

Received: February 12, 1991; accepted: April 24, 1991

2,5 - DIOXOPIPERAZINES β - MONOFLUOREES - I. PREPARATION

N. PATINO, R. CONDOM, I. AYI, R. GUEDJ

Laboratoire de Chimie Bio-Organique, Université de Nice, Sophia Antipolis,
Parc Valrose, 06034 Nice Cédex (France)

A. AUMELAS

Centre C.N.R.S. - I.N.S.E.R.M. de Pharmacologie et d'Endocrinologie, rue de la
Cardonille, 34094 Montpellier (France)

SUMMARY

Starting from two types of monofluorinated dipeptides diketopiperazines c[Xaa - Yaa], in which Xaa was a β - monofluorinated α -aminoacid residue and Yaa a natural α -aminoacid residue, were synthesized.

INTRODUCTION

Les 2,5 dioxopipérazines (ou DOP) sont largement répandues dans la nature [1, 2]. On en trouve dans les lichens, les levures, les champignons, dans les fluides biologiques. Ce sont des produits de dégradation de protéines ou de polypeptides. Les DOP sont aussi des produits secondaires formés au cours de la synthèse de nombreux peptides [3, 4] et au cours de leur décomposition [5].

Les 2,5-dioxopipérazines naturelles ou synthétiques possèdent de remarquables propriétés biologiques et pharmacologiques. Certains dipeptides cycliques, ou des substances en dérivant, sont intéressants d'un point de vue médical en tant qu'inhibiteurs d'enzymes, agents antitumoraux ou antibiotiques [1, 6].

Cette famille de composés est connue depuis le début du siècle [7]. Mais, ce n'est qu'à partir de 1970, après la mise en évidence des propriétés médicales intéressantes de ce type de substance, qu'un grand nombre de DOP ont été synthétisées.

Les propriétés biologiques de ces composés sont diversifiées : par exemple c[Tyr-Arg] est un analgésique puissant [8]), c[Leu-Gly] est utilisé durant les traitements antipsychotiques pour atténuer des effets secondaires indésirables dus à ce type de traitement chronique [9]. D'autres 2,5-dioxopipérazines non naturelles sont des produits de départ pour la synthèse de substances biologiquement actives : c[Val-Gly], c[Val-Ala], c[Leu-Gly], c[Leu-Ala] permettent de synthétiser des acides α -aminés non protéiques qui sont des composants essentiels de drogues et d'inhibiteurs potentiels d'enzymes [10-17]. De même, le dipeptide cyclique c[Tyr-Tyr] [18], réduit, conduit à une substance telle que la pipérazinomycine [19], un antifongique puissant, ou bien à l'herquiline qui possède la propriété d'inhiber l'agrégation des plaquettes [20]. D'autres DOP, telles que c[His-His] ou c[DL-Ala-His], ont été utilisées pour la mise au point de synthèses asymétriques dans lesquelles ces substances jouent un rôle catalytique [21].

Bien que possédant deux liaisons amide cis contrairement à la majorité des peptides, les 2,5-dioxopipérazines ont souvent servi de modèles pour l'analyse structurale de polypeptides [2, 22, 23]. En effet, les DOP possèdent, en raison de leur cycle, un degré de liberté conformationnel plus restreint que celui des peptides linéaires (bien que le cycle n'entraîne pas de rigidité de l'ensemble). L'étude spectroscopique, simplifiée par cette caractéristique, permet d'apporter divers renseignements sur la conformation des chaînes latérales des résidus amino-acides et sur leur interaction éventuelle avec les liaisons peptidiques [1]. Par extrapolation, ces analyses peuvent aider à mieux comprendre la structure seconde-tertiaire de peptides linéaires, qui est en relation étroite avec l'activité biologique.

En dehors du fait que les dipeptides cycliques incorporant un résidu β -fluoré sont des molécules potentiellement intéressantes d'un point de vue biologique, les DOP monofluorées présentent un intérêt structural important. On peut en effet se poser la question de savoir quelle modification structurale apporte l'introduction d'un atome de fluor en β sur la conformation d'un peptide en solution. L'étude comparative des conformations en solution de peptides cycliques β -monofluorés (Fig. 1) et non fluorés peut servir à évaluer ces changements conformationnels.

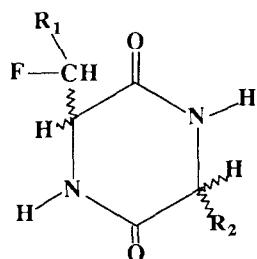


Fig.1. 2,5-Dioxopipérazine β -monofluorée.

Dans ce but, nous avons synthétisé des dipeptides cycliques incorporant un résidu amino-acide DL-Phe(F) (acide 2-amino 3-fluoro 3-phényl propanoïque (2R,3R) ou 2S,3S)) ou L-Faba (acide 2-amino 3-fluoro (2R, 3R) butanoïque).

Les dipeptides cycliques peuvent être préparés par chauffage dans un solvant inerte à partir de différents précurseurs:

- A partir d'un amino-acide :

Un acide aminé libre placé au reflux dans de l'éthylèneglycol conduit au dipeptide cyclique correspondant [24].

- A partir de dipeptides libres ou de leurs sels :

Les dipeptides libres ou sous la forme de bromohydrate se cyclisent lorsqu'ils sont placés au reflux dans du phénol [25] ou du β -naphtol [26].

