

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHÈSE DE PHOSPHINATES ANALOGUES STRUCTURAUX PHOSPHORÉS DE LA PUTRESCINE ET DE LA SPERMIDINE

Jacques Mortier^a; Anne-Dominique Fortineau^a; Michel Vaultier^a

^a Université Rennes-I, Rennes Cedex, France

To cite this Article Mortier, Jacques , Fortineau, Anne-Dominique and Vaultier, Michel(1999) 'SYNTHÈSE DE PHOSPHINATES ANALOGUES STRUCTURAUX PHOSPHORÉS DE LA PUTRESCINE ET DE LA SPERMIDINE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 149: 1, 221 — 228

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509908037033

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509908037033>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHÈSE DE PHOSPHINATES ANALOGUES STRUCTURAUX PHOSPHORÉS DE LA PUTRESCINE ET DE LA SPERMIDINE

JACQUES MORTIER*, ANNE-DOMINIQUE FORTINEAU and
MICHEL VAULTIER

*Université Rennes-I, Synthèse et électrosynthèse organiques, UMR associée
au CNRS, campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France*

(Received 19 January, 1999; In final form 09 February, 1999)

The phosphinates **1** and **2**, phosphorylated analogues of putrescine and spermidine, were synthesized from a common precursor, ethyl(phtalimidomethyl)vinylphosphinate (**9**) by monochlorination of diethyl(phtalimidomethyl)phosphonate (**7**) and subsequent treatment with vinylmagnesium bromide. Michael addition of benzylamine or 3-azidopropylamine to **9** followed by catalytic hydrogenation (Pd/C) afforded **1** and **2** in good overall yields.

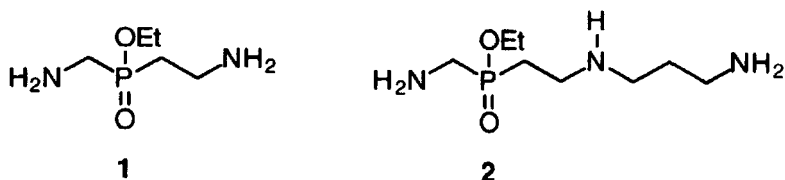
Keywords: phosphopolyamines; putrescine; spermidine; Michael Addition

Les polyamines, tout particulièrement la putrescine, la spermidine et la spermine sont présentes dans toutes les cellules de mammifères, et leurs concentrations sont dans une large mesure en relation avec l'importance de la prolifération et de la différenciation cellulaires.^[1] L'anabolisme des polyamines étant accru dans les cellules cancéreuses^[2] et l'inhibition de celui-ci s'accompagnant systématiquement d'un arrêt de croissance de ces dernières, ce métabolisme a très vite été considéré comme inhérent, indispensable à la prolifération cancéreuse, et à ce titre il est devenu une cible privilégiée pour la conception et la synthèse de drogues à visée anticancéreuse.^[3] L'inhibition de l'anabolisme intracellulaire des polyamines couplée à une réduction de l'absorption intestinale de ces facteurs de croissance tumorale aboutit à une inhibition quasi-complète de la proli-

* Correspondence Author: Fax: +33 2 99 28 69 55. E-mail: jacques.mortier@univ-rennes1.fr

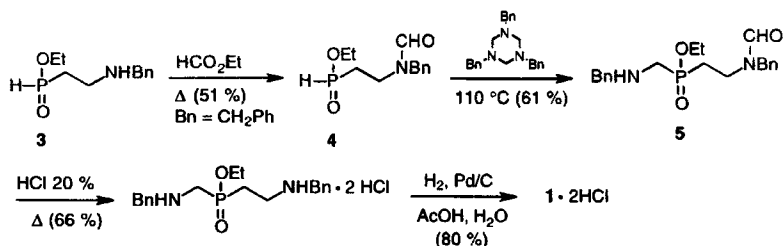
fération cellulaire cancéreuse.^[4] Associé à des drogues anticancéreuses usuelles, ce traitement s'est révélé être à même de potentialiser les effets anticancéreux de ces dernières.^[5] Des polyamines carbonées^[6] et silyciées^[7] mimant les polyamines naturelles sans pour autant être capables d'en assumer les fonctions, se sont montrées capables d'inhiber la progression tumorale *in vivo*.

