

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>

Catalyse Intramoléculaire De L'Aminolyse D'Hétérocycles Phosphores Derives Des α Aminoamides. I: Synthèse De (Thio) Phosphor(N)Diamides Incorporant Un Résidu De β Aminoacide

Frederic Dujols; Philippe Jollet; Michel Mulliez

To cite this Article Dujols, Frederic , Jollet, Philippe and Mulliez, Michel(1998) 'Catalyse Intramoléculaire De L'Aminolyse D'Hétérocycles Phosphores Derives Des α Aminoamides. I: Synthèse De (Thio) Phosphor(N)Diamides Incorporant Un Résidu De β Aminoacide', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 134: 1, 231 — 254

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509808545466

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509808545466>

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.

CATALYSE INTRAMOLECULAIRE DE L'AMINOLYSE D'HETEROCYCLES PHOSPHORES DERIVES DES α AMINOAMIDES. I: SYNTHESE DE (THIO) PHOSPHOR(N)DIAMIDES INCORPORANT UN RESIDU DE β AMINOACIDE

FREDERIC DUJOLS, PHILIPPE JOLLET and MICHEL MULLIEZ

*Laboratoire Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique,
UMR CNRS n° 5623 Université Paul Sabatier, 118 Route de Narbonne, 31062
Toulouse Cedex 04 (France)*

(Received 28 October, 1997; In final form 9 December, 1997)

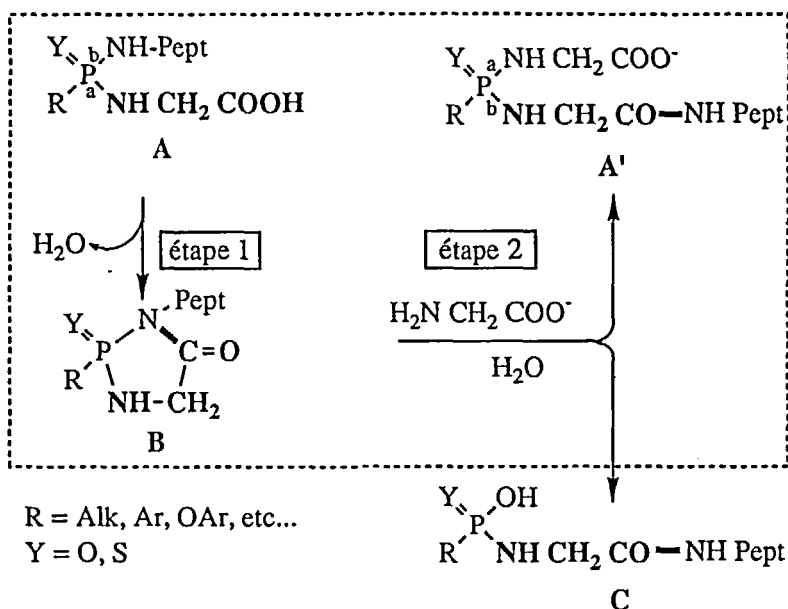
A general scheme of intramolecular nucleophilic catalysis of aminolysis of the heterocycles **B** is proposed (Figure 2). The requisite heterocycle **D**, when built with a β aminoamide residue, allows also a repetitive β peptide synthesis, as with α aminoacids (Figure 1). In order to evaluate the feasibility of both schemes, fifteen phosphor(n)diamides (table III) incorporating one residue of β aminoacid, in form of esters **3**, acids **5** (models of **E**, Figure 2), nitrile **11**, or hydrazides **12** have been synthesized starting from P(IV) dichlorides **1** (Figure 3). Unexpectedly hydrolysis of nitriles **6 b c** leads to β diacids **9 b c** with the regular acids **8 b c**.

Un schéma général de catalyse intramoléculaire de l'aminolyse des hétérocycles **B** est proposé (Figure 2). Lorsque l'hétérocycle nécessaire **D** est un dérivé de β aminoamide, une synthèse répétitive de β peptides est envisageable, comme avec les α aminoacides (Figure 1). Afin de le vérifier, quinze phosphor(n)diamides (tableau III) incorporant un résidu de β aminoacide, sous forme d'esters **3**, d'acides **5** (modèles de **E**, Figure 2) de nitrile **11** ou d'hydrazides **12** ont été synthétisés en partant de dichlorures du phosphore tétravalent **1** (Figure 3). Par ailleurs l'hydrolyse des nitriles **6 b c** conduit à la formation des diacides **9 b c** en plus de celle des acides attendus **8 b c**.

Keywords: intramolecular catalysis; peptide synthesis; phosphoryl(IV) diamides; β amino-diacids.

INTRODUCTION

Dans une publication précédente ¹, a été rapportée l'étude d'un schéma de synthèse peptidique à l'aide de dérivés phosphorés. Il permet, à la différence de tous les systèmes analogues *intramoléculaires* connus ², la réalisation d'une synthèse contrôlée avec des acides aminés *libres*. Seulement deux étapes sont requises (Figure 1).



étape 1 : formation par cyclisation de la liaison peptidique : —

étape 2 : déplacement de la liaison peptidique : —
et fixation de l'acide aminé suivant

[Pour ne pas surcharger la figure, sont indiqués seulement
des acides aminés non substitués: glycine et β alanine]

FIGURE 1 Schéma de synthèse peptidique intramoléculaire à l'aide de dérivés tétravalents phosphorés

Le résultat net de celles-ci est l'élongation de la chaîne peptidique (Pept.) par un résidu d' α aminoacide (ici la glycine, en gras). Le processus est

répétitif : **A'** étant équivalent à **A**, il y a simple interversion des deux sites de fixation au phosphore : celui (a) de l'acide aminé et celui (b) de la chaîne peptidique. Toutefois lorsque celle-ci est liée au phosphore par une amine secondaire (cas de la proline et de la sarcosine notamment) l'absence de proton sur l'azote empêche la formation d'un hétérocycle **B**.

Les deux étapes ont été vérifiées^{1,3} avec des dérivés modèles. Cependant chaque étape présente des limitations¹. Celles concernant la cyclisation peuvent être surmontées en utilisant pour les phosphondiamides **A** le soufre ($Y = S$) et des groupes **R** très électro-attracteurs tels CHF_2 ⁴. Par contre, ce jeu *direct* des substituants **R** et **Y** ne permet pas de résoudre la difficulté, majeure, attachée à la seconde étape : les hétérocycles **B** restent toujours plus facilement hydrolysés, conduisant à **C**, qu'aminolysés avec formation de **A'**. Dès lors, nous avons été conduits à préconiser une régulation *indirecte* de la réactivité du phosphore, en introduisant dans **R** un groupe **X** agissant comme catalyseur de l'aminolyse¹.

RESULTATS

1 – Elaboration Théorique du Système Catalytique

La catalyse intramoléculaire nucléophile (Figure 2), avec une chaîne **Z** adéquate, conduisant à un nouvel hétérocycle **D**, choisi pour être facilement aminolysable, apparaît la plus appropriée : de nombreuses modulations sont permises dans le choix de **Z** : longueur, conduisant à des hétérocycles à cinq ou six chaînons ; substitution de la chaîne ; nature du groupe **XH**... De plus, ceci permet d'éviter l'impossibilité de passer par un hétérocycle **B** lorsque le site **b** est occupé par une amine secondaire. En effet celle-ci, lors de son attaque, sur le carboxyle (*i.e* formation d'un intermédiaire tétraédrique cyclique) est alors susceptible d'être déplacée par le groupe catalytique. Celui-ci doit dans ce cas être *ionisable*, un transfert de proton menant à la libération d'eau⁵ s'effectuant *in fine*. Des groupes neutres pourtant bien connus pour être d'excellents catalyseurs nucléophiles (voir par exemple ci-après la pyridine pour la synthèse de **3f**) ne sont dès lors pas retenus.

