

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 DES HETEROCYCLES PHOSPHORES DERIVES DES α AMINOAMIDES. II: ETUDE DE LA CYCLISATION DES PHOSPHORDIAMIDES INCORPORANT UN RESIDU DE β AMINOACIDE, REACTIVITE VIS A VIS DE NUCLEOPHILES DES HETEROCYCLES FORMES

Frederic Dujols^a; Michel Mulliez^a

^a Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt Biologique, CNRS et Université, Toulouse Cedex 04, France

To cite this Article Dujols, Frederic and Mulliez, Michel(2000) 'CATALYSE INTRAMOLECULAIRE DE L'AMINOLYSE DES HETEROCYCLES PHOSPHORES DERIVES DES α AMINOAMIDES. II: ETUDE DE LA CYCLISATION DES PHOSPHORDIAMIDES INCORPORANT UN RESIDU DE β AMINOACIDE, REACTIVITE VIS A VIS DE NUCLEOPHILES DES HETEROCYCLES FORMES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 157: 1, 165 — 191

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500008040521

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500008040521>

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 DES HETEROCYCLES PHOSPHORES DERIVES DES α AMINOAMIDES. II: ETUDE DE LA CYCLISATION DES PHOSPHORDIAMIDES INCORPORANT UN RESIDU DE β AMINOACIDE. REACTIVITE VIS A VIS DE NUCLEOPHILES DES HETEROCYCLES FORMES

FREDERIC DUJOLS et MICHEL MULLIEZ*

*Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt Biologique, CNRS et Université
Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 04 (France)*

(soumis le 9 mars, 1999 ; accepté le 8 mai 1999)

Derivatives of β aminoacids in form of esters **1** or nitrile **4** (table I) undergo in an alcoholate/alcohol medium a rearrangement (Fig. 2), with formation of a β peptide link, resulting in the formation of esters **6** (table II). According to the experimental conditions the six membered ring heterocycles **5** are detected or isolated. They are also synthesized by cyclisation of acids **2** or hydrazide **3** (Fig. 5). While phosphorus easily reacts with alcohols and water, leading respectively to esters **6** and acids **9** (Fig. 7), it remains unaffected by amines. These results are discussed in term of mechanisms of the phosphorylation. The applications for β peptide synthesis and the participation of the β amide group in phosphorylation are limited.

Mots-clés: Peptide synthesis; intramolecular catalysis; cyclization; phosphorylation

Les dérivés le β aminoacides sous forme d'esters **1**, ou de nitrile **4** (tableau I) subissent en milieu alcoolate/alcool une transposition (Fig. 2), avec formation d'une liaison β peptidique, conduisant aux esters **6** (tableau II). Suivant les conditions opératoires les hétérocycles à six chaînons **5** sont détectés ou isolés. Ils sont également obtenus par cyclisation des acides **2** ou de l'hydrazide **3** (Fig. 5). Alors que le phosphore réagit facilement avec les alcools et l'eau conduisant aux esters **6** et aux acides **9** (Fig. 7), il reste in affecté par les amines. Ces résultats sont discutés en terme de mécanismes de phosphorylation. Les applications à la synthèse de β peptides et à la catalyse intramoléculaire de la phosphorylation par le groupe β amide sont limitées.

* Correspondant.

INTRODUCTION

L'étape clef d'un système de synthèse peptidique intramoléculaire répétitive et contrôlée est l'aminolyse *directe* (Fig. 1, voie a) par attaque, au niveau du phosphore, des hétérocycles **A** incorporant un résidu d' α aminoamide, par des acides aminés, non protégés, en milieu aqueux ¹. Dans celui-ci, en fait, les composés **A** se sont avérés être extrêmement facilement hydrolysés ². En jouant sur les substituants R et Y du phosphore on ne peut rétablir un rapport aminolyse/hydrolyse favorable ^{1,2}. Dès lors il restait à étudier l'effet de l'introduction, dans le substituant R du phosphore, d'un groupe catalytique adéquat ¹.

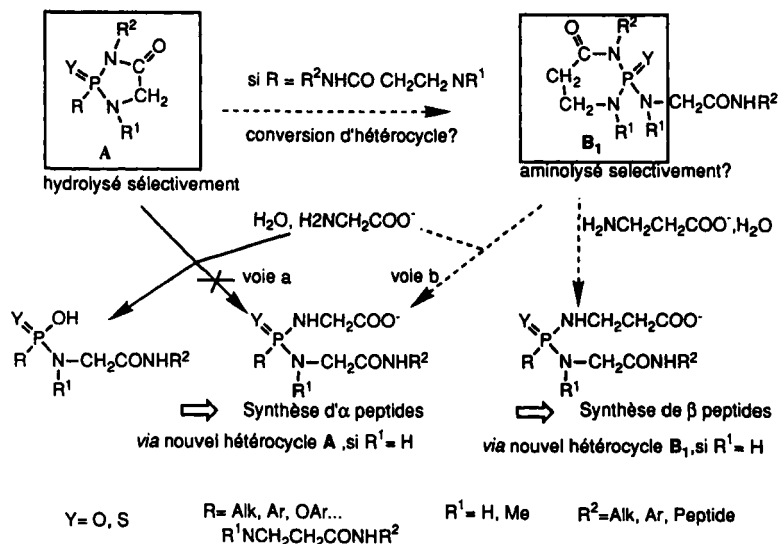


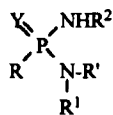
FIGURE 1 Aminolyse et hydrolyse des hétérocycles phosphorés **A** et **B₁** dérivés respectivement des α et β aminoamides (pour simplifier de la glycine et de la β alanine)

La catalyse intramoléculaire ainsi mise en oeuvre doit, pour plusieurs raisons, être nucléophile ³, permettant de réaliser *indirectement* l'aminolyse (Fig. 1, voie b) recherchée. Pratiquement il convient alors, avant de forcer la conversion de **A** en **B**, de sélectionner d'abord des hétérocycles **B** aminolysés en milieu aqueux par attaque au niveau du phosphore. Ceci,

sur la base de données de la littérature, peut être attendu ^{1,3} avec les dérivés particuliers **B₁** des β aminoamides (six chaînons au lieu de cinq pour **A**). Cette propriété, postulée, en outre permet d'utiliser ces hétérocycles **B₁** comme intermédiaires dans la synthèse de β peptides, exactement comme ceux **A** pour celle des α peptides ¹.

Ainsi nous avons effectué la synthèse de phosphordiamides incorporant un résidu de β aminoacide³, la β alanine, éventuellement N méthylée, ou l'acide anthranilique, sous forme d'esters **1**, d'acides **2**, d'hydrazide **3** et de nitrile **4**, à partir desquels est établi le tableau I de la présente publication. Dans la première partie de celle-ci, nous étudions la cyclisation de ces dérivés conduisant aux hétérocycles **B₁** numérotés **5** et, dans la seconde, les réactions de ceux-ci avec divers nucléophiles dont les *amines*.

