

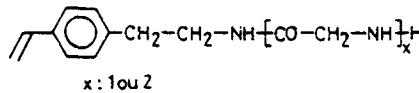
# POLYMIÈRES PORTEURS DE GREFFONS PEPTIDIQUES—Ib. SYNTHÈSE DE STYRÈNE *PARA*- SUBSTITUÉ PAR DES GREFFONS OLIGOPEPTIDE À EXTRÉMITÉS AMINE PRIMAIRE

A. NGANIE, D. DEROUET, A. FERNANDEZ-X et C. P. PINAZZI

Laboratoire de Chimie et Physicochimie Macromoléculaire, Unité Associée au CNRS No. 509, Université du Maine, Route de Laval, BP 535, Le Mans 72017, France

(Reçu le 27 novembre 1987)

**Résumé**—Dans le but de synthétiser des polymères supports hydrosolubles, des monomères du type styrène possédant en para un greffon peptidique terminé par une fonction amine primaire, sont préparés par condensation d'unités glycine sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène.



La fixation du greffon a été envisagée par condensation directe de la séquence peptidique sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène (en utilisant des techniques de blocage des fonctions amine, d'activation des fonctions acide, etc.) et par condensation de la glycine sous sa forme anhydride *N*-carboxyglycine. La synthèse des monomères ayant des greffons terminés par une fonction amine primaire —NH<sub>2</sub> n'est pas possible selon le premier procédé, car la double liaison carbone-carbone styrénique est détruite lors du déblocage de la fonction amine. L'utilisation du second procédé reste limitée à l'obtention du monomère à une unité glycine.

## INTRODUCTION

La synthèse de monomères styréniques *para*-substitués par des greffons oligopeptide à extrémités acide a été précédemment réalisée par condensation d'unités glycine, sur la fonction acide de l'acide *p*-vinylbenzoïque [1], en vue de l'obtention de polymères hydrosolubles en tant que supports de substances douées d'activités diverses (biologiques, chimiques, pharmacologiques, etc.).

Dans un même ordre d'idées, il a paru intéressant de synthétiser des monomères de structure voisine possédant une fonction amine primaire à l'extrémité de la greffe peptidique, afin de réaliser des polymères greffés ayant des extrémités fonctionnelles de différentes natures. La synthèse de ces monomères est envisagée, à partir du *p*-(amino-2 éthyl)styrène, par condensation d'unités glycine (Fig. 1).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants utilisés au cours des synthèses ont été purifiés selon les méthodes classiques.

Les spectres de RMN<sup>1</sup>H ont été enregistrés sur des appareils VARIAN A 60 et JEOL MH 100. Les déplacements sont exprimés en ppm (Référence interne: tétraméthylsilane). Les solvants sont précisés pour chaque produit. Les abréviations suivantes sont employées: (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) massif.

Les spectres i.r. ont été réalisés sur des spectrographes Perkin-Elmer 157 et 257. Les longueurs d'ondes des bandes d'absorption sont indiquées en cm<sup>-1</sup>.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du CNRS.

### Préparation du *p*-(amino-2 éthyl)styrène

(a) *Synthèse du (chloro-2 éthyl)benzène*. 283 g de phénol-2 éthanol (2,32 mol), sont ajoutés goutte à goutte à 0°, à 368 g de chlorure de thionyle dissous dans 480 ml de toluène anhydre. Le mélange est maintenu à cette température pendant 2,5 hr, puis 5 hr à température ambiante. Après élimination de l'excès de SOCl<sub>2</sub> et du toluène, le chlorure obtenu est distillé. 306 g de (chloro-2 éthyl)benzène sont isolés (rendement: 94%). Eb<sub>20 mm Hg</sub> = 98°.

RMN<sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>) (ppm): δ = 2,8-3,0 (—CH<sub>2</sub>—); δ = 3,4-3,6 (—CH<sub>2</sub>Cl); δ = 7,0-7,2 (H aromatiques).

(b) *Chlorométhylation du (chloro-2 éthyl)benzène*. 62 g de ZnCl<sub>2</sub> mèlagent à 74,4 g de paraformaldéhyde sont introduits en 3 fois, sur une période de 4 hr, dans une solution de 341 g de (chloro-2 éthyl)benzène (2,43 mol) dans 138 ml de CS<sub>2</sub> placée dans un réacteur équipé d'un réfrigérant et d'une arrivée de HCl gazeux. La réaction est considérée comme terminée dès que l'absorption d'HCl gazeux par le mélange réactionnel cesse. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée successivement à l'eau, avec une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et à nouveau à l'eau, puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après avoir éliminé le CS<sub>2</sub>, une première distillation à 83-90° sous 10 mmHg, est effectuée pour recueillir l'excès de réactant. La distillation du produit brut permet de recueillir 344 g de chlorure de (*o* et *p*)-(chloro-2 éthyl)benzyle (rendement: 75%). Eb<sub>0,6 mm Hg</sub> = 100-105°. Les monomères *ortho* et *para* sont séparés par recristallisation dans l'hexane: les 344 g recueillis sont dissous dans 90 ml d'hexane et recristallisés à 0°. Les cristaux de l'isomère *para* sont recueillis par filtration à froid (l'isomère *ortho* reste en solution dans l'hexane). A la 5 ème recristallisation, l'isomère *para* est pratiquement pur.