Ainsi le schéma (Figure 2) revient à dissocier les deux éléments qui sont simultanés dans la méthode (Figure 1) originelle : le *déplacement de la liaison peptidique* (avec conversion d'hétérocycle) suivi par l'aminolyse

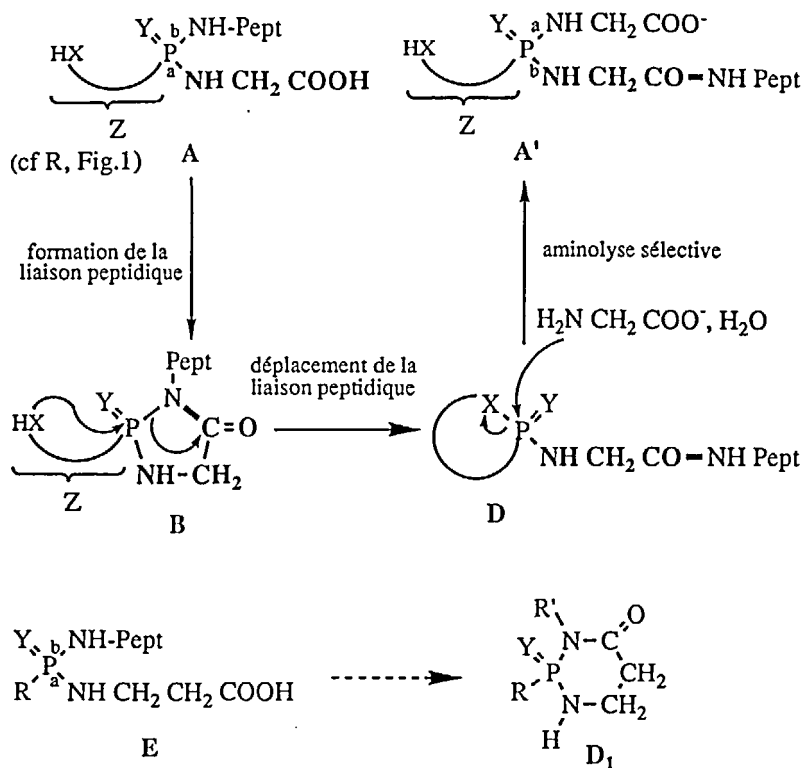


FIGURE 2 Schéma général de catalyse intramoléculaire nucléophile de l'aminolyse des hétérocycles B

sélective. Avant de déterminer les facteurs favorisant le premier, ⁶ *a priori* fonction de la longueur et de la substitution (effet de Thorpe-Ingold notamment) de Z, il convient de sélectionner des hétérocycles D ayant la propriété du second.

Celle-ci peut dépendre de la taille (cinq ou six chaînons) de l'hétérocycle D, de la substitution du phosphore, et de la nature de X (groupe partant). Lorsque celui-ci est un amide carboxylique la phosphorylation sélective des amines a été observée par Sosnovsky et Konieczny ⁷, mais avec des dérivés dans lesquels le phosphore est en position *exocyclique*. La différence par rapport aux hétérocycles B possédant le même groupe partant mais où le phosphore est en position *endocyclique*, peut être rationalisée

par l'intervention de deux mécanismes différents⁸ : SN_2P et AE (addition-élimination). L'étape limitante serait pour le premier la *formation* de l'état de transition, donc plus facile avec les amines meilleures nucléophiles, et pour le second la *decomposition* de l'intermédiaire pentacoordonné⁹. Comme au point de vue réactivité, les hétérocycles à six chaînons sont proches des dérivés acycliques⁸ il est logique¹ de les considérer comme pouvant être plus facilement aminolysés que les hétérocycles à cinq chaînons **B**.

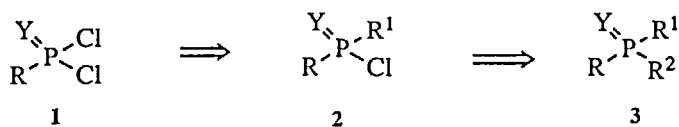
Parmi les hétérocycles à six chaînons nous avons retenu, non pas ceux dérivés des β hydroxy amides dont les substituants du phosphore sont analogues à ceux de l'étude précitée⁷, mais ceux voisins, **D₁** dérivés des β aminoamides¹⁰. En effet, outre l'effet catalytique escompté (Figure 2), ces composés peuvent aussi être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse répétitive de β peptides, intéressants en tant que pseudopeptides, en appliquant le schéma (Figure 1) non pas avec des α mais avec des β aminoacides.

2 – Synthèse

Il faut pour cela disposer de modèles de **E** (avec un résidu de β et non de α aminoacide comme pour **A**) possédant un hydrogène échangeable au niveau de l'azote du résidu d'acide aminoacide. Leur synthèse fait l'objet du présent article. Comme pour celle des modèles de **A**¹¹, nous partons des dichlorures d'acide du phosphore **1** (Figure 3) : une première aminolyse, contrôlée, permet d'obtenir des monochlorures **2** ; à partir de ceux-ci une seconde aminolyse avec une amine différente conduit à l'obtention des dérivés non symétriques **3**. Ceux-ci sont sous forme d'esters puisqu'on doit utiliser comme amine, lors de la première ou la seconde aminolyse, des β amino esters **4**. En effet la sensibilité à l'hydrolyse¹ de **1** ou **2** ne permet pas d'utiliser des β aminoacides en solution aqueuse. Finalement après déprotection, les esters **3** conduisent aux acides **5**, les modèles de **E** recherchés. Il y a donc 4 étapes.

*1^{ère} étape – Synthèse des précurseurs β amino-acides **8** et des β amino-esters **4** (tableau I)*

Les deux β aminoacides utilisés sont la β alanine **8a** (et son dérivé N méthylé **8b**) et l'acide anthranilique **8c**. Le méthyl anthranilate **4a** est disponible dans le commerce. Pour les autres dérivés de **8a** ou **8b** il faut réa-



Y = O, S

R = Ph, PhO

R¹, R² = HNBzl, HNC₆H₁₁

NMe CH₂CH₂COOMe, NHC₆H₄COOMe(o), HNCH₂CH₂COOMe

FIGURE 3 Schéma général de synthèse des esters 3

liser la synthèse des esters, par des méthodes éprouvées : **4b** : estérification de la β alanine **8a** par la méthode au chlorure de thionyle¹² ; **4c** : réaction de Pinner avec le nitrile **6b**¹³ et hydrolyse de l'iminoéther **7** puis neutralisation ou, plus simplement, réaction de l'acrylate de méthyle avec la méthylamine en opérant dans des conditions différentes de celles décrites¹⁴. Celles-ci conduisent à un mélange de produits. En présence d'un excès de méthylamine (pour éviter l'alkylation de **4c** par l'acrylate de méthyle) dans l'alcool, le β aminoamide **10** est isolé et cristallisé sous forme de chlorhydrate. Par contre *dans l'éther*, il n'y a pas de réaction d'aminolyse de l'ester et on isole quantitativement l'aminoester **4c** recherché, cristallisé finalement sous forme d'oxalate **4'c**.

TABLEAU I Précurseurs, dérivés de β aminoacide RNHCH₂CH₂X

N°	R	X
8a	H	COOH
4b	H	COOMe
6a	H	CN
6b	Me	CN
7	Me	C=NH(OMe)
10	Me	CONHMe
4c	Me	COOMe
8b	Me	COOH
6c	CH ₂ Ph	CN
8c	CH ₂ Ph	COOH

N°	R	X
9b	CH ₂ CH ₂ COOH	COOH
8c*	H	COOH
4a*	H	COOH

* dérivés de l'acide anthranilique -C₆H₄CO-(o) au lieu de CH₂CH₂.

La synthèse de la β alanine **8a** par hydrolyse en présence de baryte du β aminopropionitrile **6a** est bien connue¹⁵. Lorsque nous avons appliqué les mêmes conditions aux nitriles N-méthylé **6b** et benzylé **6c** nous avons eu la surprise de constater la formation des aminodiacides **9b** (isolé) et **9c**. Dans le cas de **9c** on isole la quantité correspondante de benzylamine.

2^{ème} étape – Synthèse des monochlorures monoamides **2** (tableau II)

Outre les monochlorures **2d,e** déjà préparés¹¹ nous en avons utilisé des nouveaux : **2a, b**. Ceux-ci sont obtenus dans la pyridine, dans laquelle les dichlorures **1** sont stables¹¹, par lente addition d'une solution d'un équivalent d'amine. Toutefois cette méthode n'est pas générale, la réactivité des monochlorures **2**, dans la pyridine, vis à vis des amines étant parfois exaltée (voir plus loin) et du même ordre que celle des dichlorures **1**. Ceci est notamment le cas de **2c**, ce qui conduit à synthétiser le diamide **3i**.

