

# UNE NOUVELLE METHODE DE SYNTHÈSE PEPTIDIQUE INTRAMOLECULAIRE, APPLICABLE A LA SARCOSINE, A L'AIDE DE DERIVES DE L'ACIDE OXALIQUE

MICHEL MULLIEZ\*

C.E.R.C.O.A., 2 à 8 rue Henry Dunant, 94320, Thiais, France

et

JACQUES ROYER

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190, Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 27 October 1983)

**Résumé**—Le principe d'une nouvelle méthode de synthèse peptidique, répétitive, contrôlée et en deux étapes, utilisant des dérivés de l'acide oxalique, est exposé (Fig. 1). Chaque étape est vérifiée avec des composés modèles incorporant un résidu de sarcosine: formation du cycle 5 à partir de 2a (Fig. 4) et aminolyse de 5 conduisant à 2b (Fig. 5). Cependant les dérivés de la glycine, de l'alanine et de la phénylalanine ne peuvent être cyclisés dans les conditions étudiées de catalyse acide (acide trifluoroacétique) ou basique (triéthylamine), empêchant l'emploi général de la méthode.

**Abstract**—Two steps are postulated in a new method of intramolecular peptide synthesis using oxalic acid derivatives (Fig. 1). Both are verified with model derivatives incorporating one sarcosine residue: cyclisation of 2a into 5 (Fig. 4) and aminolysis of 5 leading to 2b (Fig. 5). Glycine, alanine and phenylalanine derivatives however are not cyclized in the studied conditions (attempted acid-, by trifluoroacetic acid, and basic catalysis, by triethylamine), precluding the general use of the method.

## INTRODUCTION

Nous avons récemment reporté un nouveau type de synthèse peptidique intramoléculaire répétitive et contrôlée, par l'utilisation d'une molécule auxiliaire possédant deux sites de fixation des fonctions amines, situés de façon telle que celles-ci ne soient pas éloignées de plus de deux atomes.<sup>1</sup> En comparaison avec les méthodes conventionnelles de synthèse peptidique, il présente l'avantage de requérir seulement deux étapes pour prolonger une chaîne peptidique par un résidu d' $\alpha$ -amino acide et théoriquement d'éviter la racémisation de celui-ci. Nous avons d'abord étudié le cas où la molécule auxiliaire est un dérivé de l'acide phosphorique. La validité des deux étapes postulées a été établie sous les conditions pratiques de leur mise en oeuvre souffrant de sévères limitations.<sup>1</sup> Nous nous sommes donc tournés vers d'autres molécules auxiliaires. Dans la présente publication nous explorons l'extension de notre méthode de synthèse au cas où la molécule auxiliaire est l'acide oxalique (Fig. 1).

*A priori* les deux étapes (Fig. 1) sont plausibles: la première est analogue à la cyclisation des carbonyl bis aminoacides<sup>2</sup> ou des thiocarbamoylpeptides<sup>3</sup> respectivement en hydantoïnes et thiohydantoïnes. La seconde doit s'effectuer suivant la rupture a et non b en raison de la différence de polarité des carbonyles:  $\delta > \delta'$ . Le même type de rupture a' est d'ailleurs observé<sup>4</sup> dans la séquence com-

parable  $\text{HN-COCO} \begin{array}{c} \text{a'} \\ | \\ \text{N(R)P(O)} < \end{array}$ , alors que généralement<sup>5</sup> les N-acylphosphoramides  $\text{CO-N(R)} \begin{array}{c} \text{b} \\ | \\ \text{P(O)} < \end{array}$  réagissent suivant la rupture b'.

Cependant, outre l'aminolyse avec rupture b lors de la 2ème étape, deux autres réactions compétitives peuvent être envisagées, résultant de la O acylation d'une liaison amide oxalique, lors de la première étape (Fig. 2): formation du cycle B' et de l'oxazolone B'', ce qui conduirait alors à la racémisation de l'acide aminé engagé dans le cycle.<sup>6</sup>

## RESULTATS

### Synthèse de modèles de A

Nous avons synthétisé une série d'esters oxamiques 1 (Tableau 1). La grande réactivité, bien connue,<sup>7,8</sup> de ce type d'esters vis-à-vis des amines primaires nous a permis d'accéder aux oxalamides mixtes 2 (Tableau 2) dont certains sont des modèles de A. Pour simplifier la synthèse, l'acide aminé N terminal de la chaîne peptidique a été remplacé par la benzylamine.

Les esters oxamiques 1 sont obtenus de deux façons: soit (cas de 1a), suivant De Vries,<sup>7</sup> par mono benzylaminolyse de l'oxalate de méthyle soit (cas de 1b à 1h) par couplage du chlorure de l'acide méthyle ou éthyle oxalique avec les  $\alpha$  amino esters ou amides en présence de triéthylamine (1 ou 2 équivalents suivant que les dérivés d'acide amino sont utilisés sous forme de base libre ou d'halohydrate). La faiblesse des rendements en 1f et 1g peut être attribuée<sup>9,10</sup> à la

\*Adresse actuelle: E.R.A. 926, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne 31062 Toulouse Cédex, France.

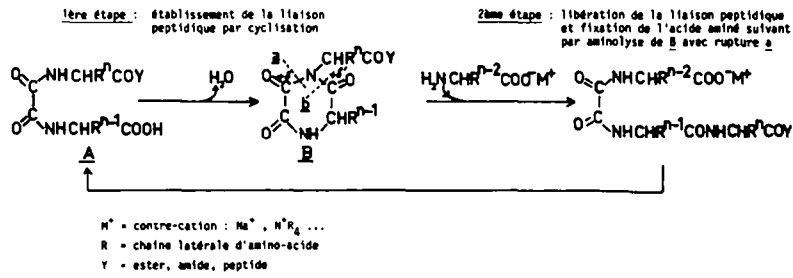


Fig. 1. Schéma de synthèse peptidique intramoléculaire à l'aide de dérivés de l'acide oxalique.

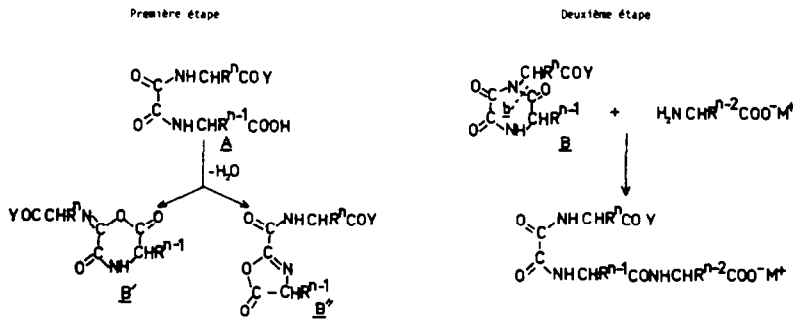


Fig. 2. Réactions compétitives.

faible solubilité des sels d'  $\alpha$  aminoesters dans le solvant utilisé (dioxanne).  
Les oxamides non symétriques 2a à 2f sont obtenus par couplage des esters 1 avec la benzylamine ou les  $\alpha$  aminoesters. Pour éviter la transestérification de ces

derniers il est nécessaire d'opérer en milieu aprotique (cas de 2d) ou dans l'alcool correspondant à l'alpha-ester.  
Il est intéressant de noter que 2f préparé par transestérification de 2b dans des conditions sévères

Tableau 1.

Dérivés 1 : $RO - \overset{O}{\parallel} C - \overset{O}{\parallel} C - X - Y$						
N°	R	X	Y	Rdt. %	Solvant de recristallisation	F °C
a	Me	—	NHBz1	87	AcOEt-Et <sub>2</sub> O	115 lit. 113-115(4)
b	Me	Gly	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me(p)	76	Dioxanne	182-185
c	Et	Gly	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me(p)	97	DMF-EtOH 1:2	177-178
d	Et	Gly	NHBz1	79	AcOEt-Et <sub>2</sub> O 3:1	98-99
e	Me	Sar	NHBz1	84	AcOEt	100-102
f	Me	Sar	OCHMe <sub>2</sub>	56	—	huile
g	Me	Sar	OEt	24	—	huile
h	Me	Gly	NHBz1	80	Me <sub>2</sub> CO-H <sub>2</sub> O	106-109
i	H	Gly	NHBz1	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Et <sub>2</sub> O	107-109

Les abréviations sont les suivantes :  
-Gly- : -NHCH<sub>2</sub>CO- ; -Sar- : -MeNCH<sub>2</sub>CO- ; -Ala- : -NHCHMeCO- ; -Phe- :  
-NH CHBz1 CO- ; Bz1 : CH<sub>2</sub>Ph.