RMN<sup>1</sup>H de l'isomère *para* (CCl<sub>4</sub>) (ppm): δ = 2,9-3,1

✉ Auteur promoteur de ce travail, décédé en 1979.

(t,  $-\text{CH}_2-$  éthyle en  $\alpha$  du noyau aromatique);  $\delta = 3,5-3,7$  (t,  $-\text{CH}_2-$  éthyle en  $\beta$  du noyau aromatique);  $\delta = 4,42$  (s,  $-\text{CH}_2-$  benzyle);  $\delta = 7,0-7,3$  (q, H aromatiques).

(c) *Cyanure de p-(chloro-2 éthyl)benzyle.* A une solution de 20 g de chlorure de *p*-(chloro-2 éthyl)benzyle (0,11 mol) dans 40 ml d'éthanol, placée dans un réacteur muni d'un agitateur, sont additionnés 17,2 g de cyanure de potassium en solution dans 20 ml d'eau. Le mélange est porté à 90°C pendant 6 hr. Le produit formé est filtré et lavé avec de l'éthanol. Le résidu obtenu après élimination de l'éthanol, est mis en solution dans de l'éther éthylique et séché sur  $\text{MgSO}_4$ . Le produit obtenu après évaporation du solvant est distillé sous vide. 15 g de cyanure de *p*-(chloro-2 éthyl)benzyle sont obtenus (rendement: 79%).  $E_{b,0.05\text{ mm Hg}} = 131^\circ$ .

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CCl}_4)$  (ppm):  $\delta = 2,9-3,1$  (t,  $-\text{CH}_2-$  éthyle en  $\alpha$  du noyau aromatique);  $\delta = 3,5$  (s,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ );  $\delta = 3,4-3,7$  (t,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ );  $\delta = 7,0-7,2$  (s, H aromatiques).

(d) *Réduction de la fonction nitrile du cyanure de p-(chloro-2 éthyl)benzyle.* Dans un réacteur, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome à rétablissement de pression et d'un agitateur, on introduit successivement 300 ml de THF et 7,2 g de  $\text{AlLiH}_4$ . Après mise sous atmosphère d'azote, 9 g de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sont ajoutés goutte à goutte au mélange refroidi par un bain de glace. La solution est agitée pendant 1 hr. Après retour à la température ambiante, 12 g de cyanure de *p*-(chloro-2 éthyl)benzyle (0,067 mol) en solution dans 20 ml de THF, sont additionnés goutte à goutte. On laisse la réaction se poursuivre pendant 2,5 hr. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par addition lente d'un mélange THF- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), suivie de 120 ml de NaOH 2,5 N. La phase aqueuse est séparée de la phase organique et extraite plusieurs fois par l'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le produit obtenu après évaporation des solvants est distillé sous vide: 9,6 g sont recueillis (rendement: 78%).

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CCl}_4)$  (ppm):  $\delta = 1,1$  (s,  $-\text{NH}_2$ );  $\delta = 2,5-3,0$  (m,  $-\text{CH}_2-$ );  $\delta = 3,4-3,7$  (t,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ );  $\delta = 7,0-7,2$  (s, H aromatiques).

(e) *Synthèse du p-(amino-2 éthyl)styrène.* 9,2 g de l'amine obtenue précédemment (0,05 mol) sont introduits dans un réacteur contenant 20 ml de NaOH 15 N fraîchement préparée, 24 ml d'éthanol et de l'hydroquinone. L'ensemble est porté à reflux pendant 4 hr. Après retour à la température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé à l'éthanol. Le résidu recueilli après élimination de l'éthanol est repris à l'eau, et le tout est extrait à l'éther éthylique. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation de l'éther, le produit est distillé. 4,4 g de *p*-(amino-2 éthyl)styrène sont obtenus (rendement: 60%).  $E_{b,2\text{ mm Hg}} = 100^\circ$ .