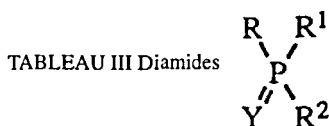


N°	R	Y	R ¹	$\delta^{31}\text{P}$	solvant	préparation
a	Ph	O	MeN(CH ₂) ₂ COOMe	+39	pyridine	<i>in situ</i> dans la pyridine
b	Ph	S	NHBzl	+79,3	pyridine	<i>in situ</i> dans la pyridine
c	Ph	S	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	+65	pyridine	<i>in situ</i> dans la pyridine
d	PhO	O	HNC ₆ H ₁₁	8,8	CHCl ₃	ref. 11
e	PhO	O	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (P)	4,5	CHCl ₃	ref. 11

3^{ème} étape- Synthèse des diamides (tableau III)

A part ce dérivé **3i**, tous les diamides esters **3** obtenus sont non symétriques. Il est intéressant de noter que le couplage conduisant à **3f** du

méthylantranilate **4c** avec le monochlorure **2e** ne s'effectue pratiquement pas lorsqu'on utilise comme base la triéthylamine : il est nécessaire d'opérer en présence de DMAP ou de pyridine (montrant sans doute l'intervention d'une catalyse nucléophile).



N°	R	Y	R ¹	R ²	Rdt %	F° C	solv. recryst.
3a	Ph	O	MeN(CH ₂) ₂ COOMe	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	62	117-119	MeCN
5a	Ph	O	MeN(CH ₂) ₂ COOH	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	75	160-162	MeCN
12a	Ph	O	MeN(CH ₂) ₂ CONHNH ₂	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	62	165-166	CHCl ₃ -Et ₂ O
3b	Ph	S	HN Bzl	HN(CH ₂) ₂ COOMe	68	huile	-
5b	Ph	S	HN Bzl	HN(CH ₂) ₂ COOH	33	huile	-
3c	Ph	S	HN Bzl	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	80	huile	-
3d	Ph	S	HN Bzl	HNC ₆ H ₄ COO <i>i</i> Pr(o)	88	huile	-
3e	PhO	O	HNC ₆ H ₁₁	HN(CH ₂) ₂ COOMe	68	82-83	MeOH-H ₂ O
5c	PhO	O	HNC ₆ H ₁₁	HN(CH ₂) ₂ COOH	51	74-77	CHCl ₃
12b	PhO	O	HNC ₆ H ₁₁	HN(CH ₂) ₂ CONHNH ₂	94	113-114	CHCl ₃
3f	PhO	O	HNC ₆ H ₁₁	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	78	123-126	ACOEt- <i>i</i> Pr ₂ O
3g	PhO	O	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	80	158-161	MeOH
3h	PhO	O	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	HN(CH ₂) ₂ COOMe	65	73-76	MeOH-H ₂ O
11	PhO	O	HNC ₆ H ₄ CH ₃ (p)	HN(CH ₂) ₂ CN	91	100-102	AcOEt-Et ₂ O
3i	Ph	S	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	HNC ₆ H ₄ COOMe(o)	40	92-94	AcOEt-Et ₂ O

A l'aminolyse des monochlorures **2** conduisant à la synthèse des esters **3**, on peut rattacher celle amenant au nitrile **11**. Les nitriles de ce type ne peuvent être obtenus (pas de réaction après 2 jours au reflux du toluène) par condensation d'un phosphordiamide tel que ci-après PhOPO(NHMe)₂ **15**²² avec l'acrylate de méthyle.

Par contre la synthèse de l'ester d'isopropyle **3d** dans des conditions de quasi neutralité en présence de titanate ¹⁶, est à rapprocher de celles ci-dessous des acides **5** et des hydrazides **12**.

4^{ème} étape- Synthèse des acides **5** et des hydrazides **12** (tableau III)

Le site réactionnel électrophile ici n'est plus le phosphore mais le carbonyle. En analogie avec ce qui est observé avec certains dérivés d' α amino esters ¹, la cyclisation des esters **3** pouvait être *a priori* envisagée. Par un choix judicieux des conditions expérimentales ceci peut être évité, sauf pour la saponification de **3c**, et on obtient sans difficulté les acides **5** ; de même pour les hydrazides **12**. Alors que les acides **A** (Figure 1) dérivés des α aminoacides sont en général peu stables¹, leurs correspondants, dérivés des β aminoacides, **5**, modèles de **E** (Figure 2), sont facilement isolés et sont gardés indéfiniment sans décomposition.

TABLEAU IV Diamides

$$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Y} \quad \text{R}^2 \end{array}$$

Caractéristiques spectrales principales

N°	$\nu\text{NH/OH IR}$	$\nu\text{CO IR}$	$\delta\text{CO}^{**} \text{ }^{13}\text{C}$	δ	<i>solvant</i>
				<i>3lp</i>	
3a	3142	1727	173,2	+18	CHCl_3
5a	3200, 2545	1718	173,08	+19	DMSO
12a	3155	1655	171,5	+17,4	DMSO
3b	3230	1731		+64,7	CHCl_3
5b	3270	1719		+64,4	CHCl_3
3c	3233	1680	165,1	+55,9	CHCl_3
3d	3120	1667	170,1	+55,7	CHCl_3
3e	3254	1717	172,88	+11	CHCl_3
5c	3275, 3325	1720	177,24	+11	pyridine
12b	3326, 3145	1650	170,40	+13	DMSO
3f	3254	1695	168,85	+ 1,8	CDCl_3

N°	$\nu_{\text{NH/OH}}$ IR	ν_{CO} IR	$\delta_{\text{CO}}^{**} {}^{13}\text{C}$	δ	<i>solvant</i>
				<i>31p</i>	
3g	3151	1684	168,2	-2,7	CHCl ₃
3h	3170	1721	175,26	+4,8	DMSO
11	3240, 3160	2247*	120,63*	+4,6	CHCl ₃
3i	3195	1680	169,85	+47	DMSO

* C=N. ** Mêmes solvants que dans les tableaux 6 à 10.

TABLEAU V RMN ¹H. Signaux des résidus de β alanine de substitution variable sur l'azote δ en ppm (J en Hz)

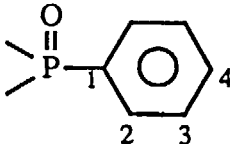
Composé	Solvant	NCH3	NCH2	CH ₂ CO
4b	CD ₃ SOCD ₃	-	2,92 *	2,71 *
7	CD ₃ SOCD ₃	2,50	3,16 *	2,50 *
4c'	D ₂ O	2,69	3,27 (t, J = 6)	2,79 (t, J = 6)
4c	CDCl ₃	2,34	2,66 (t, J = 5,5)	2,31 (t, J = 5,5)
9b	D ₂ O	2,78	3,26 (t, J = 6,4)	2,57 (t, J = 6,4)
4'a	CDCl ₃	2,08	2,55 *	2,30 *
10	CD ₃ SOCD ₃	2,04	2,54 (t, J = 7)	2,1 (t, J = 7)
8b	D ₂ O	2,64	3,12 (t, J = 6,6)	2,47 (t, J = 6,6)
8a	D ₂ O	4,14 **	3,13 (t, J = 6,6)	2,47 (t, J = 6,6)
3a	CDCl ₃	2,62 (d, J = 10,1)	3,3 (m : dt, J=8 et 5,9)	2,55 (t, J = 5,9)
5a	CD ₃ SOCD ₃	2,60 (d, J = 10)	3,25 (m)	2,33 (t, J = 8)
3b	CDCl ₃	-	3,18 (m)	2,45 (t, J = 4,9)
12a	CDCl ₃	2,52 (d, J = 10,2)	3,23 (m)	2,37 (t, J = 6)
5b	CDCl ₃	-	3,2 (m)	2,44 (t, J = 5,8)
3e	CDCl ₃	-	3,2 (m)	2,45 (t, J = 6,8)
5c	CD ₃ SOCD ₃	-	3,1 (m)	2,38 (t, J = 6,89)
12b	CD ₃ SOCD ₃	-	2,95 (m)	2,19 (t, J = 6,7)
11	CDCl ₃	-	3,2 (m)	2,36 *** (t, J = 6,4)
3g	CDCl ₃	-	3,24 (m)	2,42 (t, J = 6)

* spectre de second ordre, centre du multiplet, pas nécessairement symétrique. ** CH₂ benzylique. *** CH₂CN.

