

This article was downloaded by:

On: 27 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>

Synthese Simple des Analogues Fluores, Phosphones ou Sulfones de L'Acide Aspartique

Laurent Bijere^a; Colette Denier^b; Michel Mulliez^b; Waldir Tavares De Lima^c

^a Laboratoire Interactions Moléculaires et Réactivités Chimiques et Photochimiques, UMR 5623 du CNRS, Université Paul Sabatier, France ^b Laboratoire Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR 5068 du CNRS, Université Paul Sabatier, France ^c Institut de Physique Sao Carlos, Université de Sao Paulo, Brésil

To cite this Article Bijere, Laurent , Denier, Colette , Mulliez, Michel and De Lima, Waldir Tavares(2007) 'Synthese Simple des Analogues Fluores, Phosphones ou Sulfones de L'Acide Aspartique', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 182: 4, 881 – 891

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500601087418

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500601087418>

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.

Synthese Simple des Analogues Fluores, Phosphones ou Sulfones de L'Acide Aspartique

Laurent Bijere

Laboratoire Interactions Moléculaires et Réactivités Chimiques et Photochimiques, UMR 5623 du CNRS, Université Paul Sabatier, France

Colette Denier

Michel Mulliez

Laboratoire Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR 5068 du CNRS, Université Paul Sabatier, France

Waldir Tavares De Lima

Institut de Physique Sao Carlos, Université de Sao Paulo, Brésil

Two stable hemiaminals, N acylated by the p-nitrobenzoyl or Boc group and each substituted by the difluorocarboxylethylester moiety, were obtained in a single step from the corresponding ethylhemiacetal. The Boc compound, after acylation by tri-fluoroacetic anhydride followed by in situ reaction either with trimethylsilylated derivatives of cyanide or diethylphosphite, or with sodium sulfite, led to the protected carboxylic, phosphonic, and sulfonic α -aminoacids, respectively. Acid hydrolysis, preceded by acidolysis in the cases of the sulfonic and phosphonic compounds, led to the free aminoacids.

Keywords Aminoacids analogs; fluorine; Phosphorus; protease inhibitors; sulphur

INTRODUCTION

Les *c-asp-ases* constituent une famille particulière de proté-*ases*, à *c*-ystéine active, catalysant l'hydrolyse de différents peptides au niveau du carboxyle de leurs résidus d'acide *asp*-artique. Elles sont notamment impliquées dans les phénomènes d'inflammation ou de mort cellulaire programmée (apoptose).¹ En raison de cette grande importance physiologique, il importe de disposer d'inhibiteurs à leur égard puissants mais surtout *sélectifs*. A ce jour, cette dernière propriété de sélectivité

Received August 2, 2005; accepted September 22, 2006.

Address correspondence to Michel Mulliez, Laboratoire Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR 5068 du CNRS, Université Paul Sabatier, 31062 Toulouse Cedex 09, France. E-mail: mulliez@chimie.ups-tlse.fr

n'est pas décrite. Pour l'obtenir on peut se baser sur celle, établie, de petits peptides substrats en modifiant leur résidu d'acide aspartique de façon à constituer un "analogue de l'état de transition" de l'hydrolyse de l'amide clivé. Ceci doit être le cas avec les peptides incorporant un groupe α phosphoryle ou sulfonyle à la place de l' α carboxyle.² Malheureusement ces deux types d'amides sont d'une très grande labilité.^{3,4} Toutefois nous avons établi, dans le cas des analogues de l'alanine, que la présence de trois atomes de fluor dans la chaîne latérale les stabilise suffisamment.^{5,6} Avant d'examiner s'il en est de même avec deux atomes de fluor, pour les analogues correspondant à l'acide aspartique, et d'accéder ainsi à des inhibiteurs sélectifs, nous décrivons dans la présente publication la synthèse des α aminoacides libres ou protégés.