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CCl}_4)$  (ppm):  $\delta = 0,85$  (s,  $-\text{NH}_2$ );  $\delta = 2,5-2,9$  (m,  $-\text{CH}_2-$ );  $\delta = 5,0-5,7$  (q,  $=\text{CH}_2$  du groupe vinyle);  $\delta = 6,5-6,8$  (q,  $=\text{CH}-$  du groupe vinyle);  $\delta = 6,9-7,3$  (q, H aromatiques).

i.r. ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}_2} = 3380-3280$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1630$ , 990, 910;  $\nu_{\text{CH}_2} = 2940$ , 2860.

*Synthèse de styrène avec greffe en para d'une unité glycine (forme amine bloquée)*

(a) *Préparation de la carbobenzoxyglycine (Z-Gly-OH).* 7,5 g de glycine (0,1 mol) en solution dans 25 ml de NaOH 4N sont introduits dans un ballon tricol. Après avoir refroidi le mélange à 0°, 17 g de chloroformate de benzyle (0,1 mol), préparé par action du phosgène sur le phénol-méthanol, et 25 ml d'une solution de NaOH 2 N sont ajoutés simultanément goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 hr à température ambiante, puis acidifié. Le précipité blanc est lavé et séché, puis recristallisé dans le chloroforme. 15 g de glycine bloquée sont recueillis (rendement: 72%).  $F = 120^\circ$ .

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3 + \text{DMSO} \text{ d}6)$  (ppm):  $\delta = 3,7-3,9$  (d,  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  du  $-\text{CO}_2\text{H}$ );  $\delta = 5,1$  (s,  $-\text{CH}_2-$  benzyle);  $\delta = 6,1-6,3$  (t,  $-\text{NH}-$ );  $\delta = 7,3$  (s, H aromatiques);  $\delta = 11,8$  (s,  $-\text{OH}$ ).

(b) *Préparation de l'ester p-nitrophénylique de la carbobenzoxyglycine (Z-Gly-ONp).* La synthèse est réalisée selon Bodanszky et Du Vigneaud [2]: 4,6 g de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide sont introduits dans un ballon contenant 4,2 g de carbobenzoxyglycine (0,02 mol) et 3,1 g de *p*-nitrophénol dissous dans 85 ml d'acétate d'éthyle. 5,9 g d'ester *p*-nitrophénylique sont obtenus (rendement: 89%).  $F = 130^\circ$ .

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)$  (ppm):  $\delta = 4,0-4,2$  (d,  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  de la fonction ester);  $\delta = 5,15$  (s,  $-\text{CH}_2-$  benzyle);  $\delta = 5,6-5,8$  (t,  $-\text{NH}-$ );  $\delta = 7,1-7,4$  (s, H aromatiques);  $\delta = 8,1-8,2$  (d, H aromatiques sur C en  $\beta$  du  $-\text{NO}_2$ ).

(c) *Préparation du monomère à une unité glycine (forme amine bloquée)*

—par action de Z-Gly-OH sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène en présence de triphénylphosphite. 5,7 g de carbobenzoxyglycine (0,027 mol), et 4 g de *p*-(amino-2 éthyl)styrène (0,027 mol) en solution dans 20 ml de pyridine sont introduits dans un ballon de 50 ml contenant 8,5 g de triphénylphosphite. Le mélange est laissé à température ambiante pendant une semaine. Il est alors versé dans un bêcher contenant 500 ml d'éther éthylique: il se forme un précipité qui est repris dans le chloroforme, puis lavé successivement à l'eau, avec 2 × 50 ml de NaOH 0,75 N et de nouveau à l'eau. Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le chloroforme est évaporé. L'huile obtenue est versée dans de l'éther de pétrole. Il se forme un précipité blanc qui est filtré et séché, puis recristallisé dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1:1). 6,4 g sont recueillis après recristallisation (rendement: 70%).  $F = 139^\circ$ .

Analyse élémentaire:

	C %	H %	N %	O %
Calculé	71,00	6,51	8,28	14,20
Trouvé	70,90	6,47	8,31	14,18

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3 + \text{DMSO} \text{ d}6)$  (ppm):  $\delta = 2,6-2,9$  (t,  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  du styrène);  $\delta = 3,1-3,5$  (q,  $-\text{CH}_2-$  en  $\beta$  du styrène);  $\delta = 3,6-3,9$  (d,  $-\text{CH}_2-$  glycyle);  $\delta = 5,1$  (s,  $-\text{CH}_2-$  benzyle);  $\delta = 5,15-5,9$  (q,  $=\text{CH}_2$  du groupe vinyle);  $\delta = 6,5-6,9$  (q,  $=\text{CH}-$  du groupe vinyle);  $\delta = 7,0-7,8$  (m, H aromatiques +  $-\text{NH}-$  amide et uréthanne).

i.r. ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3340$ , 3295;  $\nu_{\text{CH}_2} = 2940$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1695$ , 1660;  $\nu_{\text{C}-\text{O}} = 1250$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 990$ , 910.