La putrescine et la spermidine, en dehors de leur importante activité biologique, ont été utilisées pour la synthèse de produits naturels,^[8] comme squelette support de ligands dans la recherche de nouveaux siderophores^[9] ou comme agents thérapeutiques de décorporation des radionucléides.^[10] Dans cet article, les phosphopolyamines **1** et **2** - analogues structuraux phosphorés respectivement de la putrescine et de la spermidine - ont été synthétisées dans le but d'évaluer la reconnaissance de ces substances par les systèmes enzymatiques et de mettre en évidence une modification éventuelle du processus de prolifération cellulaire.

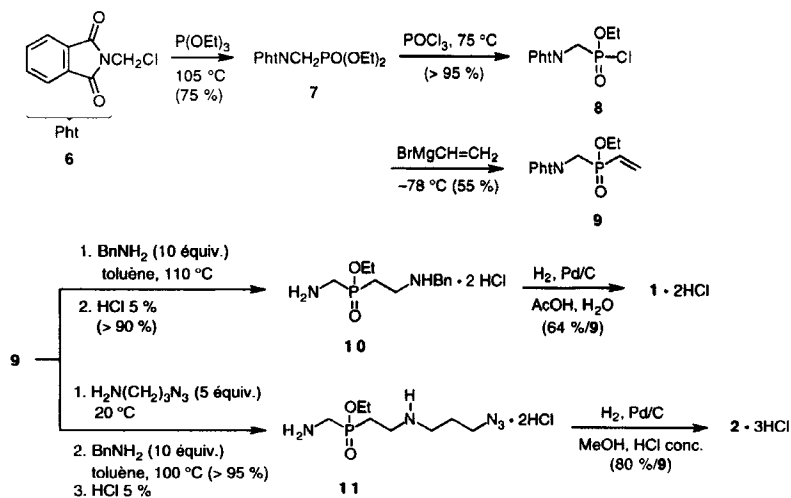


La seule méthode de préparation du (3-aminoéthyl)aminométhylphosphinate d'éthyle (**1**) a été décrite par Maier.^[11,12] Le chauffage du 2-*N*-benzylaminoéthylphosphonite d'éthyle (**3**) au reflux du formiate d'éthyle utilisé comme solvant conduit au 2-(*N*-formyl-*N*-benzyl)aminoéthylphosphonite d'éthyle (**4**) avec un rendement moyen (51 %, schéma 1). Mis en réaction à 110 °C en présence de *N,N',N''*-tribenzylhexahydrotriazine, **4** donne le 2-(*N*-formyl-*N*-benzyl)aminoéthyl-*N'*-benzylaminométhylphosphinate d'éthyle (**5**, 61 %). Le chauffage de ce dernier composé dans l'acide chlorhydrique à 20 % suivi d'une hydrogénation en présence de Pd/C permet d'accéder à **1** · 2HCl avec un bon rendement (80 %).

Dans cette étude, **1** et **2** ont été obtenus à partir d'un intermédiaire commun, le (phtalimidométhyl)vinylphosphinate d'éthyle (**9**, schéma 2). Ce composé, qui n'est pas connu dans la littérature à notre connaissance, a été préparé aisément en trois étapes à partir du *N*-chlorométhylphtalimide commercial (**6**). Le (phtalimidométhyl)phosphonate de diéthyle (**7**) est



synthétisé avec un bon rendement (75 %) par chauffage à 105 °C de 6 dans le phosphite de triéthyle utilisé comme solvant.^[13] Le (phtalimidométhyl)chlorophosphonate d'éthyle (8), obtenu par monochloration de 7 dans POCl₃ ($\delta^{31}\text{P}$ = 31,4 ppm),^[14] réagit avec le bromure de vinylmagnésium dans le THF à -78 °C et donne 9 après traitement par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium à 0 °C et purification par chromatographie sur gel de silice (55 %).