Tableau 2.

Oxamides non symétriques $\underline{2}$ $\text{RNH} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{X} - \text{Y}$						
N°	R	X	Y	Rdt. %	F °C	Solvant de recristallisation
a	Bzl	Gly	OMe	80	140-142	MeOH
b	Bzl	Phe	OEt	58	126-128	EtOH
c	Bzl	Ala	OMe	60	123-125	MeOH-H <sub>2</sub> O 1:1
d	Bzl	Sar	OCHMe <sub>2</sub>	28	68-70	MeOH-H <sub>2</sub> O 1:1,5
e	Bzl	Sar	NHBzl	60	91-93	MeOH-H <sub>2</sub> O 1:1
f	Bzl	Phe	OMe	91 67	133-136 <sup>a</sup> 162-163 <sup>b</sup>	MeCN MeOH
g	Bzl	Gly	OH	95	214-216	DMF-MeOH 1:10
h	CHMe <sub>2</sub>	Sar	NHBzl	87	130-133	MeOH-Et <sub>2</sub> O
i	H	Sar	OEt	23	60-61	AcOEt-éther diisopropylique

a) par transesterification de 2b dans le méthanol et par couplage de 1a avec DL Phe-OMe

b) par couplage de 1a avec L Phe-OMe

(reflux 24 h dans le méthanol en présence d'un large excès de triéthylamine) est entièrement racémisé. Par ailleurs le dérivé 2i est synthétisé, avec un faible rendement, par couplage par la méthode aux anhydrides mixtes, de l'acide oxamique avec le sarcosinate d'éthyle.

Le dérivé 2g, modèle exact de A, est obtenu par saponification de 2a. La possibilité d'une transposition passant par la formation du cycle 3 suivie de

l'hydrolyse avec coupure a conduisant à l'acide oxamique 1i est exclue car 2g diffère de 1i préparé lui-même par saponification de 1d (Fig. 3).

Un autre type de modèle de A, symétrique, 4 (Tableau 3) est obtenu par couplage dans la pyridine du chlorure d'oxalyle avec 2 équivalents d'esters de la glycine (dérivé 4a, 4b). Les dérivés 4c, 4d, 4e sont obtenus à partir des précédents respectivement par transesterification, hydrolyse et aminolyse.

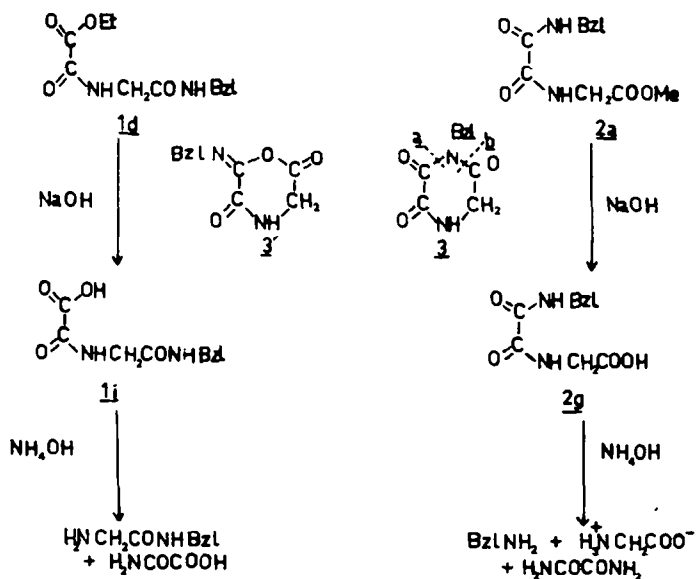
Fig. 3. Synthèse de 1i et 2g.

Tableau 3.

Oxamides symétriques <u>4</u>					$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{Gly-R} \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{Gly-R} \end{array}$
N°	R	Rdt. %	Solvant de recristallisation	F °C	
a	OMe	78	CHCl <sub>3</sub>	159-160	
b	OEt	84	DMF-EtOH	138-140	
c	OCHMe <sub>2</sub>	40	CHCl <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O	148-151	
d	$\bar{\text{O}}^+ \text{HNEt}_3$	60	EtOH	200-205	
e	NHCHMe <sub>2</sub>	100	DMSO	255-257	

*Etude de la première étape de cyclisation (Fig. 1)*

Les essais de cyclisation dans les mêmes conditions que pour la formation comparable des hydantoïnes soit par catalyse acide (acide trifluoroacétique)<sup>3, 11, 12</sup> avec **2a**, **2b**, **2g** et **4a** soit par catalyse basique (triéthylamine)<sup>2b</sup> avec **2a**, **2b**, **2c** se sont révélés négatifs: dans chaque cas les produits sont reconnus inchangés, pratiquement quantitativement. Seul le dérivé de la sarcosine **2d** fait exception (Fig. 4): en présence de triéthylamine il conduit au cycle **5** correspondant à B (la forme B' est nécessairement exclue et B': **5'** est écarté par l'analyse des spectres, de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, et IR: voir plus loin). Le même cycle **5** est obtenu par chauffage de **1e** en présence d'hexaméthylidisilazane (Fig. 4), comme pour les hydantoïnes à partir de benzyloxycarbonyl peptides,<sup>13</sup> ou directement sans isolement de l'ester éthylique

oxamique intermédiaire, par couplage du N benzyloxycarbonyl avec le chlorure de l'acide éthylique oxalique. Il est remarquable que dans les mêmes conditions de la cyclisation de **1e** en **5**, les dérivés de la glycine **1b**, **1c**, et **1d** ne soient, ni cyclisés, ni (cas de **1b**) pertriméthylsilylés.

En outre, on n'observe pas de transposition de **2** en **1** résultant de la formation intermédiaire du cycle **B**, suivie de sa solvolysse, **2a** conduisant à **2g** en présence de soude (Fig. 3). De la même manière **4a** conduit à **4d** en milieu NEt<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, **4a** à **4e** dans l'isopropylamine, et **4a** à **4c** dans un mélange d'isopropylate de sodium et d'isopropanol.

*Etude de la deuxième étape d'aminolyse (Fig. 1)*

Le cycle **5** réagit avec l'isopropylamine, d'encombrement stérique voisin de l'alanine, pour donner le

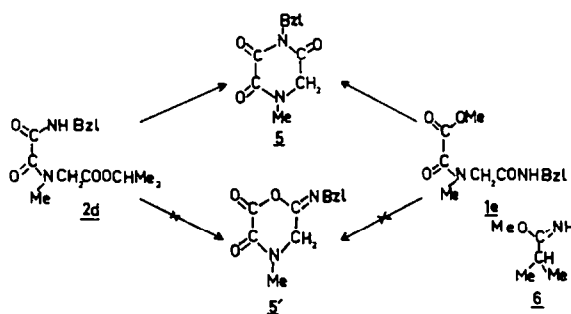


Fig. 4. Formation du cycle 5.