TABLEAU I Phosphordiamides étudiés incorporant un résidu de β aminoacide (R^1NHR')



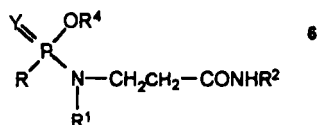
N°	Y	R	R ^I	R ²	R'
1a	S	Ph	H	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ COOMe
1b	S	Ph	H	CH ₂ Ph	C ₆ H ₄ COOMe(o)
1c	S	Ph	H	CH ₂ Ph	C ₆ H ₄ COOiPr(o)
1d	S	Ph	H	C ₆ H ₄ COOMe(o)	C ₆ H ₄ COOMe(o)
1e	O	PhO	H	C ₆ H ₄ Me(p)	C ₆ H ₄ COOMe(o)
1f	O	PhO	H	C ₆ H ₄ Me(p)	CH ₂ CH ₂ COOMe
4	O	PhO	H	C ₆ H ₄ Me(p)	CH ₂ CH ₂ CN
1g	O	Ph	Me	C ₆ H ₄ Me(p)	CH ₂ CH ₂ COOMe
2a	O	Ph	Me	C ₆ H ₄ Me(p)	CH ₂ CH ₂ COOH
3	O	Ph	Me	C ₆ H ₄ Me(p)	CH ₂ CH ₂ CONHNH ₂
1h	O	PhO	H	C ₆ H ₁₁	CH ₂ CH ₂ COOMe
2b	O	PhO	H	C ₆ H ₁₁	CH ₂ CH ₂ COOH
1i	O	PhO	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₄ COOMe(o)

RESULTATS

1 – Synthèse des hétérocycles B₁ : 5

Dans un premier temps nous avons étudié la transposition (lorsque $R^3 = R^4$) des esters carboxyliques **1**, en milieu alcoolate/alcool, conduisant aux esters phosphoriques **6** (Fig. 2).

TABLEAU II Esters phosphoriques de transposition **6**, isolés, incorporant un résidu de β aminoamide



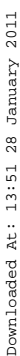
N ^o ^a	Y	R	R ¹	R ²	R ⁴	Rdt. %	F° C	Solvant de recristallisation
6a₁	S	Ph	H	CH ₂ Ph	Me	47	108–110	MeOH-Et ₂ O
6a₂	S	Ph	H	CH ₂ Ph	Et	44	88 90	Et ₂ O
6b₁	S	Ph	H	CH ₂ Ph	Me	82,90 ^b	120–121	Et ₂ O-iPr ₂ O
6b₂	S	Ph	H	CH ₂ Ph	Et	90,50 ^c	solide	MeCN
6d	S	Ph	H	C ₆ H ₄ COOMe(o)	Me	40	170–173	CHCl ₃ -Et ₂ O
6e	O	OMe	H	C ₆ H ₄ Me(p)	Me	80,45 ^b	186–188	CHCl ₃ -Et ₂ O
6g	O	Ph	Me	C ₆ H ₄ Me(p)	Me	25	92–93	Et ₂ O
6k^c	O	OPh	H	C ₆ H ₄ Me(p)	Me	90	104–106	CHCl ₃ - AcOEt

a. Les indices correspondent à ceux des esters de départ **1** : par exemple **6a₁** et **6a₂** correspondent à **1a** ; pour le nitrile **4** l'ester de transposition est **6k**.

b. par alcoolyse de l'hétérocycle **5** préalablement isolé.

c. dérivé C=NH(NHR²) et non CONHR², à partir du nitrile **4**.

Comparativement à celle observée précédemment avec les dérivés des α aminoacides ¹, celle-ci est beaucoup plus lente, jusqu'à plusieurs jours avec les dérivés de la β alanine, et nécessite la présence d'alcoolate non pas en quantité catalytique mais en large excès. Avec des dérivés de la β alanine (**1a** et **1g**) mais aussi de l'acide anthranilique (**1e**) on observe en RMN ³¹P un signal transitoire correspondant aux hétérocycles **5a**, **5g**, et

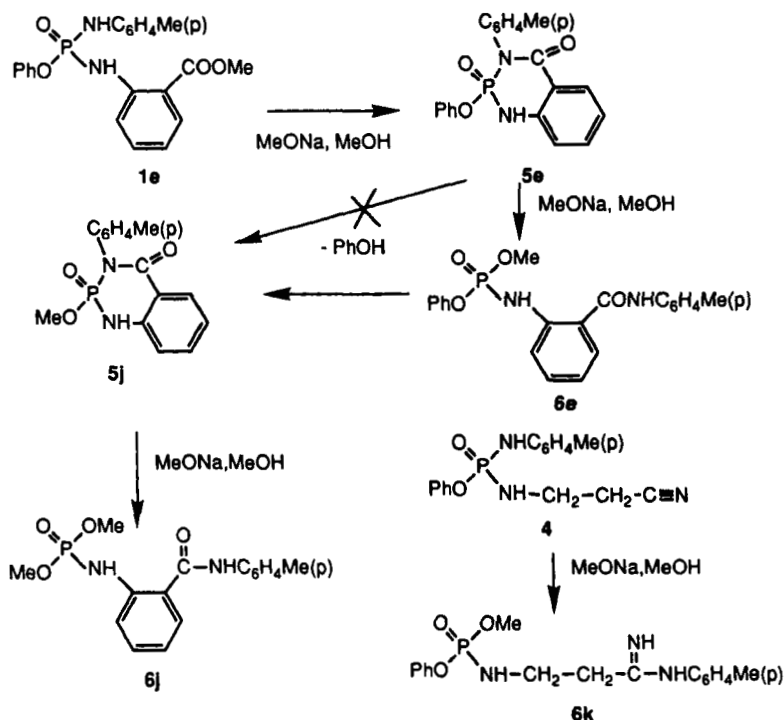


Downloaded At: 13:51 28 January 2011

Downloaded At: 13:51 28 January 2011

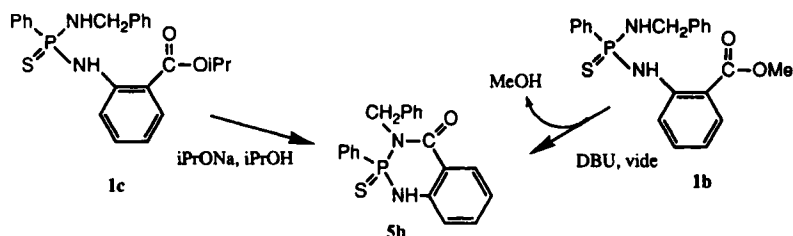
Downloaded At: 13:51 28 January 2011

Downloaded At: 13:51 28 January 2011

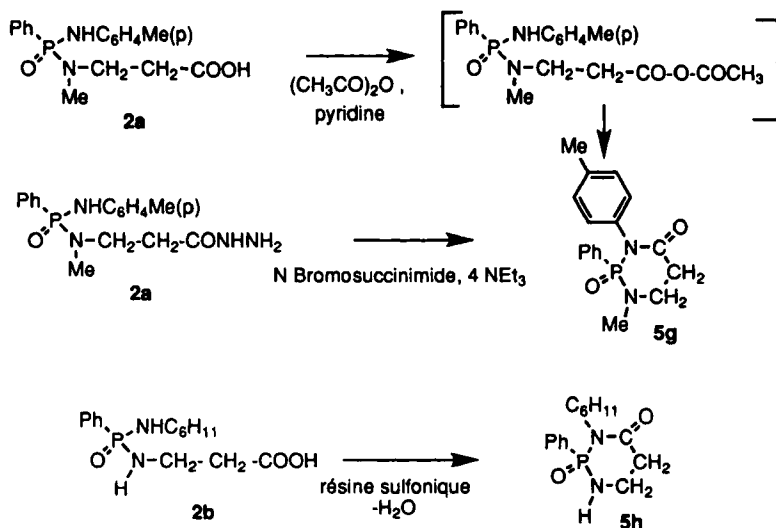
FIGURE 3 Réactions en milieu méthylate/méthanol de l'ester **1e** et du nitrile **4**

ceci permettant à des réactions secondaires de s'exprimer, telle celle de coupure alkyle des esters en présence de DBU ⁶, et piéger l'alcool libéré : pour ceci nous avons d'abord utilisé le tétraéthylpyrophosphite ⁷. Finalement nous avons trouvé que l'élimination de l'alcool par aspiration sous vide était encore plus performante. Cette méthode simple, qui est potentiellement généralisable, nous a permis à partir des esters **1b** et **1e** d'accéder aux hétérocycles dérivés de l'acide anthranilique, **5b**, de nouveau (Fig. 4), et **5e**.