—par action de Z-Gly-ONp sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène, en présence d'imidazole. 2 g de *p*-(amino-2 éthyl)styrène (0,014 mol), et 6,8 g d'imidazole (0,1 mol) dissous dans 125 ml d'acétate d'éthyle sont introduits dans un ballon de 250 ml. Après avoir ajouté 3,3 g d'ester *p*-nitrophénylique de la carbobenzoxyglycine (0,01 mol), le mélange est agité à température ambiante pendant 24 hr. Il est versé dans 500 ml d'eau. Après décantation et extraction de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, les phases organiques recueillies sont lavées à l'eau. Les solvants sont évaporés et le solide jaunâtre obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (1:1). 4,1 g de monomère, présentant les mêmes caractéristiques spectrales que le produit réalisé en présence de triphénylphosphite sont obtenus (rendement: 89%).

*Synthèse de styrène avec greffe en para d'une unité glycine (forme amine libre)*

(a) *Préparation de l'anhydride N-carboxyglycine (anhydride de Leuchs).* La synthèse est réalisée selon Katakai et al. [18]: en partant de 10 g de glycine, 9,6 g d'anhydride *N*-carboxyglycine sont obtenus (rendement: 71%).  $F = 100^\circ$ .

(b) *Préparation du monomère à une unité glycine (forme amine libre).* 2,1 g d'anhydride *N*-carboxyglycine (0,02 mol) et 3 g de *p*-(amino-2 éthyl)styrène (0,02 mol) sont agités dans 50 ml d'acétate d'éthyle anhydre, à 30–40°. Après 3 hr de réaction, la solution est ramenée à la température ambiante et le solvant éliminé sous vide. Le produit résiduel est

séché et introduit dans 50 ml d'HCl 2 N et 50 ml de mélange AcOEt-THF (3:2). Après 15 min d'agitation, le mélange est filtré et les deux phases du filtrat sont séparées. La phase aqueuse acide est lavée plusieurs fois avec AcOEt-THF (3:2), portée à pH fortement basique par addition d'une solution de NaOH 4 N, extraite plusieurs fois à l'aide de AcOEt-THF (3:2). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le produit récupéré après évaporation des solvants est recristallisé dans un mélange cyclohexane-AcOEt (1:1). 3,45 g de monomère sont obtenus (rendement: 83%).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d6) (ppm):  $\delta = 2,6-2,9$  (t,  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  du styrène);  $\delta = 3,0-3,6$  (m,  $-\text{CH}_2-$  en  $\beta$  du styrène);  $\delta = 3,7-3,9$  (d,  $-\text{CH}_2-$  glycylglycile);  $\delta = 4,4$  ( $-\text{NH}_2$ );  $\delta = 5,1-5,9$  (q,  $=\text{CH}_2$  du groupe vinyle);  $\delta = 6,6-6,9$  (q,  $=\text{CH}-$  du groupe vinyle);  $\delta = 7,2-7,5$  (m, H aromatiques);  $\delta = 8,0$  ( $-\text{NH}-$ ).

i.r. ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3340, 3295$ ;  $\nu_{\text{CH}_2} = 2940$ ;  $\nu_{\text{C=O}} = 1695, 1660$ ;  $\nu_{\text{C-O}} = 1250$ ;  $\nu_{\text{C=C}} = 990, 910$ .

*Synthèse de styrène avec greffe en para de deux unités glycine (forme amine bloquée)*

(a) *Préparation de la carbobenzoxyglycylglycine (Z-Gly-Gly-OH)*. Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour préparer la carbobenzoxyglycine. En partant de 10 g de glycylglycine (0,075 mol) dissous dans 38 ml de soude 4 N et 12,6 g de chloroformate de benzyle (0,075 mol), 14,2 g de Z-Gly-Gly-OH sont obtenus (rendement: 71%).  $F = 184^\circ$ .

(b) *Préparation de l'ester p-nitrophénylique de Z-Gly-Gly-OH (Z-Gly-Gly-ONp)*. La synthèse est réalisée selon Bodanszky et Du Vigneaud [2]: 5,2 g de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide sont introduits dans un ballon contenant 6 g de Z-Gly-Gly-OH (0,023 mol) et 3,5 g de *p*-nitrophénol dissous dans 95 ml d'acétate d'éthyle. 6,2 g d'ester sont recueillis après recristallisation (rendement: 71%).  $F = 168^\circ$ .