- A partir d'esters de dipeptide :

a - *Sous forme libre :*

Les DOP sont obtenues par simple chauffage dans un solvant qui peut-être du méthanol [27], du toluène [10], du sec-butanol [28] pendant 24 à 110 heures. Lorsque le solvant utilisé est du sec-butanol, une racémisation importante, qui peut être supérieure à 20%, a été observée dans certains cas [27].

b - *sous forme de sels d'amine :*

Il existe deux méthodes de préparation à partir des sels. La méthode de Fischer [29, 30] qui consiste à placer les sels d'amine au reflux dans un mélange méthanol-ammoniac. Une racémisation peut se produire quand le temps de réaction est long [31]. Dans celle de Nitecki [31] les sels de l'acide formique des esters de dipeptides sont placés au reflux dans un mélange de sec-butanol et de toluène. C'est la méthode la plus utilisée de synthèse des DOP. Les sels de l'acide formique de l'ester peptidique sont généralement obtenus à partir des dérivés N-Boc correspondants. Cette réaction s'effectue avec une racémisation inférieure à 3% et les rendements sont excellents (de 60 à 90%). Le temps de cyclisation dépend de la longueur des chaînes latérales. Il est en général compris entre 2 à 3 heures. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les esters méthyliques.

- Les autres méthodes :

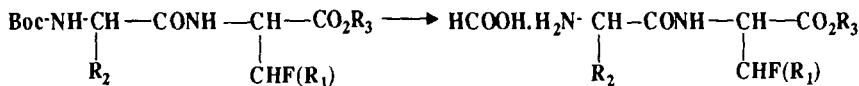
La cyclodimérisation d'anhydrides de N-carboxyl amino-acides (anhydrides de Leuch) [32], l'hydrolyse de dipeptides N-Boc et d'esters méthyliques dans du méthanol au moyen de Palladium sur charbon [33] constituent deux autres voies d'accès aux DOP. Enfin, Giralt et coll. [34] ont préparé des dipeptides cycliques par une voie utilisant la synthèse en phase solide.

PREPARATION DES DIOXOPIPERAZINES MONOFLUOREES

Pour ce qui nous concerne, des essais préliminaires nous ont montré que l'obtention des β -monofluoro 2,5-dioxopipérazines s'effectuait dans de bonnes conditions par la

méthode de Nitecki. Cette méthode nécessite des dipeptides monofluorés sous la forme d'esters et de sels de l'acide formique. Les dipeptides sont obtenus sous la forme d'esters, la fonction amine étant protégée par les groupements Boc ou Fmoc*.

Les esters de dipeptides β -monofluorés N-Boc sont convertis en sels de l'acide formique par simple solubilisation dans cet acide. Le résidu porteur du fluor est le second acide aminé.



Ainsi, les composés suivants ont été préparés :

- 1** HCOOH.H-Gly-DL-Phe(F)-OMe
- 2** HCOOH.H-L-Ala-DL-Phe(F)-OMe
- 3** HCOOH.H-L-Leu-L-Faba-OMe
- 4** HCOOH.H-L-Ala-L-Faba-OMe

Les rendements de déprotection sont quasi-quantitatifs.

Pour ce qui concerne les esters de dipeptides N-Fmoc, le groupement protecteur est d'abord enlevé au moyen d'une base comme la diéthylamine (DEA). Un lavage acido-basique permet de séparer le dibenzofulvène qui s'est formé de l'ester du dipeptide. Le sel est préparé par addition, mole à mole, d'acide formique.

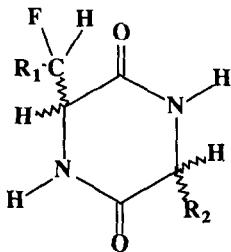
Les sels suivants ont été préparés avec des rendements supérieurs à 70% :

- 5a** HCOOH.H-D ou L-Phe(F)-L-Leu-OMe
- 5b** HCOOH.H-L ou D-Phe(F)-L-Leu-OMe
- 6** HCOOH.H-DL-Phe(F)-L-Ser-OMe
- 7** HCOOH.H-DL-Phe(F)-L-Phe-OMe
- 8** HCOOH.H-L-Faba-Gly-OEt

La préparation de HCl.H-Phe(F)-Leu-OMe s'est effectuée par déprotection de la fonction amine du mélange d'isomères Fmoc-DL-Phe(F)-L-Leu-OMe où DL-Phe(F) représente le mélange d'isomères (2R,3R) et (2S,3S). L'indice a a été attribué aux composés issus du dipeptide HCl.H-Phe(F)-Leu-OMe obtenu cristallisé (le second isomère n'est pas cristallisable). Les configurations des produits isolés n'ont pas été attribuées.

Les sels de l'acide des esters de dipeptides ont été placés au reflux dans un mélange de sec-butanol (2/1 ; v/v) pendant deux à six heures donnant avec des rendements supérieurs à 60% les DOP monofluorées (Fig. 2) cristallisées dans le méthanol ou un mélange méthanol-éther.

*Boc = tert - Butyloxycarbonyl ; Fmoc = Fluorènyleméthyloxycarbonyl.