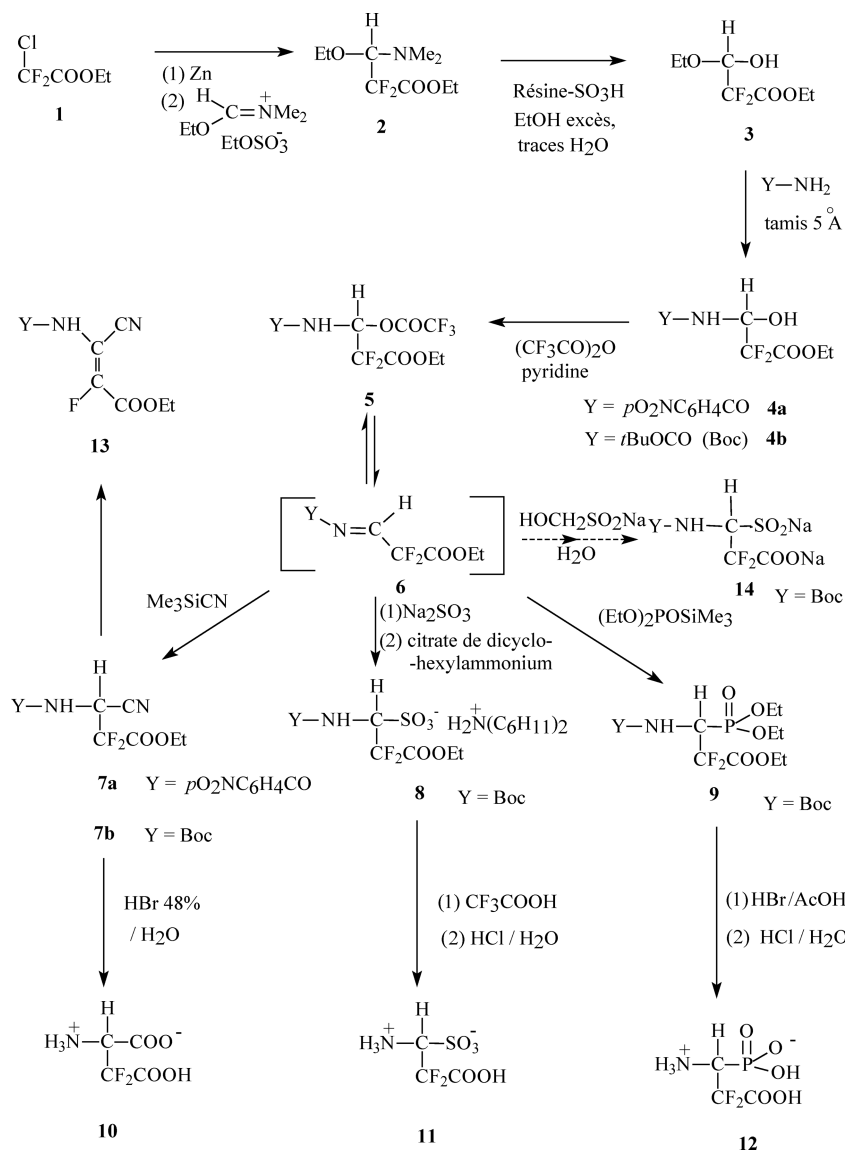
RESULTATS

La méthodologie utilisée est celle établie avec l'analogue trifluoré de l'alanine, débutée dans les années 70 par le groupe de Weygand. L'intermédiaire clef est l'hémiacétal **4** qui après trifluoroacétylation suivant Weygand,⁷ conduisant à **5**, est source de l'imine **6**, *non isolée*, laquelle conduit finalement aux α aminoacides soit carboxylique **10** *via* le nitrile⁸ **7b**, soit phosphonique **12** *via* le diester⁵ **9**, soit sulfonique **11** *via* le sel⁹ **8**. L'obtention de l'hémiacétal **4** est très simple suivant notre méthode¹⁰ au tamis moléculaire 5 Å piégeant l'éthanol libéré à partir de l'hémiacétal **3**. Celui-ci a déjà été obtenu en deux étapes¹¹ à partir du chlorodifluoroacétate **1**, mais nous avons amélioré sa préparation (rendement supérieur à 90%) en modifiant sensiblement le mode opératoire décrit. L'ensemble des synthèses fait l'objet du schéma ci-dessous. Les caractéristiques physiques et spectrales principales des produits obtenus sont consignées dans les Tableaux I et II.