(c) *Préparation du monomère à deux unités glycine (forme amine bloquée)*. Le couplage peptidique a été réalisé, comme précédemment, de deux manières: avec Z-Gly-Gly-OH en présence de triphénylphosphite, et avec Z-Gly-Gly-ONp en présence d'imidazole. Les modes opératoires sont, dans les deux cas, identiques à ceux utilisés lors de la préparation du monomère à une unité glycine (forme bloquée). Les rendements sont respectivement de 55% (Z-Gly-Gly-OH/triphénylphosphite) et 81% (Z-Gly-Gly-ONp/imidazole).  $F = 188^\circ$ .

Analyse élémentaire:

	C %	H %	N %	O %
Calculé	66,83	6,33	10,63	16,20
Trouvé	66,90	6,40	10,50	16,17

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d6) (ppm):  $\delta = 2,6-2,9$  (t,  $-\text{CH}_2-$  en  $\alpha$  du styrène);  $\delta = 3,2-3,5$  (m,  $-\text{CH}_2-$  en  $\beta$  du styrène);  $\delta = 3,7-3,9$  (d,  $-\text{CH}_2-$  glycylglycile);  $\delta = 5,1$  (s,  $-\text{CH}_2-$  benzyle);  $\delta = 5,15-5,9$  (q,  $=\text{CH}_2$  du groupe vinyle);  $\delta = 6,5-6,8$  (q,  $=\text{CH}-$  du groupe vinyle);  $\delta = 7,5-8,3$  (m,  $-\text{NH}-$  amide et uréthane);  $\delta = 7,1-7,5$  (m, H aromatiques).

i.r. ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3340, 3300$ ;  $\nu_{\text{CH}_2} = 2930$ ;  $\nu_{\text{C=O}} = 1740-1660$ ;  $\nu_{\text{C-O}} = 1240$ ;  $\nu_{\text{C=C}} = 990, 910$ .

## RESULTATS ET DISCUSSION

Comme précédemment [1], la synthèse des monomères *para*-substitués par des greffons oligopeptide à extrémités amine primaire (Fig. 1) fait appel à certaines procédures employées dans la synthèse des polypeptides (protection de groupes fonctionnels, activation des fonctions acide...) [1, 3]. Les polypeptides étant difficiles à caractériser du fait de leur insolubilité dans la plupart des solvants, on a limité

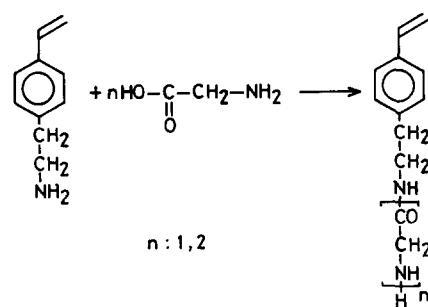


Fig. 1. Synthèse des monomères styréniques parasubstitués par des greffons oligopeptide à extrémités fonctionnelles amine primaire.

la longueur du chaînon oligopeptide à deux unités constitutives. L'acide  $\alpha$ -aminé le plus simple a été choisi: la glycine.

### Synthèse du *p*-(amino-2 éthyl)styrène

Des deux procédures d'accès au *p*-(amino-2 éthyl)styrène étudiées (Fig. 2), seule celle qui utilise le phénol-2 éthanol comme produit initial, permet d'accéder aisément au résultat souhaité, c'est à dire l'obtention unique de l'isomère *para*. Avec l'autre méthode de synthèse, le problème de la séparation des isomères *ortho* et *para*, formés après l'étape de chlorométhylation (75% de *para*), reste posé: celle-ci n'est possible qu'au moyen de techniques coûteuses et à faibles rendements, comme la HPLC par exemple.

La synthèse du *p*-(amino-2 éthyl)styrène à partir du phénol-2 éthanol est réalisée en plusieurs étapes. La chloration du phénol-2 éthanol par le chlorure de thionyle [4] permet d'accéder au (chloro-2 éthyl)benzène. La chlorométhylation de ce dernier par action du formaldéhyde formé extemporanément dans le milieu à partir du paraformaldéhyde [5], conduit à un mélange d'isomères *ortho* et *para* de chlorure de (chloro-2 éthyl)benzyle. Après plusieurs recristallisations dans l'hexane, l'isomère *para* est isolé: en RMN<sup>1</sup>H, la disparition du signal à  $\delta = 4,5$  ppm attribué à l'isomère *ortho* permet de confirmer la présence de l'isomère *para* pratiquement pur. La transformation du chlorométhyle en éthylamine est réalisée en deux étapes: substitution du chlore du chlorométhyle par un nitrile par action du cyanure de potassium en milieu alcoolique, puis réduction du nitrile par l'hydrure d'aluminium issu de l'action de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sur  $\text{AlLiH}_4$  [6]. La création du site vinyle est effectuée en fin de synthèse par déshydrochloration du composé chloroaminé, à l'aide de  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ .

