

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 Intramoleculaire De L'Aminolyse D'Heterocycles Phosphores Derives Des $\alpha$ Aminoamides. I: Synthese De (Thio) Phosphor(N)Diamides Incorporant Un Residu De $\beta$ Aminoacide

Frederic Dujols; Philippe Jollet; Michel Mulliez

**To cite this Article** Dujols, Frederic , Jollet, Philippe and Mulliez, Michel(1998) 'Catalyse Intramoleculaire De L'Aminolyse D'Heterocycles Phosphores Derives Des  $\alpha$  Aminoamides. I: Synthese De (Thio) Phosphor(N)Diamides Incorporant Un Residu De  $\beta$  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 $\alpha$ AMINOAMIDES. I: SYNTHESE DE (THIO) PHOSPHOR(N)DIAMIDES INCORPORANT UN RESIDU DE $\beta$ AMINOACIDE

FREDERIC DUJOLS, PHILIPPE JOLLET and MICHEL MULLIEZ

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

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

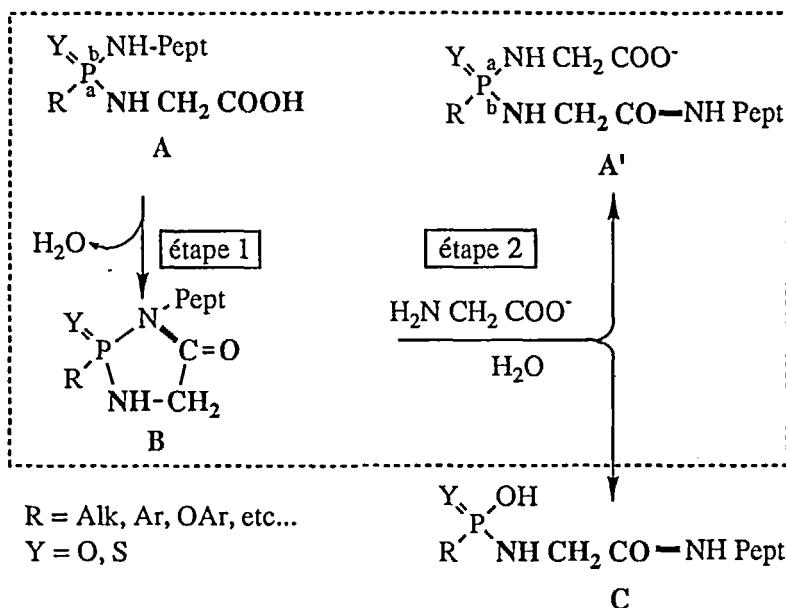
A general scheme of intramolecular nucleophilic catalysis of aminolysis of the heterocycles B is proposed (Figure 2). The requisite heterocycle D, when built with a  $\beta$  aminoamide residue, allows also a repetitive  $\beta$  peptide synthesis, as with  $\alpha$  aminoacids (Figure 1). In order to evaluate the feasibility of both schemes, fifteen phosphor(n)diamides (table III) incorporating one residue of  $\beta$  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  $\beta$  diacids 9 b c with the regular acids 8 b c.

Un schéma général de catalyse intramoléculaire de l'aminolysé des hétérocycles B est proposé (Figure 2). Lorsque l'hétérocycle nécessaire D est un dérivé de  $\beta$  aminoamide, une synthèse répétitive de  $\beta$  peptides est envisageable, comme avec les  $\alpha$  aminoacides (Figure 1). Afin de le vérifier, quinze phosphor(n)diamides (tableau III) incorporant un résidu de  $\beta$  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 tétracovalent 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;  $\beta$  amino-diacids.

## INTRODUCTION

Dans une publication précédente <sup>1</sup>, 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 <sup>2</sup>, 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  $\beta$  alanine]

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

Le résultat net de celles-ci est l'élongation de la chaîne peptidique (Pept.) par un résidu d' $\alpha$  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'aminoacide 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<sup>1,3</sup> avec des dérivés modèles. Cependant chaque étape présente des limitations<sup>1</sup>. 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<sub>2</sub><sup>4</sup>. 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'aminolyse<sup>1</sup>.

## 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'eau<sup>5</sup> 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*