L'inéquivalence magnétique de chaque atome de fluor est bien notable et l'on observe en RMN du ¹⁹F des spectres de type ABX (X = C α -H) analysés suivant Martin et Martin.¹² Les produits ont été obtenus sous forme racémique mais *in fine* le dédoublement des aminoacides est facilement réalisable comme ceci a été déjà montré dans le cas de **10** (synthétisé par une autre voie¹³ nécessitant la manipulation dangereuse du réactif de fluoration FClO₃).

DISCUSSION

La difficulté principale dans ces synthèses provient de la grande acidité du proton C α -H (*cf* déblindage, Tableau II; par comparaison avec **10**, pour l'acide aspartique, dans l'eau deutériée, les valeurs des déplacements chimiques sont de ~3,8 et 37,2 ppm, en RMN du proton



SCHEMA 1

et du carbone ce qui empêche l'utilisation de milieux basiques, même légèrement. Ainsi l'hydrolyse de la fonction ester latérale ne peut être effectuée qu'en milieu acide. Même en milieu neutre, dans le cas du nitrile **7a**, l'élimination du fluorure d'hydrogène peut se produire comme

TABLEAU I Produits Synthétisés, Caractéristiques Physiques

	% Rdt	F°C (solvant de (re)cristallisation)/ Eb°C (pression)
2	95	90–92 (12 mm de Hg) ¹⁰
3	92	125 (~ 5 mm de Hg)
4a	95	123–124 (dichloroéthane)
4b	85	90–91 (CCl ₄)
7a*	35*	huile
7b	70	65–67 (CCl ₄ - pentane)
8	65	136–138 (éther diisopropylique)
9	65	101–102 (pentane)
10	41	180–182, dec. (eau-éthanol)
11	86	>200 (Me ₂ CO)
12	qtif	>200 (Me ₂ CO)
13*	36*	174–176 (MeOH)

***7a** et **13** produits dans la même réaction.

le montre l'isolement de la fluorooléfine¹⁴ **13**. Paradoxalement ceci est sans doute un avantage, au point de vue de l'activité biologique des produits, en raison de l'inhibition alors possible non pas seulement compétitive, comme vu ci dessus, au titre de l'analogie de l'état de transition,² mais *irréversible*, avec formation d'une liaison covalente par addition de l'oléfine formée sur un centre nucléophile du site actif des caspases.

Une difficulté secondaire est apparue lors de la synthèse du sulfinate **14** suivant notre méthode à la rongalite.⁶ Le produit, n'a pas pu être isolé, étant trop soluble, sans doute par suite de l'hydrolyse très (trop) facile) de l'ester éthylique (lui même déjà activé par la présence des deux atomes de fluor), par participation de la fonction sulfinate. L'utilisation de l'ester de tertibutyle devrait y remédier.¹⁵

Finalement, il apparaît que la stabilisation apportée par le groupe —CF₂COOEt comparée à celle de —CF₃ comme précédemment établi^{5,6} reste très importante. Ainsi les dérivés **4a** et **4b** ne présentent aucune dégradation après plusieurs mois. Ceci augure donc favorablement de l'isolement des deux hémiaminals diastéréoisomères résultant du couplage de **3** avec un oligopeptideamide nécessairement protégé, permettant l'obtention du peptide modifié inhibiteur potentiel *spécifique* des différentes caspases.¹⁶

PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions générales (produits, appareils) sont identiques à celles précédemment décrites.^{5,10}