9 c[DL-Phe(F)-Gly]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = H
10 c[DL-Phe(F)-L-Ala]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = CH ₃
11a c[D ou L-Phe(F)-L-Leu]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂
11b c[L ou D-Phe(F)-L-Leu]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂
12 c[DL-Phe(F)-L-Ser]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = CH ₂ OH
13 c[DL-Phe(F)-L-Phe]	R ₁ = C ₆ H ₅ ; R ₂ = C ₆ H ₅
14 c[L-Faba-Gly]	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = H
15 c[L-Faba-L-Ala]	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = CH ₃
16 c[L-Faba-L-Leu]	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂

Fig. 2. Description des dioxopiprazines monofluorées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil Büchi 510 et ne sont pas corrigés.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du fluor ont été enregistrés avec des spectromètres Brucker AC-200 E ou WM-360 WB. Les déplacements chimiques sont mesurés en utilisant le tétraméthylsilane comme référence pour les spectres du proton et avec du trichloro fluoro méthane pour les spectres du fluor. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz. Les mesures de RMN ont été réalisées dans le DMSO hexadéutérié. Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux sont : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, sext = sextuplet, mult = multiplet..

Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre Nermag R 10-10C par introduction directe.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés avec un spectromètre Brucker FT-IFS. Les fréquences de vibration sont exprimées en cm⁻¹.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Préparation des sels de l'acide formique des esters de dipeptides β -monofluorés

a- à partir des dipeptides N-Boc

4 mMoles d'ester de dipeptide N-Boc sont dissoutes dans 80 ml d'acide formique. La solution est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. L'acide formique est ensuite évaporé sous pression réduite à une température n'excédant pas 30°C. Les rendements sont quantitatifs.

b- à partir des dipeptides N-Fmoc

La déprotection de la fonction amine des esters de dipeptides N-Fmoc s'effectue au moyen de la diéthylamine en solution dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation, les sels de l'acide formique sont préparés par addition d'acide formique. Les rendements sont quantitatifs.

Cyclisation

1 mMole de sel de dipeptide est dissoute dans un mélange de sec-butanol et de toluène (40 ml/ 10 ml). La solution est portée au reflux pendant 2 à 3 heures. L'acide formique est enlevé par distillation azéotropique et le niveau du solvant est maintenu par addition de sec-butanol. Après évaporation à l'évaporateur rotatif, les DOP monofluorées sont cristallisées à chaud dans le méthanol. Certaines ont été cristallisées dans un mélange de méthanol et d'éther. Les rendements réactionnels, après cristallisation, sont de 60 à 90% (Tableau 1)

TABLEAU 1

Caractéristiques physico-chimiques des DOP monofluorées

N°	DOP	Rdt (%)	Crist.	P. F. (°C)
9	c[DL-Phe(F)-Gly]	90	méthanol	*
10	c[DL-Phe(F)-L-Ala]	85	méthanol	*
11a	c[D ou L-Phe(F)-L-Leu]	80	méthanol/éther	273-275
11b	c[L ou D Phe(F)-L-Leu]	80	méthanol/éther	239-241
12	c[DL-Phe(F)-L-Ser]	65	méthanol	*
13	c[DL-Phe(F)-L-Phe]	70	méthanol	*
14	c[L-Faba-L-Ala]	65	méthanol	260-262
15	c[L-Faba-L-Leu]	60	méthanol/éther	249-251

* mélange d'isomères.

Spectres de RMN

Les déplacements chimiques correspondent à un atome de fluor situé sur un carbone secondaire. Aucun signal caractéristique d'un proton éthylénique n'a été détecté. Il n'y a pas de perte mesurable de fluor.

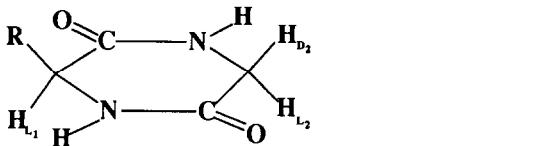


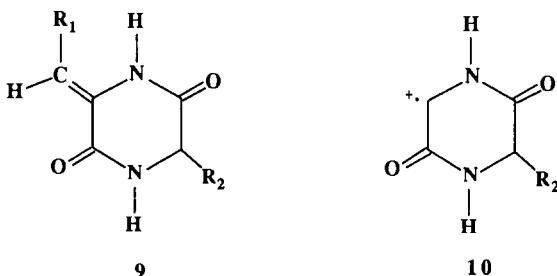
Fig. 3. Dénomination des protons sur la molécule de DOP.

Spectres Infra-rouge

Les 2,5-dioxopipérazines monofluorées sont caractérisées par des bandes de vibration $\nu(\text{CO})$ situées entre 1660 et 1670 cm⁻¹ et les bandes $\nu(\text{NH})$ entre 3190 et 3200 cm⁻¹ typiques des liaisons amides cis.

Spectrométrie de masse

Les DOP non fluorées présentent un spectre de masse caractéristique [1, 35] (Fig. 4). L'ion parent est en principe prédominant en ionisation chimique et subit des fragmentations conduisant à la perte de molécules de CO et de HNCO. Pour ce qui concerne les cyclodipeptides monofluorés, le pic de masse est relativement important (de 5 à 27%) dans la plupart des cas. La présence de l'atome de fluor se caractérise par des ions $[\text{M} - \text{HF}]^+$, des fragments $[\text{C}_3\text{H}_5\text{-CHF}]^+$ (100%) ou $[\text{CH}_3\text{-CHF}]^+$ (10 à 40%) selon les cas, résultant de la rupture de la liaison $\text{C}\alpha - \text{C}\beta$. Les fragments **9** et **10** formés peuvent subir ensuite les décompositions observées dans la série des dioxopipérazines non fluorées.



Lorsque R_2 est important (Leu, Ser) des réarrangements de type Mac Lafferty peuvent survenir.