Le (phtalimidométhyl)vinylphosphinate d'éthyle (9) et la benzylamine en excès (10 équiv.) ont été portés au reflux du toluène pendant 15 heu-

res.^[15] Après élimination du solvant et de l'excès de benzylamine par distillation, l'analyse des spectres de RMN-¹H et -¹³C du mélange brut réactionnel montre que l'addition de Michael a bien eu lieu et que la fonction azotée a été totalement déprotégée. La diamine **10** est facilement isolée sous forme de chlorhydrate (> 90 %). L'hydrogénation de **10** en présence de Pd/C est relativement lente (5 jours) mais conduit à **1** · 2HCl avec un rendement satisfaisant (64 %/9). Le vinylphosphinate **9** réagit également avec la 3-azidopropylamine en excès (5 équiv.) à température ambiante en l'absence de solvant mais la déprotection de l'azote n'est pas totale. Le chauffage du mélange ainsi obtenu dans le toluène à 100 °C en présence d'un excès de benzylamine (10 équiv.) ajoutée au milieu suivi d'une extraction par de l'acide chlorhydrique à 5 % permet d'obtenir quantitativement **11** · 2HCl. La réduction de la fonction azido de **11**, effectuée en présence d'une quantité catalytique de Pd/C permet d'obtenir le chlorhydrate du [(3-aminopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (**2** · 3HCl) avec un rendement satisfaisant (80 %/9).

Plusieurs phosphinates analogues phosphorés de la spermidine et de la spermine sont en cours de préparation dans nos laboratoires. Les résultats des tests biologiques effectués sur l'ensemble des composés synthétisés seront publiés prochainement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Bruker ARX 200 opérant à 200 MHz (¹H) et à 50 MHz (¹³C) ainsi que sur des spectromètres AC 300P et AM 300WB du Centre régional de mesures physiques de l'Ouest (CRMPO) opérant respectivement à 300 MHz (¹H), 75 MHz (¹³C) et 121 MHz (³¹P). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence interne du solvant deutérié utilisé pour le proton et le carbone et par rapport à H₃PO₄ (85 %) pour le phosphore. Les spectres de masse ont été enregistrés au CRMPO sur un spectromètre de masse haute résolution SM/SM ZabSpec TOF Micromass. Les déterminations en mode LSISM (Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry) sont effectuées avec Cs⁺-positif. L'accélération est de 8 kV, la température de la source est de 40 °C et la matrice est l'alcool métanitrobenzyle (mNBA). Les déterminations en mode électrospray positif (ESI) sont effectuées à l'aide de la technique du "balayage du champ élec-

trique" en se servant des ions du polyéthylèneglycol comme référence (PEG). La précision obtenue par les deux modes est de 6 chiffres significatifs. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre IR-FT BioRad FTS 175C.

(Phtalimidométhyl)vinylphosphinate d'éthyle (9)

