppm, s, 3 H ; 3,77 ppm, m, 1 H ; 3,92 ppm, d (13 Hz), 1 H ; 4,10 ppm, d (13 Hz), 1 H ; 7,22 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,7 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3500 à 2600 cm⁻¹, NH et NH₃[⊕] ; 1750 et 1690 cm⁻¹, C=O.

183. H₂[⊕]-L-Val-Gly-OMe, TsO[⊖]. Rdt = 98%. F = 70-6°C.

RMN ¹H (CD₃OD, 250 MHz) : 1,05 ppm, m, 6 H ; 2,20 ppm, m, 1 H ; 2,35 ppm, s, 3 H ;

3,70 ppm, s, 3 H ; 3,75 ppm, m, 1 H ; 3,90 ppm, d (11 Hz), 1 H ; 4,10 ppm, d (11 Hz), 1 H ; 7,20 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,65 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 2950 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 et 1690 cm⁻¹, C=O.

184. H₂[⊕]-GlyL-Met-L-Ala-OMe, TsO[⊖] . Rdt = 86%. F = 98-100°C.

RMN ¹H (CD₃OD, 250 MHz) : 1,40 ppm, d (7 Hz), 3 H ; 1,85 à 2,15 ppm, massif, 5 H ; 2,35 ppm, s, 3 H ; 2,55 ppm, m, 2 H ; 3,70 ppm, s, 3 H ; 3,73 ppm, m, 2 H ; 4,35 ppm, m, 1 H ; 4,50 ppm, m, 1 H ; 7,20 ppm, d (8 Hz), 2 H ; 7,70 ppm, d (8 Hz), 2 H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH ; 3000 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 et 1680 cm⁻¹, C=O.

III.3.2.2 Déprotection de AZ en présence de Boc ou de Z

A 1 éq. de peptide **171a** ou **172a** dissous dans le méthanol, on ajoute 1,5 éq. de chlorure d'étain. Après 20 heures à 25°C, le solvant est éliminé. Le résidu est repris au dichlorométhane, filtré sur célite, lavé à l'eau et séché sur MgSO₄.

Le produit ainsi obtenu est traité par 1 éq. d'acide para toluène sulfonique dans l'éthanol pendant une heure. Le solvant est alors chassé et le produit purifié par lavage à l'éther.

185. α Boc-ε H₂[⊕]-L-Lys-L-Phe-OMe, TsO[⊖] . Rdt = 73,5%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,20 à 1,80 ppm, massif, 15H; 2,36 ppm, s, 3H; 2,88 ppm, t(8Hz), 2H; 3,08 ppm, m, 2H; 3,70 ppm, s, 3H; 4,00 ppm, m, 1H; 4,65 ppm, m, 1H; 7,15 à 7,30 ppm, massif, 7H; 7,71 ppm, d(8Hz), 2H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH; 2970 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 à 1680 cm⁻¹, C=O.

187. α H₂[⊕] - ε Z-L-Lys-L-Ala-OMe, TsO[⊖] . Rdt = 84%. F = 65-70°C.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,40 ppm, d(7Hz), 3H; 1,41 à 1,60 ppm, massif, 4H; 1,90 ppm, m, 2H; 2,37 ppm, s, 3H; 3,13 ppm, t(8Hz), 2H; 3,67 ppm, s, 3H; 3,85 ppm, t(6Hz), 1H; 4,46 ppm, q(7Hz), 1H; 5,05 ppm, s, 2H; 7,24 ppm, d(8Hz), 2H; 7,25 à 7,40 ppm, massif, 5H; 7,68 ppm, d(8Hz), 2H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH; 2960 cm⁻¹, NH₃[⊕] ; 1750 à 1680 cm⁻¹, C=O.

III.3.2.3 Déprotection de Boc en présence AZ

A 1 éq. de peptide **171a** en solution dans un mélange trifluoroéthanol / éthanol, on ajoute 1 éq. d'acide para toluène sulfonique à 25°C. Après 36 heures, le solvant est éliminé, le produit lavé à l'éther et séché au dessiccateur .