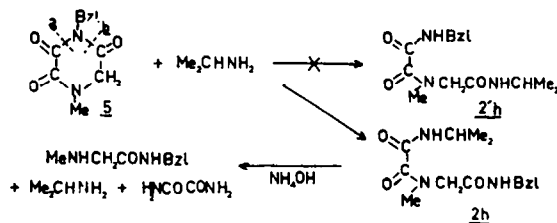
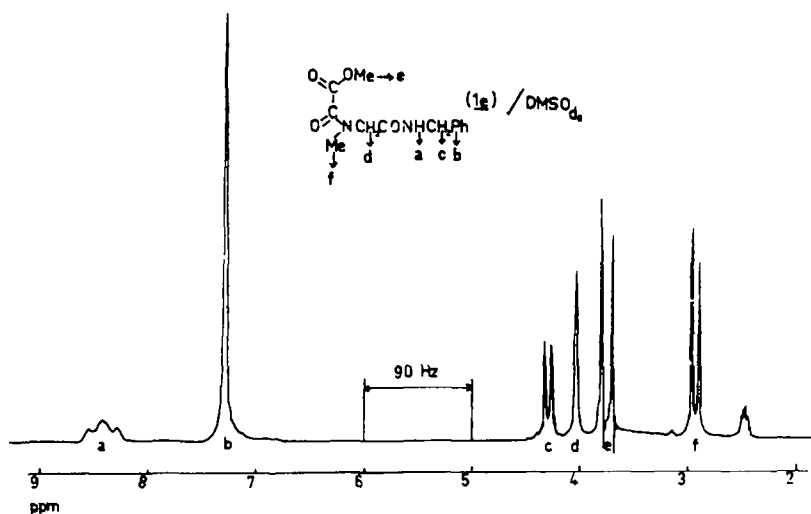


Fig. 5. Aminolyse du cycle 5.

Fig. 6. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  de 1e.

dérivé 2h résultant de la coupure a et non 2h résultant de la coupure b:

Ceci est établi par l'observation d'un déplacement chimique de 4, 19 ppm pour le méthylène du groupe benzamide, excluant qu'il soit lié à l'oxalyle (voir ci-après) et la libération, après ammoniolyse,<sup>7</sup> du N benzylsarcosamide.

#### Etudes spectrales

En résonance magnétique protonique on observe que le groupement oxalyle  $-\text{COCO}-$  entraîne un déblindage notable, des signaux des groupes situés en  $\beta$ , de l'ordre de 0.2 ppm dans les oxamides par rapport aux aminoacylamides. Ainsi dans le N benzylloxamide la valeur observée du déplacement du méthylène des groupes benzamides est de 4.5 ppm.<sup>4</sup>

D'autre part les spectres des dérivés de la sarcosine, mais pas ceux de la glycine, présentent des dédoublements de signaux. Nous nous sommes attachés particulièrement au cas du dérivé 1e (Fig. 6) pour étudier l'éventuelle relation entre la cyclisation (en 5) et les conformations de 1e.

On observe la coalescence des signaux de  $\text{OCH}_3$  et de  $\text{NCH}_3$  à 115°. Par refroidissement on retrouve le spectre initial. La valeur calculée en suivant la méth-

ode de Stewart et Sidall<sup>14</sup> du  $\Delta G^\ddagger$  de l'interconversion est de 20 kcal mole<sup>-1</sup> à 115°. A 250 ou 400 MHz on observe le dédoublement du signal du méthylène de la sarcosine non observé à 90 MHz.

Le spectre de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1e montre aussi le dédoublement du signal du carbonyle lié à l'azote de la sarcosine. L'attribution des signaux carbonyle est faite par comparaison des spectres de composés différant par la substitution (esters ou amides) du carbonyle oxalyle non lié à la fonction amine de l'acide aminé (dérivés 1 et 2) et du carbonyle de l'acide aminé (Tableau 4). Etant donné la faible différence des déplacements chimiques de chaque carbonyle oxalyle, dans les dérivés 2, l'attribution ne présente pas un caractère de sûreté absolue. Cependant il faut noter que dans 1e le NMe de même que le  $\text{CH}_2$  de la sarcosine montre deux signaux à 34.3 et 36.7 ppm d'une part et 50.5 et 53.4 ppm d'autre part.

Les dérivés de la glycine ne montrent pas de dédoublement de signaux aussi bien en RMN protonique (et à  $-30^\circ$  pour 1d) qu'en RMN de  $^{13}\text{C}$  (et à  $-30^\circ$  pour 1a).†

A priori les deux types suivants d'isomérisation peuvent être pris en compte pour expliquer les dédoublements observés (Fig. 7).

Tableau 4.

Déplacement chimique en RMN du $^{13}\text{C}$ des carbonyles de dérivés			
1 et 2	X - COCO - N(R)CH <sub>2</sub> - CO - Y	(1)(2)	(3)
Dérivé	carbonyle (1)	carbonyle (2)	carbonyle (3)
1a	161,1	156,3	
1d	159,7	157,2	167,7
1e	162,5	169,0 ; 161,5	167,7
2a	160,3	159,3	169,1
2d	161,9	160,3	168,8
2e	163,3 ; 162,9	161,4 ; 161,1	168,3 ; 167,6
2l	163,7 ; 163,3	162,0	169,4

†Cependant dans le dérivé 2l l'amide- $\text{CONH}_2$  présente 2 signaux qui coalescent à  $85^\circ$  (alors que les signaux NMe et  $\text{CH}_2$  de l'autre liaison amide- $\text{CON}(\text{Me})\text{CH}_2-$  ne coalescent qu'à  $160^\circ$ ). En outre les spectres à 250 et 400 MHz de 1e montrent le dédoublement des signaux de  $\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ .

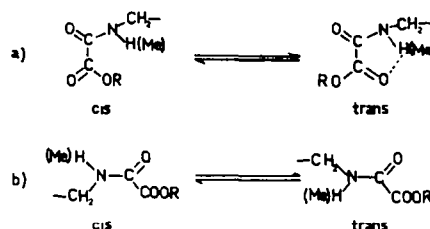
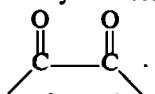


Fig. 7. Isomérisation dans les esters oxamiques.

La possibilité (a) peut être rejetée: dans le spectre de  $^{13}\text{C}$  on devrait observer quatre signaux carbonyles oxalyle (deux pour chaque conformation) et non trois pour les dérivés de la sarcosine et deux pour ceux de la glycine: il y a donc, comme pour l'oxalate de méthyle<sup>15</sup> libre rotation autour de la liaison

 (Il n'est d'ailleurs pas certain que la conformation "cis" des oxalamides puisse être atteinte autrement que transitoirement.<sup>16</sup>)

Reste la possibilité (b) abondamment reportée pour les amides en général<sup>14</sup> et les N méthyl-aminoacides en particulier.<sup>17</sup> La valeur élevée de la barrière d'isomérisation dans 1e, du même ordre de grandeur que pour le N-benzyltrifluoracétamide<sup>18</sup> s'explique bien par le fait que le doublet de la sarcosine est fortement engagé dans la conjugaison avec le groupe oxalyle très électroattracteur. Le dédoublement du signal OMe peut correspondre à deux environnements différents sans (trans) et avec (cis) interaction avec le reste de la molécule ce qui d'ailleurs dans ce dernier cas permet la cyclisation. L'absence de dédoublement dans les spectres des dérivés de la glycine peut s'expliquer par une plus grande difficulté d'observation que dans le cas des dérivés de la sarcosine et par l'existence d'une barrière d'isomérisation moins élevée (l'azote de la glycine étant moins basique que celui de la sarcosine (effets électroniques comparés de H et Me) le caractère de liaison double  $^-\text{O} > \text{C} = \text{N} -$  est moindre).

Par ailleurs le spectre de  $^{13}\text{C}$  de 5 montre trois signaux carbonyles de  $\delta + 166 + 156.9 + 152$ . Ceci exclut la structure 5' possédant deux carbonyles et un groupe  $^-\text{O} > \text{C} = \text{N} -$  lequel est observé à 148.2 dans l'iminoéther comparable 6 (Fig. 4). En outre le spectre IR ne montre pas de bande imine: seules sont observées des bandes CO amides et imides à 1670, 1690 et 1710  $\text{cm}^{-1}$ . Enfin en RMN protonique le méthylène benzylique est très déblindé (de 0.65 ppm par rapport à 1e) ce qui n'est pas compatible avec la forme 5' ou l'effet de déblindage du groupe oxalyle plus éloigné doit être moins marqué.

## DISCUSSION

Bien que les deux étapes de la méthode de synthèse (Fig. 1) aient été vérifiées avec des dérivés de la sarcosine, l'absence de cyclisation des dérivés de la glycine, de l'alanine, et de la phénylalanine fait que cette méthode ne présente pas d'intérêt pratique.

