

GREFFAGE D'ACIDES AMINÉS POSSÉDANT UNE TROISIÈME FONCTION SUR DES SUPPORTS OLIGOMÉTHACRYLIQUES

CAS DE LA TYROSINE ET DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

A. LAGUERRE, J. C. RABADEUX, H. GUENIFFEY et C.-M. BRUNEAU

Laboratoire de Physico Chimie Macromoléculaire, Equipe de recherche associée au CNRS,
 Faculté des Sciences, Université du Maine, Route de Laval, 72017 Le Mans Cedex, France

(Reçu le 6 décembre 1984)

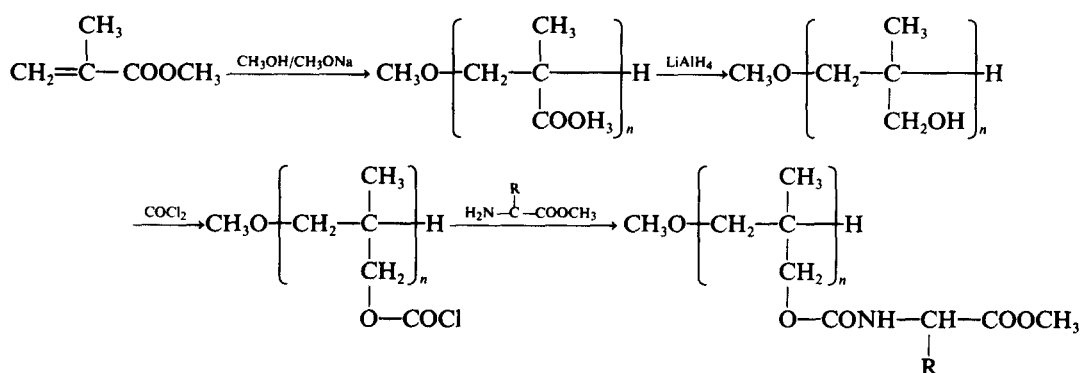
Résumé—La tyrosine et l'acide glutamique ont été fixés par leur extrémité NH_2 sur des supports oligométhacryliques, par l'intermédiaire d'une fonction uréthane. Des composés polyfonctionnels pouvant servir de précurseurs de réseaux sont obtenus.

INTRODUCTION

Nous avons réalisé précédemment, la fixation d'acides aminés trifonctionnels, en extrémités de chaîne de molécules α et α, ω fonctionnelles, par leur troisième fonction, après avoir bloqué les fonctions acide et α amine sous forme de complexes cuivriques [1]. La destruction du complexe cuivrique laisse des

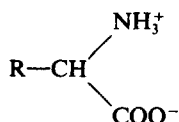
Pour conserver deux fonctions réactives il est nécessaire de fixer les acides α aminés, soit par la fonction α amine, soit par la fonction acide. Nous avons choisi la fixation par la fonction α amine, comme nous l'avions fait précédemment [2], les supports utilisés étant également des oligochloroformiates dérivant des oligométhacrylates obtenus par la synthèse décrite par Volker *et al.* [3].

Schéma 1. Synthèse des supports et fixation des acides aminés.



$\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}; -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3.$

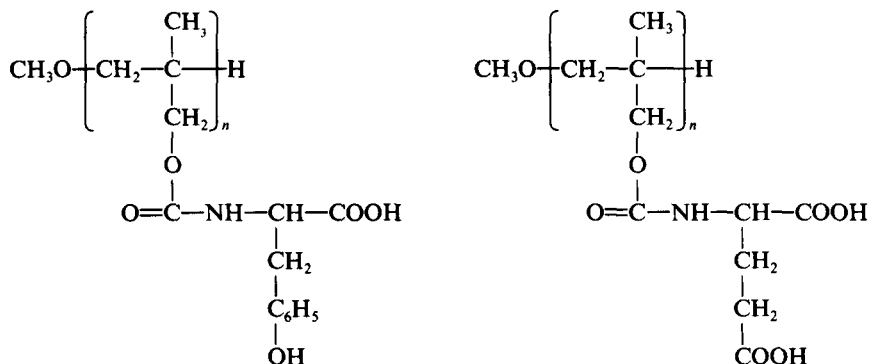
composés difficiles à utiliser, NH_2 et COOH étant sous forme ionisée.



$n = 1, 2$ et un mélange d'oligomères pour lesquels le degré moyen d'oligomérisation est égal à 3.

La saponification des fonctions ester conduit à des composés possédant des fonctions acide et phénol dans le cas de la tyrosine ou seulement des fonctions acide dans le cas de l'acide glutamique.

Schéma 2. Composés obtenus après saponification des fonctions ester.