L'identité de tous les produits synthétisés au cours de ce travail a été établie par les voies usuelles : analyse élémentaire, I.R., RMN de ^{13}C , ^1H , ^{31}P . Dans le tableau IV est rassemblée une sélection comparative de caractéristiques spectrales principales en IR et en RMN de ^{13}C et ^{31}P . On vérifie que dans une même famille de substituants, les esters **3**, les acides **5** et les hydrazides **12** présentent à peu près le même déplacement chimique en RMN de ^{31}P , indiquant que l'environnement du phosphore est pratiquement le même et que ce centre réactionnel n'a pas été touché. En RMN de ^1H , les deux méthylènes des résidus des dérivés de départ de β alanine ressortent de l'analyse en second ordre. Par contre après phosphorylation, en raison de déblindage portant sur le méthylène NCH_2 on observe des spectres de quasi 1^{er} ordre. Ceci ajouté au couplage avec le phosphore de ce méthylène permet une facile attribution. Par filiation on déduit les attributions des dérivés de départ (tableau V).

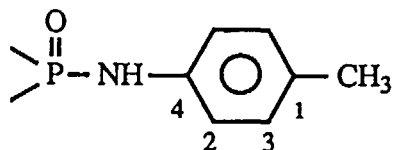
De même, les attributions de signaux en RMN de ^{13}C sont basées à la fois, et par filiation, et en tirant parti du dédoublement par le phosphore. Généralement $^3\text{J}_{\text{PC}}$ est supérieur à $^2\text{J}_{\text{PC}}$ et ce dernier, lorsque il y a intercalation d'un azote, est assez souvent nul. L'utilisation de la séquence "J Mod", et l'intensification des signaux des groupements présents en double dans les molécules considérées facilitent aussi grandement les attributions. Dans le cas particulier des signaux des carbones aromatiques (tableaux 6 à 10), pour lever les dernières ambiguïtés il a été nécessaire de s'appuyer sur la filiation avec des phosphor(n)diamides plus simples : **15**²², $\text{PhPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{pMe})_2$ **16**, $\text{PhPS}(\text{NHBzl})_2$ **17**. Le fait que tous les spectres ne sont pas pris dans les mêmes conditions de solvant notamment¹⁷, rendant plus aléatoires les filiations, font que les attributions dans les tableaux 6 à 10 sont susceptibles de quelques interversions. Ceci ne remet évidemment pas en cause l'identité des produits.

TABLEAU VI RMN ^{13}C : C aromatiques δ et J du groupe

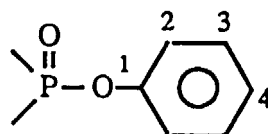


N° composé	solvant	1	2	3	4
16	CD_3SOCD_3	132,81 (153,86)	128,37 (15,16)	131,70 (10,35)	129,15
3a	CDCl_3	131,74 (142,4)	128,61 (13,52)	131,71 (9,43)	129,61
5a	CD_3SOCD_3	130,173 (140,13)	128,35 (13,21)	131,09 (9,74)	131,39 (2)
12a	CDCl_3	131,26 (154,78)	128,70 (13,77)	131,68 (9,56)	129,81

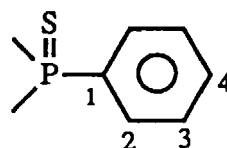
TABLEAU VII RMN ^{13}C : C aromatiques δ et J du groupe



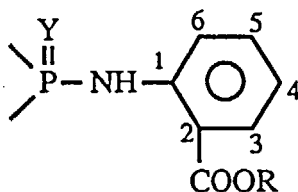
N° composé	solvant	1	2	3	4
16	CD_3SOCD_3	138,79	118,91 (7,10)	128,86	129,36
3a	CDCl_3	138,07	118,41 (6,27)	129,67	130,73
12a	CDCl_3	137,83	118,59 (6,4)	129,74	131,09
5a	CD_3SOCD_3	139,24	118 (6,54)	129,14	133,72
3g	CD_3SOCD_3	137,40	117,68 (7,75)	129,81	130,13
3h	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext}$	139,95	120,95 (7,01)	132,29	133,75
11	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext}$	139,45	121,05 (7,03)	134,29	134,29
2e	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext}$	137,44	122,76 (7,5)	132,44	136,07

TABLEAU VIII RMN ^{13}C : C aromatiques δ et J du groupe

N° composé	solvant	1	2	3	4
15	$\text{CCl}_4 + \text{CD}_3\text{SOCD}_3$	151,52 (6,45)	120,28 (4,65)	128,66	122,99
3e	CDCl_3	151,29 (6,41)	120,33 (5,09)	129,52	124,19
3f	CDCl_3		120,52 (4,68)	129,66	124,66
3g	CD_3SOCD_3	150,01 (6,64)	120,3 (4,57)	130,13	124,97
3h	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext.}$	153,44 (6,55)	123,17 (4,75)	132,16	127,26
11	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext.}$	153,10 (6,59)	123,14 (4,73)	132,32	127,55
5c	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} + \text{D}_2\text{O ext}$	153,62 (7)	122,93 (4,84)	132,1	126,93
12b	CDCl_3	151,56 (6,45)	120,3 (4,84)	128,95	123,29
2e	$\text{CHCl}_3 + \text{D}_2\text{O ext.}$	151,42 (8,72)	123,07 (5,24)	132,44	128,56
2d	$\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{D}_2\text{O ext.}$	152,65 (8,36)	123,03 (5,39)	132,22	128,11

TABLEAU IX RMN ^{13}C : C aromatiques δ et J du groupe

N° composé	solvant	1	2	3	4
17	CD_3SOCD_3	136,95 (121)	127,89 (14,53)	130,84 (10,96)	130,86 (2,70)
3c	$\text{CCl}_4, \text{D}_2\text{O ext.}$	137,86 (124,12)	130,94 (13,74)	133,59 (11,49)	133,95 (3,11)
3i	$\text{CHCl}_3, \text{C}_6\text{D}_6 \text{ ext.}$	135,76 (126,24)	130,04 (14,4)	131,51 (12)	133,23 (3,22)
3d	$\text{CHCl}_3, \text{D}_2\text{O ext.}$	136,08 (125)	128,67 (12,4)	130,42 (11,3)	131,72 (3,10)

TABLEAU X RMN ^{13}C : C aromatiques δ et J du groupe

N° composé	solvant	1	2	3	4	5	6
3c	CCl_4 , D_2O ext	147,35	116,69 (6,91)	122,07	133,49	136,21	121,35 (5,78)
3g	CD_3SOCD_3	143,3 (2,88)	113,43 (9,16)	120,47	130,86	134,06	120,41 (6,41)
3i	CHCl_3 , C_6D_6 ext.	145,03 (1)	116,07 (7,5)	121,42	132,28	135,04	119,87 (5,52)
3f	CDCl_3	144,42	113,99 (8,81)	120,15	131,14	134,48	118,32
3d	CHCl_3 , D_2O ext.	146,17	115,75 (6,9)	119,03	131,64	133,6	118,64 (5,72)

L'étude de la réactivité des dérivés modèles de **E** (Figure 2), des esters **3**, des hydrazides **12** et du nitrile **11** synthétisés, fera l'objet d'une prochaine publication ¹⁸.

DISCUSSION

Bien que nous disposons de suffisamment de modèles de **E** pour étudier leur réactivité ¹⁸ nous devons souligner les limitations rencontrées au cours de leur synthèse, lors des quatre étapes de celle-ci.

Première étape, pour les précurseurs β aminoacides **8** et esters **4** : l'hydrolyse en présence de baryte de β aminonitriles tels que **6b** ne conduit pas finalement à l'acide attendu **8b** mais au diacide **9b**. Sans doute celui-ci est un complexant (ici du baryum) et on peut admettre que le chélate correspondant soit plus stable que le sel de **8b** : ceci pourrait être la "driving force" pour cette réaction, en partie. En effet il est aussi probable que le sel de barium de **8b** soit en équilibre avec le chélate de **9b** et la

methylamine, le dégagement continu de celle-ci conduisant finalement à la formation exclusive de **9b**. Le fait est qu'avec le dérivé N benzylé **6c**, la réaction ne s'observe qu'à ~10%, ce qui correspondrait bien à un équilibre, non déplacé dans ce cas puisque la benzylamine dégagée n'est pas volatile dans les conditions de la réaction. Néanmoins ces considérations demandent confirmation par une étude approfondie (cinétique, effet comparé de la baryte et de la soude notamment) qui déborde le cadre de cet article.