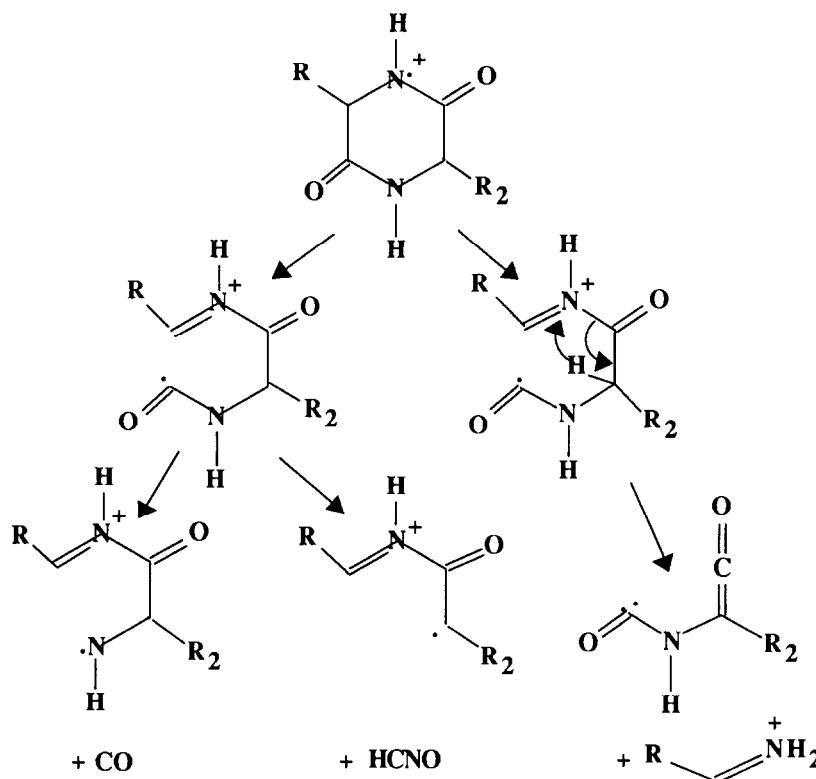


Fig. 4. Fragmentation caractéristique des DOP.

c[Dl-Phe(F)-Glyl (9)(n.c.)

RMN ¹H : Résidu DL-Phe 7,98, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 3,4 ; 4,09, ddd, (H_a), ³J(H_a, H_b) = 2,7 ³J(NH, H_a) = 3,4, ³J(H_a, F) = 29,3 ; 5,92, dd, (H_b), ³J(H_a, H_b) = 2,7 ²J(H_a, F) = 45,3 ; 7,30 à 7,50 protons aromatiques. Résidu Gly 8,24, d, ³J(NH, H_{L2}) = 3,5 ; 3,57, ddd, (H_{L2}), ³J(NH, H_{L2}) = 3,5 ⁵J(H_{L1}, H_{L2}) = 1,6 ²J(H_{L2}, H_{D2}) = 17,7 ; 3,76, d, (H_{D2}), ²J(H_{L2}, H_{D2}) = 17,7

RMN ¹⁹F : - 191,5 (q, ³J(H_a, F) = 29,3 ²J(H_b, F) = 45,3).

I.R. : 3206 et 3096 cm⁻¹ (NH) ; 1672 cm⁻¹ (CO).

Analyse élémentaire: C₁₁H₁₁N₂O₂F : *Calc.* C = 59,45 ; H = 4,98 ; F = 8,54. *Exp.* C = 59,63 ; H = 5,02 ; F = 8,62.

Masse : m/e [M]⁺ : 222 (5,1 %) ; m/e [M - HF]⁺ : 202 (59,2 %) ; m/e [202 - CO]⁺ : 174 (3,1 %) ; m/e [(CONH)(C₆H₅)-C=C=O]⁺ : 173 (8,4 %) ; m/e [C₆H₅-CH=C=NH]⁺ : 118 (16,1 %) ; m/e [M - C₆H₅-CHF]⁺ : 113 (3,1 %) ; m/e [C₆H₅-CHF]⁺ : 109 (100 %) ; m/e [113 - CO]⁺ et [(HCONH)-CH=C=O]⁺ : 85 (24,1 %) ; m/e [HCONH]⁺ : 43 (3,8 %).

c[D,L-Phe(F)-L-Ala] (10)(n.c.)

RMN ^1H : 1er isomère Résidu Phe(F) 7,68, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,7$; 4,20, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,4$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 28,8$ $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,7$; 5,88, dd, (H_α), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,4$ $^2\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 45,0$; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Ala 8,36, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,7$; 3,84, qdd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,7$ $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_\alpha) = 7,0$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\omega) = 1,6$; 1,24, d, (H_β), $^3\text{J}(\text{CH}_1, \text{H}_\beta) = 7,0$. 2ème isomère Résidu Phe(F) 7,89, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 3,8$; 4,11, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 3,8$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}\beta) = 2,9$ $^2\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 29,2$; 5,92, dd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,9$ $^2\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 45,1$; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Ala 8,34, s, (NH); 3,87, q, (H_α), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{CH}_3) = 7,0$; 1,23, d, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\beta, \text{CH}_3) = 7,0$.

RMN ^{19}F : 1er isomère : - 192,8 (q, $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 29,2$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 45,1$). 2ème isomère : - 193,4 (q, $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 28,8$ $^2\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 45,0$)

I.R. : 3198 et 3063 cm^{-1} (NH), 1676 cm^{-1} (CO)

Analyse élémentaire: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: Calc. C = 61,00 ; H = 5,54 ; F = 8,04. Exp.