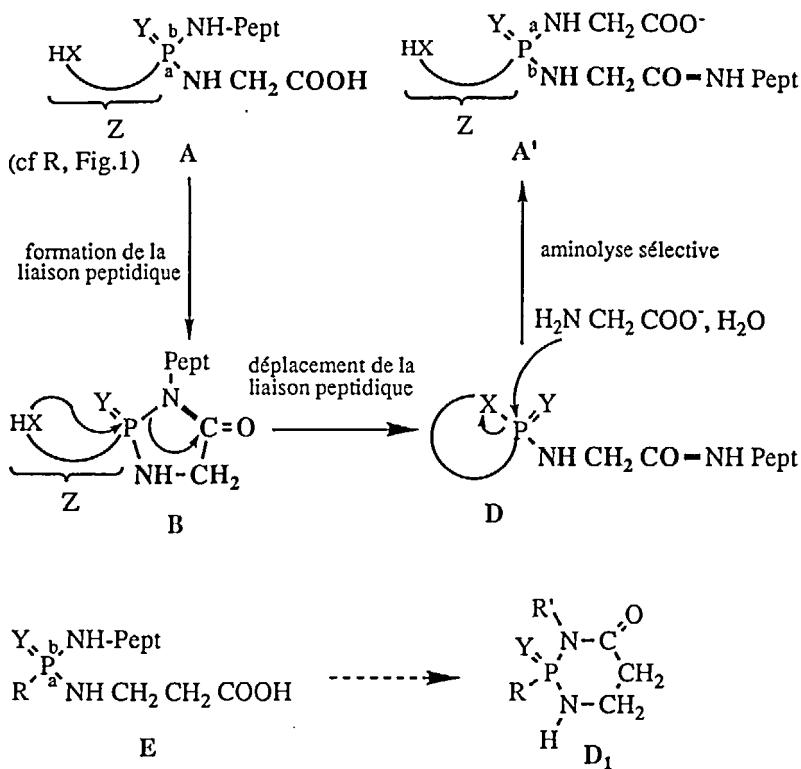


FIGURE 2 Schéma général de catalyse intramoléculaire nucléophile de l'aminolysé des hétérocycles B

sélective. Avant de déterminer les facteurs favorisant le premier, <sup>6</sup> *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 selective des amines a été observée par Sosnovsky et Konieczny <sup>7</sup>, 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 différents<sup>8</sup> :  $SN_2P$  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 pentacoordonné<sup>9</sup>. Comme au point de vue réactivité, les hétérocycles à six chaînons sont proches des dérivés acycliques<sup>8</sup> il est logique<sup>1</sup> 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  $\beta$  hydroxy amides dont les substituants du phosphore sont analogues à ceux de l'étude précitée<sup>7</sup>, mais ceux voisins, D<sub>1</sub> dérivés des  $\beta$  aminoamides<sup>10</sup>. En effet, outre l'effet catalytique escompté (Figure 2), ces composés peuvent aussi être utilisés comme intermédiaires dans la synthèse répétitive de  $\beta$  peptides, intéressants en tant que pseudopeptides, en appliquant le schéma (Figure 1) non pas avec des  $\alpha$  mais avec des  $\beta$  aminoacides.

## 2 – Synthèse

Il faut pour cela disposer de modèles de E (avec un résidu de  $\beta$  et non de  $\alpha$  aminoacide comme pour A) possédant un hydrogène échangeable au niveau de l'azote du résidu d'aminoacide. Leur synthèse fait l'objet du présent article. Comme pour celle des modèles de A<sup>11</sup>, 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  $\beta$  amino esters 4. En effet la sensibilité à l'hydrolyse<sup>1</sup> de 1 ou 2 ne permet pas d'utiliser des  $\beta$  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<sup>ère</sup> étape – Synthèse des précurseurs $\beta$ amino-acides 8 et des $\beta$ amino-esters 4 (tableau I)*

Les deux  $\beta$  aminoacides utilisés sont la  $\beta$  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-

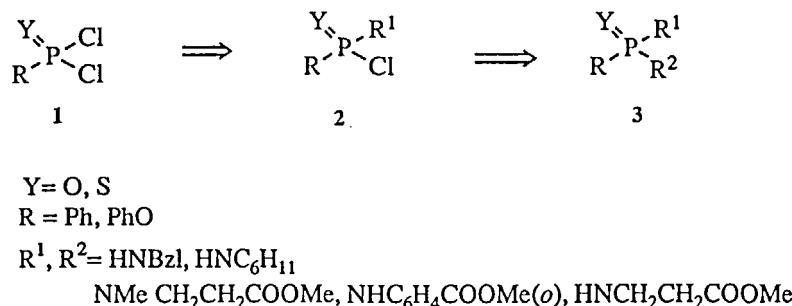


FIGURE 3 Schéma général de synthèse des esters 3

liser la synthèse des esters, par des méthodes éprouvées : **4b** : estérification de la  $\beta$  alanine **8a** par la méthode au chlorure de thionyle<sup>12</sup> ; **4c** : réaction de Pinner avec le nitrile **6b**<sup>13</sup> 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 décrites<sup>14</sup>. 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  $\beta$  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  $\beta$  aminoacide  $\text{RNHCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ 

<i>N</i> <sup>o</sup>	<i>R</i>	<i>X</i>
<b>8a</b>	H	COOH
<b>4b</b>	H	COOMe
<b>6a</b>	H	CN
<b>6b</b>	Me	CN
<b>7</b>	Me	C=NH(OMe)
<b>10</b>	Me	CONHMe
<b>4c</b>	Me	COOMe
<b>8b</b>	Me	COOH
<b>6c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	CN
<b>8c</b>	CH <sub>2</sub> Ph	COOH

N°	R	X
9b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	COOH
8c*	H	COOH
4a*	H	COOH

\* dérivés de l'acide anthranilique -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO-(o) au lieu de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

La synthèse de la  $\beta$  alanine 8a par hydrolyse en présence de baryte du  $\beta$  aminopropionitrile 6a est bien connue<sup>15</sup>. 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<sup>ème</sup> étape - Synthèse des monochlorures monoamides 2 (tableau II)

Outre les monochlorures 2d,e déjà préparés<sup>11</sup> nous en avons utilisé des nouveaux : 2a, b. Ceux-ci sont obtenus dans la pyridine, dans laquelle les dichlorures 1 sont *stables*<sup>11</sup>, 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.