Deuxième étape, pour les monochlorures **2** : l'échec de la préparation de celui dérivé de **4b** et de PhPSCl_2 **1a** doit être souligné. Il en résulte en effet l'impossibilité d'appliquer le schéma (Figure 1, mais avec des modèles de **E**) pour obtenir une chaîne peptidique avec en position C terminale ce résidu de β alanine ester. Toutefois il reste possible d'utiliser d'autres dichlorures **1** que **1a** ou d'opérer dans des conditions autres que dans la pyridine de façon à obtenir sélectivement un monochlorure **2** intégrant le résidu **4b**. Une autre possibilité est de réaliser directement la synthèse d'un hétérocycle **D₁**, comme déjà effectué avec les hétérocycles **B**¹⁹, à partir d'un β aminoamide intégrant en position C terminale ce résidu de β alanine ester.

Troisième étape, pour les diamides esters **3** : le couplage entre les monochlorures **2** et les aminoesters **4** nécessite parfois comme dans le cas de **3f** une catalyse (nucléophile).

Quatrième étape: la saponification de certains esters, tels **3c**, ne conduit pas à la formation des acides **5**. Cette limitation est facilement tournée en réalisant directement la cyclisation en **D₁** des esters concernés¹⁸. En outre, si l'aminolyse des hétérocycles **D** est sélective en milieu aqueux comme postulé, on pourra utiliser des acides aminés libres, non protégés, et obtenir directement les acides **5**. Enfin il reste toujours possible d'utiliser des esters de benzyle, la fonction acide étant alors libérée par hydrogénation catalytique en milieu neutre.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés en tubes capillaires (appareil du Dr. Totoli, Büchi) et ne sont pas corrigés. Les spectres IR (en cm^{-1}) sont enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 1600, avec des fenêtres de NaCl ou CaF_2 , les produits étant en suspension dans le nujol (solides) ou sous

forme de film (liquides). Un spectromètre Bruker AC 80 est utilisé pour l'obtention des spectres de ^1H , ^{13}C (sequence J. Mod.) et ^{31}P respectivement à 80,13, 20,15 et 32,44 MHz, avec "lock" sur le deutérium, interne ou externe (capillaires de C_6D_6 ou D_2O). Seules sont données les indications n'apparaissant pas dans les tableaux 4 à 10. Les analyses élémentaires sont effectuées au service interuniversitaire de microanalyse de l'Université Paul Sabatier.

I – Synthèse des Dérivés de Départ de β Aminoacides

ester 4b $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe.HCl}$: obtenu par la méthode au SOCl_2 ¹² : Rdt 88% après 2h30. F. 102 °C (MeOH). IR 2400, 2468 (N^+H_3) 1736 (CO). ^1H (CD_3SOCD_3) : 3,60 (s, 3H, OCH_3) ; 8,28 (s large, 3H, NH_3). ^{13}C (D_2O) : 32,93 (CH_2CO) ; 37,48 (CH_2N) ; 53,33 (OCH_3) ; 173,21 (CO). Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$, $M = 139,585$. Calc. : C : 34,42 ; H : 7,22 ; Cl : 25,40 ; N : 10,03. Trouvé : C : 34,37 ; H : 7,46 ; Cl : 25,36 ; N : 9,84.

ester 4c $\text{MeNHCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$: 1) par hydrolyse (10 mn à 100 °C) de **7**, addition de Na_2CO_3 (pH ~ 10) et 3 extractions au CH_2Cl_2 . Rdt 61 % $\text{Eb}_{20} = 40$ °C (Kugelrohr). IR : 1736 (CO). ^1H : 1,29 (s, 1H, NH) ; 3,49 (s, 3 H, OMe). ^{13}C (CDCl_3) : 34,05 (CH_2CO) ; 35,91 (NCH_3) ; 46,95 (CH_2N) ; 51,18 (OCH_3) ; 172,81 (CO).

2) par lente addition (3 heures) d'une solution de 8,60g (100 mmol) de méthylacrylate dans 16g d' Et_2O , à une solution refroidie à -4°C, bien agitée, de 18,6g (600 mmol) de MeNH_2 dans 120g d' Et_2O , puis finalement concentration à sec à 0 °C. Rdt. quantitatif. Lorsqu'on opère avec un rapport $\text{MeNH}_2/\text{méthylacrylate}$ de 3 le produit est contaminé par ~ 15% du diester de **9b**. Le produit, étant volatil, est gardé sous forme de monooxalate **4'c**. F 130 °C (acétone). ^1H : 3,69 (s, 3H, OMe).

iminoéther 7 $\text{MeNHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})\text{OMe.2HCl}$: 9,36 cm^3 (100 mmol) de nitrile **6b** sont ajoutés à ~ 50g de solution méthanolique saturée d'HCl. Après 30 mn le sel **7** est précipité par addition de ~ 50 cm^3 d' Et_2O anhydre. Après essorage, rinçage à l' Et_2O et séchage on obtient 13,92g (74%) de cristaux. F 103°C. IR : 2400 (N^+H_2). ^1H : 4,09 (s, 3H, OMe), 9,3 + 9,7 (2s, 4H, 2 NH_2). Analyse : $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$, $M = 189,09$. Calc. : C : 31,76 ; H : 7,46 ; N : 14,81. Trouvé : C : 31,43 ; H : 7,45 ; N : 14,70.

aminoamide 10 $\text{MeNHCH}_2\text{CH}_2\text{CONHMe.HCl}$: La base libre est préparée suivant la littérature ¹⁴ avec 4 équivalents de MeNH_2 / MeOH pour 1 équivalent d'acrylate de méthyle. Après 4 jours, on obtient 76% de produit. $E_b = 90-92^\circ\text{C}$. Le chlorhydrate est recristallisé dans le MeOH . F $137-138^\circ\text{C}$ (littérature ¹⁴ : 134,5). IR : 2500 (NH_2^+) ; 1630 (CO). ^1H : 2,04 (d, $J = 6$, 3H, CONHMe) ; 8,4 (s, 2H, NH_2) ; 7,7 (s, 1H, CONH). ^{13}C (CD_3SOCD_3) : 25,71 (CONHCH_3) ; 30,83 (COCH_2) ; 32,83 (CH_3NH) ; 45,00 (NCH_2) ; 172,06 (CO). Analyse : $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$, $M = 152,614$. Calc. : C : 39,35 ; H : 8,58 ; N : 18,34 ; Cl : 23,3. Trouvé : C : 39,06 ; H : 8,52 ; N : 17,99 ; Cl : 23,19.

aminodiacide 9b $\text{MeN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$: On opère avec **6b** comme décrit ¹⁵ avec **6a**. Occasionnellement, on rajoute de l'eau pour éviter que le mélange réactionnel soit à sec. Après deux semaines, le dégagement d'amine est très faible. Après addition de carboglace et filtration du BaCO_3 , le filtrat est concentré à sec. Rdt 97%. ^{13}C (D_2O) : 33,44 (CH_2CO) ; 41,35 (CH_3) ; 55,77 (CH_2N) ; 180,45 (CO).

Lorsqu'on stoppe la réaction après un jour, les spectres de ^1H et ^{13}C montrent la présence sous forme de sels de baryum de ~ 25% de **9b** et ~ 75% de l'aminocacide **8b** : ^{13}C (D_2O) : 34,58 (CH_2CO) ; 35,14 (CH_3) ; 48,51 (CH_2N).

Après estérification de **9b** par la méthode au SOCl_2 ¹² et désalification suivant E. Fischer ²⁰ on isole le diester. $E_{b760} = 150^\circ\text{C}$ (Kugelrohr). IR : 1737 (CO). ^1H : 3,51 (s, 6H, 2 OMe). ^{13}C (CDCl_3) 32,59 (CH_2CO) ; 41,82 (NCH_3) ; 51,46 (NCH_2) ; 52,73 (OCH_3) ; 172,79 (CO).

Un échantillon authentique de **8b**, F $152-154^\circ\text{C}$ (acetone), est obtenu par saponification de **4c**, une heure en présence de baryte et neutralisation à la carboglace. Rdt quantitatif.

aminoacide 8c $\text{PhCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$: Le chauffage de **6c** en présence de baryte est poursuivi pendant quatre semaines. Après extraction au CH_2Cl_2 on isole ~ 10% de benzylamine, identifiée en RMN de ^1H par coinjection d'un échantillon authentique. Après neutralisation à la carboglace, filtration du BaCO_3 , concentration à sec, on cristallise sélectivement le produit dans le MeOH : F $183-186^\circ\text{C}$. ^1H : 7,40 (s, 5H, C_6H_5). ^{13}C (D_2O) : 34,84 (CH_2CO) ; 46,23 (CH_2N) ; 53,07 (CH_2Ph) ; 131,74 ; 132,04 ; 132,13 (3 CH) ; 133,38 (C quat.) ; 180,32 (CO). Analyse :

$C_{10}H_{13}NO_2$, $M = 178,207$. Calc. : C : 67,01 ; H : 7,31 ; N : 7,82. Trouvé : C : 66,35 ; H : 7,19 ; N : 7,59.