TABLEAU II Produits Synthétisés, Caractéristiques Spectrales Principales

	IR ν_{CO}	RMN $^{19}\text{F}^{\text{a}}$			RMN $^1\text{H}^{\text{a}}$ $\text{C}_\alpha\text{-H}^{\text{b}}$			RMN $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ C_α	
		F_A	F_B	J_{AB}	δ	mult.	J^{c}	δ	mult. J^{d}
2	1773	-38,7	-42,7	254	4,23	t	9,1	91,52	t 25
3	1764	-43,1	-48,8	265	4,88	dd	5,78; 5,8	93,73	t 31
4a	1768,1664	-40,5	-44,5	270	6,08	dt	8; 4,9(HH)	73,4	t 29
4b	1763,1694	-41,6	-49,1	260	5,66	t	5,8	74,2	t 27,5
7a	1772,1661	-32,6	-37,9	258	6,04	m		44,2	t 31
7b	1778, 1710	-34,2	-38,5	267	5,4	m		45,8	t 29,4
8	1773, 1712	-32	-42,3, d, $\text{J}_{\text{FH}} = 16$	267	5,33	dd	17,7; 8	66,7	t 23
9	1758, 1713	-33,5, t, $\text{J}_{\text{FP et FH}} = 15, 2$	$\text{J}_{\text{FP et FH}} = 15, 2$	-36,2 d, $\text{J}_{\text{FP}} = 15, 8$	263	5,1	m	50,32	dt 154,7(CP); 24,1
10	1740, 1706	-28,5	-36, d, $\text{J}_{\text{FH}} = 19$	265	4,8	dd	20,3; 4,6	53,7	t 24,9
11	1745	-28,2	-36,d, $\text{J}_{\text{FH}} = 16$	266	5,06	dd	17,7; 5,8	65,2	t 25,7
12	1709	-27,3	-32,6	257	4,0	dt	25(HP); 9,3	51	dt 134(CP); 24,1
13	1728, 1677		-36,5						

^a Spectres dans CDCl_3 sauf : **10** (CD_3SOCD_3), **11** (D_2O), **12** (D_2O), **13** (CD_3SOCD_3).

^b Les autres signaux montrant peu de variations d'un produit à l'autre ne sont pas indiqués. Se reporter pour leur ordre de grandeur à la description complète du spectre de **4b**.

^c Constante de couplage proton-fluor sauf comme indiqué entre parenthèses.

^d Constante de couplage carbone-fluor sauf comme indiqué entre parenthèses.

Hémi-acétal-aminal Mixte (2)

19,8 g (300 mmol) de zinc en poudre recouvert par 12 g de DMF sont activés¹⁷ par addition de 2,24 g (12 mmol) de dibromoéthane, 1 minute à 65°C, puis, avec effervescence, de 0,97 g (9 mmol) de chlorure de triméthylsilane (déshydratant) à température ordinaire. Après 15 minutes on tire sous vide (15 mm de Hg) pendant 20 minutes et on met sous argon. On ajoute alors 23,7 g (150 mmol) de $\text{ClCF}_2\text{COOEt}$ redistillé puis, sous forte agitation magnétique et progressivement de façon à ne pas dépasser 40°C, une solution de DMF (70 g) alkylé après chauffage 2 h à 90°C en présence de diéthylsulfate (46,2 g, 300 mmol). Après 4 h de chauffage à 60°C, le zinc résiduel (7,90 g après séchage) est essoré sur fritté et rincé soigneusement avec 5×10 g de DMF. La solution brun clair est extraite en continu¹⁸ avec environ 100 g de pentane, jusqu'à ce qu'un contrôle en RMN du fluor montre l'absence de produit dans la phase DMF (une dizaine d'heures). L'extract présentant deux phases (DMF et pentane) est concentré (élimination du pentane) et dilué avec environ 1,5 volume d'éther puis additionné progressivement de 70 g d'une solution à environ 2% de bicarbonate. La phase aqueuse est extraite encore une fois avec 30 g d'éther, puis l'ensemble de la solution organique est extraite à son tour par 4×30 g d'eau, pour éliminer le DMF, séchée (Na_2SO_4) et concentrée à sec laissant 32 g de produit pur (RMN).

En opérant dans les conditions décrites¹¹ le rendement n'a pas excédé 20%. Avec un étalon de PhCF_3 la RMN du ^{19}F montre une importante perte (environ 65%) de fluor (polymérisation), la formation de difluoroacétate δ : -52,5; $J_{\text{FH}} = 52,3$ Hz (piégeage du zincique) et une extraction incomplète au pentane. L'ester éthylique **2** est également obtenu lorsqu'on utilise l'ester *méthylique* correspondant à **1** (transestérification).