186a. ϵ AZ- α H₂[⊕]-L-Lys-L-Phe-OMe, TsO[⊖] Rdt = 97%.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 1,30 à 1,60 ppm, massif, 4H; 1,85 ppm, m, 2H; 2,37 ppm, s, 3H; 2,99 ppm; dd(9Hz et 14Hz), 1H; 3,09 ppm, t(7Hz), 2H; 3,18 ppm, dd(5,5Hz et 16Hz), 1H; 3,64 ppm, s, 3H; 3,81 ppm, t(6Hz), 1H; 4,71 ppm, m, 1H; 5,00 ppm, s, 2H; 5,24 ppm, s, 2H; 7,00 ppm, d(8Hz), 2H; 7,15 à 7,38 ppm, massif, 9H; 7,70 ppm, d(8Hz), 2H.

IR : 3300 cm⁻¹, NH; 2960 cm⁻¹, NH₃[⊕]; 2110 et 2130 cm⁻¹, N₃; 1750 à 1670 cm⁻¹, C=O.

BIBLIOGRAPHIE

1. B.Loubinoux, S. Tabbache, P. Gérardin, J. Miazimbakana, *Tetrahedron*, 44, (1988), 6055.
2. H.B. Marauyama, *Journal of Antibiotics*, 28, (1975), 636.
3. Y. Suhara, *Journal of Antibiotics*, 28, (1975), 648.
4. H. Al. Rawi, A. Williams, *Journal of the American Chemical Society*, 99, (1976), 2671.
5. *Organic Syntheses, Collective Volume IV*, 52.
6. P.F. Wiley, *Journal of Organic Chemistry*, 71, (1948), 1310.
7. O.C. Billeter, *Chemische Berichte*, 36, (1903), 3213.
8. O.C. Billeter, *Chemische Berichte*, 36, (1903), 3218.
9. A.J. Hill, W.M. Degnan, *Journal of the American Chemical Society*, 62, (1940), 1595.
10. C.L. Arcus, B.S. Prydal, *Journal of the Chemical Society*, (1954), 4018.
11. R.H. Terss, W.E. Mc Ewen, *Journal of the American Chemical Society*, 76, (1954), 580.
12. P.R. Steyermark, *Journal of Organic Chemistry*, 28, (1963), 586.
13. P.R. Steyermark, U.S. Patent 3, 155, 1964. *Chemical Abstract*, 62, 444h, 1965.
14. R. Greenhalgh, Brit. Patent 488, 036, 1939. *Chemical Abstract*, 33, 178, 1939.
15. E. Waltmann, E. Wolff, Canad. Patent 420, 235, 1944. *Chemical Abstract*, 38, 3990, 1944.
16. A.J. Speziale, L.R. Smith, *Journal of Organic Chemistry*, 27, (1962), 3742.
17. A.J. Speziale, L.R. Smith, *Journal of Organic Chemistry*, 28, (1963), 1805.
18. A.J. Speziale, L.R. Smith, J.E. Fedder, *Journal of Organic Chemistry*, 30, (1965), 4303.
19. A.J. Speziale, L.R. Smith, J.E. Fedder, *Journal of Organic Chemistry*, 30, (1965), 4306.
20. C.L. Arcus, B.S. Prydal, *Journal of the Chemical Society*, (1957), 1091.
21. O. Tsuge, T. Itoh, S. Kanemasa, *Nippon Kagaku Zasshi*, 89, (1968), 69.
22. S.M. Spatz, *Journal of Organic Chemistry*, 23, (1958), 1559.
23. T.W. Greene, *Protective groups in organic syntheses*, 152.
24. G.C. Stelakatos, N. Argyropoulos, *Journal of the Chemical Society (C)*, (1970), 964.
25. D.S. Kemp, J. Reczek, *Tetrahedron Letters*, 12, (1977), 1031.
26. D.S. Kemp, G. Hanson, *Journal of Organic Chemistry*, 46, (1981), 4971.
27. E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Synthetic Communication*, 12, (1982), 219.
28. J.M. Samanen, E. Brandeis, *Journal of Organic Chemistry*, 53, (1988), 561.
29. J. Miazimbakana, Thèse de l'Université de Nancy I, 1989.
30. E. Haslam, *Tetrahedron*, 36, (1980), 2409.
31. A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Letters*, (1978), 4475.
32. Su Sun Wang, B.F. Gisin, D.P. Winter, R. Makofske, I.D. Kulesha, C.T. Tzougraki, J. Meienhofer, *Journal of Organic Chemistry*, 42, (1977), 1286.