### Synthèse de styrène avec greffe en para d'une unité glycine

Pour réaliser la synthèse du monomère styrénique possédant une unité glycine en position *para* du noyau, plusieurs voies ont été étudiées (Fig. 3).

Dans un premier temps, la synthèse a été envisagée par condensation de la glycine sous forme amine bloquée sur la fonction amine du *p*-(amino-2 éthyl)styrène, en faisant appel à des méthodes d'activation des réactants.

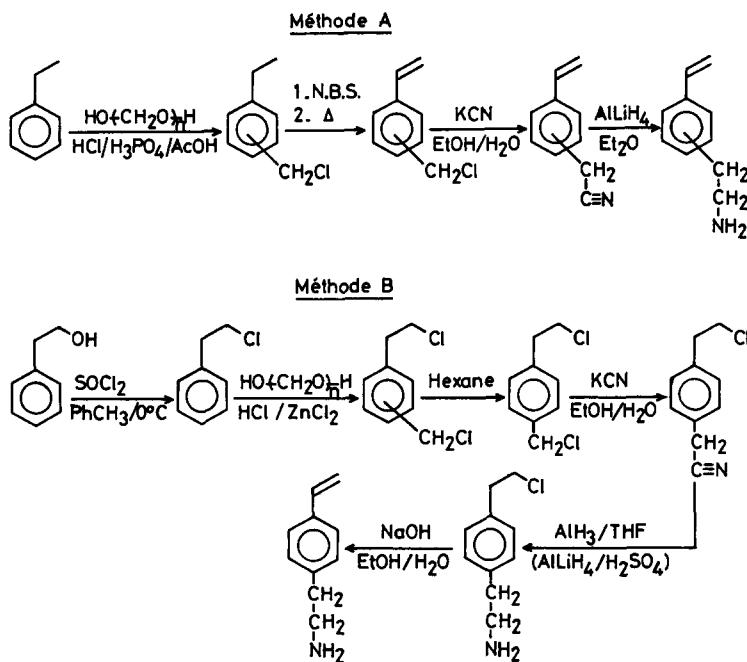


Fig. 2. Méthodes de synthèse explorées pour synthétiser le *p*-(amino-2 éthyl)styrène.

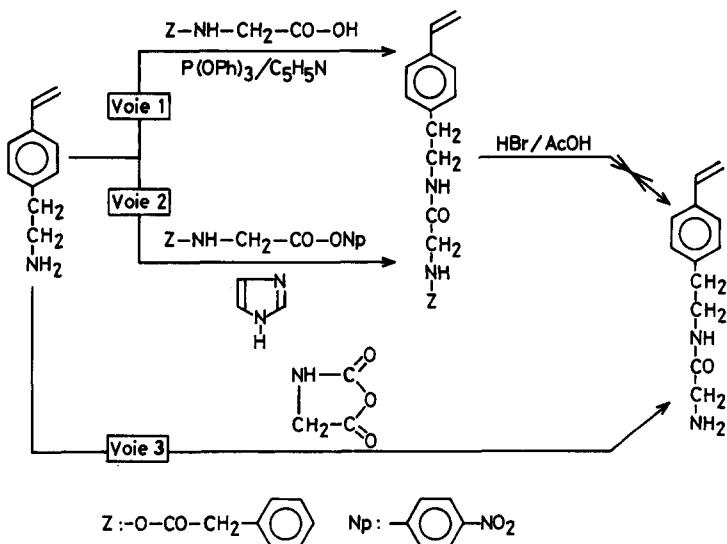
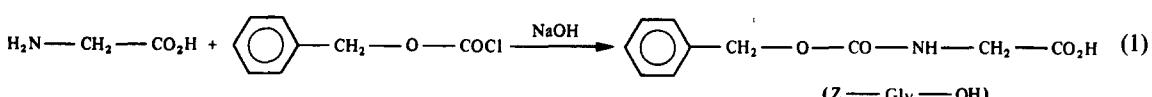


Fig. 3. Synthèse des monomères styréniques possédant en position *para* un greffon constitué d'une seule unité glycine.

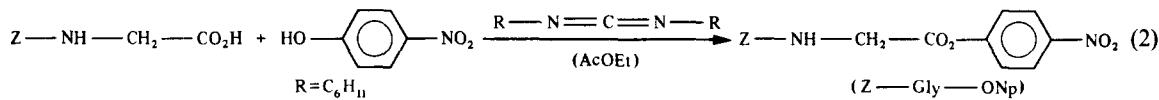
Le blocage de la fonction amine de la glycine a été réalisé, d'après une adaptation de la procédure de Drobnik [11], par action du chloroformate de benzyle issu de la réaction entre le phosgène et le phényliméthanol, sur la glycine (équation 1).