Hémiacétal (3)

A 18 g d'Amberlyst 15 (1 équivalent, le dosage sur un aliquot donnant 1,5 mmol d'acide par gramme) on ajoute 40 g d'alcool absolu et une solution de 6,03 g (26,8 mmol) de **2** dans 20 g d'alcool à 95 (soit environ 2 équivalents d'eau) et laisse une nuit. Sur fritté, on essore puis suspend pendant quelques minutes la résine dans environ 10 g d'alcool à 95 et essore de nouveau (10 fois). Le filtrat total est concentré à sec et dilué avec environ 10 g d'éther. Après avoir laissé quelques heures sur K_2CO_3 anhydre on filtre et concentre à sec. Le produit (5,67 g) incolore, pur (RMN), est utilisé tel quel pour l'étape suivante, la distillation à (trop) haute température s'accompagnant d'une dégradation avec perte, d'environ 30%.

Les extractions en milieu aqueux doivent être évitées car, comme observé avec l'analogue trifluoré,⁹ la transformation en hydrate ($\delta^{19}\text{F}$: -48,6; $J_{\text{FH}} = 6,2$ Hz) non extractible, est très rapide. Dans nos mains suivant les conditions décrites,^[11] le rendement excède difficilement 60%.

Hemiaminal *N*-Acylé (4a)

A partir d'un mélange de 1,63 g (8,23 mmol) de **3**, de 1,24 g (7,44 mmol) de para nitrobenzamide, de 16 g de tamis 5 Å activé et de 30 g de dioxanne on obtien suivant le mode opératoire décrit⁹ après 10 jours de chauffage à 75°C, 2,25 g de produit. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 45,28; H: 3,82; N: 8,98; % calculés: C: 45,29; H: 3,80; N: 8,80.

Avec un excès (10%) d'amide le composé **3** est entièrement consommé mais la séparation de l'amide restant, de plus grande polarité que **4a**, s'avère difficile.

Hemiaminal *N*-Acylé (4b)

A partir d'un mélange de 29 g (24 mmol) de **3**, de 3,75 g (32 mmol) de Boc-NH₂, de 48 g de tamis 5 Å activé et de 36 g de dioxanne on obtient, suivant le mode opératoire décrit,¹⁰ après 5 jours à 40°C, 5,48 g de produit (l'excès de Boc-NH₂ étant facilement éliminé par lavages aqueux). Après addition de PhCF₃, étalon, l'intégration en RMN du ¹⁹F montre la présence de 2,57 mmol dans les eaux-mères (Rdt global 95,5%). RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 1,35$ (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 3H, Me), 1,45 (s, 9H, *t*Bu), 4,37 (q, $J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 5,66 (t, $J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz, 1H, CH). RMN ¹³C (CDCl₃): $\delta = 13,8$ (CH₃ éthyl), 28,2 (CH₃ *t*Bu), 63,3 (CH₂), 74,2 (t, $J_{\text{CF}} = 24,5$ Hz, CH), 81,5 (C quat. *t*Bu), 112,1 (t, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz, CF₂), 155,1 (CO ester), 162,7 (t, $J_{\text{CF}} = 31,3$ Hz, CO uréthane). Spectre de masse (impact électronique): M = 269,11 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 44,62; H: 6,14; N: 5,19; % calculés: C: 44,61; H: 6,36; N: 5,20.

Nitrile (7a)

Sous argon, à une solution refroidie (eau-glace) dans 4 g de pyridine anhydre de 318 mg (1 mmol) de **4a**, on ajoute goutte à goutte en 1 minute environ, 0,18 mL (1,27 mmol) d'anhydride trifluoroacétique puis, après 5 minutes, 300 mg (3 mmol) de triméthylsilylcyanure liquéfié. Après 15 minutes (la RMN du ¹⁹F montre la conversion achevée du quadruplet ABX centré sur $\delta = -36$ de **5** en un autre $\delta = -35,3$ de **7a**), en opérant à $\sim 4^\circ\text{C}$, le mélange réactionnel est dilué avec environ 40 g de dichlorométhane et la solution est ajoutée, sous aspiration maximale

d'une sorbonne, progressivement, à environ 30 g de solution d'acide citrique à 10%. La phase organique est extraite avec des solutions d'acide citrique à 10% (2 × 20 g) et à l'eau (3 × 20 g), séchée (Na₂SO₄) et concentrée à sec. Le résidu est repris par quelques mL d'AcOEt laissant 110 mg de poudre noirâtre de **13**, finalement recristallisée dans le méthanol. Spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac): M = 325 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 51,27; H: 3,35; N: 13,18; % calculés: C: 50,82; H: 3,28; N: 13,68. Le filtrat AcOEt est concentré à sec laissant 116 mg de **7a** sous forme de pâte.