Dans un troisième temps nous avons cherché à obtenir des hétérocycles **5** par activation des acides **2** ou de l'hydrazide **3** (Fig. 5). Nous avons ainsi préparé dans des conditions assez énergiques (chauffage 7h de l'anhydride mixte acétique de **2a** dans la pyridine) l'hétérocycle **5g** dérivé de la β alanine N méthylée (Fig. 5). L'hétérocycle **5h** non substitué à l'azote n'a pu être obtenu, avec un faible rendement, à partir de l'acide **2b** que par cat-

FIGURE 4 Deux voies de synthèse de l'hétérocycle **5b**

alyse acide, en utilisant une résine sulfonique, l'eau étant éliminée par distillation azeotropique. Avec les méthodes usuelles d'activation du carboxyle on n'observe pas de cyclisation. Celle-ci étant difficile, des réactions secondaires peuvent se produire (comme vu plus haut avec les esters **1** en milieu non polaire) notamment l'acylation intramoléculaire de l'azote du résidu de β alanine lorsqu'on emploie la méthode aux anhydrides mixtes.

FIGURE 5 Synthèses des hétérocycles **5g** et **5h**

Il est intéressant de spécifier les facteurs favorisant la cyclisation en ces hétérocycles **5**, (**B₁**): i) la substitution du dérivé d'acide aminé au niveau de

l'azote (dérivés N méthylés) ou des carbones intercalaires (dérivés anthraniliques); ii) l'activation du carboxyle qui apparaît être moins importante que celle résultant du groupe nitrile (comparaison de la transposition de **4** et de **1f**); iii) la nécessité d'un milieu polaire, correspondant probablement à la stabilisation d'un état de transition, ou intermédiaire, tétraédrique, lui même chargé; iiiv) l'utilisation de bases très fortes aptes à arracher les protons, relativement peu acides ⁸, des phosphoramides. A ce sujet on peut noter que dans le cas de **1d** (δ 47) le phosphoramidure est clairement (δ 34) mis en évidence en RMN de ³¹P sans pour autant que la cyclisation se produise. De même, il existe une différence de déplacement chimique de 12 ppm suivant que **6b₁** est en solution en milieu neutre ou fortement basique. La formation d'un phosphoramidure n'est pas en elle même suffisante pour induire la cyclisation. Ceci contraste avec la situation des dérivés des α aminoacides correspondants à **1** ou **2** ^{1,11}.

Les déplacements chimiques en RMN de ³¹P des hétérocycles **5**, sont en accord avec ceux connus ¹² de molécules dans lesquelles le phosphore a le même environnement. Ils diffèrent peu de ceux des esters **1** ou des acides **2** et, étant sujets à variation suivant le milieu, il a été nécessaire de s'appuyer le plus souvent aussi sur la RMN de ¹H et ¹³C et l'I.R. Ainsi l'observation d'une bande CO à 1630 (**5b**), 1684 (**5e**) (dérivés anthraniliques) 1700 (**5g**) et 1683 cm⁻¹ (**5h**) (dérivés de la β alanine) établit que les hétérocycles isolés ont bien la structure **5** résultant de la N acylation et non celle **7**, (O ou S acylation : anhydride mixte) et non celle **8**, observée ¹³ avec certains N acylphosphoramides acycliques (Fig. 6).

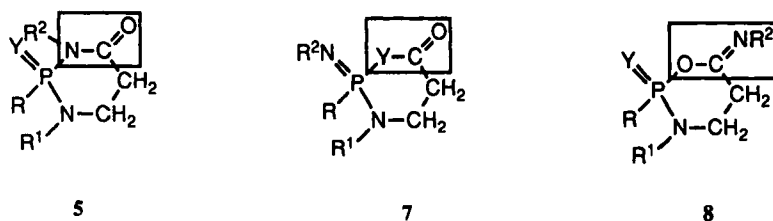


FIGURE 6 Structures envisageables pour les hétérocycles dérivés des β aminoamides (pour simplifier sont seulement représentés les dérivés de la β alanine)

2 – Réactions des hétérocycles **B₁**

Notons préalablement que les quatre hétérocycles **B₁** solés : **5b**, **5e**, **5g** et **5h** présentent des variations sensibles tant au niveau de la substitution du

phosphore (groupes R et Y) que de celle du résidu de β aminoacide (β alanine elle même substituée ou non à l'azote, ou acide anthranilique) de telle sorte que leur réactivité peut être considérée comme représentative de l'ensemble des hétérocycles de ce type.

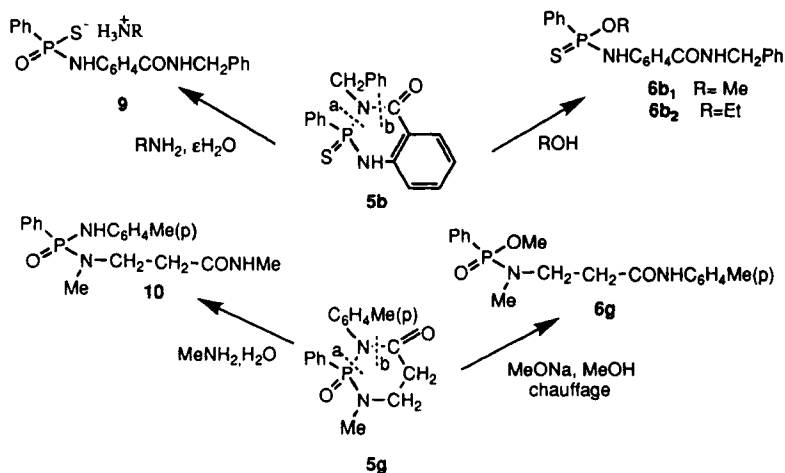


FIGURE 7 Réactions des hétérocycles **5b** et **5g**

Comme attendu, les hétérocycles **B₁** isolés réagissent avec les alcools pour donner les esters **6** obtenus auparavant. Dans le cas du dérivé thio-phosphoné **5b** (Fig. 7) cette réaction, déjà lente avec le méthanol, est inexistante avec l'isopropanol, ce qui est cohérent avec les conditions de cyclisation déjà examinées de **1c** (Fig. 4). De même en présence d'eau cet hétérocycle est facilement hydrolysé par attaque au niveau du phosphore conduisant à **9**, acide phosphoramidique peu stable². Par contre en présence d'amines, même peu encombrées, (méthylamine, ammoniac), on observe *aucune réaction*, si ce n'est à la longue un peu d'hydrolyse résultant d'entrées de traces d'eau. Le même phénomène est observé avec l'hétérocycle **5e** pour lequel l'électrophilie du phosphore (PO) est plus importante. Dans le cas de la méthanolyse, en milieu neutre, de celui-ci on observe la même formation de produits intermédiaires qu'en présence de méthylate (Fig. 3) aboutissant finalement à la synthèse de **6j**. Enfin avec l'hétérocycle **5g** (Fig. 7) on observe une aminolyse non par attaque (a) au niveau du phosphore mais à celui (b) du carbonyle conduisant à l'amide **10**

en opérant dans des conditions de compétition alcoolyse/aminolyse ou hydrolyse/aminolyse.

DISCUSSION

Au point de vue des mécanismes de phosphorylation il était bien établi¹⁴ jusqu'ici que la réactivité des hétérocycles à six chaînons incluant le phosphore est plus proche de celle des dérivés acycliques que de celle des hétérocycles à cinq chaînons. C'est pourquoi, comme avec le dérivé, acyclique vis à vis du phosphore, **11** (Fig. 8) on observe une *aminolyse sélective* en présence d'alcool¹⁵ nous avons escompté^{1,3} qu'il en serait de même avec les hétérocycles **B₁**.