Le phtalimidométhylphosphonate de diéthyle (7)^[13] (7 g, 23,5 mmol) et l'oxychlorure de phosphore (2,42 ml, 25,9 mmol) sont chauffés au reflux pendant 2 heures à 75 °C. Le mélange réactionnel est refroidi à 20 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu blanc est solubilisé dans du THF anhydre (50 ml) puis refroidi à -78 °C. Le bromure de vinylmagnésium (16,4 ml d'une solution 0,16 M dans le THF soit 25,9 mmol) est ajouté au goutte-à-goutte au mélange précédent. Le milieu réactionnel est agité à -78 °C pendant 1 heure et amené à 0 °C. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (15 ml) est additionnée lentement. La phase organique est lavée par de l'eau (20 ml), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu rouge-orangé est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éther 3:2). On obtient 3,62 g (55 %) de (phtalimidométhyl)vinylphosphinate d'éthyle (9). F = 67–68 °C (solide blanc). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 1,33 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 4,07–4,28 (m, 4H, ²J_{PH} = 9,8 Hz, ³J_{PH} = 2,8 Hz, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 6,07–6,50 (m, 3H), 7,74–7,87 (m, 4H). RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 16,4 (³J_{PC} = 6 Hz); 36,4 (¹J_{PC} = 107 Hz); 61,5 (²J_{PC} = 6 Hz); 123,6; 127,9 (¹J_{PC} = 126 Hz); 131,8; 134,3; 136,9; 167,1. RMN-³¹P (CDCl₃, 121 MHz) δ (ppm): 32,8. Anal., calc. pour C₁₃H₁₄NO₄P 2)(279,2): C 55,92), H (5,05), N (5,02). Tr.: C (55,92), H (4,82), N (4,81).

Chlorhydrate de l'aminométhyl(2-benzylaminoéthyl)phosphinate d'éthyle (10 · 2HCl)

La benzylamine en excès (1,96 ml, 17,9 mmol) et le (phtalimidométhylvinyl)phosphinate d'éthyle (9) (500 mg, 1.79 mmol) dans 5 ml de toluène anhydre sont chauffés sous agitation à 90 °C pendant 15 heures. Après évaporation du solvant, l'excès de benzylamine est éliminé par distillation (E_b0,05 mmHg = 70 °C). Le résidu solide jaune est repris par du dichlorométhane (30 ml) et extrait par de l'acide chlorhydrique à 5 % (3 × 5 ml). Les phases aqueuses jointes sont lavées par du dichlorométhane (15 ml) et

concentrées sous pression réduite. On obtient 593 mg (> 90 %) du chlorhydrate de l'aminométhyl(2-benzylaminoéthyl)phosphinate d'éthyle (**10** · 2HCl) (poudre jaune non purifiée directement utilisée pour l'étape suivante). La pureté estimée par RMN-¹H, -¹³C et -³¹P est supérieure à 90 %. RMN-¹H (D₂O, 200 MHz) δ (ppm): 1,27 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 2,43–2,55 (m, 2H), 3,35 (q, 2H, ³J_{HH} = 7,7 Hz), 3,49 (d, 1H, ²J_{PH} = 8,8 Hz), 3,50 (d, 1H, ²J_{PH} = 9,9 Hz), 4,16 (dq, 2H, ³J_{HH} = ²J_{PH} = 7,0 Hz), 4,22 (s, 2H), 7,39 (s, 5H). RMN-¹³C (D₂O, 50 MHz) δ (ppm): 18,4 (³J_{PC} = 57 Hz); 27,0 (¹J_{PC} = 95 Hz); 37,9 (¹J_{PC} = 99 Hz); 42,5; 53,7; 66,7 (²J_{PC} = 7 Hz); 131,5; 132,0; 132,5; 133,3. RMN-³¹P (D₂O, 121 MHz) δ (ppm): 45,7. SMHR, calc. pour C₁₂H₂₂N₂O₂P: 257.1419. Tr.: 257.142. SM (ESI) *m/z*: 257,3 ([M+H]⁺).

Chlorhydrate du (2-aminoéthyl)aminométhylphosphinate d'éthyle (**1** · 2HCl)