TABLEAU II Monochlorures 2



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

### 3<sup>ème</sup> 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).

TABLEAU III Diamides



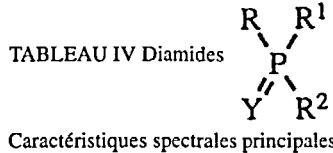
<i>N°</i>	<i>R</i>	<i>Y</i>	<i>R<sup>1</sup></i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>Rdt %</i>	<i>F°C</i>	<i>solv. recrist.</i>
3a	Ph	O	MeN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	62	117-119	MeCN
5a	Ph	O	MeN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	75	160-162	MeCN
12a	Ph	O	MeN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHNH <sub>2</sub>	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	62	165-166	CHCl <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O
3b	Ph	S	HN Bzl	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	68	huile	-
5b	Ph	S	HN Bzl	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	33	huile	-
3c	Ph	S	HN Bzl	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe(o)	80	huile	-
3d	Ph	S	HN Bzl	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO <i>i</i> Pr(o)	88	huile	-
3e	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	68	82-83	MeOH-H <sub>2</sub> O
5c	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	51	74-77	CHCl <sub>3</sub>
12b	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHNH <sub>2</sub>	94	113-114	CHCl <sub>3</sub>
3f	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe(o)	78	123-126	ACOEt- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> O
3g	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe(o)	80	158-161	MeOH
3h	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	65	73-76	MeOH-H <sub>2</sub> O
11	PhO	O	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	91	100-102	AcOEt-Et <sub>2</sub> O
3i	Ph	S	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe(o)	HNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOMe(o)	40	92-94	AcOEt-Et <sub>2</sub> 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)<sub>2</sub> **15**<sup>22</sup> 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 <sup>16</sup>, est à rapprocher de celles ci-dessous des acides **5** et des hydrazides **12**.

**4<sup>ème</sup> 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' $\alpha$  amino esters <sup>1</sup>, 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  $\alpha$  aminoacides sont en général peu stables<sup>1</sup>, leurs correspondants, dérivés des  $\beta$  aminoacides, **5**, modèles de **E** (Figure 2), sont facilement isolés et sont gardés indéfiniment sans décomposition.



N°	vNH/OH IR	vCO IR	$\delta$ CO** <sup>13</sup> C	solvant	
				$\delta$	3Ip
<b>3a</b>	3142	1727	173,2	+18	CHCl <sub>3</sub>
<b>5a</b>	3200, 2545	1718	173,08	+19	DMSO
<b>12a</b>	3155	1655	171,5	+17,4	DMSO
<b>3b</b>	3230	1731		+64,7	CHCl <sub>3</sub>
<b>5b</b>	3270	1719		+64,4	CHCl <sub>3</sub>
<b>3c</b>	3233	1680	165,1	+55,9	CHCl <sub>3</sub>
<b>3d</b>	3120	1667	170,1	+55,7	CHCl <sub>3</sub>
<b>3e</b>	3254	1717	172,88	+11	CHCl <sub>3</sub>
<b>5c</b>	3275, 3325	1720	177,24	+11	pyridine
<b>12b</b>	3326, 3145	1650	170,40	+13	DMSO
<b>3f</b>	3254	1695	168,85	+1,8	CDC13

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

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

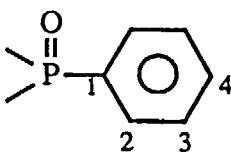
TABLEAU V RMN <sup>1</sup>H. Signaux des résidus de  $\beta$  alanine de substitution variable sur l'azote  $\delta$  en ppm (J en Hz)

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

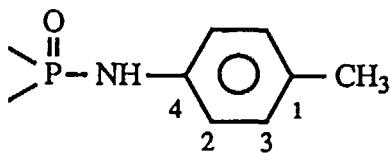
\* spectre de second ordre, centre du multiplet, pas nécessairement symétrique. \*\* CH<sub>2</sub> benzylique. \*\*\* CH<sub>2</sub>CN.

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  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ . Dans le tableau IV est rassemblée une sélection comparative de caractéristiques spectrales principales en IR et en RMN de  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ . 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  $^{31}\text{P}$ , indiquant que l'environnement du phosphore est pratiquement le même et que ce centre réactionnel n'a pas été touché. En RMN de  $^1\text{H}$ , les deux méthylènes des résidus des dérivés de départ de  $\beta$  alanine ressortent de l'analyse en second ordre. Par contre après phosphorylation, en raison de déblindage portant sur le méthylène  $\text{NCH}_2$  on observe des spectres de quasi 1<sup>er</sup> 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).