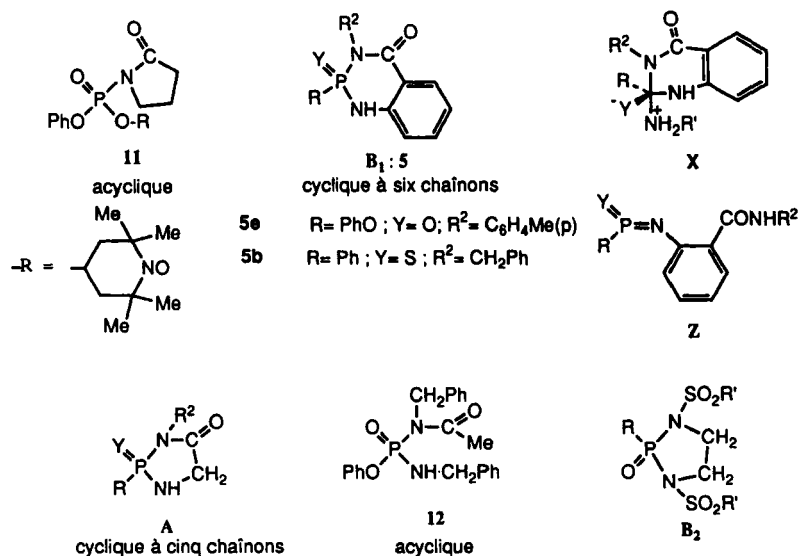


FIGURE 8 Considérations de mécanismes

L'étude présente prouve qu'il n'en est rien : la réactivité des hétérocycles **B₁** est beaucoup plus proche de celle des hétérocycles **A** que de celle des dérivés acycliques. Ainsi l'absence d'aminolyse des hétérocycles **B₁** peut être rationalisée comme celle des hétérocycles **A**² par l'empêchement de

l'évolution de l'intermédiaire zwitterionique pentacoordiné ici **X** résultant de l'attaque des amines sur le phosphore¹⁶.

En absence d'alcool les dérivés non substitués à l'azote **5b** et **5e** pourraient *a priori* être aminolysés *via* un phosphorimide **Z**, comme observé avec les hétérocycles **A**², suivant un mécanisme d'élimination-addition²⁰. Celui-ci pourrait être également opératoire lors de l'alcoolyse. En fait il n'en est rien : l'alcoolyse de **5b** par l'isopropanol en présence de base tertiaire ne se produit pas alors que dans **Z** le phosphore, avec seulement trois substituants, et se trouvant dégagé de l'amide rejeté hors de sa proximité immédiate, doit réagir librement, sans être influencé par le gêne stérique. L'absence de passage *direct* de **5e** à **5j** (Fig. 3) va également à l'encontre de l'intervention du mécanisme d'élimination-addition. Notons d'ailleurs que celui-ci n'est *pas* observé avec le dérivé acyclique **12**²¹, comparable suivant la littérature¹⁴ avec **B₁**. L'aminolyse observée² des hétérocycles **A** non substitués à l'azote de l'aminoacide apparaît ainsi être un cas particulier où, comme indiqué² en raison, soit d'une meilleure conjugaison du doublet de l'azote exaltant l'acidité du NH, soit de la tension de cycle rendant le groupe amide meilleur partant, un intermédiaire phosphinimide peut être formé. Il faut noter à ce sujet que le déplacement chimique en RMN de ³¹P des hétérocycles **A** est sensiblement différent ($\Delta\delta \sim 5$ ppm) de ceux de **B₁** et des dérivés acycliques tels **12** comparables. De même en RMN de ¹³C les carbones proches du phosphore présentent des déplacements chimiques et des constantes de couplage affectés différemment suivant que l'on considère les hétérocycles **B₁** et les dérivés acycliques d'une part et les hétérocycles **A** d'autre part; de même en IR pour les ν_{CO} . Une hypothèse simple²¹ est que l'hybridation du phosphore dans les hétérocycles **A** est très différente de celle dans les hétérocycles **B₁** et les dérivés acycliques : l'exaltation de la réactivité du phosphore inclus dans le cycle **A** résulterait de la déstabilisation de celui-ci et non de la stabilisation de l'état de transition, ou intermédiaire formé par attaque d'un nucléophile.

CONCLUSION

Ce travail montre, en particulier par la réaction de transposition (Fig. 2), que l'on peut effectivement réaliser une synthèse β peptidique

intramoléculaire en deux étapes : il y a bien formation de la liaison amide qui est ensuite déplacée du phosphore. Toutefois comme les hétérocycles **B**₁, ne sont pas aminolysés on ne peut pas réaliser la seconde étape avec des β aminoesters, ce qui est nécessaire pour assurer la répétitivité des deux réactions (en se retrouvant dans la même situation qu'avec les esters 1). On bute ainsi sur la même difficulté déjà rencontrée avec les dérivés d' α aminoacides¹ : il convient, comme pour les hétérocycles **A**, de trouver les conditions de catalyse de l'aminolyse des hétérocycles **B**₁.

L'absence d'aminolyse de ces hétérocycles **B**₁ implique aussi qu'ils ne peuvent, comme escompté³, être utilisés pour catalyser l'aminolyse des hétérocycles **A**, après échange d'hétérocycle (Fig. 1). Toutefois la catalyse de l'alcoolyse par la fonction amide (Fig. 3) est observée ce qui montre que l'idée de la catalyse intramoléculaire³ est valable et qu'il convient de la pousser plus avant. Comme l'étude actuelle montre qu'il n'y a pas d'avancée vers l'aminolyse lorsque la taille de l'hétérocycle passe de 5 à 6 chaînons, nous sommes conduits à jouer plutôt sur la nature du groupe catalytique introduit dans le substituant R de **A**. Ce groupe ne doit pas être scissible, comme l'est l'amide carboxylique lors de la formation de **10** (Fig. 7). Le groupe sulfonamide répond à cette condition comme le montrent les conditions drastiques utilisées pour la déprotection des amines tosylées²². En outre ce groupe meilleur partant que le carboxamide peut favoriser l'aminolyse¹⁷. C'est ainsi que dans l'article suivant de cette série nous étudierons la synthèse et la réactivité d'hétérocycles **B**₂ (Fig. 8) dérivés de bis NN'sulfonyl éthylène diamine, la symétrie du ligand pouvant elle aussi favoriser l'aminolyse¹⁷.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés en tubes capillaires (appareil du Dr. Totoli, Büchi) et ne sont pas corrigés. Les spectres Infra Rouge (abréviation : IR) exprimés en cm^{-1} , sont enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 1600, les produits solides étant sous forme soit de pastille de KBr, soit en suspension dans le nujol entre disques de CaF_2 ou NaCl, et les produits liquides étant sous forme de film avec les mêmes disques. Un spectromètre Bruker AC 80 est utilisé pour l'obtention des spectres de RMN du proton, du carbone 13 (séquence J modulé) et du phosphore 31 (abréviations : ¹H;

^{13}C ; ^{31}P) avec "lock" sur le deutérium interne ou externe (capillaires de C_6D_6 ou D_2O). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (^1H et ^{13}C) et à l'acide phosphorique à 85% (^{31}P) et les constantes de couplages (J) sont mesurées en Hertz. Les attributions des signaux des carbones des noyaux aromatiques sont effectuées en application des tableaux de correspondance établis précédemment³; seuls sont donnés les signaux les plus caractéristiques : carbones quaternaires (C_q) et ceux couplés avec le phosphore. De façon systématique les réactions sont suivies en RMN de ^{31}P . Pour les types de réactions se répétant, la description détaillée du *mode opératoire* correspondant est donnée pour un seul composé, à titre d'exemple généralisable. Pour les microanalyses pondérales les pourcentages calculés sont indiqués entre parenthèses.

1 – Réactions des esters 1

A) en milieu alcoolate/alcool : cyclisation ou (et) transposition.