C = 61,09 ; H = 5,72 ; F = 8,08.

Masse : m/e [M] $^+ :$ 236 (3,9 %); m/e [M - HF] $^+ :$ 216 (95,1 %); m/e [216 - HNCO] $^+ :$ 173 (59,9 %); m/e [M - $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF}]^+ :$ 127 (1,9 %); m/e [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=C=NH}_2]^+ :$ 118 (23,5 %); m/e [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF}]^+ :$ 109 (100 %); m/e [(H-COCONH) $(\text{CH}_3)\text{-C=C=O}]^+ :$ 99 (12,9 %).

c[D ou L-Phe(F)-L-Leu] (11 a)(n.c.)

RMN ^1H : Résidu Phe(F) 7,75, d (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 3,2$; 4,20, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\omega) = 3,2$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,5$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 27,8$; 5,86, dd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,5$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 45,0$; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Leu 8,47, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,8$; 3,71, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,8$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 4,8$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 9,3$; 1,50, ddd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 4,8$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 8,8$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') = 13,5$; 1,36, ddd, (H_β'), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 9,3$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 5,4$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') = 13,5$; 1,78, m, ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,87, d, ($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_\gamma) = 6,7$; 0,85, d, (($\text{CH}_2\text{CH-CH}_2$)), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_\gamma) = 6,7$.

RMN ^{19}F : - 191,1 (q, $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 27,8$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 45,0$)

I.R. : 3196 et 3063 cm^{-1} (NH), 1666 cm^{-1} (CO).

Analyse élémentaire: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: Calc. C = 64,73 ; H = 6,88 ; F = 6,82. Exp.

C = 64,85 ; H = 6,80 ; F = 6,77.

Masse : m/e [M] $^+ :$ 278 (14,2 %); m/e [M - HF] $^+ :$ 258 (7,6 %); m/e [M - $\text{CH}_2=\text{(CH}_3)_2$] $^+ =$ 222 (12,2 %); m/e [222 - HF] $^+ =$ 202 (10,7 %); m/e [M - $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF}]^+ :$ 169 (7,9 %); m/e [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=C=NH}_2]^+ :$ 118 (9,1 %); m/e [222 - $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF}]^+ :$ 113 (33,8 %); m/e [$(\text{CH}_2)_2\text{CH-CH}_2$] $^+ =$ 57 (18,1 %); m/e [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF}]^+ :$ 43 (35,3 %).

c[L ou D-Phe(F)-L-Leu] (11b)(n.c.)

RMN ^1H : Résidu Phe(F) 7,79, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 3,1$; 4,19, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 3,1$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 3,0$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 27,8$; 5,93, dd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 3,0$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 45,0$; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Leu 8,25, s, (NH); 3,68, dd, (H_α), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 5,0$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 5,6$; 1,65, ddd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 5,0$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 8,0$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') = 13,8$; 1,48, ddd, (H_β'), $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 5,6$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 6,4$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') =$

13,8 ; 1,85, m, (CH(CH₃)₂) ; 0,83, d, (CH₂ - CH(CH₃)₂), ³J(CH₃, H_a) = 6,5 ; 0,85, d, ((CH₃)₂-CH -CH₂), ³J(CH₃, H_a) = 6,5.

RMN ¹⁹F : - 192,4 (q, ³J(H_a, F) = 27,8 ²J(H_b, F) = 45,0)

I.R. : 3194 et 3063 cm⁻¹ (NH), 1668 cm⁻¹ (CO).

Analyse élémentaire: C₁₅H₁₉N₂O₂F : *Calc.* C = 64,73 ; H = 6,88 ; F = 6,82. *Exp.*

C = 64,69 ; H = 6,79 ; F = 7,02

Masse : identique à celui de l'isomère 11a.

c[DL-Phe(F)-L-Ser] (12)(n.c.)

RMN ¹H : *1er isomère* Résidu Phe(F) 8,08, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 3,0 ; 4,16, ddd, (H_A), ³J(NH, H_A) = 3,0 ³J(H_A, H_b) = 4,7 ³J(H_A, F) = 23,9 ; 5,88, dd, (H_b), ³J(H_A, H_b) = 4,7 ²J(H_b, F) = 46,0 ; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Ser 8,22, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 2,6 ; 3,80, ddd, (H_a), ³J(NH, H_a) = 2,6 ³J(H_a, H_b) = 3,8 ³J(H_a, H_b') = 4,3 ; 3,63, ddd, (H_b), ³J(H_a, H_b) = 3,8 ³J(OH, H_b) = 5,5 ²J(H_b, H_b') = 11,0 ; 3,59, ddd, (H_b'), ³J(H_a, H_b') = 4,3 ³J(OH, H_b') = 5,5 ²J(H_b, H_b') = 11,0 ; 5,17, t, (OH), ³J(H_b, OH) = 5,5 ³J(H_b', OH) = 5,5. *2ème isomère* : Résidu Phe(F) 7,72, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 2,8 ; 4,17, ddd, (NH), ³J(NH, H_a) = 2,8 ³J(H_a, H_b) = 2,5 ³J(H_a, F) = 27,8 ; 5,94, dd, ³J(H_a, H_b) = 2,5

²J(H_b, F) = 44,8 ; 7,30 à 7,50, m, protons aromatiques. Résidu Ser 8,10, s, (NH) ; 3,80, m, (H_a), 4,88, t, (OH), ³J(H_b, OH) = 5,4 ³J(H_b', OH) = 5,4.