II – Synthèse des Monochlorures 2

1) *In situ dans la pyridine*

2a $PhPO(NMeCH_2CH_2COOMe)Cl$: A une solution de 0,68g (3,5 mol) de $PhPOCl_2$ dans 5 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte, sous forte agitation magnétique, en 15 mn, une solution de 0,45g (3,85 mol) de **4c** dans 15 cm³ de pyridine. Les spectres de RMN de ³¹P montrent que le produit est inaltéré après 2 heures mais est dégradé à ~ 80% après 24 heures.

2b $PhPS(NHCH_2Ph)Cl$: On opère comme pour la préparation de **2a**.

Les réactions dans les mêmes conditions avec l'isopropylamine ou **4b** conduisent (RMN ³¹P) à un mélange ~ équimolaire de chlorure et de diamide à coté du dichlorure.

2c $PhPS(NHC_6H_4COOMe)Cl$: Le produit ne peut être obtenu seul. Il en est de même lorsqu'on opère avec 2 équivalents de **4a** dans l'éther ou le xylène.

2) *isolé après préparation dans l'éther (Cf. ref.¹¹)*

2d $PhOPO(NHC_6H_{11})Cl$: IR : 3198 (NH) ; 1205 (PO). ¹H (CDCl₃) : 1,21 – 1,45 – 2 (mf, 10H, 5 CH₂) ; 3,3 (mf, 1H, CH) ; 3,8 (mf, 1H disparaît avec D₂O, NH) ; 7,28 (mf, 5H, PhO). ¹³C : 27,35 (2 CH₂ β) ; 27,70 (CH₂ γ) ; 37,05 et 37,35 (2d, ³J = 6,1, 2 CH₂ α) ; 34,35 (d, ²J = 1,6, CH).

2e $PhOPO(NHC_6H_4CH_3)Cl$: F 98–100°C (éther diisopropylique) littérature ²¹ F 77°C. IR : 3139 (NH). ¹H (CDCl₃) : 2,3 (s, 3H, CH₃) ; 6,60 (d, ²J = 9,6, 1H, NH) ; 7,13 (s, 4H, C₆H₄) ; 7,16 – 7,36 (m, 5H, OPh). ¹³C : 23,19 (CH₃).

III – Aminolyse des Monochlorures 2

ester **3a** $PhPO(NMeCH_2CH_2COOMe)NHC_6H_4Me$: A la solution juste préparée, refroidie à 4°C, de **2a** dans la pyridine, on ajoute sous agitation magnétique 1 équivalent de p.toluidine. La suspension, devenue épaisse et orange après quelques minutes est laissée la nuit à température ordinaire.

On évapore presque totalement la pyridine, reprend par du CH_2Cl_2 , extrait trois fois avec des solutions d'acide citrique 10%, puis de bicarbonate 5%, sèche sur Na_2SO_4 , concentre à sec et, après filtration d'une petite quantité de $16 \delta^{31}\text{P} = 10$, cristallise le produit. ^1H : 2,20 (s, 3H, CMe) ; 3,64 (s, 3H, OMe) ; 5,77 (d, $J = 9,3$, 1H, NH) ; 6,98 (s, 4H, C_6H_4) ; 7,43 – 7,76 (2 m, 5H, Ph). ^{13}C : 20,63 (CMe) ; 32,71 (d, $^3J = 4,15$, CH_2CO) ; 33,33 (d, $^2J = 4,65$, NCH_3) ; 44,55 (d, $^2J = 4,28$, NCH_2) ; 51,92 (OCH_3). Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$, $M = 346,354$. Calc. : C : 62,41 ; H : 6,69 ; N : 8,08. Trouvé : C : 62,4 ; H : 6,65 ; N : 7,81.

L'analyse par RMN ^1H du résidu du couplage de **2a** avec la benzylamine au lieu de la toluidine, montre l'absence des signaux caractéristiques présents dans **4c**.

ester 3b $\text{PhPS}(\text{NHCH}_2\text{Ph})(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})$: On opère avec **2b** et **4b** comme pour la préparation de **3a**. ^1H : 3,59 (s, 3H, OMe) ; 4,10 (d, $^3J = 9,1$, 2H, CH_2 Ph) ; 7,23 (mf, 5H, CH_2Ph) ; 7,40 + 7,9 (2 mf, 5H, PhPS).

Après 24 h dans un mélange 1/1 (v/v) de NEt_3 et d'EtOH, le spectre de RMN de ^1H du résidu réactionnel ne montre aucune réaction.

ester 3c $\text{PhPS}(\text{NHCH}_2\text{Ph})(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOMe})$: On opère avec **2b** et **4a** comme pour la préparation de **3a**. Les lavages acides sont répétés 10 fois avec de l'HCl 10% et non de l'acide citrique qui n'entraîne pas les restes de **4a**.

^1H (CD_3SOCD_3) : 3,91 (s, 3H, OMe) ; 4,34 (dd, $^3J_{\text{PCH}_2} = 13,4$, $^3J_{\text{NHCH}_2} = 7$, 2H, CH_2) ; 5,5 (dt, $^2J = 10$, $^3J = 7,14$, NHCH_2) ; 6,8–7,2–7,4–8,1 (mf, 14H, Har) ; 9,42 (d, $^2J = 10,4$, 1H, NH Ar). ^{13}C : 48,25 (CH_2) ; 54,27 (CH_3) ; 129,52 (Cp) ; 130,29 (Cm) ; 130,74 (Co) ; 141,56 (d, $J = 7,78$, Cquat.).

ester 3e $\text{PhOPO}(\text{HNC}_6\text{H}_{11})(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})$: A 2,31 g (8,43 mmol) de **2d** et 1,3 g (9,27 mmol) de **4b** on ajoute ~ 40 cm^3 de CH_2Cl_2 et sous agitation 2,54 cm^3 (18,26 mmol) de NEt_3 . Après 20 mn la RMN de ^{31}P montre la disparition de **2d**. On extrait avec $3 \times 20 \text{ cm}^3$ de solution d'acide citrique 10% puis, $3 \times 20 \text{ cm}^3$ de NaHCO_3 5% et enfin 20 cm^3 d'eau distillée. Après séchage (Na_2SO_4) et concentration à sec, on obtient 85% de produit brut que l'on recristallise. ^1H : 1 – 1,18 (mf, 10H, 5 CH_2) ; 3,2 (mf (avec CH_2N), 3H, $\text{CH}_{\text{cyclo}} 2 \text{ NH}$) ; 3,57 (s, 3H, OMe) ; 7 – 7,74 (mf, 5H,

H ar). ^{13}C : 25,07 (2 CH_2 γ) ; 25,38 (CH_2 δ) ; 35,77 (CH_2N) ; 35,85 (d, $J = 9,4$ CH_2CO) ; 35,92 (2 CH_2 β) ; 50,51 (CH α) ; 51,71 (OCH_3). Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, $M = 340,358$. Calc. : C : 56,46 ; H : 7,40 ; N : 8,23 ; P : 9,10. Trouvé : C : 56,32 ; H : 7,58 ; N : 8,21 ; P : 8,98.

ester **3f** $\text{PhOPO}(\text{HNC}_6\text{H}_{11})(\text{HNC}_6\text{H}_4\text{COOMe})$: On opère avec **2d** et **4a** comme pour la préparation de **3e**. La RMN de ^{31}P montre pratiquement aucune réaction après 28 heures. On rajoute alors une petite quantité de pyridine. Après 2 jours on effectue la séparation du produit comme pour **3c**. ^1H (CDCl_3) : 1–2 (m, 10H, 5 CH_2) ; 3,1 (m, 1H, CH cyclo) ; 3,45 (dd, $^2J = 10,47$, $^3J = 10,45$) ; 3,84 (s, 3H, OMe) ; 6,8–8 (mf, 9H, H ar.) ; 9,28 (d, $^2J = 10,17$, 1H, *NHAr*). ^{13}C : 25,01 (2 CH_2) ; 25,35 ($\text{CH}_2\delta$) ; 35,64 (2 CH_2 β) ; 50,90 ($\text{CH}\alpha$) ; 52,14 (OCH_3). Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, $M = 388,41$. Calc. : C : 61,63 ; H : 6,51 ; N : 7,01. Trouvé : C : 61,84 ; H : 6,49 ; N : 7,01.