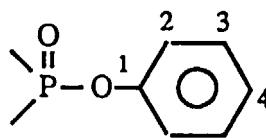
De même, les attributions de signaux en RMN de  $^{13}\text{C}$  sont basées à la fois, et par filiation, et en tirant parti du dédoublement par le phosphore. Généralement  $^3\text{J}_{\text{PC}}$  est supérieur à  $^2\text{J}_{\text{PC}}$  et ce dernier, lorsque il y a intercalation d'un azote, est 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**<sup>22</sup>,  $\text{PhPO}(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{pMe})_2$ <sup>23</sup> **16**,  $\text{PhPS}(\text{NHBzl})_2$ <sup>24</sup> **17**. Le fait que tous les spectres ne sont pas pris dans les mêmes conditions de solvant notamment<sup>17</sup>, 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  $^{13}\text{C}$  : C aromatiques  $\delta$  et J du groupe

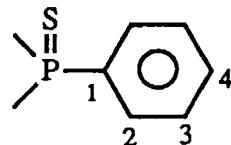
<i>N<sup>o</sup> composé</i>	<i>solvant</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<b>16</b>	$\text{CD}_3\text{SOCD}_3$	132,81 (153,86)	128,37 (15,16)	131,70 (10,35)	129,15
<b>3a</b>	$\text{CDCl}_3$	131,74 (142,4)	128,61 (13,52)	131,71 (9,43)	129,61
<b>5a</b>	$\text{CD}_3\text{SOCD}_3$	130,173 (140,13)	128,35 (13,21)	131,09 (9,74)	131,39 (2)
<b>12a</b>	$\text{CDCl}_3$	131,26 (154,78)	128,70 (13,77)	131,68 (9,56)	129,81

TABLEAU VII RMN  $^{13}\text{C}$  : C aromatiques  $\delta$  et J du groupe

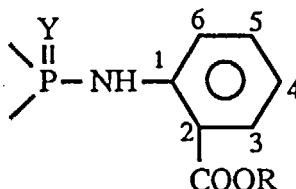
<i>N<sup>o</sup> composé</i>	<i>solvant</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<b>16</b>	$\text{CD}_3\text{SOCD}_3$	138,79	118,91 (7,10)	128,86	129,36
<b>3a</b>	$\text{CDCl}_3$	138,07	118,41 (6,27)	129,67	130,73
<b>12a</b>	$\text{CDCl}_3$	137,83	118,59 (6,4)	129,74	131,09
<b>5a</b>	$\text{CD}_3\text{SOCD}_3$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

TABLEAU VIII RMN  $^{13}\text{C}$  : C aromatiques  $\delta$  et J du groupe

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

TABLEAU IX RMN  $^{13}\text{C}$  : C aromatiques  $\delta$  et J du groupe

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

TABLEAU X RMN  $^{13}\text{C}$  : C aromatiques  $\delta$  et J du groupe

N° composé	solvant	1	2	3	4	5	6
3c	CCl <sub>4</sub> , D <sub>2</sub> O ext	147,35	116,69 (6,91)	122,07	133,49	136,21	121,35 (5,78)
3g	CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub>	143,3 (2,88)	113,43 (9,16)	120,47	130,86	134,06	120,41 (6,41)
3i	CHCl <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ext.	145,03 (1)	116,07 (7,5)	121,42	132,28	135,04	119,87 (5,52)
3f	CDCl <sub>3</sub>	144,42	113,99 (8,81)	120,15	131,14	134,48	118,32
3d	CHCl <sub>3</sub> , D <sub>2</sub> O 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<sup>18</sup>.

## DISCUSSION

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

Première étape, pour les précurseurs  $\beta$  aminoacides 8 et esters 4 : l'hydrolyse en présence de baryte de  $\beta$  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  $\text{PhPSCl}_2$  **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  $\beta$  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 **D<sub>1</sub>**, comme déjà effectué avec les hétérocycles **B<sup>19</sup>**, à partir d'un  $\beta$  aminoamide intégrant en position C terminale ce résidu de  $\beta$  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 **D<sub>1</sub>** des esters concernés<sup>18</sup>. 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 hydrogénéation 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  $\text{cm}^{-1}$ ) sont enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 1600, avec des fenêtres de NaCl ou CaF<sub>2</sub>, 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (sequence J. Mod.) et  $^{31}\text{P}$  respectivement à 80,13, 20,15 et 32,44 MHz, avec "lock" sur le deutérium, interne ou externe (capillaires de  $\text{C}_6\text{D}_6$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ ). 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 $\beta$ Aminoacides

**ester 4b**  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe.HCl}$  : obtenu par la méthode au  $\text{SOCl}_2$ <sup>12</sup> : Rdt 88% après 2h30. F. 102 °C (MeOH). IR 2400, 2468 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ) 1736 (CO).  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) : 3,60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 8,28 (s large, 3H,  $\text{NH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 32,93 ( $\text{CH}_2$  CO) ; 37,48 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 53,33 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (pH ~ 10) et 3 extractions au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rdt 61 %  $\text{Eb}_{20} = 40$  °C (Kugelrohr). IR : 1736 (CO).  $^1\text{H}$  : 1,29 (s, 1H, NH) ; 3,49 (s, 3 H, OMe).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 34,05 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 35,91 ( $\text{NCH}_3$ ) ; 46,95 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 51,18 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 172,81 (CO).