RMN ¹⁹F : *1er isomère*: - 191,4 (q, ³J(H_a, F) = 23,9, ²J(H_b, F) = 46,0); *2ème isomère*: - 195,5 (q, ³J(H_a, F) = 27,8 ²J(H_b, F) = 44,8).

I.R. : 3192 et 3057 cm⁻¹ (NH), 3470 cm⁻¹ (OH), 1676 cm⁻¹ (CO).

Analyse élémentaire: C₁₂H₁₃N₂O₃F : *Calc.* C = 57,14 ; H = 5,19 ; F = 7,53. *Exp.*

C = 57,02 ; H = 5,22 ; F = 7,13

Masse : m/e [M]⁺ : 252 (25,7 %) ; m/e [M - H₂O]⁺ : 234 (5,1 %) ; m/e [M - HF]⁺ : 232 (65,9 %) ; m/e [M - H₂C=O]⁺ : 222 (31,3 %) ; m/e [M - HF - H₂O]⁺ : 214 (12,3 %) ; m/e [M - C₆H₅-CHF]⁺ : 143 (12,6 %) ; m/e [C₆H₅-CH=C=NH]⁺ : 118 (24,4 %) ; m/e [143 - H₂C=O]⁺ : 113 (44,6 %) ; m/e [C₆H₅-CHF]⁺ : 109 (100 %) ; m/e [HNCO]⁺ : 43 (26,7 %).

c[DL-Phe(F)-L-Phel (13)(n.c.)

RMN ¹H : *1er isomère* Résidu Phe(F) 7,91, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 3,0 ; 4,15, ddd, (H_A), ³J(NH, H_A) = 3,0 ³J(H_A, H_b) = 4,4 ³J(H_A, F) = 23,8 ; 5,07, dd, (H_b), ³J(H_A, H_b) = 4,4 ²J(H_b, F) = 45,6 ; 7,20 à 7,40, m, protons aromatiques. Résidu Phe 8,19, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 2,8 ; 4,08, m, (H_a) ; 2,99, dd, (H_b), ³J(H_a, H_b) = 5,3 ²J(H_b, H_b') = 13,7 ; 2,92, dd, (H_b'), ³J(H_a, H_b') = 6,7 ²J(H_b, H_b') = 13,7 ; 7,20 à 7,40, m, protons aromatiques. *2ème isomère* : Résidu Phe(F) 7,74, d, (NH), ³J(NH, H_a) = 2,5 ; 3,82, ddd, ³J(NH, H_a) = 2,5 ³J(H_a, H_b) = 2,7 ³J(H_a, F) = 27,7 ; 5,85, dd, (H_b), ³J(H_a, H_b) = 2,7 ²J(H_b, F) = 44,8 ; 7,20 à 7,40, m, protons aromatiques. Résidu Phe 8,34, s, (NH) ; 4,11, dd, (H_a), ³J(H_a, H_b) = 3,8 ³J(H_a, H_b') = 5,4 ; 3,16, dd, (H_b), ³J(H_a, H_b) = 3,8 ²J(H_b,

H_β') = 14,0 ; 2,90, dd , (H_β'), $^3J(H_\alpha, H_\beta') = 5,4$ $^2J(H_\beta, H_\beta') = 14,0$; 7,20 à 7,40, m, protons aromatiques.

RMN ^{19}F : *1er isomère*: - 189,7 (q, $^3J(H_\alpha, F) = 23,8$ $^2J(H_\beta, F) = 45,6$); *2ème isomère*: - 195,6 (q, $^3J(H_\alpha, F) = 27,7$ $^2J(H_\beta, F) = 44,8$)

I.R. : 3194 et 3061 cm^{-1} (NH), 1672 cm^{-1} (CO).

Analyse élémentaire: $C_{18}H_{17}N_2O_2F$: Calc. C = 69,21 ; H = 5,48 ; F = 6,08. Exp.

C = 69,60 ; H = 5,27 ; F = 6,19

Masse : m/e [M]⁺: 312 (27,3 %) ; m/e [M - HF]⁺: 292 (34,0 %) ; m/e [M - $C_6H_5\text{-CHF}_2$]⁺: 203 (15,1 %) ; m/e [M - HF - $C_6H_5\text{-CHF}_2$]⁺: 201 (36,3 %) ; m/e [$C_6H_5\text{-CH}_2\text{-C=NH}_2$]⁺: 120 (17,9 %) ; m/e [$C_6H_5\text{-CH=C=NH}_2$]⁺: 118 (28,2 %) ; m/e [$C_6H_5\text{-CHF}$]⁺: 109 (100 %) ; m/e [$C_6H_5\text{-CH}_2$]⁺: 91 (98,8 %) ; m/e [C_6H_5]⁺: 77 (25,8 %) ; m/e [HNCO]⁺: 43 (4,1 %).

c[L-Faba-Gly] (14)(n.c.)