Par comparaison, le triméthylsilylcyanure conduit après trifluoroacétylation de Z-NHCHCF₃OH¹⁰ au nitrile décrit.⁸ Par contre le cyclohexylisonitrile conduit (t 1/2 ~ 12 h) à l'isolement (Rdt 25%) d'une huile attribuée à ZNHCHCF₃CON(COCF₃)C₆H₁₁ (δ¹⁹F: + 4,5 et -4,9), puisque, après réaction de detrifluoroacétylation, achevée en une semaine, dans EtOH + NEt₃ (6 equiv.) on isole (Rdt 87%) Z-NHCHCF₃CONHC₆H₁₁ (δ¹⁹F: +2) qui cristallise spontanément, F 227°C (lit.⁸ F 217°C). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 56,42; H: 5,72; N: 7,82; % calculés: C : 56,98; H: 5,91; N: 7,82.

Nitrile (7b)

On opère comme pour la préparation de **7a** mais avec une durée de réaction de 4 h. Après addition de PhCF₃, étalon, l'intégration en RMN de ¹⁹F montre la présence dans les eaux mères de ~ 15% de produit: Rdt global 72 %. Spectre de masse (impact électronique): M = 278,10 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 47,48; H: 5,97; N: 10,17; % calculés: C: 47,48; H: 5,80; N: 10,07

Il est important d'effectuer rapidement la séparation du produit en raison de sa déshydrofluoruration (*cf* ci dessus la formation de **13**): observation en RMN du ¹⁹F des signaux de δ -45 (s) et -81 (m, J_{FH} = 7 Hz, TMSF, identifié par coinjection). Les tentatives de saponification conduisent à sa dégradation (en RMN du ¹⁹F: s, δ: -44,5), complète en moins de 5 minutes en présence d'une solution de K₂CO₃ à 7%.

Sel (8)

Sous forte agitation magnétique, à une solution refroidie (eau-glace) de 0,26 g (2,06 mmol) de sulfite de sodium dans 6 g d'eau, on ajoute goutte à goutte en 5 min une solution aussi froide de **5** juste préparée à partir de 0,28 g (1,05 mmol) de **4b**, dans 1,5 g de pyridine anhydre, et 0,18 mL (1,3 mmol) d'anhydride trifluoroacétique, et enfin une solution dans 16 g d'eau de 1 g (4,76 mmol) d'acide citrique et de 0,86 g (4,76 mmol) de dicyclohexylamine. Le mélange réactionnel est extrait avec

du dichlorométhane (4×25 g), puis les extraits organiques cumulés sont à leur tour extraits à l'eau (10×15 g; la RMN du ^{19}F montre alors la disparition du trifluoroacétate contaminant). Après séchage (Na_2SO_4), concentration à sec, dissolution du résidu dans environ 5 g d'éther diisopropylique la cristallisation à -30°C est rapide. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 50,15; H: 7,51; N: 5,23. % calculés avec $0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C: 50,46; H: 7,89; N: 5,23.

Diester Phosphonique (9)

A partir de 0,65 g (2,40 mmol) de **4b** *practicum*., 0,41 mL (2,90 mmol, 1,2 eq) d'anhydride trifluoroacétique, 1,15 g (10,58 mmol, 4,4 eq.) de chlorure de triméthylsilyle, et 0,52 g (4,81 mmol, 2 eq.) de diethylphosphite, ajouté en dernier, on obtient suivant le mode opératoire décrit⁵ 0,6 g de cristaux. Après addition de PhCF_3 , étalon, l'intégration en RMN du ^{19}F montre la présence de 0,6 mmol dans les eaux-mères (Rdt global 85%). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 43,48; H: 6,67; N: 3,72; % calculés: C: 43,19; H: 6,73; N: 3,60.