Au chlorhydrate de l'aminométhyl(2-benzylamino)éthylphosphinate d'éthyle (**10**) brut précédemment préparé (300 mg, 0.91 mmol) en solution dans un mélange d'acide acétique (18 ml) et d'eau (3 ml) est ajouté du palladium sur charbon à 5 % (546 mg). Le mélange est hydrogéné sous une pression de 60 psi pendant 5 jours. Le catalyseur est renouvelé à mi-réaction. Le milieu réactionnel est ensuite filtré puis concentré sous pression réduite. La trituration dans l'éther anhydre du résidu conduit au chlorhydrate du (2-aminoéthyl)aminométhylphosphinate d'éthyle (**1** · 2HCl) avec un rendement de 64 %. F > 250 °C (déc., solide blanc hygroscopique). RMN-¹H (D₂O, 200 MHz) δ (ppm): 1,41 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 2,49–2,66 (m, 2H), 3,40 (q, 2H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 8,6 Hz), 3,63 (d, 1H, ²J_{PH} = 9,3 Hz), 3,64 (d, 1H, ²J_{PH} = 9,4 Hz), 4,30 (dq, 2H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz). RMN-¹³C (D₂O, 50 MHz) δ (ppm): 16,8 (³J_{PC} = 6 Hz); 26,4 (¹J_{PC} = 95 Hz); 34,1; 36,3 (¹J_{PC} = 97 Hz); 65,2 (²J_{PC} = 7 Hz). RMN-³¹P (D₂O, 121 MHz) δ (ppm): 46,5. SMHR, calc. pour C₅H₁₅N₂O₂PNa: 189,0769. Tr.: 189,076. SM (ESI) *m/z*: 189,2 ([M+Na]⁺).

Chlorhydrate du [(3-azidopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (**11** · 2HCl)

Un mélange de (phtalimidométhyl)vinylphosphinate d'éthyle (**9**) (128 mg, 0,46 mmol) et de 3-azidopropylamine (230 mg, 2,30 mmol) est agité pen-

dant une journée sans solvant à température ambiante. L'excès d'amine est éliminé sous pression réduite. Au résidu sont ajoutés successivement du toluène anhydre (3 ml) et la benzylamine (503 μ l, 4,60 mmol) et le mélange est chauffé à 100 °C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est refroidi et le toluène est évaporé sous pression réduite. L'excès de benzylamine est éliminé par distillation. Le résidu solide jaune est dissous dans du dichlorométhane (10 ml) et la phase organique est lavée par de l'acide chlorhydrique à 5 % (3 \times 10 ml). Les phases aqueuses jointes sont lavées par du dichlorométhane (10 ml) puis concentrées sous pression réduite. Le chlorhydrate du [(3-azidopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (11) est obtenu avec un rendement quantitatif. F > 250 °C (déc., solide jaune hygroscopique). RMN-¹H (D₂O, 200 MHz) δ (ppm): 1,39 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,0 Hz), 1,92–2,06 (m, 2H), 2,49–2,67 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, ³J_{HH} = 7,4 Hz), 3,43 (q, 2H, ³J_{HH} = 8,4 Hz), 3,53 (t, 2H, ³J_{HH} = 6,4 Hz), 3,60 (dd, 2H, ²J_{PH} = 10,1; 8,8 Hz), 4,28 (dq, 2H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,0 Hz). RMN-¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 18,4 (³J_{PC} = 5 Hz), 27,1 (¹J_{PC} = 96 Hz), 27,7; 37,8 (¹J_{PC} = 99 Hz); 43,3; 48,1; 50,8; 66,8 (²J_{PC} = 7 Hz). RMN-³¹P (D₂O, 121 MHz) δ (ppm): 45,8. IR (KBr). ν (cm⁻¹): 2104 (N₃). SMHR, calc. pour C₈H₂₁N₅O₂P: 250,1433. Tr.: 250,144. SM (LSIMS) *m/z*: 250,1 [(M + H)⁺].

Chlorhydrate du [(3-aminopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (2 · 3HCl)