Mode opératoire n° 1

α) à partir de 1a

β alanylbenzylamide phenylthiophosphonate de méthyle (6a₁)

1,02 g (2,93 mmol) de **1a** sont dissous dans 5 cm³ d'une solution 0,6 N de MeONa/MeOH. En ^{31}P on observe intermédiairement 3 signaux de δ 78,9; 64,4; 53,6 en rapport respectivement après 6 jours 50, 34 et 16% et après 17 jours 40,59 et 1%, correspondant à **6a₁**, **5a** et **1a** : après ajout de 2,5 cm³ de la solution de méthylate la réaction est complète (**6a₁** seul présent) en moins de 24 h. On neutralise avec une solution ~ 2N d' $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$, concentre à sec, reprend par ~25 cm³ d'eau et extrait avec 3 x ~ 20 cm³ de CH_2Cl_2 . Les extraits organiques sont repris par 3 x ~20 cm³ de solution ~5 % de NaHCO_3 puis séchés sur Na_2SO_4 . Après filtration et concentration à sec, le méthylester **6a₁** cristallise rapidement. ^{31}P (CD_3SOCD_3) : + 79. IR : 3260 (NH); 1625 (CO). ^1H (CD_3SOCD_3) : 8,5 (1H, t J = 5,9, NHCH_2Ph); 7,75–7,5 (5 H, mf, $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$); 7,26 (5 H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 5,37 (1H, dt 2J = 10,9 et 3J = 6,2, PNH); 4,24 (2 H, d J = 5,9, CH_2Ph); 3,60 (3H, d J = 13,7, OCH_3); 3,03 (2H, m, NHCH_2CH_2); 2,32 (2H, t, J = 7,04, CH_2CO).

β alanylbenzylamide phénylthiophosphophate d'éthyle (**6a₂**)

De même, est préparé l'éthylester **6a₂**. ^{31}P (CD_3SOCD_3) : + 75,6. ^1H (CD_3SOCD_3) : 8,28 (1H, t $J = 6$, NHBn); 7,79–7,5 (5H, mf, $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$); 7,24 (5H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 5,30 (1H, dt $^2J = 10,9$ et $^3J = 6$, PNH); 4,23 (2H, d $J = 6$, CH_2Ph); 3,93 (2H, m, OCH_2); 3,01 (2H, m, NHCH_2CH_2); 2,31 (2H, t $J = 6,45$, CH_2CO); 1,24 (3H, t $J = 7,05$, CH_3). Microanalyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$, $M = 362$, 418; C : 59,58 (59,65); H : 6,10 (6,40); N : 7,54 (7,73); P : 8,53 (8,55); S : 9,45 (8,85).

β) à partir de **1b**

Anthranilylbenzylamide phénylthiophosphonate de méthyle (**6b₁**)

t 1/2 ~ 3 h en présence de 1,3 éq. de méthylate. ^{31}P (CDCl_3) : 72,7. IR : 3373 (NH); 1631 (CO). ^1H (CDCl_3) : 8,96 (1H, d $J = 11,2$, NHP); 8–7,3–6,9 (9H, mf, $\text{C}_6\text{H}_5\text{P} + \text{C}_6\text{H}_4$); 7,33 (5 H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 6,6 (1H, s large, NHCH_2); 4,57 (2H, d $J = 5,66$, CH_2); 3,76 (3H, d $J = 15,6$, OCH_3); ^{13}C (CD_3SOCD_3) : 168,43 (CO); 141,74 (d $J = 2,55$, C_qNH); 139,07 (C_qCH_2); 133,24 (d $J = 140,48$ C ipso); 130,18 (d $J = 11,43$, 2 C méta PhPS); 128,81 (d $J = 14,22$, 2 C ortho PhPS); 118,17 (d $J = 7,09$, C_qCO); 51,26 (d $J = 5,58$, CH_3); 42,42 (CH_2). Microanalyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$, $M = 396,44$; C : 62,99 (62,62); H : 5,26 (5,34); N : 6,91 (7,07).

Dans $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4,5:1) NaOH (1,1 éq.), après 1h et neutralisation on récupère 90% de **1b**, ~ 10% de **6b₁**, et pas d'acide **2** de saponification de **1b**.

γ) à partir de **1c**

- 0,21 g (0,49 mmol) de **1c** sont dissous dans 2,5g d'une solution dans $i\text{PrOH}$ de 0,64 mmol (1,3 éq.) d' $i\text{PrONa}$. Après 24 h (t 1/2 ~ 1 h) on concentre à sec, rajoute ~ 10 cm^3 d'une solution d'acide citrique ~ 10% et extrait avec $3 \times \sim 15 \text{ cm}^3$ de CHCl_3 . Les extraits organiques séchés (Na_2SO_4) et concentrés à sec laissent un résidu de 0,18 g (Rdt quantitatif) de **5b**. Le produit, cristallisé dans un mélange 1/1 de Et_2O et $i\text{Pr}_2\text{O}$, est identique (^{31}P ; ^1H ; ^{13}C ; IR) à celui préparé à partir de **1b** suivant le mode opératoire n° 2. La neutralisation en milieu non aqueux par un excès d'amberlyst 15 (0,23 mmol/g) entraîne la dégradation de **5b**.
- En milieu $t\text{BuOK}/t\text{BuOH}$ la conversion en **5b** est partielle, (40%) en présence d'un éq. et complète, achevée en moins de 3 h, après addition d'un second éq.

- En milieu méthylate : **6b** est préparé (t 1/2 ~4 h en présence de 1,3 éq. de méthylate). L'hétérocycle **5b** n'est pas détecté.

δ) à partir de **1d**

Dianthranilylamide de méthyle phénylthiosphosphate de méthyle (**6d**)

Avec 1,4 éq. de MeONa (1N)/MeOH dilué avec ~ 4 volumes de DMF, l'ester **6d** est isolé après 10 jours. ^{31}P (CDCl_3) : + 73,2. IR : 1689 (CO ester); 1648 (CO amide). ^1H (CDCl_3) : 12,02 (1H, s, CONH); 10,02 (1H, d J = 10,47, NHP); 8,79–8,3–6,8 (13H, C_6H_5 + 2 C_6H_4); 3,93 (3H, s, COOCH_3); 3,82 (3H, d J = 14,04, POOCH_3). ^{13}C (CDCl_3) : 169,13 (CO ester); 167,88 (CO amide); 143,09 (d J = 1,45, C_q NHP); 141,32 (C_q NHCO); 133,75 (d J = 141, Cipso); 132,02 (d J = 2,81, C para Ph); 130,88 (d J = 11,69, 2 C méta Ph); 128,71 (d J = 4,67, 2 C ortho Ph); 119,07 (d, J = 7,09, C_q CONH); 52,68 (COOCH_3); 51,6 (d J = 5,63, POCH_3). Microanalyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$, M = 440,47; C : 59,57 (59,97); H : 4,78 (4,81); N : 6,37 (6,36).

ε) à partir de **1e**

Dimethylanthranilylparatoluidamide phosphate (**6j**)

On opère avec 5,7 éq. de MeONa (1,4 N)/MeOH dilué avec 4 volumes de DMF. Après 24 h, 4 signaux sont observés en ^{31}P : 1,95 (s, en spectre non découplé du H) 38% (**5e**), 2,51 10% (**6e**), 7,84 13% (**5j**), 9,17 39% (**6j**). Après 1 semaine (1 seul signal δ 9,17) **6j** est isolé. ^{31}P (CD_3SOCD_3) : + 4,98. IR : 3293, 3118 (NH); 1641 (CO); 1024 intense (PO). ^1H (CDCl_3) : 9,24 (1H, d J = 10,56, NHP); 8,33 (1H, s, CONH); 7,5–7 (8H, mf, 2 C_6H_4); 3,74 (6H, d J = 11,48, 2 OCH_3); 2,32 (3H, s, CCH_3). ^{13}C (CDCl_3) : 167,49 (CO); 142,09 (d J = 2,57, C_q NHP); 135,011 (C_q Me); 134,67 (C_q NHCO); 119,19 (d J = 9,76, C_q CO); 53,66 (d J = 5,59, 2 OCH_3); 20,99 (CCH_3). Microanalyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$, M = 334,31; C : 56,88 (57,48); H : 5,72 (5,73); N : 8,21 (8,38).