2) par lente addition (3 heures) d'une solution de 8,60g (100 mmol) de méthylacrylate dans 16g d' $\text{Et}_2\text{O}$ , à une solution refroidie à ~4°C, bien agitée, de 18,6g (600 mmol) de  $\text{MeNH}_2$  dans 120g d' $\text{Et}_2\text{O}$ , puis finalement concentration à sec à 0 °C. Rdt. quantitatif. Lorsqu'on opère avec un rapport  $\text{MeNH}_2$ /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).  $^1\text{H}$  : 3,69 (s, 3H, OMe).

**iminoéther 7**  $\text{MeNHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})\text{OMe.2HCl}$  : 9,36  $\text{cm}^3$  (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  $\text{cm}^3$  d' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre. Après essorage, rinçage à l' $\text{Et}_2\text{O}$  et séchage on obtient 13,92g (74%) de cristaux. F 103°C. IR : 2400 ( $\text{N}^+\text{H}_2$ ).  $^1\text{H}$  : 4,09 (s, 3H, OMe), 9,3 + 9,7 (2s, 4H, 2  $\text{NH}_2$ ). 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<sup>14</sup> avec 4 équivalents de  $\text{MeNH}_2$  /  $\text{MeOH}$  pour 1 équivalent d'acrylate de méthyle. Après 4 jours, on obtient 76% de produit.  $E_b = 90\text{--}92^\circ\text{C}$ . Le chlorhydrate est recristallisé dans le  $\text{MeOH}$ .  $F = 137\text{--}138^\circ\text{C}$  (littérature<sup>14</sup>: 134,5). IR : 2500 ( $\text{NH}_2^+$ ) ; 1630 (CO).  $^1\text{H}$  : 2,04 (d,  $J = 6$ , 3H, CONHMe) ; 8,4 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 7,7 (s, 1H, CONH).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) : 25,71 (CONHCH<sub>3</sub>) ; 30,83 (COCH<sub>2</sub>) ; 32,83 (CH<sub>3</sub>NH) ; 45,00 (NCH<sub>2</sub>) ; 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<sup>15</sup> 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  $\text{BaCO}_3$ , le filtrat est concentré à sec. Rdt 97%.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 33,44 (CH<sub>2</sub>CO) ; 41,35 (CH<sub>3</sub>) ; 55,77 (CH<sub>2</sub>N) ; 180,45 (CO).

Lorsqu'on stoppe la réaction après un jour, les spectres de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  montrent la présence sous forme de sels de baryum de ~ 25% de **9b** et ~ 75% de l'acide **8b** :  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 34,58 (CH<sub>2</sub>CO) ; 35,14 (CH<sub>3</sub>) ; 48,51 (CH<sub>2</sub>N).

Après estérisation de **9b** par la méthode au  $\text{SOCl}_2$ <sup>12</sup> et désalification suivant E. Fischer<sup>20</sup> on isole le diester.  $E_b = 150^\circ\text{C}$  (Kugelrohr). IR : 1737 (CO).  $^1\text{H}$  : 3,51 (s, 6H, 2 OMe).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 32,59 (CH<sub>2</sub>CO) ; 41,82 (NCH<sub>3</sub>) ; 51,46 (NCH<sub>2</sub>) ; 52,73 (OCH<sub>3</sub>) ; 172,79 (CO).

Un échantillon authentique de **8b**,  $F = 152\text{--}154^\circ\text{C}$  (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  on isole ~ 10% de benzylamine, identifiée en RMN de  $^1\text{H}$  par coinjection d'un échantillon authentique. Après neutralisation à la carboglace, filtration du  $\text{BaCO}_3$ , concentration à sec, on cristallise sélectivement le produit dans le  $\text{MeOH}$  :  $F = 183\text{--}186^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  : 7,40 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 34,84 (CH<sub>2</sub>CO) ; 46,23 (CH<sub>2</sub>N) ; 53,07 (CH<sub>2</sub>Ph) ; 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<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe)Cl : A une solution de 0,68g (3,5 mol) de PhPOCl<sub>2</sub> dans 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de pyridine. Les spectres de RMN de <sup>31</sup>P montrent que le produit est inaltéré après 2 heures mais est dégradé à ~ 80% après 24 heures.

**2b** PhPS(NHCH<sub>2</sub>Ph)Cl : On opère comme pour la préparation de **2a**.

Les réactions dans les mêmes conditions avec l'isopropylamine ou **4b** conduisent (RMN <sup>31</sup>P) à un mélange – équimolaire de chlorure et de diamide à côté du dichlorure.

**2c** PhPS(NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe)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.<sup>II</sup>)

**2d** PhOPO(NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)Cl : IR : 3198 (NH) ; 1205 (PO). <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,21 – 1,45 – 2 (mf, 10H, 5 CH<sub>2</sub>) ; 3,3 (mf, 1H, CH) ; 3,8 (mf, 1H disparaît avec D<sub>2</sub>O, NH) ; 7,28 (mf, 5H, PhO). <sup>13</sup>C : 27,35 (2 CH<sub>2</sub>  $\beta$ ) ; 27,70 (CH<sub>2</sub>  $\gamma$ ) ; 37,05 et 37,35 (2d, <sup>3</sup>J = 6,1, 2 CH<sub>2</sub>  $\alpha$ ) ; 34,35 (d, <sup>2</sup>J = 1,6, CH).