ester **3g** $\text{PhOPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\text{HNC}_6\text{H}_4\text{COOMe})$: On opère avec **2e** et **4a** dans la pyridine comme pour la préparation de **3a**. ^1H : 2,2 (s, 3H, CMe) ; 3,86 (s, 3H, OMe) ; 6,5 (s, 1H, NH tol) ; 6,7 – 8 (m, 13H, Har) ; 9,65 (d, $J = 11,12$, NH anthr). ^{13}C : 20,09 (CCH_3) ; 52,33 (OCH_3). Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, $M = 396,39$. Calc. : C : 63,63 ; H : 5,34 ; N : 7,07. Trouvé : C : 63,61 ; H : 5,39 ; N : 7,00.

ester **3h** $\text{PhOPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe})$: On opère avec **2e** et **4b** (temps de réaction : une nuit), comme pour la préparation de **3e**. ^1H : 2,25 (s, 3H, CMe) ; 3,60 (s, OMe) ; 4,6 (mf, 2H, 2 NH) ; 6,98 (s, 4H, C_6H_4) ; 7 – 7,13 (mf, 5H, OPh). ^{13}C : 23,12 (CC H_3) ; 38,29 (d, $J = 5,09$, CH_2CO) ; 39,38 (CH_2N) ; 54,14 (OCH_3). Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, $M = 348,34$. Calc. : C : 58,62 ; H : 6,08 ; N : 8,04. Trouvé : C : 58,98 ; H : 6,15 ; N : 8,08.

nitrile **11** $\text{PhOPO}(\text{HNC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CN})$: On opère avec **2e** et le β aminopropionitrile volatil (obtenu à partir du fumarate après neutralisation suivant E. Fischer²⁰) comme pour la préparation de **3g**. ^1H : 2,26 (s, 3H, CMe) ; 4,01 (s large, 1H, NH) ; 6,3 (d, $J = 9,5$, 1H, NH Ar) ; 7,09 (s, 4H, C_6H_4) ; 7,10 – 7,5 (mf, 5H, OPh). ^{13}C : 29,89 (CH_2CO) ; 23,14 (CCH_3) ; 39,99 (CH_2N). Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$, $M = 315,31$. Calc. : C : 60,95 ; H : 5,75 ; N : 13,33. Trouvé : C : 61,27 ; H : 5,78 ; N : 13,42.

ester **3i** $\text{PhPS}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOMe})_2$: A une solution bien agitée de $5,90 \text{ cm}^3$ (38 mmol) de **1a**, dans $\sim 30 \text{ cm}^3$ de pyridine anhydre, on ajoute $4,92 \text{ cm}^3$ (38 mmol) de **4a**. Les spectres de ^{31}P après trois et vingt heures sont identiques et montrent essentiellement $\sim 20\%$ de **1a**, $\sim 40\%$ de **2c** et $\sim 30\%$ de **3i**. On rajoute 5 cm^3 de **4a**. Après une nuit, les spectres de RMN ^{31}P montrent la disparition de **1a** et **2c**, la présence majoritaire de **3i** ($\sim 50\%$) et des contaminants de $\delta \sim 60 \text{ ppm}$. On concentre à sec, redissout dans $\sim 20 \text{ cm}^3$ de THF et précipite une huile par addition d'un excès d'HCl 1N. Après une journée, le surnageant est éliminé et le résidu pâteux est repris par $\sim 20 \text{ cm}^3$ d'EtOH à 95. Après 24 heures d'agitation, on obtient un solide blanc gluant que l'on essore et rince abondamment à l'EtOH à 95. ^1H (CD_3SOCD_3) : 3,90 (s, 6H, 2 OMe) ; 6,7 - 8,1 (mf, 13H, Har.) ; 9,68 (d, $J = 10,67$, 2H, 2 NH). ^{13}C : 53,09 (OCH₃). Spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac) : pic moléculaire = 441. Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$, $M = 440,448$. Calc. : C : 59,99 ; H : 4,81 ; N : 6,36. Trouvé : C : 60,00 ; H : 5,06 ; N : 5,97.

La sélectivité de la réaction n'est pas améliorée par la dilution de **4a**, l'augmentation de la durée (une heure) de l'addition, ni par l'abaissement de la température (4°C).

Lorsqu'on opère dans l'Et₂O avec 2 équivalents de **4a**, on observe par RMN de ^{31}P , aucune réaction après une heure et, après plusieurs heures, un mélange de **1a** (80%), **2c** et **3i**. Après avoir repris dans le xylène et en présence de 3 équivalents de **4a**, après une journée à 70°C , il reste encore un peu de **1a** et le produit **3i** représente $\sim 80\%$ des produits phosphorés (meilleure préparation).

IV – Réactions des Esters 3

1) saponification; formations des acides 5

5a $\text{PhPO}(\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})(\text{HNC}_6\text{H}_4\text{CH}_3)$: Une solution de 1,73g (5 mmol) de **3a** dans 25g d'isopropanol est laissée la nuit sous agitation en présence de 0,30g (5,5 mmol) de KOH à 85%. On concentre à sec, reprend par $\sim 30 \text{ cm}^3$ d'eau salée et extrait avec $3 \times \sim 20 \text{ cm}^3$ de CH_2Cl_2 . A la phase aqueuse alcaline, on ajoute $\sim 20 \text{ cm}^3$ de CH_2Cl_2 et sous bonne agitation, de l'acide citrique jusqu'à pH \sim 1. On décante et rajoute 4 nouveaux extraits de la phase aqueuse. Après séchage (Na_2SO_4) et concentration à sec, on cristallise le produit. ^1H : 2,20 (s, 3H, CMe) ; 5,74 (d, $J = 9,3$, 1H,

NHPO) ; 7,0 (s, 4H, C₆H₄) ; 7,4 – 7,7 (mf, 5H, Ph) ; 11,21 (s large, 1H, OH). ¹³C : 20,13 (CCH₃) ; 33,1 (CH₂CO) ; 33,22 (d, J = 4,08, NCH₃) ; 44,19 (d, J = 4,34, NCH₂). Analyse : C₁₇H₂₁N₂O₃P, M = 332,334. Calc. : C : 61,44 ; H : 6,37 ; N : 8,43. Trouvé : C : 61,96 ; H : 6,54 ; N : 8,54.

Lorsqu'on opère la saponification en milieu MeOH-H₂O (1:1 en poids) ou dans le MeOH seul, le rendement s'abaisse respectivement à ~ 20 et 50%. L'analyse en RMN du proton du résidu du 1^{er} extrait CH₂Cl₂ montre la présence de méthylesterphosphonique (δ 3,80 ; d ; J = 11,3).

5b PhPS(NHCH₂Ph)(NHCH₂CH₂COOH) : On procède avec **3b** comme pour la préparation de **5a**, mais en opérant en milieu MeOH - H₂O (3 : 1 en volume). ¹H : 4,10 (dd, J = 11,3 et 4,5 , 2H, CH₂Ph) ; 7,24 (s, 5H, CH₂Ph) ; 7,18 – 7,8 (mf, 5H, PhPS).

5c PhOPO(NHC₆H₁₁)(HNCH₂CH₂COOH) : On procède avec **3e** comme pour la préparation de **5a** mais en opérant en milieu MeOH – H₂O (10 : 1 en volume). ¹H : 1 – 2 (mf, 10H, 5 CH₂) ; 2,9 (m, 1H, CH cyclo) ; 4,6 (mf, 2H, 2 NH) ; 7,20 (mf, 5H, OPh) ; 8,3 (s, 1H, CHCl₃) ; 12,1 (s large, 1H, OH). ¹³C : 27,64 (2 CH₂ γ) ; 28,02 (CH₂ δ) ; 38,15 (CH₂N) ; 38,41 (CH₂CO) ; 39,58 (2 CH₂β) ; 53,02 (CHα). Analyse : C₁₅H₂₃N₂O₄P + CHCl₃, M = 445,712. Calc. : C : 43,12 ; H : 5,43 ; N : 6,28. Trouvé : C : 42,78 ; H : 5,30 ; N : 6,44.