ξ) à partir de **1f**

On opère avec 1,4 éq. de MeONa (0,1 N)/MeOH. Après 3 jours, il y a formation d'un produit, très majoritaire (72%) δ 11,33. Après traitement, le spectre de ^1H montre 3 types de méthyles en rapport 1/1/1 : δ 3,68 (3H, d J = 11,47, POCH_3); 3,61 (3H, s, COOCH_3) et 2,25 (3H, s, CCH_3) ce qui

est compatible avec la transestérification avec départ de phénol, sans cyclisation.

η) à partir de 1g

β alanylparatoluidamide phénylphosphonate de méthyle (6g)

On opère avec 1,4 éq. de MeONa (0,5N)/MeOH à 45 °C. Après 4 jours on observe deux signaux de δ 25,7 (55%) et 20,3 (45 %). Après neutralisation par 1,2 éq. de AcOH, concentration à sec et trituration dans l'eau, on obtient une huile. les spectres de ^1H et IR montrent qu'il s'agit d'un mélange 1/1 de **5g** et **6g** (rendement global 83%), de rf respectifs 0,6 et 0,15 dans le mélange ACOEt- CHCl_3 3:2 (migration sur plaque de silice; révélation à l'U.V.). Par chromatographie préparative et éluions à l'AcOEt on isole **6g**. ^{31}P (CDCl_3) : + 25. IR : 3247,3188 (NH); 1672 (CO). ^1H (CDCl_3) : 9,05 (1H, s, NH); 7,8–7,5 (5H, mf, C_6H_5); 7,06 (4H, q AB J=6, C_6H_4); 3,66 (3H, d J = 11,09, OCH_3); 3,4 (2H, dt J= 9,9 et 5, NCH_2); 2,64 (2H, t J=5, CH_2CO); 2,58 (3H, d J = 9,8, NCH_3); 2,27 (3H, s, CCH_3). ^{13}C (CDCl_3) : 169,27 (CO); 136,10 (C_qMe); 132,11 (C_qN); 131,14 (d J = 9,50, 2C méta Ph); 129,23 (d J = 175, C ipso); 128,66 (d J = 14,15, 2C ortho Ph); 51,11 (d J = 6,16, OCH_3); 45,25 (d J = 4,34, NCH_2); 37,10 (CH_2CO); 33,75 (d J = 4,6, NCH_3); 20,88 (CCH_3). Microanalyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$, M = 346, 366; C : 62,41 (62,42); H : 6,78 (6,69); N : 8,04 (8,09).

En présence de 1,40 éq. de méthylate 0,5 N à *température ordinaire*, après 3 semaines, on observe ~80% de conversion en **5g**.

γ) à partir de 1h

On opère avec un excès de EtONa/EtOH. Après 24 h, on observe en ^{31}P pratiquement un seul signal δ + 15,3. Après traitement, on isole (Rdt 90%) une huile sentant fortement le phénol. Le spectre de ^1H du résidu, par ailleurs soluble dans $i\text{Pr}_2\text{O}$, montre la libération complète du phénol et la présence de ~2 groupes éthyle et l'IR indique une bande CO intense à 1720, le tout compatible avec la double transestérification sans transposition.

Lorsqu'on opère avec 1,3 éq. de MeONa/MeOH, on observe initialement en ^{31}P deux signaux de δ + 17 et 11,7 en rapport 50:50 après 4 jours et 70:30 après 9 jours, puis par la suite deux couples 17,2–17 et 12–11,8 dans lesquels le terme le plus déblindé croît relativement. Après 1 mois, le second a disparu et le premier est en rapport 50:50. Après traitement, le spectre de ^1H du résidu montre la libération de phénol, pas de singulet

COOCH₃, établissant qu'il y a eu cyclisation, et un doublet P(O)OCH₃ δ 3,67 (4,7 H th 6H pour le diester méthylique et 3H pour l'hétérocycle **5h**).

B) en milieu aprotique : préparation des hétérocycles 5.

Mode opératoire n° 2

α) à partir de 1b

phényle-3 thiono-2 oxo-4, benzo-3,6 liazaphosphorinane-1,3,2 (5b)

Une solution, dans 11 cm³ de DMF, de 0,75 g (1,89 mmol) de **1b** et de 0,86 g (5,68 mmol, 3 éq.) de DBU gardée sur tamis activé 4Å, est laissée dans un dessiccateur, contenant du P₂O₅, sous un vide de ~10 mm de mercure. Après 3 jours (³¹P : pratiquement 1 seul signal δ + 59,4) on concentre à sec, reprend par ~20 cm³ de CHCl₃ et extrait rapidement avec 3 × 20 cm³ de solution d'acide citrique ~10%. L'extrait organique est de suite séché sur Na₂SO₄ puis concentré à sec. L'hétérocycle **5b** cristallise dans l'acétonitrile, en fines aiguilles, après une nuit à 4 °C. F : 170–173 °C. ³¹P (CDCl₃) : + 63. IR : 3235 (NH); 1629 (CO). ¹H (CDCl₃) : 7,5–7,2–6,8 (14H, mf, 2 C₆H₅ + C₆H₄); 5,65 (1H, d J = 13, NH); 4,92 (2H, apparent hept. : spectre ABX, CH₂). ¹³C (CD₃SOCD₃) : 163,07 (CO); 141,64 (d J = 2,68, C_qNH); 137,12 (C_qCH₂); 134,82 (d J = 120,37, C ipso); 132,60 (d J = 2,33, C para PhPS); 130,23 (d J = 12,50, 2 C méta PhPS); 128,66 (d J = 14,38, 2 C ortho PhPS); 117,63 (d j = 10,67, CHC_qNH); 115,17 (d J = 1,22, C_qCO); 45,24 (d J = 6,97, CH₂). Microanalyse : C₂₀H₁₇N₂O₂PS, M = 364,4; C : 65,84 (65,92); H : 4,69 (4,70); N : 7,74 (7,68).

Dans le DMSO en présence de 0,8 éq. de DBU, le t 1/2 de la réaction de cyclisation est ~20 h.

Dans le xylène au reflux en présence de 1,2 éq. de DBU tout **1b** est consommé en ~15 h mais la réaction n'est pas sélective : 4 signaux en ³¹P d'intensité voisine dont un seul de δ + 64 pouvant correspondre à **5b**.

Dans le toluène, à 60 °C, en présence de 0,3 éq. de DBU et 5 éq. de tétraéthylpyrophosphite, on observe la formation continue de (EtO)₂POH δ 6,4 et la conversion lente (50% après 9 jours) de **1b** δ + 55 en **5b** δ 62,4.

Dans le MeCN, à 60 °C, en présence de 1 éq. de NEt₃ et 2 éq. de tétraéthylpyrophosphite δ 128,2 on observe seulement la conversion, complète après 17 h, de celui-ci en (EtO)₂POH δ + 7. Après concentration à sec le spectre de H du résidu montre uniquement la présence de **1b** et (EtO)₂POH.

En présence de 1 puis 2,5 éq. de CSF en suspension respectivement après 5 jours dans le toluène et après 3 jours dans un mélange 1/1 de toluène et d'acétonitrile, le spectre de ^{31}P montre pratiquement 1 signal $\delta + 55,8$ (**1b**).

Après 24 h de chauffage à 130 °C, dans le xylène, en absence ou en présence de DABCO (1,18 éq.), les spectres de ^{31}P montrent respectivement uniquement le signal de **1b** puis sa disparition sans apparition de nouveau signal (formation d'un insoluble marron).