Les composés pour lesquels $n = 1$ et $n = 2$ semblent particulièrement intéressants. Pour $n = 1$, ils peuvent servir de comonomères dans une copolymérisation à l'aide d'un diisocyanate pouvant conduire selon les conditions expérimentales principalement à des polymères linéaires ou à des oligomères cycliques. Lorsque $n = 2$, ils peuvent être utilisés comme précurseurs de réseaux (unités tétrafonctionnelles).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

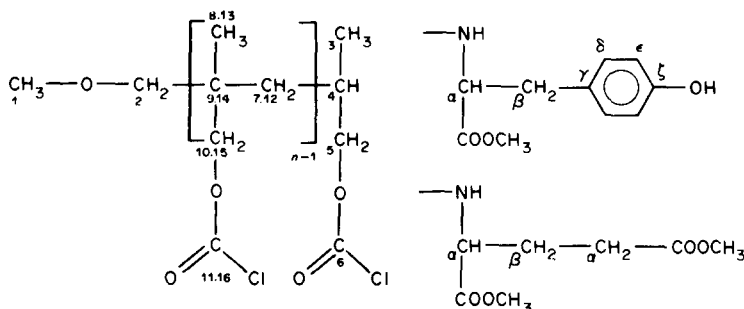
Nous rappellerons les notations déjà utilisées pour identifier les produits obtenus.

Spectre RMN- 1H . Solvant CD_3OD , référence: TMS, δ en ppm. Tyrosine: protons aromatiques de 6,9–7,2 (4 pics). CH_2 : 4,2–4,3 (3 pics); $CH_2\beta$: doublet centré sur 3,2; CH_3 ester: 3,8.

Spectre RMN- ^{13}C . Solvant: D_2O , référence: acétone; δ en ppm. Tyrosine C_α : 54,24; C_β : 34,84; C_γ : 130,78; C_δ : 125,30; C_ϵ : 115,91; C_i : 155,40; $C=O$: 169,92; CH_3 ester: 53,54.

Diester de l'acide glutamique (chlorhydrate)

D'après M. Goodman *et al.* [4]. Dans l'alcool méthylique refroidi à -10° on ajoute goutte à goutte 8 cm^3 de chlorure de thionyle puis l'acide L-glutamique. Après 2 hr de réaction à température ambiante, on chauffe au reflux pendant 30 min. Après refroidissement le diester est précipité à



Tyrosinate de méthyle(chlorhydrate)

Dans 50 cm^3 de méthanol refroidi à -10° , on ajoute goutte à goutte 8 cm^3 de chlorure de thionyle puis $16,9\text{ g}$ ($0,1\text{ mol}$) de L-tyrosine. Après deux heures à température ambiante, on porte au reflux pendant 30 min, puis on laisse refroidir. Le tyrosinate de méthyle cristallise en partie. Le reste est précipité par l'éther éthylique. Poudre blanche $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (méthanol).

Spectre i.r. Pastille KBr; NH: 3342 cm^{-1} ; ester: 1743 cm^{-1} .

l'éther éthylique. Il est recristallisé dans le mélange méthanol/éther.

Spectre i.r. Pastille KBr; NH: 3338 cm^{-1} ; ester: 1742 cm^{-1} .

Spectre RMN- 1H . Solvant CD_3OD , référence TMS; δ en ppm. CH_2 : 4,2–4,3; $CH_2\beta$: 2,6 (m); $CH_2\gamma$: 2,3 (m); CH_3 esters: 3,75 (s) et 3,9 (s).

Spectre RMN- ^{13}C . Solvant D_2O , référence: dioxanne; δ en ppm. C_α : 54,45; C_β : 25,64; C_γ : 30,16; $C=O$: 175,22 et 170,22; CH_3 ester: 52,92 et 53,19.

Tableau 1. Spectre i.r. des oligochloroformiates transformés par fixation de tyrosine et d'acide glutamique cellules NaCl (ν en cm^{-1})

R	NH			Ester			Uréthanne		
	$n = 1$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 1$	$n = 2$	$n = 3$	$n = 1$	$n = 2$	$n = 3$
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	3336	3334	3347	1731	1739	1731	1516	1517	1519
							1259	1263	1267
							1523	1530	1526
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	3300	3363	3354	1735	1731	1731	1261	1260	1266

Tableau 2. Spectre RMN-¹H des oligochloroformiates transformés par fixation de tyrosine et d'acide glutamique (solvant CDCl₃; réf. TMS; δ en ppm)

R	CH α	CH ₂ β	-CH ₂ H ₂ -	CH ₃ 1	CH ₂ 2	CH ₃ 3	CH 4	CH ₂ 5	CH ₃ ester	CH ₂ 5-10	CH ₃ 5,10,15	CH ₃ 3,8,13
<i>n</i> = 1 -CH ₂ -C ₆ H ₄ -OH	4,60	3,1	6,7-7,2	3,40 (s)	3,30	0,95 (d) doublet 1 (d)	2,1 (m) mult.	4,1	3,75 (s)			
-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	4,50	2,3 mult.	—	3,40 (s)	3,35	doublet doublet	2,1 (m) mult.	4,1	3,75 (s) et 3,80 (s)			
<i>n</i> = 2 -CH ₂ -C ₆ H ₄ OH	4,60	3,10	6,8-7,2	3,35 (s)	3,10	0,95 doublet 1	1,9 mult.		3,85 (s)	3,90		
-CH ₂ -CH ₂ -COO-CH ₃	4,50	2,5 mult.	—	3,40 (s)	3,10	doublet doublet	1,9 mult.		3,80 et 3,90	4		
<i>n</i> = 3 -CH ₂ -C ₆ H ₄ OH	4,60	3,30	6,6-7,3	3,40 (s)	3,10		1,8 mult.		3,80		3,5-4	0,95 doublet
-CH ₂ -CH ₂ -COO-CH ₃	4,45	3,20	—	3,40 (s)	3,30		2,1 mult.		3,75		3,6-4,1	1 doublet