RMN 1H : Résidu Faba 8,43, d, (NH), $^3J(NH, H_\alpha) = 3,4$; 3,76, ddd, (H_α), $^3J(NH, H_\alpha) = 3,4$ $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 2,0$ $^3J(H_\alpha, F) = 32,1$; 5,01, qdd, (H_β), $^3J(CH_3, H_\beta) = 6,5$ $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 2,0$ $^2J(H_\beta, F) = 47,0$; 1,32, dd, (CH_3 - CHF), $^3J(CH_3, H_\beta) = 6,5$ $^3J(CH_3, F) = 24,5$. Résidu Gly 8,15, d, (NH), $^3J(NH, H_{L2}) = 3,4$; 3,59, ddd, (H_{L2}), $^3J(NH, H_{L2}) = 3,4$ $^3J(H_{L1}, H_{L2}) = 1,6$ $^2J(H_{L2}, H_{D2}) = 17,3$; 3,79, d, (H_{D2}), $^2J(H_{L2}, H_{D2}) = 17,3$.

RMN ^{19}F : - 184,3 (m, $^3J(CH_3, F) = 24,5$ $^3J(H_\alpha, F) = 32,1$ $^2J(H_\beta, F) = 47,0$).

I.R. : 3200 et 3059 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (CO).

Analyse élémentaire: $C_8H_9N_2O_2F$: Calc. C = 44,99 ; H = 5,66 ; F = 11,86. Exp.

C = 44,71 ; H = 5,55 ; F = 11,78

Masse : m/e [M]⁺: 160 (6,8 %) ; m/e [M - HF]⁺: 140 (8,6 %) ; [M - F - $CH=CH_2$]⁺: 114 (67,3 %) ; m/e [M - CH_3 - CHF]⁺: 113 (21,7 %) ; m/e [$CH_3\text{-CHF-CH=NH}_2$]⁺: 76 (17,2 %) ; m/e [$CH_3\text{-CH=C=NH}_2$]⁺: 56 (25,6 %) ; m/e [$CH_3\text{-CHF}$]⁺: 47 (13,1 %) ; m/e [HNCO]⁺: 43 (100 %).

c[L-Faba-L-Ala] (15)(n.c.)

RMN 1H : Résidu Faba 8,35, d, (NH), $^3J(NH, H_\alpha) = 2,5$; 3,77, ddd, (H_α), $^3J(NH, H_\alpha) = 2,5$ $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 2,1$ $^3J(H_\alpha, F) = 32,2$; 5,02, qdd, (H_β), $^3J(CH_3, H_\beta) = 6,5$ $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 2,1$ $^2J(H_\beta, F) = 47,0$; 1,32, dd, (CH_3 - CHF), $^3J(CH_3, H_\beta) = 6,5$ $^3J(CH_3, F) = 24,5$. Résidu Ala 8,27, s, (NH) ; 3,89, q, (H_α), $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 7,0$; 1,24, d, (H_β), $^3J(H_\alpha, H_\beta) = 7,0$.

RMN ^{19}F : - 185,0 (m, $^3J(CH_3, F) = 24,5$ $^3J(H_\alpha, F) = 32,2$ $^2J(H_\beta, F) = 47,0$).

I.R. : 3198 et 3092 cm^{-1} (NH), 1664 cm^{-1} (CO).

Analyse élémentaire: $C_{11}H_{11}N_2O_2F$: Calc. C = 48,27 ; H = 6,36 ; F = 19,90. Exp.

C = 48,39 ; H = 6,25 ; F = 19,05

Masse : m/e [M]⁺: 174 (3,5 %) ; m/e [M - HF]⁺: 154 (3,8 %) ; m/e [M - HNCO]⁺: 131 (26,8 %) ; m/e [M - CH_3 - CHF]⁺: 127 (8,5 %) ; m/e [M - HF - CO]⁺: 126 (14,9 %) ; m/e [$CH_3\text{-CHF-CH=NH}_2$]⁺: 76 (21,9 %) ; m/e [$CH_3\text{-CH=C=NH}_2$]⁺: 56 (14,5 %) ; m/e [$CH_3\text{-CHF}$]⁺: 47 (10,1 %) ; m/e [$CH_3\text{-CH=NH}_2$]⁺: 44 (100 %) ; m/e [HNCO]⁺: 43 (37,9 %).

cIL-Faba-L-Leul (16)(n.c.)

RMN ^1H : Résidu Faba 8,39, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,4$; 3,81, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,4$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,0$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 32,2$; 4,98, qdd, (H_β), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_\beta) = 6,6$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 2,0$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 47,0$; 1,32, dd, (CH_3 - CHF), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_\beta) = 6,6$ $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{F}) = 24,4$. Résidu Leu 8,32, d, (NH), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,6$; 3,71, ddd, (H_α), $^3\text{J}(\text{NH}, \text{H}_\alpha) = 2,6$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 5,1$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 8,3$; 1,55, ddd, (H_β), $^3\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\alpha) = 5,1$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta) = 8,3$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') = 13,6$; 1,49, dd (H_β') $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 8,3$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta') = 6,1$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{H}_\beta') = 13,6$; 1,79, m, ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 0,85, d, (CH_2 - CH(CH₃)), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_r) = 6,8$; 0,87, d, ((CH₃)₂CH-CH₂), $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{H}_r) = 6,8$.

RMN ^{19}F : - 185,0 (m, $^3\text{J}(\text{CH}_3, \text{F}) = 24,4$ $^3\text{J}(\text{H}_\alpha, \text{F}) = 32,2$ $^2\text{J}(\text{H}_\beta, \text{F}) = 47,0$).

I.R. : 3196 et 3059 cm^{-1} (NH), 1662 cm^{-1} (CO).