Pour rendre compte de cette "non-cyclisation" plusieurs explications peuvent être avancées:

(a) Les dérivés dans lesquels la fonction amine de l'acide aminé est primaire, en particulier la glycine, n'existeraient que sous la forme (b) trans (Fig. 7) dans laquelle, comme le montrent les modèles moléculaires, le repliement de la molécule permettant la cyclisation n'est pas possible. Cependant il y correspondait une barrière d'isomérisation extrêmement élevée alors que celle-ci (voir plus haut) doit être plus faible que dans les dérivés de la sarcosine.

(b) La configuration (a) cis (Fig. 7) des deux carbonyles oxalyle ne pourrait, même transitoirement, être atteinte (d'autant plus que la configuration trans pourrait être stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire): on sait<sup>16</sup> que la

substitution des azotes de l'oxalamide destabilise la forme trans: donc *a contrario* la forme cis dans le cas de la sarcosine est stabilisée et celle dans le cas de la glycine destabilisée. Cependant cette considération peut s'appliquer aux dérivés 2 mais plus difficilement aux dérivés 1.

(c) Dans les conditions de cyclisation, les dérivés autres que ceux de la sarcosine seraient en équilibre avec l'oxazolone de type B" (Fig. 2) mais pas avec le cycle B (Fig. 1). Dans ce cas on observerait la racémisation des acides aminés optiquement actifs: ceci est observé dans le cas de la phényl alanine (synthèse du dérivé 2f par transesterification de 2b au reflux du méthanol et en présence d'un large excès de triéthylamine) mais pas dans celui de l'alanine 2c. En outre cette explication ne peut pas rendre compte de l'absence de cyclisation des dérivés 1b, 1c et 1d de la glycine.

(d) La cyclisation serait considérablement favorisée lorsque l'azote de l'acide aminé est substitué (effet de Thorpe-Ingold);<sup>20</sup> cependant ce phénomène devrait également s'observer au niveau du carbone  $\alpha$  ce qui n'est pas vérifié aussi bien avec l'alanine que la phénylalanine.

A ce stade de l'étude, cette dernière explication nous a paru la plus valable. Nous avons donc cherché à réaliser la cyclisation des dérivés de la glycine en retrouvant la même situation que celle des dérivés de la sarcosine, en introduisant, temporairement, en lieu et place de l'hydrogène de l'azote de la glycine un groupe triméthylsilyle pouvant remplir le même rôle que le méthyle de la sarcosine (on peut évidemment tenter de forcer la cyclisation par activation du carboxyle de A mais dans ce cas la racémisation, notamment via B", est un risque majeur). La validité de cette approche n'a pu cependant être établie jusqu'à présent puisque la bis triméthylsilylation de 1b n'a pu être réalisée (ce qui est à rapprocher du résultat semblable observé avec les  $\alpha$  amino amides).<sup>20</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

La chromatographie analytique est effectuée sur couche mince de gel de silice Merk (référence 5626) dans le mélange éluant:  $n\text{BuOH/EtOH/NH}_4\text{OH}$  concentrée ( $d = 0.90$ )/ $\text{H}_2\text{O}$  (4/4/1/1). La révélation est faite à la ninhydrine (amines) et (ou) au réactif au chlore<sup>21</sup>-tolidine<sup>22</sup> (amides); dans ce dernier cas on pulvérise abondamment une solution d'hypochlorite de tertiobutyle (O.S.I.) dans le  $\text{CCl}_4$  (1.6  $\text{cm}^3$  dans 50  $\text{cm}^3$ ), ce qui entraîne la disparition presque totale de taches révélées à la ninhydrine, chauffe exactement 2 min à 130°, refroidit à température ambiante et pulvérise la solution d'orthotolidine et de KI (1 et 5 g dissous dans 100  $\text{cm}^3$  d'acide acétique et dilués avec 950  $\text{cm}^3$  d'eau distillée): les taches sont en général noires parfois jaunes avec souvent au centre une dominante orange ou verdâtre.

Les spectres de RMN de  $^1\text{H}$  (RMP) sont pris à des concentrations  $\sim 0.4\text{ M}$  à l'aide des appareils Hitachi-Perkin-Elmer R 24, à 60 MHz, et Perkin-Elmer R 32 à 90 MHz avec "lock" sur le TMS ou TMPS (dans  $\text{D}_2\text{O}$ ), ceux de  $^{13}\text{C}$  avec le Brücker W.P. 60. En RMP, les constantes de couplage, J, en Hertz, avec un seul chiffre après la virgule, sont déterminées directement sur le spectre non étalé; les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS; en outre les intégrations correspondent aux attributions. Les spectres IR (les valeurs des longueurs d'onde sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ ) sont enregistrés sur les appareils Perkin-Elmer 283 ou Beckman Acculab 4, les produits étant en suspension dans le nujol (solides) ou sous forme de film (liquides), en utilisant des fenêtres en  $\text{CaF}_2$ . Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à l'aide du polarimètre

Perkin-Elmer 141 et avec calcul du volume du solvant à la température de mesure.

Les points de fusion sont pris en tube capillaires à l'aide de l'appareil du Dr. Tottoli (Büchi) et ne sont pas corrigés.

Les concentrations des solutions sont faites sous pression réduite à l'aide d'un rotavapor (Büchi), la température du bain n'excédant pas 45°. Les produits sont séchés jusque poids constant sous vide en présence de  $P_2O_5$  frais.

Lorsque, pour une série de dérivés, le mode opératoire est similaire, celui-ci est donné pour le premier de la série.

### 1. Synthèse des dérivés 1

1a: Préparé suivant De Vries.<sup>7</sup> Le produit très soluble dans le MeOH, est facilement séparé du NN' dibenzoyloxamide brut F 200–205° (litt<sup>4</sup> F 213–215°) obtenu avec un rendement de 13%. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 136.4 + 128.8 + 128.03 (C Ar); 53.94 (CH<sub>3</sub>); 43.8 (CH<sub>2</sub>). Le spectre est identique à –30°.

1b: A une solution dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxanne de 2.04g (11 mM) de Gly-NH C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me(p) et 1.56 cm<sup>3</sup> de NEt<sub>3</sub> on ajoute, sous bonne agitation magnétique, goutte à goutte, en 1 mn, 1 cm<sup>3</sup> de MeOCOCOCi (Aldrich): il y a échauffement et apparition immédiate d'un précipité. Après 15h, la suspension est concentrée. Le résidu est trituré dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau, la suspension est agitée pendant 2h et le produit est essoré et séché.

Analyse élémentaire: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 57.59; H: 5.64; N: 11.19. Trouvés: 56.99; 5.79; 11.08. IR: 3380, 3340 (NH); 1705, 1695, 1685 cm<sup>-1</sup> (CO). RMP (DMSO d6): 9.9 (s, NHAr), 9.05 (t, J = 6, NH Gly), 7.3 (q AB, J<sub>AB</sub> = 9, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.95 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, OMe), 2.3 (s, CMe).

1c: Analyse: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 59.09; H: 6.10; N: 10.60. Trouvés: 59.24; 6.13; 10.64. IR: 3300 (NH), 1735 faible (CO ester), 1675 intense (CO amides). RMP (DMSO d6): 9.9 (s, NH Ar), 9.05 (t, NH Gly), 7.35 (q AB, J<sub>AB</sub> = 8, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.3 (q, OCH<sub>2</sub>), 4 (d, J = 7, CH<sub>2</sub> Gly), 2.3 (s, Ar CH<sub>3</sub>), 1.3 (t, J = 7), OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>).

1d: Analyse: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 59.09; H: 6.10; N: 10.60. Trouvés: 58.98; 6.12; 10.55. IR: 3280 fin, 3200 large (NH), 1735 fin (CO ester), 1660 (CO amides). RMP (CDCl<sub>3</sub>): 8.05; (t, J = 6, 2 NH), 7.25 (s, Ph), 4.35 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>Ph), 4.25 (q, J = 6.5, CH<sub>3</sub>). Le spectre est identique à –30°. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 136.4 + 128.6 + 127.6 + 127.4 (C Ar); 63.23 (OCH<sub>2</sub>); 43.5 + 43.1 (2 CH<sub>2</sub>); 13.9 (CH<sub>3</sub>).