**2e** PhOPO(NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)Cl : F 98–100°C (éther diisopropylique) littérature <sup>21</sup> F 77°C. IR : 3139 (NH). <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 6,60 (d, <sup>2</sup>J = 9,6, 1H, NH) ; 7,13 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; 7,16 – 7,36 (m, 5H, OPh). <sup>13</sup>C : 23,19 (CH<sub>3</sub>).

## III – Aminolyse des Monochlorures 2

**ester 3a** PhPO(NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me : 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , extrait trois fois avec des solutions d'acide citrique 10%, puis de bicarbonate 5%, séche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentre à sec et, après filtration d'une petite quantité de **16**  $\delta^{31}\text{P} = 10$ , cristallise le produit.  $^1\text{H}$  : 2,20 (s, 3H, CMe) ; 3,64 (s, 3H, OMe) ; 5,77 (d,  $J = 9,3$ , 1H, NH) ; 6,98 (s, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; 7,43 – 7,76 (2 m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  : 20,63 (CMe) ; 32,71 (d,  $^3\text{J} = 4,15$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 33,33 (d,  $^2\text{J} = 4,65$ ,  $\text{NCH}_3$ ) ; 44,55 (d,  $^2\text{J} = 4,28$ ,  $\text{NCH}_2$ ) ; 51,92 (OCH<sub>3</sub>). 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  $^1\text{H}$  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** PhPS(NHCH<sub>2</sub>Ph)(NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe) : On opère avec **2b** et **4b** comme pour la préparation de **3a**.  $^1\text{H}$  : 3,59 (s, 3H, OMe) ; 4,10 (d,  $^3\text{J} = 9,1$ , 2H,  $\text{CH}_2$  Ph) ; 7,23 (mf, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) ; 7,40 + 7,9 (2 mf, 5H, PhPS).

Après 24 h dans un mélange 1/1 (v/v) de  $\text{NEt}_3$  et d' $\text{EtOH}$ , le spectre de RMN de  $^1\text{H}$  du résidu réactionnel ne montre aucune réaction.

**ester 3c** PhPS(NHCH<sub>2</sub>Ph)(NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe) : On opère avec **2b** et **4a** comme pour la préparation de **3a**. Les lavages acides sont répétés 10 fois avec de l' $\text{HCl}$  10% et non de l'acide citrique qui n'entraîne pas les restes de **4a**.

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) : 3,91 (s, 3H, OMe) ; 4,34 (dd,  $^3\text{J}_{\text{PCH}_2} = 13,4$ ,  $^3\text{J}_{\text{NHCH}_2} = 7$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 5,5 (dt,  $^2\text{J} = 10$ ,  $^3\text{J} = 7,14$ , NHCH<sub>2</sub>) ; 6,8–7,2–7,4–8,1 (mf, 14H, Har) ; 9,42 (d,  $^2\text{J} = 10,4$ , 1H, NH Ar).  $^{13}\text{C}$  : 48,25 ( $\text{CH}_2$ ) ; 54,27 (CH<sub>3</sub>) ; 129,52 (Cp) ; 130, 29 (Cm) ; 130,74 (Co) ; 141,56 (d,  $J = 7,78$ , Cquat.).

**ester 3e** PhOPO(HNC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)(NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe) : A 2,31g (8,43 mmol) de **2d** et 1,3g (9,27 mmol) de **4b** on ajoute ~ 40 cm<sup>3</sup> de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et sous agitation 2,54 cm<sup>3</sup> (18,26 mmol) de  $\text{NEt}_3$ . Après 20 mn la RMN de  $^{31}\text{P}$  montre la disparition de **2d**. On extrait avec 3 × 20 cm<sup>3</sup> de solution d'acide citrique 10% puis, 3 × 20 cm<sup>3</sup> de  $\text{NaHCO}_3$  5% et enfin 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentration à sec, on obtient 85% de produit brut que l'on recristallise.  $^1\text{H}$  : 1 – 1,18 (mf, 10H, 5  $\text{CH}_2$ ) ; 3,2 (mf (avec  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3H, CHcyclo 2 NH) ; 3,57 (s, 3H, OMe) ; 7 – 7,74 (mf, 5H,