Cette technique qui consiste à protéger l'amine par un groupe protecteur carbobenzoxy [7-9] reste depuis Zervas [10], la plus employée, compte tenu du rendement de la réaction de blocage et de la facilité de déblocage dans des conditions modérées.



Le couplage peptidique par condensation de la carbobenzoxyglycine sur la fonction amine du *p*-(amino-2 éthyl)styrène a été étudié de deux manières:

- en utilisant le triphénylphosphite en présence de pyridine, comme système activant la fonction acide de la glycine [12-14] (rendement: 70%);
- en utilisant une forme "activée" ester *p*-nitrophénylique de la fonction acide de la glycine [2, 15]. Dans ce cas, la synthèse est réalisée en deux temps: synthèse et récupération de la *p*-nitrophénylcarbobenzoxyglycine selon Bodanszky et Du Vigneaud [2] (équation 2) (rendement: 89%), puis couplage de l'ester *p*-nitrophénylique sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène, en présence d'imidazole dont le rôle est de réduire le temps de réaction [16] (rendement du couplage: 89%).



Le déblocage du groupe carbobenzoxy *Z* a été envisagé par acidolyse à l'aide du couple  $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  [17]. Une étude réalisée à température ambiante sur molécule modèle (*Z*—Gly—Gly—OEt) a permis de constater qu'il est possible de régénérer la fonction amine libre sans altérer les autres fonctions (Tableau 1). La disparition en  $\text{RMN}^1\text{H}$  du pic de résonance situé à  $\delta = 5,05$  ppm, caractéristique des protons du méthylène du groupe carbobenzoxy, et la diminution du signal caractéristique des protons aromatiques, confirment que le déblocage est quantitatif. Toutefois, cette méthode n'est pas applicable au monomère styrénique car la disparition du carbobenzoxy s'accompagne d'une addition d'acide bromhydrique sur la double liaison vinyle. Dans ce cas, le déblocage de la fonction amine ne peut être envisagé qu'après polymérisation.

Pour préparer le monomère peptidique porteur d'amine libre, il a été nécessaire de faire appel à un autre procédé; celui-ci consiste à préparer l'anhydride *N*-carboxyglycine par phosgénération de la glycine dans le tétrahydrofurane [18] et à le faire réagir sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène [19, 20] (Fig. 3) (rendement: 83%).

#### Synthèse de styrène avec greffe en *para* de deux unités glycine

Les techniques utilisées pour synthétiser le monomère styrénique à une unité peptidique par condensation de la glycine sur le *p*-(amino-2 éthyl)styrène (système ester "activé"—imidazole et système activant triphénylphosphite-pyridine) sont reprises ici,

Tableau 1. Etude de l'hydrolyse acide par  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  sur molécule modèle (*Z*—Gly—Gly—OEt)

Durée de l'hydrolyse (hr)	Concentration <sup>a</sup> en modèle	Fonctions hydrolysées		
		Ester	Uréthane	Amide
2	0,6	—	—	—
2	4,3	—	—	—
3	4,3	—	+	—

<sup>a</sup> Exprimée en mol par 1 de solution concentrée d'HBr dans l'acide acétique.

la glycine étant remplacée par la glycylglycine. La méthode utilisant l'ester *p*-nitrophénylique en présence d'imidazole conduit aux meilleurs résultats: rendements plus élevés (81% contre 55% avec le système triphénylphosphite-pyridine) et vitesse de réaction plus grande (quelques heures, contre plusieurs jours avec l'autre méthode). Pour les mêmes raisons déjà évoquées lors de la synthèse du monomère styrénique à une unité glycine, l'hydrolyse acide n'a pas pu être réalisée. Ainsi, compte tenu des difficultés rencontrées lors des tentatives de synthèse de ce monomère sous sa forme amine primaire libre, à partir de l'anhydride *N*-carboxyglycine, seules les formes amine bloquées de ces monomères à 2 unités peptidiques ont été synthétisées.

#### CONCLUSION

L'accès aux monomères styréniques *para*-substitués par des greffons oligopeptide à extrémité amine a été envisagé à partir du *p*-(amino-2 éthyl)styrène, selon deux procédures de condensation: la première utilise des formes carboxyliques activées et nécessite un blocage sous forme de groupe carbobenzoxy de l'acide aminé (ou de l'oligopeptide), la seconde consiste à condenser directement la glycine en utilisant une forme anhydride de celle-ci (l'anhydride *N*-carboxyglycine). Ces deux techniques ont été mises à profit pour synthétiser des monomères différenciés par la longueur de la séquence peptidique et la nature de l'extrémité fonctionnelle du greffon, cette dernière étant soit sous forme amine primaire, soit sous forme amine bloquée par un groupement carbobenzoxy.