Gly-NHBzl. CF<sub>3</sub>COOH est préparé par trifluoroacétylolyse (1h) de Boc-Gly-NHBzl: Rdt 98%; F 160–161° (MeOH-Et<sub>2</sub>O); R<sub>f</sub> = 0.72. Analyse: % calculés pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 47.48; H: 4.71; N: 10.07. Trouvés: 47.47; 4.60; 10.03. IR: 3320 (NH), 2660 (NH<sub>3</sub>), 1670 (CO). RMP (DMSO d6): 8.95 (t, J = 6, NH), 8.35 (s, NH<sub>3</sub>), 4.3 (d, J = 6, CH<sub>2</sub> Bzl), 3.65 (s, CH<sub>2</sub> Gly).

Boc-Gly-NHBzl<sup>10</sup> est préparé par couplage de Boc-Gly avec Bzl NH<sub>2</sub> dans le THF, par la méthode aux anhydrides mixtes:<sup>24</sup> Rdt 87%; F: 69–71° (EtOH). Analyse: % calculés pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 63.61; H: 7.63; N: 10.60. Trouvés: 63.84; 7.66; 10.84. IR: 3320, 3340 (NH), 1700 (CO uréthane), 1660 (CO amide). RMP (DMSO d6): 8.25 (t, J = 6, NHBzl) 7.3 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.9 (s large, NH Gly), 4.3 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>Ph), 3.6 (d, J = 6, CH<sub>2</sub> Gly), 1.4 (s, Bu').

Boc-Gly, F 84–86° (litt.<sup>25</sup> 94–95), assez soluble dans l'eau est préparé suivant Schnabel.<sup>25</sup> IR: 3400, 3340, 3100 large, 2730, 2630, 1740 (CO uréthane), 1670 (CO acide). RMP (DMSO d6): 7 (t, J = 6, NH), 3.6 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>) 1.4 (s, Bu').

1e: Analyse: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 59.08; H: 6.06; N: 10.63. Trouvés: 59.54; 5.87; 10.80. IR: 3320 (NH), 1735 fin (CO ester), 1650 large (CO amides). RMP (DMSO d6) (Fig. 6): 8.45 (t, NH), 7.3 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.3 (d, J = 6, CH<sub>2</sub> Ph), 4.05 (s, CH<sub>2</sub> Sar), 3.8 + 3.7 (2 s en rapport 1/1, OMe), 2.95 + 2.9 (2 s en rapport 1/1, NMe). Spectre à 250 MHz (Brucker): 7.27 (m, Ph), 7.02 + 6.79 (2 t en rapport ~40/60, NH cis et trans), 4.43 + 4.38 (2 d en rapport ~40/60, J = 5.87 CH<sub>2</sub>Ph cis et trans), 4.01 + 4.00 (2 s en rapport ~60/40 CH<sub>2</sub> Sar cis et trans), 3.84 + 3.77 (2 s en rapport

~60/40, OMe), 3.10 + 2.98 (2 s en rapport ~60/40, NMe cis et trans). Spectrométrie de masse (70 eV à 110°: pic moléculaire à 265. RMN 13 C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 138 + 128.6 + 127.5 (C Ar); 53.4 + 50.5 (CH<sub>2</sub> Sar cis et trans); 52.7 (OCH<sub>3</sub>); 43.4 (CH<sub>2</sub>Bzl); 36.7 + 34.3 (NCH<sub>3</sub>).

Lorsqu'on opère le couplage dans la pyridine, le rendement s'abaisse à 40%. Chauffé au dessus de son point de fusion le produit montre un dégagement gazeux à 160–180°. Sar NHBzl. HBr est décrit.<sup>10, 23</sup>

1f: On opère dans un mélange dioxanne-DMF 2 : 1 pour dissoudre, partiellement, le chlorhydrate. En fin de réaction, on évapore le dioxanne, rajoute un excès d'eau et extrait à l'Et<sub>2</sub>O l'huile qui a précipité. Le produit est purifié par lavages de l'extrait étheré avec des solutions d'acide citrique 10% et de bicarbonate 5%. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporation de l'Et<sub>2</sub>O le produit est obtenu sous forme d'huile fluide, soluble dans l'éther diisopropylique. IR: 1740 (CO ester), 1670 (CO amide). RMP (CDCl<sub>3</sub>): 5.0 (heptuplet, J = 6.2, CH), 4.05 (s, CH<sub>2</sub>) 3.8 + 3.75 (2 s en rapport ~3/1, OMe), 3.05 + 3 (2 s en rapport ~3/1, NMe), 1.25 (d, J = 6, CH Me<sub>2</sub>).

Lorsque le couplage est effectué dans la pyridine, en milieu homogène, le rendement s'abaisse à 42%.

Sar-OCHMe<sub>2</sub>·HCl est obtenu par la méthode au SOCl<sub>2</sub>,<sup>26</sup> avec 3h de reflux: Rdt 78%. F: 120–126° (isopropanol). IR: 2770, 2700, 2420 (NH<sub>2</sub>), 1730 (CO). RMP (DMSO d6): 9.4 (s, NH<sub>2</sub>), 4.9 (apparent quint., CH) 3.8 (s, CH<sub>2</sub>), 2.5 (s, NMe), 1.3 (d, J = 5.85 CH Me<sub>2</sub>). Chromatographie: R<sub>f</sub> = 0.62 avec contamination par Sar-HCl R<sub>f</sub> = 0.11. Analyse calculée pour 80% de produit et 20% de contaminant: % calculés: C: 40.72; H: 7.98; N: 8.80; Cl: 22.26. Trouvés: 40.85; 7.94; 8.90; 22.40.

1g: On opère en milieu hétérogène, dans le dioxanne. IR: 1745 (CO esters), 1665 (CO amide). RMP (CDCl<sub>3</sub>): 4.15 (q, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>), 4.05 (s, NCH<sub>3</sub>), 3.8 + 3.75 (2 s rapport ~4/1, OMe), 3.05 + 3.0 (2 s rapport ~4/1, NMe), 1.2 (t, J = 7.1, CMe).

Sar-OEt·HCl est facilement préparé par la méthode au SOCl<sub>2</sub>,<sup>26</sup> avec 6h de reflux. F: 119–122° (Me<sub>2</sub>CO) litt.<sup>27</sup> F: 122–123°.

1h: IR: 3290 fin, 3220 large (NH), 1740 (CO ester), 1660–1645 (CO amides). RMP (DMSO d6): 9 (s large: NH Gly), 8.4 (s large, NH Bzl), 7.25 (s, Ph), 4.35 (d, J = 5, CH<sub>2</sub> Ph), 3.85 (d, J = 6, CH<sub>2</sub> Gly), 3.75 (s, OMe).

1i: A 264 mg (1m M) de 1d on ajoute ~5 cm<sup>3</sup> de MeOH puis 1.1 cm<sup>3</sup> de NaOH 1N. Après 2mn on ajoute 1.1 cm<sup>3</sup> d'HCl 1N, concentre à sec, et redissout le résidu solide dans ~2 cm<sup>3</sup> d'eau chaude et laisse recristalliser l'acide. Après ammoniolyse (20h à ~80° dans NH<sub>4</sub>OH concentrée) le chromatogramme montre la libération de Gly-NHBzl. Analyse: % calculés pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 55.93; H: 5.12; N: 11.86. Trouvés: 56.18; 5.20; 11.87. IR: 3400 3360 fins, 3300 large (NH et OH), 1760 1725 faibles, 1670, 1640 intenses (CO). RMP (DMSO d 6): 8.7 (t, J = 6, disparaît avec D<sub>2</sub>O, NH Gly), 8.35 (t, J = 6, disparaît avec D<sub>2</sub>O, NH Bzl), 7.2 (s, Ph), 6.16 (s, disparaît avec D<sub>2</sub>O, COOH), 4.3 (d, J = 6, s avec D<sub>2</sub>O CH<sub>2</sub> Ph), 3.8 (d, J = 6, s avec D<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub> Gly).