Aminoacide Carboxylique (10)

A une solution dans 2 g d'acide acétique de 456 mg (1,64 mmol) de **7b** on ajoute 4 g de solution d'HBr à 48% et chauffe au reflux durant 2 h. Le spectre de RMN du proton du résidu d'un aliquot, dans le $\text{DMSO}-d_6$, montre la persistance de l'ester éthylique. Après 10 h à température ordinaire, l'hydrolyse est achevée (un seul $\text{C}_\alpha\text{-H}$ δ : 4,99; dd, $J_{\text{FH}} = 24, 2$ et 3,8 Hz). Après concentration à sec (Rdt 98% pour un mélange de bromhydrate d'acide et de bromure d'ammonium) et dissolution dans environ 1 g d'eau, le produit est précipité incomplètement par addition d'un volume d'alcool. Il peut aussi être obtenu après addition d'acétone et filtration de l'insoluble, essentiellement du bromure d'ammonium,¹⁹ puis concentration, rajout d'alcool et (précipitation immédiate) d'oxyde de propylène (environ 0,2 volume). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 28,48; H: 3,17; N: 8,36. % calculés: C: 28,41; H: 2,98; N: 8,28.

La méthode de Weygand et al.⁸ de séparation du NH_4Cl et de l'acide en milieu basique conduit à la complète dégradation du produit (s, δ : -54 en RMN du ^{19}F).

Aminoacide Sulfonique (11)

A 100 mg (0,15 mmol) de **8** on ajoute 3,5 g d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue après quelques minutes est concentrée à sec après

une heure. Le solide résiduel est dissout dans environ 10 g d'eau. Après extraction au CH_2Cl_2 (10 \times 15 g), concentration à sec et dissolution du résidu dans environ 1 g d'acétone le produit cristallise (Rdt 77%) à -15°C : F 147–148°C. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 31,78; H: 4,64; N: 5,33; % calculés avec $0,75 \text{ Me}_2\text{CO}$: C: 31,44; H: 4,87; N: 5,06. Le produit ne peut être recristallisé entre chaud et froid sans décomposition dans un mélange d'isopropanol et d'alcool. Après dissolution dans HCl 4N, 8 heures, il y a essentiellement formation de l'acide ($t_{1/2} \sim 2 \text{ h}$) et d'un peu d'hydrate qui est éliminé lors de la concentration à sec. L'acide se décarboxyle à la longue ($t_{1/2} \sim 2,5 \text{ mois}$). (RMN du ^{19}F : $\delta -7$; d, $J_{\text{FH}} = 50, 8 \text{ Hz}$).

Aminoacide Phosphonique (12)

A 34 mg (0,09 mmol) de **9** on ajoute 0,7 g d'une solution à environ 33% d'HBr dans l'acide acétique. Après 2 jours (90% de réaction après 1 jour) la RMN du ^{19}F et du ^{31}P montre 1 seul produit avec les 2 fluors inéquivalents (respectivement un système ABXY' centré sur δ : -31,5 et un dd $J_{\text{FP}} = 20$ et 22 Hz, δ : 6,58) et, après concentration à sec et dissolution dans CD_3OD , celle du ^1H et du ^{13}C la persistance du groupe éthyle (confirmé par l'IR: CO ester à 1767 cm^{-1}) et après plusieurs jours une certaine dégradation observable également en RMN du ^{19}F et du ^{31}P . Celle ci est évitée en effectuant de suite l'hydrolyse acide (24 h en solution aqueuse d'HBr 2N). L'acide **12** est obtenu par concentration à sec.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les Drs: C. Viodé (synthèses exploratoires établissant particulièrement la stabilité de **4b**), F. Lahkdar Ghazal (ref. 1 et 16), Y. Génisson (ref. 17), P. Hoffmann (réf 13) et J. M. Escudier (discussion sur des spectres de RMN), ainsi que Mme A. Colomer (spectres IR et mise en forme du manuscrit).