β) à partir de 1d

Dès l'addition de la DBU (3,5 éq.) le signal de **1d** observé à + 47,3 passe à + 34,57. Après traitement, passés 3 jours, le δ observé est 47,8 et le spectre de ^1H du produit isolé confirme qu'il s'agit de **1d** inaltéré. De même **1d** est retrouvé (^1H) après 24 h de chauffage à 80 °C en solution dans le toluène en présence de 40 éq. de NEt_3 et 2 éq. de tétraéthylpyrophosphite.

γ) à partir de 1e

phénoxy-3, dioxo-3,4, paratolyl-3, benzo-5,6 diazaphosphorinane-1,3,2 (5e**)**

Avec 4 éq. de DBU, t 1/2 ~5 jours. L'hétérocycle **5e** cristallise à la longue à -15 °C dans l'AcOEt : F 227–229 °C. Rdt 85%. ^{31}P (CDCl_3) : + 0,87. IR : 3131 (NH); 1684 intense (CO). ^1H (CDCl_3) : 8,75 (1H, d J = 8,26, NH); 8,1–7,1–6,8–6,5 (13 H, mf, C_6H_5 , $2\text{C}_6\text{H}_4$); 2,42 (3H, s, CH_3). ^{13}C (CDCl_3) : 149 (d J ~6, C_qOPh); 139,56 (C_qNH); 139 (C_qMe); 130,58 (C_qCO); 120,56 (d J = 4,48, 2 CH ortho OPh); 116,61 (C_qCO); 21,35 (CH_3). Spectre de masse, ionisation chimique (ammoniac) : 382 : 100% (intensité relative) ($\text{M} + \text{N}^+\text{H}_4$); 365 : 41% ($\text{M} + \text{H}^+$). Microanalyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$, M = 364,339; C : 66,31 (65,93); H : 4,71 (4,70); N : 7,76 (7,68).

Lorsque le mode opératoire n° 2 est modifié en remplaçant l'effet du vide par le tétraéthylpyrophosphite (2,6 éq.) on observe en ^{31}P la formation de plusieurs dérivés de celui-ci notamment δ 137 ($(\text{EtO})_2\text{POMe}$) et 7,3 ($(\text{Et}_2\text{O})\text{POH}$) et l'hétérocycle **5e** δ 0,6 (s en spectre non découplé du H). Le t 1/2 de la réaction à 50 °C est ~4 h.

δ) à partir de 1a

Aucune réaction n'est décelée par ^{31}P ou ^1H (après traitement) après 4 jours. Il en est de même après 4 jours à 80 °C à pression ordinaire.

ε) à partir de 1f

Après 1 mois, on n'observe en ^{31}P aucune réaction : 1 seul signal $\delta + 5,1$. Après addition d'un excès de MeOH, il y a lente conversion ($t_{1/2}$: 6 jours) en un produit unique $\delta = 10,3$. Après séparation (fin du mode opératoire n° 2) le spectre de ^1H du résidu est identique à celui observé en a) ci-dessus.

ζ) à partir de 1i

Après 1 mois on observe 2 signaux δ 4,17 15% (**1i**) et 1,9 85 %. Après addition d'un excès de MeOH, seul le second est converti ($t_{1/2}$ ~5 jours) en un signal $\delta = 7,5$. Après traitement, le spectre ^1H du résidu montre particulièrement 1 singulet δ 3,86 (3H, COOCH_3) et un doublet δ 3,72 (3H, $J = 11,52$, P(O)OCH_3) compatible avec la transestérification avec départ de phénol sans cyclisation (*cf* **1f**).

2 – Réactions des acides 2***A) à partir de 2a*****phényle-3, méthyle-1, dioxo-2,4 paratolyl-3, diazaphosphorinane-1,3,2 (**5g**)**

Une solution de 3,13 g (9,45 mmol) de **2a** dans ~30 cm³ de pyridine additionnée de 1,9 g (19 mmol) d'anhydride acétique est chauffée à 100 °C jusqu'à obtention (5 h) d'un seul signal en ^{31}P $\delta = 16,5$. On concentre au maximum, reprend par ~40 cm³ de CH_2Cl_2 , extrait avec $3 \times \sim 20 \text{ cm}^3$ de solution de NaHCO_3 5%, sèche (Na_2SO_4) et concentre à sec. Le résidu noir est dissous dans ~30 cm³ d' Et_2O : l'hétérocycle **5g** cristallise en aiguilles incolores après 15 mn à -15 °C. On obtient 1,9 g puis 0,54 g après concentration des eaux mères. Rdt 78%. F 147–148 °C. ^{31}P (CDCl_3) : + 18; à -50°C : 2 signaux voisins. IR : pas de bande NH; 1703 (CO); 1271 (PO) très intenses. ^1H (CDCl_3) : 7,7–7,4 (5H, mf, C_6H_5); 6,92 + 6,91 (4H, 2q AB $J = 8,5$, C_6H_4); 3,5 (2H, m, NCH_2); 2,96 (2H, t non sym. $J \sim 7,7$, CH_2CO); 2,7 (3H, d $J = 10,8$, NCH_3); 2,24 (3H, s, CCH_3). ^{13}C (CDCl_3) : 171,4 (d $J = 3,08$, CO); 138,14 (C_qMe); 132,58 (d $J = 9,84$, 2C méta Ph); 131,47 (d $J = 2,88$, C_qN); 130,04 (d $J = 1,32$, C para Ph); 129,21 (d $J = 164,34$, C ipso); 128,50 (d $J = 14,53$, 2C ortho Ph); 44,88 (CH_2N); 35,51 (CH_2CO); 35,34 (d $J = 4,65$, NCH_3); 21,13

(CCH₃). Microanalyse : C₁₇H₁₉N₂O₂P, M = 314,34; C : 65,36 (64,96); H : 6,13 (6,09); N : 8,94 (8,91).

B) à partir de 2b

phénoxy-3, cyclohexyl-3, dioxo-2,4, diazaphosphorinane-1,3,2 (5h)

On opère avec un appareil de Dean et Stark au reflux du benzène avec 0,37 g d'amberlyst 15 à 2 mmol/g, (déshydratée préalablement pendant 7 h), et avec 0,24 g (0,74 mmol) de **2b**, pendant 6 h. On concentre à sec, suspend plusieurs jours dans 20 cm³ de solution de KHCO₃ à 5 %, filtre de l'insoluble, et extrait au CHCl₃ (2 × ~15 cm³). Après séchage (Na₂SO₄) et concentration à sec on obtient 15 mg (6,5 %) de **5h**. ³¹P (CDCl₃) : + 6,8. IR : 3168 (NH); 1683 (CO). ¹H (CDCl₃) : 7,25 (5H, mf, OC₆H₅); 3,4–2,85 (3H, mf, NCH₂ + CH); 2,6 (2H, t J = 6, CH₂CO); 1,9–1,15 (11 H, CH₂ cyclo + NH). ¹³C (CDCl₃) : 120,47 (d J = 4,68, C ortho); 56,0 (CH). Spectre de masse (308,13 : C₁₅H₂₁N₂O₃P), ionisation chimique, ammoniac, intensités relatives : 634, 3,36 % (2M + NH₄⁺) ; 617, 2,6 % (2M + H⁺); 326, 100 % (M + NH₄⁺) ; 309, 24,9 % (M + H⁺).