### 2. Synthèse des oxalamides mixtes 2

2a: 3.75g(30mM) de Gly-OMe·HCl (Fluka), 5.79 g (30 mM) de 1a et 4.23 cm<sup>3</sup> (30 mM) de NEt<sub>3</sub> sont dissous dans ~200 cm<sup>3</sup> de MeOH. Après 24h à température ordinaire la plus grande partie du produit a précipité sous forme de fines paillettes. Celles-ci sont essorées et rincées avec ~100 cm<sup>3</sup> d'eau: une deuxième fraction précipite qui est séparée à son tour.

Analyse: % calculés pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 57.59; H: 5.64; N: 11.19. Trouvés: 57.46; 5.60; 11.29. IR: 3280 (NH), 1740 (CO ester), 1650 (CO amides). RMP (CDCl<sub>3</sub> + DMSO d 6 en rapport ~5/1): 8.8 (s, NH), 7.3 (s, Ph), 4.45 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>Ph), 4.0 (d, J = 6, CH<sub>2</sub> Gly), 3.65 (s, OMe). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 137.1 + 128.7 + 127.8 (C Ar); 52.43 (CH<sub>3</sub>); 43.75 (CH<sub>2</sub> Gly); 41.3 (CH<sub>2</sub> Bzl).

2b: Analyse: % calculés pour C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 67.78; H:

6.26; N: 7.90. Trouvés: 67.73; 6.30; 8.01. IR: 3280 (NH), 1735 (CO ester), 1655 (CO amide). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.2 (t, J = 6.5, NH Bzl), 8.8 (d, J = 7, NH Phe), 7.3 (s, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.6 (m, CH), 4.3 (d, J = 7, CH<sub>2</sub> Ph), 4.05 (q, J = 7, OCH<sub>2</sub>), 3.15 (d, J = 7, CH<sub>2</sub> Phe), 1.2 (t, J = 7, Me) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -5.44° (c = 0.7, MeCN).

2c: Analyse: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 59.08; H: 6.10; N: 10.60. Trouvés: 59.08; 6.11; 10.71. IR: 3280 (NH), 1750 (CO ester) 1640 (CO amides). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.1 (t, NH Bzl), 8.8 (d, NH Ala), 7.15 (s, Ph), 4.25 (d, CH<sub>2</sub>), 3.55 (s, OMe), 2.4 (mf, CH), 1.3 (d, CMe). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -19.9° (c = 1.23, MeCN).

2d: Une solution dans ~30 cm<sup>3</sup> de DMF de 5.34g (24.6 mM) de 1f et de 2.4 cm<sup>3</sup> (22 mM) de BzINH<sub>2</sub> est chauffée 24h à 130°. Après concentration à sec le résidu est dissout dans ~90 cm<sup>3</sup> de MeOH et de l'eau (~20 cm<sup>3</sup>) est ajoutée jusqu'à obtenir un trouble persistant. Après 3h à 6°, on a un mélange de cristaux de 2d et d'huile fluide. On essore les cristaux (l'huile passe dans le filtrat), les rince à l'eau et les recristallise. L'huile se trouvant dans le filtrat est extraite à l'Et<sub>2</sub>O, lavée à l'acide citrique 10%, et analysée (IR, RMP): il s'agit de 1f contaminé par un peu de 2d.

Analyse: % calculés pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 61.63; H: 6.90; N: 9.58; trouvés: 61.83; 6.86; 9.61. IR: 3330 (NH), 1725 (CO ester), 1670, 1635 (CO amides). RMP (CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (s large, NH), 7.25 (s, Ph), 4.9 (apparent quint., CH), 4.3 (2 d, CH<sub>2</sub>Ph), 4.5 + 3.45 (2 s en rapport ~1/1, CH<sub>2</sub> Sar), 3.35 + 2.95 (2 s en rapport ~1/2, NMe), 1.2 (d, J = 5, CMe). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 137.3 + 128.7 + 127.7 (C Ar); 69.2 (CH); 52.9 + 51.5 (CH<sub>2</sub> Sar cis et trans); 43.4 (CH<sub>2</sub> Bzl); 37.9 + 37.4 (NCH<sub>3</sub> cis et trans); 21.77 (CH<sub>3</sub>).

2e: Une solution dans ~70 cm<sup>3</sup> de MeOH de 4.36g (20 mM) de 1f et 3.6 cm<sup>3</sup> (33 mM) de BzINH<sub>2</sub> est chauffée 20h au reflux. La solution est filtrée d'un léger précipité et le filtrat est concentré à sec. Par trituration dans l'Et<sub>2</sub>O le produit cristallise. R<sub>f</sub> = 0.80.

Analyse: % calculés pour C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C: 67.24; H: 6.24; N: 13.38; trouvés: 66.97; 6.16; 13.14. IR: 3330, 3280 (NH), 1670 (CO). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.0 (t, J = 7, COCONH), 8.3 (t, J = 7, CH<sub>2</sub>CONH), 7.15 (s, 2 Ph), 4.3 (d, J = 6, COCONHCH<sub>2</sub>), 4.2 (d + s, CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>), 3.05 + 2.85 (2 s en rapport ~45/55, NMe). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 138.1 + 137.3 + 137.2 + 128.6 + 127.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 54.1 + 52.5 (CH<sub>2</sub> Sar cis et trans); 43.2 (CH<sub>2</sub>Bzl); 37.7 + 35.9 (NCH<sub>3</sub> cis et trans).

2f: A 1.90 g (5.36 mM) de 2b on ajoute ~80 cm<sup>3</sup> de MeOH et 2.5 cm<sup>3</sup> de NEt<sub>3</sub>, chauffe au reflux 24h et laisse revenir à température ordinaire: 2f cristallise. Le produit est essoré et rincé abondamment à l'eau et séché.

Analyse: % calculés pour C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 67.04; H: 5.92; N: 8.23; trouvés: 67.16; 5.92; 8.26. IR: 3300, 3280 fins (NH) 1740 (CO ester) 1650 (CO amides). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.2 (t, NH Bzl), 8.9 (d, J = 8, NH Phe), 7.25 + 7.2 (2 s, 2 Ph) 4.6 (m, CH), 4.3 (d, J = 8, NCH<sub>2</sub>) 3.6 (s, OMe), 3.2 (m: spectre AB dégénéré; d dans CDCl<sub>3</sub>, CCH<sub>3</sub>).

2g: A une solution dans ~150 cm<sup>3</sup> de MeOH de 4.29g (17 mM) de 2a, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de NaOH 1N. Après 15 min, la solution est concentrée: le sel de sodium cristallise (F 262-267°). On redissout dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et ajoute de l'acide citrique solide pour atteindre pH 2. Le produit qui a précipité dès le début de l'addition est essoré, rincé abondamment à l'eau, et séché. R<sub>f</sub> = 0.55; Après ammoniolyse (20h à ~80° dans NH<sub>4</sub>OH concentrée) le chromatogramme montre la libération de Gly et BzINH<sub>2</sub>.

Analyse: % calculés C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 55.93; H: 5.12; N: 11.86; trouvés: 56.11; 5.18; 11.76. IR: 3400 large (COOH), 3290 (NH), 2920 (COOH), 1710, 1685, 1650 (CO). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.25 (s, COOH), 8.85 (s, 2 NH), 7.3 (s, Ph), 4.35 (s, CH<sub>2</sub> Ph), 3.85 (s, CH<sub>2</sub> Gly).

2i: 4.45g (50 mM) d'acide oxamique (Aldrich) et 8.44g (55 mM) de Sar-OEt-HCl sont couplés par la méthode aux anhydrides mixtes<sup>24</sup> dans ~150 cm<sup>3</sup> de DMF. Après 24h le DMF est évaporé et le résidu est repris par ~10 cm<sup>3</sup> de CHCl<sub>3</sub>. Après lavages à l'acide citrique 10% et au bicar-

bonate 3%, l'extract est concentré à sec et le résidu dissous dans quelques cm<sup>3</sup> d'AcOEt. Après addition de quelques cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique, jusqu'au début du trouble, le produit cristallise à longue à 5°, en fines aiguilles.