Au chlorhydrate du [(3-azidopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (11) (148 mg, 0,46 mmol) en solution dans un mélange de méthanol (5 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (77 μ l) est ajouté le palladium sur charbon à 5 %. Le mélange est hydrogéné sous une pression de 45 psi pendant 15 heures. Après filtration et concentration sous pression réduite, le chlorhydrate du [(3-aminopropyl)-2-aminoéthyl]aminométhylphosphinate d'éthyle (2 · 3HCl) est obtenu avec un rendement de 80 % (solide jaune hygroscopique). La pureté RMN de ce composé est supérieure à 88 %. RMN-¹H (D₂O, 200 MHz) δ (ppm): 1,39 (t, 3H, ³J_{HH} = 7,1 Hz), 2,05–2,24 (m, 2H), 2,52–2,69 (m, 2H), 3,11–3,52 (m, 6H), 3,62 (dd, 2H, ²J_{PH} = 9,8; 8,8 Hz), 4,29 (dq, 2H, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7,1 Hz). RMN-¹³C (D₂O, 50 MHz) δ (ppm): 16,1 (³J_{PC} = 5 Hz); 24,1; 24,8 (¹J_{PC} = 95 Hz); 35,6 (¹J_{PC} = 98 Hz); 36,9; 41,1; 45,0; 64,5 (²J_{PC} = 7 Hz). RMN-³¹P (D₂O, 121 MHz) δ (ppm): 45,6.

References

- [1] L. J. Marton et D. R. Morris, *Polyamine in Biology and Medicine* (Marcel Dekker, New York, 1981); P. P. McCann, A. E. Pegg et A. Sjoerdsma, *Inhibition of Polyamine Metabolism* (Academic Press, San Diego, 1981); J.-P. Moulinoux et V. Quemener, *Les Polyamines* (Médecine Sciences, Flammarion, Paris, 1991).
- [2] J. Jänne, H. Pösö et A. Raina, *Biochim. Biophys. Acta* **473**, 241 (1978).
- [3] L. J. Marton et A. E. Pegg, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **35**, 55 (1995).
- [4] S. Sarhan, B. Knödgen et N. Seiler, *Anticancer Res.* **9**, 215 (1989); N. Seiler, S. Sarhan, C. Grauffel, R. Jones, B. Knödgen et J.-P. Moulinoux, *Cancer Res.* **50**, 5077 (1990).
- [5] V. Quemener, J.-P. Moulinoux, R. Havouis et N. Seiler, *Anticancer Res.* **12**, 1447 (1992).
- [6] R. J. Bergeron, Y. Feng, W. R. Weimar, J. S. McManis, H. Dimova, C. Porter, B. Raisler et O. Phanstiel, *J. Med. Chem.* **40**, 1475 (1997).
- [7] V. Van Dorsselaer, D. Schirlin, P. Marchal, F. Weber et C. Danzin, *Bioorg. Chem.* **24**, 178 (1996); F. Douaud, N. Le Roch, J. Renault, R. Havouis, M. Vaultier, J.-P. Moulinoux et N. Seiler, *Anti-Cancer Drug Design* **12**, 321 (1997).
- [8] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **15**, 290 (1982).
- [9] Y. Nagao, T. Miyasaka, Y. Hagiwara et E. Fujita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 183 (1984); S. K. Sharma, M. J. Miller et S. M. Payne, *J. Med. Chem.* **32**, 357 (1989).
- [10] L. C. Uhler, P. W. Durbin, N. Jeung et K. N. Raymond, *J. Med. Chem.* **36**, 504 (1993) et références citées.
- [11] L. Maier et P. J. Diel, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **45**, 165 (1989).
- [12] Revues concernant la préparation d'acides aminophosphoniques, aminophosphiniques et aminophosphoneux: V. P. Kukhar et V. A. Solodenko, *Russ. Chem. Rev.* **56**, 859 (1987); E. S. Gubnitskaya, L. P. Peresypkina et L. I. Samarai, *Russ. Chem. Rev.* **59**, 807 (1990).
- [13] S. K. Davidsen, G. W. Phillips et S. F. Martin, *Org. Synth.* **65**, 119 (1987).
- [14] X. Morise, P. Savignac, J.-C. Guillemin et J.-M. Denis, *Synth. Commun.* **21**, 793 (1991).
- [15] Quelques rares exemples d'addition d'amines à des vinylphosphonates sont décrits dans la littérature. Voir: P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis* (Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergamon Press, Oxford, 1992, vol. 9) et références citées.