Analyse élémentaire: C₁₀H₁₇N₂O₂F : *Calc.* C = 55,54 ; H = 7,92 ; F = 8,78. *Exp.*

C = 55,02 ; H = 8,13 ; F = 8,52

Masse : m/e [M]⁺ : 216 (3,9 %) ; m/e [M - HF]⁺ : 196 (4,0 %) ; m/e [M - (CH₃)₂C=CH₂]⁺ : 160 (45,1 %) ; m/e [(CH₃)₂CH - CH₂ - CH = NH₂]⁺ : 76 (25,3 %) ; m/e [(CH₃)₂CH-CH₂]⁺ : 57 (29,2 %) ; m/e [CH₃-CH=CH=NH₂]⁺ et [(CH₃)₂C=CH₂]⁺ : 56 (28,8 %) ; m/e [CH₃-CHF]⁺ : 47 (40,6 %) ; m/e [HNCO]⁺ : 43 (100 %) ; m/e [CH₃-CH=CH₂]⁺ : 42 (33,4 %).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Conseil général des Alpes-Maritimes et le Conseil Régional de la Région Provence - Alpes - Côte d'Azur pour l'aide financière qu'ils nous ont apporté.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 P. G. SAMMES, Fortschr. Chem. Org. Naturst., **32** (1975) 51.
- 2 M. J. O. ANTEUNIS, Bull. Soc. Chim. Belg., **87** (1978) 627.
- 3 U. SCHMIDT, J. HAUSLER, E. OHLER et H. POISEL, Fortschr. Chem. Org. Naturst., **37** (1980) 251.
- 4 L. GU et R. G. STRICKLEY, Pharmaceut. Res., **4** (1987) 392.
- 5 M. GAINES et J. L. BADA, J. Org. Chem., **53** (1988) 2757.
- 6 M. HARDY, Aminoacids, Peptides and Proteins, **17** (1986) 126.
- 7 E. FISCHER et K. RASKE, Ber., **39** (1906) 3981.
- 8 Y. SASAKI, Y. AKUTSU, M. MATSUI, K. SUZUKI, S. SAKURADA, T. SATO et K. KISARA, Peptide Chemistry 1982; Ed. S. SAKAKIBARA, Protein Research Foundation, Osaka (1983), 237.
- 9 A. J. BEAN, R. J. ELGIN, D. M. COOPER et G. E. MARTIN, Peptides, **8** (1987) 39.

- 10 U. SCHÖLLKOPF, U. GROTH, K. O. WESTPHALEN et C. DENG, *Synthesis*, **12** (1981) 969.
- 11 U. SCHÖLLKOPF, N. HARTWIG, K. H. POSPISCHIL et H. HEHNE, *Synthesis*, **12** (1981) 966.
- 12 U. SCHÖLLKOPF et H. J. NEUBAUER, *Synthesis*, **10** (1982) 861.
- 13 U. SCHÖLLKOPF, U. GROTH et Y. C. CHIANG, *Synthesis*, **10** (1982) 864.
- 14 U. SCHÖLLKOPF et J. NOZULAK, *Synthesis*, **10** (1982) 866.
- 15 U. SCHÖLLKOPF, J. NOZULAK et U. GROTH, *Synthesis*, **10** (1982) 868.
- 16 U. SCHÖLLKOPF, H. J. NEUBAUER et M. HAUPPTREIF, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24** (1985) 1066.
- 17 U. SCHÖLLKOPF, S. GRUTTNER, R. ANDERSKEWITZ, E. EGERT et M. DYR BUSCH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26** (1987) 683.
- 18 M. E. JUNG, et J. C. ROHLOFF, *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 4909.
- 19 M. KANEDA, T. TAMAI et S. NAKAMURA, *J. Antibiot.*, **35** (1982) 1137.
- 20 T. FUROSAKI, H. MATSUMOTO, H. OGURA, M. TAKAYANAGI, A. HIRANO et S. OMURA, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1980) 698.
- 21 J. I. OKU, N. ITO et S. INOUE, *Makromol. Chem.*, **180** (1979), 1089.
- 22 K. D. KOPPLE et M. OHNISHI, *J. Am. Chem. Soc.*, **91** (1969) 962.
- 23 K. D. KOPPLE et D. H. MARR, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 6193.
- 24 H. F. SCHOTT, J. B. LARKIN, L. B. ROCKLAND et M. S. DUNN, *J. Org. Chem.*, **12** (1947) 490.
- 25 K. D. KOPPLE et H. G. GHAZARIAN, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 862.
- 26 N. LICHTENSTEIN, *J. Am. Chem. Soc.*, **60** (1938) 560.
- 27 T. UEDA, M. SAITO, T. KATO et N. IZUMIYA, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56** (1983) 568.
- 28 K. SUZUKI, Y. SASAKI, N. ENDO et Y. MIHARA, Peptide Chemistry , Ed. K. OKAWA, Protein Research Foundation , Osaka (1980) 11.
- 29 E. FISCHER, *Ber.*, **39** (1906) 2893.
- 30 K. BLAHA, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34** (1969) 4000.
- 31 D. E. NITECKI, B. HALPERN et T. W. WESTLEY, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 864.
- 32 P. ROSEN MUND et K. KAINS, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9** (1970) 162.
- 33 O. GRAHL NIELSON, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 2827.
- 34 E. GIRALT, R. ERITJA, J. JOSA, C. KUKLINSKI et E. PEDROSO, *Synthesis*, (1985) 181.
- 35 H. J. SVEC et G. A. JUNE, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 2278.