Analyse: % calculés pour C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 44.67; H: 6.43; N: 14.89; trouvés: 44.53; 6.39; 14.23. IR: 3360, 3200 (NH), 1735 (CO ester). 1660 (CO amides). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 8 + 7.6 (2 s larges coalescent à 80°, NH<sub>2</sub>), 4.4 + 4.1 (2 s en rapport ~1/1 commençant à coalescer à 150°, CH<sub>2</sub> Sar), 4.15 (q, J = 7, OCH<sub>2</sub>), 3.1 + 2.95 (2s en rapport 1/1 commençant à coalescer à 150°, NMe), 1.2 (t, J = 7, CMe). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): CO: Tableau 4; 61.5 (OCH<sub>2</sub>); 52.7 + 50.5 (CH<sub>2</sub> Sar cis et trans); 37.7 + 37 (NCH<sub>3</sub> cis et trans); 14.1 (CH<sub>3</sub>).

### 3. Synthèse des oxalamides symétriques 4

4a: A une suspension de 13.3g (110 mM) de Gly-OMe-HCl (Fluka) dans ~200 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute goutte à goutte, en 2 mn, sous bonne agitation, 4.3 cm<sup>3</sup> (50 mM) de (COCl)<sub>2</sub>: il y a un net échauffement, Gly-OMe-HCl se dissout presque entièrement et 4a précipite. Après avoir laissé 3h 30 à température ordinaire, la suspension est concentrée à un petit volume, diluée avec ~100 cm<sup>3</sup> d'eau et le produit est essoré.

Analyse: % calculés pour C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C: 41.38; H: 5.21; N: 12.06. Trouvés: 41.20; 5.37; 12.22. IR: 3370 (NH), 1740 (CO esters), 1670 (CO amides). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.0 (t, J = 6, NH), 3.95 (d, J = 6, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, CH<sub>3</sub>).

4b: Analyse: % calculés pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C: 46.14; H: 6.14; N: 10.76. Trouvés: 45.99; 6.13; 10.87. IR: 3280 (NH), 1745 (CO esters), 1670, épaulement 1655 (CO amides). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 9.1 (t, J = 5, NH), 4.1 (q, J = 6.5, OCH<sub>2</sub>), 4.0 (d, J = 5.5, NCH<sub>2</sub>), 1.3 (t, J = 6.5, CH<sub>3</sub>).

4c: A 464 mg (2 mM) de 4a on ajoute ~15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et 4 cm<sup>3</sup> d'une suspension 0.5N d'isopropylate de sodium dans l'isopropanol. La suspension est chauffée 3h à 70° (dissolution totale après 10 mn). On concentre à sec, triture le résidu solide dans l'eau, essore et recristallise le produit. Le spectre de RMP du filtrat ne montre pas de signaux pour un produit éventuel de transposition.

IR: 3310 (NH), 1740 (CO ester), 1655 (CO amide) RMP (CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub> ~5:1): 8.45 (t, NH), 5.0 (heptuplet, CH), 3.95 (d, J = 7, CH<sub>2</sub>), 1.35 (d, J = 6, CH<sub>3</sub>).

4d: A 464 mg (2 mM) de 4a on ajoute ~25 cm<sup>3</sup> de MeOH, 0.24 cm<sup>3</sup> de BzINH<sub>2</sub> (2.2 mM) et 2 cm<sup>3</sup> de NEt<sub>3</sub> (Prolabo) et on laisse la solution 27h à ~45°. Après concentration à sec, le spectre IR du résidu montre la disparition de la bande CO ester. Le produit est très soluble dans l'eau et peu soluble dans le MeOH et l'EtOH.

IR: 3250 (NH), 2660 (NH), 1640 (CO amides), 1620 (carboxylates) RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 8.5 (t, J = 6, disparaît avec D<sub>2</sub>O, NH), 5.9(s, disparaît avec D<sub>2</sub>O, NH), 3.8 (s avec D<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub> gly), 3.2 (q, J = 7, CH<sub>2</sub> NEt<sub>3</sub>), 1.35 (t, CH<sub>3</sub>).

4e: 100mg (0.43 mM) de 4a sont dissous dans ~3 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine. Après 6 jours le produit qui a précipité en moins de 12h est isolé. Il est insoluble dans MeOH, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pyridine.

IR: 3330, 3290 (NH), 1660 (CO). RMP (DMSO d<sub>6</sub>): 8.65 (t, J = 6, NH gly), 7.85 (d, J = 7.5, NHCH), 3.88 (m, d avec irradiation à 1.05, J = 7.5, CH), 3.8 (d, J = 6, s avec irradiation à 8.65, CH<sub>2</sub>), 1.03 (d, J = 6, CHMe<sub>2</sub>).

### 4. Essais de cyclisation

a—en présence d'agents de silylation.

α—en présence d'hexaméthylsilazane (d'après Birkofer *et al.*).<sup>13</sup>

A 510 mg (2 mM) de 1e on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH (Fluka) et on chauffe au reflux: il se forme une huile qui mousse (on note un abondant dégagement de NH<sub>3</sub>). Après 10 min il n'y a plus de dégagement gazeux et le cycle 5 a cristallisé. On évapore le solvant et recristallise le produit dans ~10 cm<sup>3</sup> d'AcOEt: 0.36 g (Rdt 77%) de fines aiguilles F 168-170°.



Analyse: % calculés pour  $C_{11}H_{10}N_2O_3$ : C: 62.06; H: 5.21; N: 12.06. Trouvés: 62.02; 5.32; 12.24. IR: pas de bande NH, 1710 faible, 1690, 1670 intense (CO). RMP (DMSO  $d_6$ ): 7.25 (s, Ph), 4.85 (s,  $CH_2Ph$ ), 4.4 (s,  $CH_2Sar$ ), 2.9 (s,  $CH_3$ ). RMP ( $CDCl_3$ ): 7.3; 4.95; 4.3; 3. RMN  $^{13}C$  (DMSO  $d_6$ ): 166.3 (CO Sar); 157 + 152.5 (CO oxalyles); 135.9 + 128.2 + 127.6 + 127.2 (C Ar); 52.2 ( $CH_2Sar$ ); 43 ( $CH_2Bzl$ ); 33.3 ( $CH_3$ ).

Dans les mêmes conditions 1b, 1c, 1d, 1h ne montrent pas de réaction, en particulier pas de dégagement de  $NH_3$ .  $\beta$ —En présence de chlorotriméthylsilane (suivant Hassal *et al.*)<sup>28</sup>.

A 1.45g (5.5 mM) de 1d on ajoute 2.33 cm<sup>3</sup> (16.5 mM) de  $NEt_3$ , ~30 cm<sup>3</sup> de PhMe anhydre et sous agitation magnétique et au reflux, goutte à goutte, en 5 mn, une solution de 2.10 cm<sup>3</sup> (16.5 mM) de  $ClSiMe_3$  (Merck, redistillé) dans ~10 cm<sup>3</sup> de PhMe. Après 1 h le mélange réactionnel noirâtre est refroidi et rapidement filtré. Par concentration du filtrat un produit cristallise (1.08g) qui (IR) est 1d.

De même 2a est reconnu (F, IR) après 2h 15 de reflux.  $\gamma$ —en présence de bis triméthylsilylacétamide (BSA) d'après Klebe *et al.*<sup>29</sup>

A 0.4g de 4b on ajoute 2.2 cm<sup>3</sup> de BSA (Aldrich) puis ~7 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$  pour assurer la dissolution. Après 3 jours on concentre au maximum, rajoute 5 cm<sup>3</sup> d'EtOH (échauffement et formation d'un précipité) puis ~8 cm<sup>3</sup> d'eau. L'insoluble est essoré, rincé à l'eau et séché—on récupère 0.38g (85%) de 4b F 138–140°.

b—en milieu basique.

$\alpha$ —dans le méthanol.