De l'étude réalisée, il ressort plusieurs points intéressants:

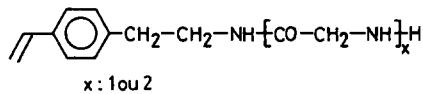
- l'accès aux monomères à fonctions amine libre est impossible selon la première procédure car la régénération de la fonction amine primaire par acidolyse ne peut pas être réalisée sans altérer la double liaison vinyle (addition d'HBr sur l'insaturation carbone-carbone);
- la seconde procédure permet de synthétiser facilement avec un bon rendement le monomère constitué d'une seule unité glycine à extrémité amine primaire, mais ne peut pas être utilisée pour préparer les monomères semblables d'ordre supérieur en unités constitutives glycine, du fait que l'augmentation de la concentration en anhydride conduit à l'obtention de mélanges de monomères difficiles à séparer;
- la synthèse des monomères possédant deux unités constitutives glycine successives n'est réalisable qu'en utilisant la première procédure, et, par conséquent, seules des formes amine bloquées peuvent être obtenues. Dans ce cas, la technique consiste à condenser directement le

greffon peptidique sur la fonction amine du *p*-(amino-2 éthyl)styrene, après protection préalable de la fonction amine de l'oligopeptide.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. A. Nganie, D. Derouet, A. Fernandez et C. P. Pinazzi. *Eur. Polym. J.* **22**, 431 (1986).
2. M. Bodanszky et V. Du Vigneaud. *J. Am. chem. Soc.* **81**, 5688 (1959).
3. K. D. Kopple. *Peptides and Amino Acids*. Benjamin, New York (1966).
4. V. A. Izmail'skii et V. E. Limanov. *Zh. Obshch. Khim.* **29**, 2631 (1959).
5. J. G. Abramo et E. C. Chapin. *J. org. Chem.* **26**, 2671 (1961).
6. N. M. Yoon et H. C. Brown. *J. Am. chem. Soc.* **90**, 2927 (1968).
7. G. W. Anderson et F. M. Callahan. *J. Am. chem. Soc.* **82**, 3359 (1960).
8. F. Weygand et W. Steglich. *Chem. Ber.* **93**, 2983 (1960).
9. D. F. De Tar, R. Silverstein et F. F. Rogers Jr. *J. Am. chem. Soc.* **88**, 1024 (1966).
10. M. Bergmann, L. Zervas et W. F. Ross. *J. biol. Chem.* **111**, 245 (1935).
11. J. Drobniak, J. Kopecek, J. Labsky, P. Rejmanova, J. Exner, V. Saudek et J. Kalal. *Makromolek. Chem.* **177**, 2833 (1976).
12. N. Yamazaki et F. Higashi. *Tetrahedron* **30**, 1323 (1974).
13. N. Yamazaki, J. Kawabata et F. Higashi. *Makromolek. Chem.* **175**, 1825 (1974).
14. N. Yamazaki, J. Kawabata et F. Higashi. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn* **15**, 1511 (1977).
15. M. Bodanszky, J. Meienhofer et V. Du Vigneaud. *J. Am. chem. Soc.* **82**, 3195 (1960).
16. R. H. Mazur. *J. org. Chem.* **28**, 2498 (1963).
17. F. C. McKay et N. F. Albertson. *J. Am. chem. Soc.* **79**, 4686 (1957).
18. R. Katai, M. Oya, K. Uno et Y. Iwakura. *J. org. Chem.* **37**, 327 (1972).
19. H. R. Kricheldorf et R. Mülhaupt. *Makromolek. Chem.* **180**, 1419 (1979).
20. K. D. Kopple. *J. Am. chem. Soc.* **79**, 662 (1957).

**Abstract**—In order to synthesize water-soluble backbone polymers, styrene monomers, bearing at the *para*-position a peptide graft with a primary amine end-group, have been prepared by condensation of glycine units on *p*-(2-amino-ethyl)styrene.



The binding of the graft has been attempted by direct condensation of the peptide graft on *p*-(2-amino-ethyl)styrene (using routine procedures of protection and deprotection of functional groups, activation of the acid components, etc.) and by condensation of glycine as its *N*-carboxy anhydride form. The synthesis of monomers having peptide grafts with free reactive amine functional end-groups ( $-\text{NH}_2$  extremities) is not possible by the first process, because the carbon-carbon double bond is modified during deprotection of the primary amine group. The second process is restricted to the preparation of monomers bearing grafts composed of only one glycine unit.