33. M. Wakselman, *Nouveau Journal de Chimie*, 7, (1983), 439.
34. B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gérardin, *Tetrahedron Letters*, 30, (1989), 1939.
35. S.N. Maiti, M.P. Singh, R.G. Micetich, *Tetrahedron Letters*, 27, (1986), 1423.
36. M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Letters*, 24, (1983), 763.
37. S.R. Angle, M.S. Louie, *Tetrahedron Letters*, 30, (1989), 5741.
38. Barton and Ollis, Volume 1, 709.
39. K. Wasserman, *Helvetica Chimica Acta*, 11, (1924), 26.
40. E. Blomdahl, *Chemisches Zentralblatt*, I, (1914), 1141. *Beilsteins Handbuch*, I, 6, 382.
41. S.R. Angle, K.D. Turnbull, *Journal of the American Chemical Society*, 111, (1989), 1136.
42. S.R. Angle, M.S. Louie, H.L. Mattson, W. Yang, *Tetrahedron Letters*, 30, (1989), 1193.
43. H.U. Wagner, H.U. Gompper, *Chemistry of quinonoïd compounds*, (1956), 1145.
44. *Amino Acid, Peptide and Protein*, (1977), 164.
45. B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin, C. Selve, *Tetrahedron Letters*, 14, (1975), 1219.
46. J. Meienhofer, K. Kuromizu, *Tetrahedron Letters*, 37, (1974), 3259.
47. E.K. Baylis, C.D. Campbell, J.G. Dingwall, *Journal of the Chemical Society Perkin Trans I*, (1984), 2845.
48. C. Froussios, M. Kolovos, *Tetrahedron Letters*, 30, (1989), 3413.
49. B. Loubinoux, P. Gérardin, acceptée par *Tetrahedron*.
50. M. Bergman, L. Zervas, *Chemische Berichte*, 65, (1932), 1192.
51. *Amino Acid, Peptide and Protein*, (1977), 86.
52. F. Weygand, K. Hunger, *Chemische Berichte*, 95, (1962), 1.
53. L. Carpino, *Journal of the American Chemical Society*, 79, (1957), 98.
54. G.W. Anderson, A. Mc Gregor, *Journal of the American Chemical Society*, 79, (1957), 6180.
55. R. Schwyzer, P. Sieber, H. Kappeler, *Helvetica Chimica Acta*, 153, (1959), 2622.
56. L. Moroder, A. Hallet, E. Wunsh, O. Keller, *Z. Physiol. Chem.*, 357, (1976), 1651.
57. L.A. Carpino, G.T. Nans, *Journal of the American Chemical Society*, 92, (1970), 5748.
58. L.A. Carpino, *Journal of Organic Chemistry*, 45, (1980), 4250.
59. L.A. Carpino, B.J. Cohen, K.E. Stephens, *Journal of Organic Chemistry*, 51, (1986), 3734.
60. L.A. Carpino, M. Beyerman, M. Bienert, H. Niedrich, *Journal of Organic Chemistry*, 55, (1990), 721.
61. D.S. Kemp, C. Hoyng, *Tetrahedron Letters*, 52, (1975), 4625.
62. D.S. Kemp, D. Roberts, *Tetrahedron Letters*, 52, (1975), 4629.
63. G. Le Corre, E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Tetrahedron*, 34, (1978), 3105.
64. L.A. Carpino, B.J. Cohen, Y. Zhong Lin, K.E. Stephens, S.A. Triolo, *Journal of Organic Chemistry*, 55, (1990), 251.
65. H. Eckert, B. Forster, *Angewandte Chemie*, 99, (1987), 922.
66. B. Loubinoux, P. Gérardin, acceptée par *Tetrahedron Letters*

67. L.A. Carpino, E.M.E. Mansour, C.H. Cheng, J.R. Williams, R. Mc Donalds, J. Knapczyk, M. Carman, *Journal of Organic Chemistry*, 48, (1983), 661.
68. L.A. Carpino, E.M.E. Mansour, J. Knapczyk, *Journal of Organic Chemistry*, 48, (1983), 666.
69. F. Reindel, W. Hoppe, *Naturwissenschaften*, 8, (1954), 1103.

NOM DE L'ETUDIANT : GERARDIN Philippe

NATURE DE LA THESE : DOCTORAT de l'UNIVERSITE de NANCY I CHIMIE MOLECULAIRE

VU, APPROUVE ET PERMIS D'IMPRIMER

NANCY, le 12 DEC. 1990 n° 2583

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I