—A 0.24g (0.82 mM) de 2d on ajoute ~7 cm<sup>3</sup> de MeOH et 0.2 cm<sup>3</sup> de  $NEt_3$ . Après 2 jours la solution est concentrée à sec et le résidu est trituré dans l'eau. Le surnageant est éliminé et le produit solide 5 est séché et recristallisé dans ~2 cm<sup>3</sup> d'AcOEt (Rdt 79%).

—2a (F) est reconnu (Rdt 74%) après 6 jours en présence d'un large excès (2 cm<sup>3</sup> pour 1.68 mM) de  $NEt_3$ .

—2c (F,  $\alpha$ ) est reconnu (Rdt 80%) après 2 jours en présence d'un large excès de  $NEt_3$  (2 cm<sup>3</sup> pour 1.5 mM).

—2b conduit à 2f (voir plus haut par. 2).

—4a conduit à 4d (voir plus haut par. 3).

$\beta$ —en milieu aprotique.

—La réaction de EtOCOCOCi avec Sar-NHBzl·HBr dans les mêmes conditions que pour la synthèse de 1e conduit à 5 (Rdt 48%).

—Après 24h à 100° une solution dans ~7 cm<sup>3</sup> de DMF de 0.46g de 4a et de 4 gouttes de diazabicycloundécène DBU (Aldrich) est concentrée à sec. Le résidu est trituré dans l'Et<sub>2</sub>O et le surnageant est éliminé. Par cristallisation du résidu dans l'eau on isole 0.27g (58%) de 4a (F, IR). Le spectre RMP du filtrat montre un mélange de 4a et de DBU.

c—en milieu acide.

—Après 22h 30 à température ordinaire une solution de 170 mg de 4b dans ~1 cm<sup>3</sup> de  $CF_3COOH$  est concentrée à sec. Le résidu est cristallisé dans ~3 cm<sup>3</sup> d'AcOEt. On récupère 120 mg (70%) de 4b (IR, F).

—De même 2a est reconnu à 100% après 4h.

—De même 2d est reconnu à 93% après 22h 30.

##### 5. Aminolyse du cycle 5

A 446 mg (2 mM) de 5 on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine puis ~10 cm<sup>3</sup> de dioxanne (dissolution). Le spectre IR du résidu d'un aliquot après 7h montre que la réaction n'est pas terminée. Après 22h 30 la solution est concentrée à sec. Le produit, 2h, est isolé après cristallisation du résidu dans l'Et<sub>2</sub>O.

Analyse: % calculés pour  $C_{15}H_{21}N_3O_3$ : C: 61.84; H: 7.27; N: 14.42. Trouvés: 61.58; 7.19; 14.24. IR: 3310, 3280 (NH), 1665, 1650 intense, 1640 (CO). RMP (DMSO  $d_6$ ): 8.22 (t, J = 6, 2 NH), 7.07 (s, Ph), 4.18 (d, s avec irradiation à 8.22,  $CH_2Bzl$ ), 4.11 + 3.91 (2s en rapport 55/45,  $CH_2Sar$ ), 3.73 (m, CH), 2.98 + 2.8 (2s en rapport 45/55, NMe), 1.07 + 1.02 (2d, J = 5,  $CHMe_2$ ).

Une solution de 100mg de 2h dans un mélange de ~2 cm<sup>3</sup> de MeOH et ~2 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 20% d'ammoniaque est chauffée 16h à ~60° en ampoule scellée. La solution est concentrée à sec et le résidu est dissout dans ~10 cm<sup>3</sup> d'eau. On filtre de quelques mg de produit solide et concentre à sec le filtrat. L'analyse par RMP du résidu montre la présence d'isopropylamine et (Rdt quantitatif) de Sar-NH Bzl (confirmé par co-injection d'un échantillon authentique<sup>10,23</sup> et extraction sélective avec 5 × ~15 cm<sup>3</sup> de  $CHCl_3$ , après dilution dans 20 cm<sup>3</sup> d'eau et alcalinisation jusque pH ~13).

**Remerciements**—Nous remercions M. Dall'ava pour l'enregistrement des spectres de RMN du  $^{13}C$ , MM. M. Haddad, B. Garrigues et R. Wolf (ERA 926, Toulouse) le premier pour un don de l'imino éther 6, les autres pour leurs remarques ayant amélioré la présentation de ce travail.

##### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>M. Mulliez, *Tetrahedron* **37**, 2027 (1981).
- <sup>2</sup>Voir par exemple: <sup>a</sup>F. Wessely, K. Schloegl et E. Wawersich, *Monatsh. Chem.* **83**, 1426 (1952); <sup>b</sup>L. A. Cohen et E. M. Fry, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 863 (1956).
- <sup>3</sup>Voir par exemple: P. Edman, *Acta Chim. Scand.* **4**, 277 (1950).
- <sup>4</sup>M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur* **8**, 27 (1980).
- <sup>5</sup>M. Mulliez et M. Wakselman, *Ibid.*, **8**, 41 (1980) et références citées.
- <sup>6</sup>Voir par exemple: G. T. Young, *Peptides* (Edité par H. C. Beyerman, A. Van de Linde et W. Maassen Van den Brink). North Holland, Amsterdam (1967).
- <sup>7</sup>K. A. de Vries, *Rec. Tr. Chim.* **61**, 223 (1942).
- <sup>8</sup>A. G. Richardson, J. S. Pierce et E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4011 (1952).
- <sup>9</sup>M. Mulliez, *Phosphorus and Sulfur* **9**, 209 (1980).
- <sup>10</sup>M. Mulliez, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1978).
- <sup>11</sup>D. T. Elmore, *J. Chem. Soc.* 3152 (1959).
- <sup>12</sup>W. Koenigsberg et R. J. Hill, *J. Biol. Chem.* **237**, 2547 (1962).
- <sup>13</sup>L. Birkofer, A. Ritter et D. Neuhausen, *Ann. Chem.* **659**, 190 (1962).
- <sup>14</sup>W. E. Stewart et T. H. Sidall, *Chem. Rev.* **70**, 517 (1970).
- <sup>15</sup>K. L. Williamson, M. Ul Hasan et D. R. Clutter, *J. Magn. Reson.* **30**, 367 (1978).
- <sup>16</sup>R. Isaksson et T. Liejifors, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1815 (1980) et références citées. Cependant l'utilisation d'ions  $Cu^{++}$  (suggestion de E. Mulliez) devrait favoriser la structure cis (a).
- <sup>17</sup>Voir en autres: <sup>a</sup>M. Goodman et M. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 1264 (1967); <sup>b</sup>F. A. Bovey, J. J. Ryan et F. P. Hood, *Macromolecules* **1**, 3057 (1968).
- <sup>18</sup>D. Baine, J. T. Gerig et A. D. Stock, *Org. Magn. Res.* **17**, 41 (1981).
- <sup>19</sup>G. G. Smith et B. Silva De Sol, *Science* **207**, 765 (1980).
- <sup>20</sup>Voir par exemple B. Capon et S. P. McManus, *Neighboring Group Participation*. Plenum, New York (1976).
- <sup>21</sup>R. H. Mazur, B. W. Ellis et P. S. Camarata, *J. Biol. Chem.* **237**, 1619 (1962).
- <sup>22</sup>F. Reindel et W. Hoppe, *Chem. Ber.* **87**, 1103 (1954).
- <sup>23</sup>M. Mulliez et M. Wakselman, *Synthesis* 478 (1977).
- <sup>24</sup>G. W. Anderson, J. E. Zimmerman et F. M. Callaban, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5012 (1967).
- <sup>25</sup>E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* **707**, 188 (1967).
- <sup>26</sup>R. A. Boissonnas, S. Gutman, P. A. Jacquemoud et J. P. Waller, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1421 (1956).
- <sup>27</sup>S. M. McElvain et P. M. Laughton, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 448 (1951).
- <sup>28</sup>D. S. Davies, C. H. Hassal et K. H. Hopkins, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2614 (1973).
- <sup>29</sup>J. F. Klebe, H. Finkbeiner et D. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3390 (1966).