H ar).  $^{13}\text{C}$  : 25,07 (2  $\text{CH}_2$   $\gamma$ ) ; 25,38 ( $\text{CH}_2$   $\delta$ ), 35,77 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 35,85 (d,  $J = 9,4$   $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 35,92 (2  $\text{CH}_2$   $\beta$ ); 50,51 ( $\text{CH}$   $\alpha$ ) ; 51,71 ( $\text{OCH}_3$ ). 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  $^{31}\text{P}$  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**.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1–2 (m, 10H, 5  $\text{CH}_2$ ) ; 3,1 (m, 1H, CH cyclo) ; 3,45 (dd,  $^2\text{J} = 10,47$ ,  $^3\text{J} = 10,45$ ) ; 3,84 (s, 3H, OMe) ; 6,8–8 (mf, 9H, H ar.) ; 9,28 (d,  $^2\text{J} = 10,17$ , 1H,  $\text{NHArc}$ ).  $^{13}\text{C}$  : 25,01 (2  $\text{CH}_2\gamma$ ) ; 25,35 ( $\text{CH}_2\delta$ ) ; 35,64 (2  $\text{CH}_2$   $\beta$ ) ; 50,90 ( $\text{CH}\alpha$ ) ; 52,14 ( $\text{OCH}_3$ ). 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**.  $^1\text{H}$  : 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).  $^{13}\text{C}$  : 20,09 ( $\text{CCH}_3$ ) ; 52,33 ( $\text{OCH}_3$ ). 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**.  $^1\text{H}$  : 2,25 (s, 3H, CMe) ; 3,60 (s, OMe) ; 4,6 (mf, 2H, 2 NH) ; 6,98 (s, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; 7 – 7,13 (mf, 5H, OPh).  $^{13}\text{C}$  : 23,12 ( $\text{CC H}_3$ ) ; 38,29 (d,  $J = 5,09$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 39,38 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 54,14 ( $\text{OCH}_3$ ). 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  $\beta$  aminopropionitrile volatil (obtenu à partir du fumarate après neutralisation suivant E. Fischer<sup>20</sup>) comme pour la préparation de **3g**.  $^1\text{H}$  : 2,26 (s, 3H, CMe) ; 4,01 (s large, 1H, NH) ; 6,3 (d,  $J = 9,5$ , 1H, NH Ar) ; 7,09 (s, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; 7,10 – 7,5 (mf, 5H, OPh).  $^{13}\text{C}$  : 29,89 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 23,14 ( $\text{CCH}_3$ ) ; 39,99 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ). 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** PhPS(NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe)<sub>2</sub> : A une solution bien agitée de 5,90 cm<sup>3</sup> (38 mmol) de **1a**, dans ~ 30 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, on ajoute 4,92 cm<sup>3</sup> (38 mmol) de **4a**. Les spectres de <sup>31</sup>P après trois et vingt heures sont identiques et montrent essentiellement ~ 20% de **1a**, ~ 40% de **2c** et ~ 30% de **3i**. On rajoute 5 cm<sup>3</sup> de **4a**. Après une nuit, les spectres de RMN <sup>31</sup>P montrent la disparition de **1a** et **2c**, la présence majoritaire de **3i** (~ 50%) et des contaminants de δ ~ 60 ppm. On concentre à sec, redissout dans ~ 20 cm<sup>3</sup> 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 ~ 20 cm<sup>3</sup> 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. <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) : 3,90 (s, 6H, 2 OMe) ; 6,7 - 8,1 (m, 13H, Har.) ; 9,68 (d, J = 10,67, 2H, 2 NH). <sup>13</sup>C : 53,09 (OCH<sub>3</sub>). Spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac : pic moléculaire = 441. Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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'Et<sub>2</sub>O avec 2 équivalents de **4a**, on observe par RMN de <sup>31</sup>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 ~ 80% des produits phosphorés (meilleure préparation).

## IV – Réactions des Esters 3

### *I) saponification; formations des acides 5*

**5a** PhPO(NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)(HNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) : 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 ~ 30 cm<sup>3</sup> d'eau salée et extrait avec 3 × ~ 20 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A la phase aqueuse alcaline, on ajoute ~ 20 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et sous bonne agitation, de l'acide citrique jusqu'à pH~1. On décante et rajoute 4 nouveaux extraits de la phase aqueuse. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentration à sec, on cristallise le produit. <sup>1</sup>H : 2,20 (s, 3H, CMe) ; 5,74 (d, J = 9,3, 1H,

NHPO) ; 7,0 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; 7,4 – 7,7 (mf, 5H, Ph) ; 11,21 (s large, 1H, OH). <sup>13</sup>C : 20,13 (CCH<sub>3</sub>) ; 33,1 (CH<sub>2</sub>CO) ; 33,22 (d, J = 4,08, NCH<sub>3</sub>) ; 44,19 (d, J = 4,34, NCH<sub>2</sub>). Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P, 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-H<sub>2</sub>O (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<sup>er</sup> extrait CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> montre la présence de méthylesterphosphonique ( $\delta$  3,80 ; d ; J = 11,3).

**5b** PhPS(NHCH<sub>2</sub>Ph)(NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH) : On procède avec **3b** comme pour la préparation de **5a**, mais en opérant en milieu MeOH - H<sub>2</sub>O (3 : 1 en volume). <sup>1</sup>H : 4,10 (dd, J = 11,3 et 4,5, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 7,24 (s, 5H, CH<sub>2</sub>Ph) ; 7,18 – 7,8 (mf, 5H, PhPS).

**5c** PhOPO(NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)(HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH) : On procède avec **3e** comme pour la préparation de **5a** mais en opérant en milieu MeOH – H<sub>2</sub>O (10 : 1 en volume). <sup>1</sup>H : 1 – 2 (mf, 10H, 5 CH<sub>2</sub>) ; 2,9 (m, 1H, CH cyclo) ; 4,6 (mf, 2H, 2 NH) ; 7,20 (mf, 5H, OPh) ; 8,3 (s, 1H, CHCl<sub>3</sub>) ; 12,1 (s large, 1H, OH). <sup>13</sup>C : 27,64 (2 CH<sub>2</sub>  $\gamma$ ) ; 28,02 (CH<sub>2</sub>  $\delta$ ) ; 38,15 (CH<sub>2</sub>N) ; 38,41 (CH<sub>2</sub>CO) ; 39,58 (2 CH<sub>2</sub> $\beta$ ) ; 53,02 (CH $\alpha$ ). Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P + CHCl<sub>3</sub>, M = 445,712. Calc. : C : 43,12 ; H : 5,43 ; N : 6,28. Trouvé : C : 42,78 ; H : 5,30 ; N : 6,44.