2) hydrazinolyse ; formation des hydrazides 12

12a PhPO(NMeCH₂CH₂CONHNH₂)(HNC₆H₄CH₃) : Après 48 heures, (le t_{1/2} de la réaction, suivie en RMN de ³¹P, est de ~ 30 mn) une solution dans ~ 10 cm³ d'EtOH de 0,5g (1,5 mmol) de **3a** et de 0,73 cm³ (15 mmol) d'hydrazine hydrate est concentrée à sec. Le résidu (une seule bande CO amide en IR) est laissé en présence de P₂O₅ jusqu'à poids constant et le produit est recristallisé. ¹H : 2,16 (s, 3H, CMe) ; 3,8 (s large, 4H, 2 NH + NH₂) ; 6,89 (s, 4H, C₆H₄) ; 7,8 – 7,40 (2 mf, 5H, C₆H₅). ¹³C : 20,96 (CMe) ; 33,29 (d, J = 2,77, CH₂CO) ; 33,74 (d, J = 4,78, NCH₃) ; 45,03 (d, J = 4,21, NCH₂).

12b PhOPO(NHC₆H₁₁)(HNCH₂CH₂CONHNH₂) : On procède avec **3e** comme pour la préparation de **12a**. ¹H : 1,13 – 1,67 (mf, 1 OH, 5 CH₂) ; 2,9 (m confondu avec dt, 1H, CH cyclo) ; 4,10 (s large, 2H, NH₂) ; 4,52 (m, 2H, 2 NH) ; 7,2 (mf, 5H, OPh) ; 8,96 (s, 1H, CONH). ¹³C : 24,82 (2

CH₂ γ) ; 25,07 (CH₂ δ) ; 35,44 (d, J = 7,2 , 2 CH₂ β) ; 35,13 (d, J = 5,44, CH₂CO) ; 37,43 (CH₂N) ; 49,89 (CH). Analyse : C₁₅H₂₅N₄O₃P, M = 340,354. Calc. : C : 52,93 ; H : 7,40 ; N : 16,46. Trouvé : C : 52,5 ; H : 7,47 ; N:16,40.

3) transestérification

3d PhPS(NHCH₂Ph)(NHC₆H₄COOiPr) : Après 4 jours de chauffage à 75°C (t_{1/2} ~ une journée, estimé par RMN de ¹H du résidu d'un prélèvement) d'une solution dans 40 cm³ d'isopropanol de 2,60g (6,56 mmol) de **3c** et de 2,1g de Ti(OEt)₄ à 80% (Lancaster), on concentre à sec, reprend par de l'HCl 10% et extrait avec 4 × 20 cm³ de CHCl₃. Le produit est soluble dans l'éther isopropylique et précipite sans cristalliser par addition de pentane. ¹H (CDCl₃) : 1,33 (d, J = 6,24 , 6H, CHMe₂) ; 3,1 (s large, 1H, NH CH₂) ; 4,1 (d, J = 9,44, 2H, CH₂) ; 5,22 (hept., J = 6,24 , 1H, CH) ; 6,89 – 8,05 (mf, 14H, Har.) ; 9,5 (d, J = 10, 1H, NH Ar.). ¹³C : 21,73 (2 CH₃) ; 45,89 (CH₂) ; 68,50 (CH) ; 127,5 (Cp) ; 127,74 (Cm) ; 128,38 (Co).

REMERCIEMENTS: Nous remercions Mme A. Colomer pour l'enregistrement des spectres I.R.

References

- [1] M. Mulliez, *Tetrahedron* **37**, 2021 (1981).
- [2] Outre les travaux utilisant des molécules auxiliaires assurant la proximité adéquate des groupes devant réagir, indiqués en réf. 1, on peut citer, de façon non limitative, ceux faisant appel à: a) des dérivés *contraints* de l'hydrazine : J.C.M. Wijkman, J.H. Van Boom et W. Bloemhoff, *Tetrahedron Letters* **34**, 7123 (1993) ; b) les ions Cu⁺⁺ : M. Wagatsuma, S. Terashima et S. Yamada, *Tetrahedron* **29**, 1497 (1973) ; c) des éther-couronnes fonctionnalisées : K. Koga et S. Sasaki, *Pure Appl. Chem.* **60**, 539 (1988) ; d) des macrocycles permettant une catalyse bifonctionnelle de la décomposition d'intermédiaires tétraédriques : C. Gennari, F. Molinari et V. Piarulli, *Tetrahedron Letters* **31**, 2929 (1990).
- [3] M. Mulliez et M. Wakselman, *Phosphorus Sulfur* **8**, 41 (1980).
- [4] Il est d'ailleurs connu que le diamide CF₃PS(NMe₂)₂ n'est acidolysé (HCl) qu'après plusieurs jours à 65 °C : D.D. Paulin et R.G. Cavell, *Inorg. Chem.* **13**, 2324 (1974).
- [5] Si l'intermédiaire tétraédrique résulte non pas de l'attaque du carboxyle mais d'une forme activée de celui-ci (tel le chlorure) il y a production non pas d'eau mais d'un acide. Si le catalyseur n'est pas ionisable il se forme alors un hétérocycle **D** sous forme de sel ce qui *a priori* est moins favorable qu'un composé neutre.
- [6] Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'une telle migration de phosphoryle, en particulier : A.N. Pudovik et M.G. Zimin, *Russ. Chem. Rev.* **52**, 1036 (1983) ; M. Michalska, E. Brzezinska et P. Lipka, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7945 (1991) ; L. Lamandé et A. Munoz, *Phosphorus Sulfur Silicon* **75**, 241 (1993).
- [7] G. Sosnovsky et M. Konieczny, *Synthesis*, 618 (1977). En outre la participation de la fonction carboxamide dans la catalyse intramoléculaire de l'hydrolyse de phosphates est bien établie : R. Kluger et J.L.W. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4913 (1976) ; R.A.

- Naylor et A. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1908 (1976); J. Rahil et R.F. Pratt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 365 (1991).
- [8] J. Emsley et D. Hall, *The Chemistry of Phosphorus* (Harper and Row, 1976), chap. 8, pp. 329–336.
- [9] Pour une discussion sur l'intervention du mécanisme d'addition-élimination lors de réactions d'aminolyse et d'alcoolyse voir : J.M. Grévy et M. Mulliez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1809 (1995).
- [10] Ils sont décrits substitués à l'azote : H.J. Plinta, I. Neda, A. Fischer, P.G. Jones et R. Schmutzler, *Chem. Ber.* **128**, 695 (1995), ou non substitués : R.H. Shinde, S.J. Shendy et N.R. Pai, *Indian J. Chem* **298**, 721 (1990). Leur aminolyse justement n'apparaît pas avoir été étudiée.
- [11] M. Mulliez, *Phosphorus Sulfur* **9**, 209 (1980). Il faut rétablir (page 28) pour $^2J_{\text{PNH}}$ 10Hz (au lieu de ~ 40Hz).
- [12] R.A. Boissonas, S. Guttman, P.A. Jaquemoud et P. Waller, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1491 (1955).
- [13] A.N. Baksheev et N.I. Gavrilov, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* **22**, 2077 (1952).
- [14] K. Morsch, *Monatsh. Chem.* **63**, 220 (1933).
- [15] *Organic Syntheses* **27**, 1, 1947.
- [16] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann et M. Züger, *Synthesis*, 138 (1982).
- [17] En particulier le "lock" sur une référence externe de D_2O alors que le produit se trouve dans un autre solvant induit un déblindage, faible (~ 1–2 ppm) mais sensible de l'ensemble du spectre.
- [18] F. Dujols et M. Mulliez, en préparation: Catalyse intramoléculaire de l'aminolyse des hétérocycles phosphorés dérivés de α aminoamides. II : Etude de la cyclisation des (thio) phosphor(n)diamides incorporant un résidu de β aminoacide. Réactivité vis à vis des nucléophiles des hétérocycles dérivés des β aminoamides.
- [19] M. Mulliez et M. Wakselman, *Synthesis*, 478 (1977).
- [20] E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **34**, 433 (1900).
- [21] A. Michaelis, *Liebigs Ann. Chem.* **326**, 129 (237) (1902).
- [22] M. Mulliez, *Phosphorus Sulfur* **8**, 27 (1980).
- [23] V. Gutmann, D.E. Hagen et K. Utvary, *Monatsh.* **91**, 836 (1960).
- [24] S. Trippett, *J. Chem. Soc.*, 4731 (1962).