REFERENCES

- [1] S. J. Riedl et Y. Shi, *Nat. Rev. Cell. Biol.*, **5**, 897 (2004).
- [2] W. J. Moree, L. C. Van Gent, G. A. Van der Marel, et R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron*, **49**, 1333 (1993).
- [3] Pour les phosphonamides voir *inter alia*: N. E. Jacobsen et P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 654 (1981).
- [4] Pour les sulfonamides voir *inter alia*: S. Paik et E. H. White, *Tetrahedron*, **52**, 5303 (1996).

- [5] P. De Medina, L. Ingrassia, et M. Mulliez, *J. Org. Chem.*, **68**, 8424 (2003).
- [6] M. Mulliez, brevet français n° 96.09845; *Chem. Abstr.*, **128**, 127754 (1998).
- [7] F. Weygand, W. Steglich, A. Maierhofer, et F. Fraunberger, *Chem. Ber.*, **100**, 3838 (1967).
- [8] F. Weygand, W. Steglich, et F. Fraunberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **6**, 808 (1967). L'autre fonctionnalisation décrite de l'hémiaminal en acide *via*, non pas le nitrile, mais l'amide, par réaction d'isonitriles avec l'imine *séparée* (nécessitant pour ceci une chloration préalable impossible avec le dérivé **6** Boc), ne peut être poursuivie jusqu'à son terme de detrifluoroacétylation car nécessitant des conditions trop basiques. De même est inopérante la réaction avec des sulfinylamines pour la fonctionnalisation en sulfonamide en analogie avec celle en carboxamide utilisant des isonitriles.
- [9] L. Ingrassia, Thèse de doctorat (21-12-2000), Université Paul Sabatier Toulouse (France).
- [10] L. Ingrassia et M. Mulliez, *Synthesis*, **10**, 1731 (1999).
- [11] T. Tsukamoto et T. Kitazume, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1177 (1993).
- [12] M. L. Martin et G. J. Martin, Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire, Azoulay, Paris, 1971.
- [13] J. J. M. Hageman, M. J. Wanner, G. J. Koomen, et U. K. Pandit, *J. Med. Chem.*, **20**, 1677 (1977).
- [14] Déjà Weygand et al.⁷ avaient noté cette sensibilité dans le cas de l'analogue de l'alanine, avec l'ion cyanure comme base. Celui-ci (formation initiée *in situ* par réaction de TMSCN avec des traces de fluorure) est sans doute aussi impliqué dans la formation de **13**. Par ailleurs le dérivé diméthylamino correspondant à **7**, à la place du groupe Boc-NH-à été obtenu à partir de **2** en présence d'acide de Lewis: T. Tsukamoto et T. Kitazume, *Chem. Lett.*, **7**, 1377 (1992).
- [15] On peut également envisager l'addition directe sur l'imine **6** non pas seulement de l'hydrosulfite NaHSO₂ conduisant au sulfinat ⁶ **14**, mais des adduits de SO₂ sur les amines, assez stables tels Pr₂NSO₂H (A. Dorlars, dans Methoden der Organische Chemie, Houben-Weyl, Vol. 9, pp 732-733, Thieme, Stuttgart, 1964) ou stabilisés (encombrement stérique, silylation) tel l'hypothétique Trityl(R) N-SO₂SiMe₃, conduisant directement aux sulfonamides (accessibles autrement indirectement par amination électrophile de **14**⁶).
- [16] Ainsi, par exemple, avec la caspase 3, le tetrapeptideamide Asp-Glu-Val-Asp-NHR est clivé spécifiquement: voir, *inter alia*, R. V. Talamian, K. D. Brady, et V. L. Cryns, *J. Med. Chem.*, **43**, 3351 (2000).
- [17] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. L. Berk, et J. Tolbert, *J. Org. Chem.*, **53**, 2390 (1988).
- [18] A. J. Vogel, Practical Organic Chemistry, 3rd ed., p. 223 (Longmans Green, 1956).
- [19] Dans le Merck Index, 10th ed., Rayway, 1983, il est indiqué à tort que le bromure d'ammonium est "freely soluble" dans l'acétone.