## 2) hydrazinolysé ; formation des hydrazides I2

**12a** PhPO(NMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHNH<sub>2</sub>)(HNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) : Après 48 heures, (le t<sub>1/2</sub> de la réaction, suivie en RMN de <sup>31</sup>P, est de ~ 30 mn) une solution dans ~ 10 cm<sup>3</sup> d'EtOH de 0,5g (1,5 mmol) de **3a** et de 0,73 cm<sup>3</sup> (15 mmol) d'hydrazine hydrate est concentrée à sec. Le résidu (une seule bande CO amide en IR) est laissé en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> jusqu'à poids constant et le produit est recristallisé. <sup>1</sup>H : 2,16 (s, 3H, CMe) ; 3,8 (s large, 4H, 2 NH + NH<sub>2</sub>) ; 6,89 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; 7,8 – 7,40 (2 mf, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C : 20,96 (CMe) ; 33,29 (d, J = 2,77, CH<sub>2</sub>CO) ; 33,74 (d, J = 4,78, NCH<sub>3</sub>) ; 45,03 (d, J = 4,21, NCH<sub>2</sub>).

**12b** PhOPO(HNC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)(HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHNH<sub>2</sub>) : On procède avec **3e** comme pour la préparation de **12a**. <sup>1</sup>H : 1,13 – 1,67 (mf, 1 OH, 5 CH<sub>2</sub>) ; 2,9 (m confondu avec dt, 1H, CH cyclo) ; 4,10 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 4,52 (m, 2H, 2 NH) ; 7,2 (mf, 5H, OPh) ; 8,96 (s, 1H, CONH). <sup>13</sup>C : 24,82 (2

$\text{CH}_2\gamma$  ; 25,07 ( $\text{CH}_2\delta$ ) ; 35,44 (d,  $J = 7,2$  , 2  $\text{CH}_2\beta$ ) ; 35,13 (d,  $J = 5,44$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 37,43 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ; 49,89 (CH). Analyse :  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ ,  $M = 340,354$ . Calc. : C : 52,93 ; H : 7,40 ; N : 16,46. Trouvé : C : 52,5 ; H : 7,47 ; N : 16,40.

### 3) transestérification

**3d**  $\text{PhPS}(\text{NHCH}_2\text{Ph})(\text{NHC}_6\text{H}_4\text{COO}i\text{Pr})$  : Après 4 jours de chauffage à  $75^\circ\text{C}$  ( $t_{1/2} \sim$  une journée, estimé par RMN de  $^1\text{H}$  du résidu d'un prélèvement) d'une solution dans  $40 \text{ cm}^3$  d'isopropanol de 2,60g (6,56 mmol) de **3c** et de 2,1g de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  à 80% (Lancaster), on concentre à sec, reprend par de l'HCl 10% et extrait avec  $4 \times 20 \text{ cm}^3$  de  $\text{CHCl}_3$ . Le produit est soluble dans l'éther isopropylique et précipite sans cristalliser par addition de pentane.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,33 (d,  $J = 6,24$  , 6H,  $\text{CHMe}_2$ ) ; 3,1 (s large, 1H,  $\text{NH CH}_2$ ) ; 4,1 (d,  $J = 9,44$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 5,22 (hept.,  $J = 6,24$  , 1H, CH) ; 6,89 – 8,05 (mf, 14H, Har.) ; 9,5 (d,  $J = 10$ , 1H, NH Ar.).  $^{13}\text{C}$  : 21,73 (2  $\text{CH}_3$ ) ; 45,89 ( $\text{CH}_2$ ) ; 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 *constraints* de l'hydrazine : J.C.M. Wijkmans, J.H. Van Boom et W. Bloemhoff, *Tetrahedron Letters* **34**, 7123 (1993) ; b) les ions  $\text{Cu}^{++}$  : 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  $\text{CF}_3\text{PS}(\text{NMe}_2)_2$  n'est acidolysé (HCl) qu'après plusieurs jours à  $65^\circ\text{C}$  : 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'alcoololyse 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.* **29B**, 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  ${}^2J_{PNH^-}$  10Hz (au lieu de ~40Hz).
- [12] R.A. Boissonas, S. Guttman, P.A. Jacquemoud 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<sub>2</sub>O 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  $\alpha$  aminoamides. II : Etude de la cyclisation des (thio) phosphor(n)diamides incorporant un résidu de  $\beta$  aminoacide. Réactivité vis à vis des nucléophiles des hétérocycles dérivés des  $\beta$  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. Utváry, *Monatsh.* **91**, 836 (1960).
- [24] S. Tripett, *J. Chem. Soc.*, 4731 (1962).