Tableau 3. Spectre RMN-¹³C des oligochloroformiates transformés par fixation de tyrosine et d'acide glutamique (solvant CDCl₃; réf. TMS; δ en ppm)

R	C _α	C _β	C _γ	C _δ	C _ε	C _ζ	C=O	C ₁	C _{2,3,10,15}	C _{3,8,13}	C ₄	C _{6,11,16}	C _{ester}	C _{9,14}
<i>n</i> = 1 -CH ₂ -C ₆ H ₄ OH	55,49	37,27	127,17	130,30	115,69	155,78	172,63	58,63	67,53 74,74	13,82	33,38	156,67		
-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	53,45	27,60	30,06	—	—	—	173,17 172,53	58,85	67,43 74,82	13,98	33,59	156,34		
<i>n</i> = 3 -CH ₂ -C ₆ H ₄ OH	55,50	37,30	127,16	130,34	115,74	155,61	172,60 173,90 173,05	59,10	69,81 69,90 71,16	19,41	37,35	156,75 156,76	52,38	27,89
-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	53,51	38,21	30,09	—	—	—	172,72 172,65 172,50	59,09	69,56 70,94 71	19,55 19,50	38,68	156,33	51,58-52,37	27,58
<i>n</i> = 3 -CH ₂ -C ₆ H ₄ OH	55,21	37,57	127,35	130,41	115,78	155,58	172,80 172,71						52,40	
-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	53,53	38,64	30,12	—	—	—	172,57-173,19	59,04	70,99 70,88	19,58 19,78	37,62-38,57 38,64	156,23-156,40 156,48-156,41	52,35	27,04-27,53

Tableau 4. Pouvoir rotatoire des différents oligomères (solvant: chloroforme)

R	$[\alpha]_D^{25}$		
	$n = 1$	$n = 2$	$n = 3$
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	+34°	+35,2°	+35,9°
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	+13,7°	+14,2°	+14,5°

A partir de $n = 2$, les oligomères porteurs de tyrosinate de méthyle sont solides.
Pour $n = 2$, F: 56,8°.

Synthèse des supports oligochloroformiates

Cette synthèse a été décrite précédemment [2].

Fixation des esters d'acides aminés sur les oligochloroformiates

La fixation des esters de tyrosine et d'acide glutamique s'effectue de la même manière.

Pour la fixation sur le monochloroformiate on procède de la façon suivante: 0,01 mol d'ester méthylique chlorhydraté en suspension dans 20 cm³ de chloroforme est traitée par une solution 0,005 mol de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau. L'ester passe alors en solution dans le chloroforme. On introduit ensuite goutte à goutte et simultanément, en 30 min, sous forte agitation, 0,01 mol de chloroformiate en solution dans 20 cm³ de chloroforme et 0,0075 mol de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau, la température du mélange réactionnel étant maintenue à 0°. Après 1,5 hr d'agitation à température ambiante, une partie du chloroforme est évaporée sous pression réduite. Le résidu est extrait par l'éther éthylique. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium est évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle est le composé cherché.

Pour les di- et trichloroformiates, en partant de la même quantité d'ester (0,01 mol) on utilisera respectivement 0,005 et 0,0033 mol de chloroformiates.

Les résultats des analyses spectrales sont groupés dans les Tableaux 1-3.

Les oligomères obtenus par fixation de L-tyrosinate de méthyle et de L-glutamate de méthyle sont optiquement actifs (Tableau 4).

Saponification des esters

Les fonctions esters sont saponifiées par une solution normale de soude, à température ambiante, sous agitation pendant une heure.

Après addition d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2, le mélange est extrait par l'acétate d'éthyle. La couche organique séparée par décantation est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite.

Les spectres de RMN-¹H (DMSO-d₆, Réf. TMS) montre la disparition des bandes ester.

REFERENCES

1. A. Laguerre, H. Gueniffey, A. Redjal, J. C. Rabadeux et G. Bauduin, *Makromolek. Chem. Rapid Commun.* **2**, 25 (1981).
2. A. Laguerre, J. C. Rabadeux, H. Gueniffey et C.-M. Bruneau, *Eur. Polym. J.* **21**, 4, 349 (1985).
3. Th. Volker, A. Neumann et U. Baumann, *Makromolek. Chem.* **63**, 182 (1983).
4. M. Goodman, E. E. Schmitt et D. A. Yphantis, *J. Am. chem. Soc.* **84**, 1283 (1962).

Abstract—Tyrosine and glutamic acid have been fixed by NH₂ groups to oligomethacrylic supports, through a urethane function. Polyfunctional products able to act as precursors for networks are obtained.