- en présence d'anhydride acétique dans la pyridine : i) à 20 °C, avec 2 puis 6 éq. pendant 15 h puis 5 jours : toujours un seul signal δ 11,7 en ³¹P. Après concentration à sec, addition d'une solution 5% de bicarbonate et extractions au CH₂Cl₂ aucun produit n'est obtenu; ii) à 100 °C avec excès d'anhydride : après 20 h formation de deux produits phosphorés de δ incompatibles avec **5h** : -14,5 (60%) et -16,4 (40%).
- en présence de SOCl₂ 1,4 éq. dans la pyridine : après ~10 h de chauffage à 50°C il y a conversion du signal initial δ 11,5 en un final de δ -15,7. Après hydrolyse acide (HCl ~1N en excès) 15 h puis alcalinisation et extractions au CH₂Cl₂ et concentration à sec, le résidu obtenu contient uniquement (¹H) la cyclohexylamine.
- en présence de (Boc)₂O 1 éq. et de pyridine (1,8 éq.) dans le CDCl₃ : la conversion en l'anhydride mixte est complète en moins de 15 h (t 1/2 : 3 h). δ ³¹P : + 10,2; ¹H : 2,55 (t déblindé CH₂CO); 1,20 (s, tBuOH). Après 3 jours aucune évolution n'est détecté en ³¹P : on ajoute alors un excès (30 éq.) de MeOH. On observe ensuite une conversion en un signal légèrement blindé (δ 10), terminée en 8 jours. Le spectre ¹³C de résidu est identique à celui de **2b**.
- de même, en présence de 3 éq. de tétraéthylpyrophosphite dans le toluène on observe la disparition, terminée en 2 h, du signal de **2b** et

l'apparition de ceux de l'anhydride mixte δ 132,98 et 9,52 et du diéthylphosphite δ 5,7. Après 10 h de chauffage à 70°C aucune nouveau signal n'est observé.

- de même en présence de 1,2 éq. de DCC, dans le CH_2Cl_2 , on observe en ^{31}P la formation, quasiment terminée en 7 h, d'un dérivé de δ 10,03 qui, après addition d'une quantité catalytique de DMAP, est converti en 15 jours en un produit de δ 10,4 (devant correspondre à **2b**).
- en présence de 1,1 éq. de carbonyldiimidazole (recristallisé dans le THF), dans le toluène, 2 h à 20 °C, on obtient, par cristallisation dans l' Et_2O , l'imidazolide (Rdt 80%) F 111–113 °C. ^{31}P (toluène) : + 9,7. IR : 3427 fin, 3245 large, (NH); 1722 intense (CO); 1231 intense (PO). ^1H (CDCl_3) : 8,1–7,3–6,5 (3H, 3 mf, H de l'imidazole); 7,17 (5H, s, OC_6H_5); 3,4–3–2,8 (6H, mf, 2 CH_2 + NH + CH cyclohexyle); 1,8–1,63–1,14 (10H, mf, CH_2 cyclohexyle). Microanalyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$, M = 376,39 et *id* + H_2O (sel d'imidazolium); C : 56,17 (56,12); H : 6,71 (6,79); N : 14,43 (14,54). Le produit est extrêmement hygroscopique et ainsi ne peut être utilisé.
- en présence de réactif BOP (1,5 éq.) et de NEt_3 (6 éq.) dans $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$: après 15 mn la conversion en ester activé, avec libération de $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$ respectivement de δ 10,17 et 24,36 est achevée. Lorsque, à cette solution, on ajoute 2,2 éq. de DBU, on observe après 45 mn une réaction non sélective : 4 signaux de δ 11,38 (~20%), 11,04 (~30%), 10,6(~30%) et 1,98 (~20%), sans évolution pendant 4 jours après addition de 2,2 éq. de DBU supplémentaires.

3 – Réactions de l'hydrazide **3** (cf ref. ²³)

A une solution dans 200 cm^3 de MeCN, de 0,13 g (0,36 mmol) de **3** et de 0,144 g (1,44 mmol, 4 éq.) de NEt_3 , on ajoute sous forte agitation magnétique, et à 4 °C, 0,18 g (0,71 mmol), 2 éq. d'iode. On laisse revenir à température ordinaire et après 24h concentre à quelques cm^3 . Le spectre de ^{31}P montre essentiellement 3 signaux de δ 19,2 (20%), 18,7 (~30%) et 17,8 (~30%), le dernier étant identifié à **5g** par coinjection d'un échantillon authentique.

Par contre en présence de N-bromosuccinimide (2 éq.) et de NEt_3 (2 éq.) en solution non diluée dans l'acétonitrile (~15 cm^3) on observe 2 signaux principaux δ 19,8 (~60%) et 19,50 (~40%) dont aucun ne correspond (coinjection) à **5g**.

4 – Réactions du nitrile 4

A) en milieu protique

B alanyl paratoluidamidine, phényl phosphate de méthyle (6k)

On suit le mode opératoire n° 1: formation de **6k**. En présence de 1,3 éq. de MeONa/MeOH la réaction est rapide ($t_{1/2} \sim 15$ mn) et on n'observe pas de signaux transitoires. ^{31}P (CDCl_3) : + 9,7. IR : 3216 intense (NH); 2251, 1612 faibles, C=NH). ^1H (CDCl_3) : 7,3–6,8 (10H, mf, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4 + \text{C=NH}$); 5,59 (1H, d $J = 8,06$, NHP); 3,73 (3H, d $J = 11,54$, OCH_3); 3,22 (3H, mf, CH_2NH); 2,41 (2H, t $J = 6,14$, $\text{CH}_2 \text{C=N}$); 2,26 (3H, s, CCH_3). ^{13}C (CD_3SOCD_3) : 157,24 ($\text{C}_q \text{ OPh}$); 138,93 ($\text{C}_q \text{ NH}$); 128,65 ($\text{C}_q \text{ CH}_3$); 119,24 (HN=CNH); 117,13 (d $J = 7,19$, 2 C ortho OPh); 51,42 (d $J = 5,18$, OCH_3); 36,92 (CH_2N); 20,12 (CCH_3); 19,59 (d $J = 5,03$, $\text{CH}_2\text{C=NH}$). Microanalyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$, $M = 347,35$; C : 58,50 (58,78); H : 6,41 (6,38); N : 12,17 (12,10).

B) en milieu aprotique

α) en milieu xylène DBU (1,5 éq). Après 11 jours à 60 °C, **4** est récupéré après dissolution du résidu dans le CH_2Cl_2 et extractions à l'acide citrique 10%.

β) en présence de Nafion respectivement 0,75 éq. pendant 2 jours à 60 °C dans le xylène et 0,25 éq. pendant 8 jours dans le DMF, le nitrile est récupéré pratiquement inaltéré (^{31}P ; IR) après filtration du Nafion et concentration à sec.

5 – Réactions des hétérocycles 5

A) alcoolyse en présence d'alcool et d'amine : mode opératoire n° 3

α) à partir de 5b

120 mg (0,32 mmol) de **5b** sont dissous à partir de **5b** dans un mélange de 0,3 g de DMF, 1 g (68 éq.) d'EtOH, et 0,3 g (9,3 éq.) de NEt_3 . Après 1 mois, la conversion de **5b** $\delta + 62,7$ en **6b** $\delta 68,57$ et des traces de **9** $\delta 48$ est pratiquement achevée ($t_{1/2} \sim 1$ semaine). On concentre à sec, reprend par $\sim 10 \text{ cm}^3$ de CHCl_3 , extrait avec $3 \times \sim 10 \text{ cm}^3$ de solution d'acide citrique $\sim 10\%$ sèche (Na_2SO_4), concentre à sec et cristallise à -15 °C dans le minimum de MeCN. ^{31}P (CDCl_3) 69,56. ^1H (CDCl_3) : 10,01 (1H, d

$J = 10,57$, NHP); $7,90-7,4-6,7$ (10H, mf, CONH + $C_6H_5PS + C_6H_4$); $7,35$ (5H, s, $CH_2 C_6H_5$); $4,50$ (2H, d $J = 5,14$, $NHCH_2$); $4,12$ (2H, m, OCH_2); $1,28$ (3H, t $J = 6,95$, CH_3). ^{13}C ($CDCl_3$): $169,07$ (CO); $142,37$ (C_q NHP); $135,67$ (C_qCH_2); $134,27$ (d $J = 140,8$, C ipso); $131,99$ (d $J = 2,56$, C para PhPS); $130,76$ (d $J = 11,62$, 2 C méta PhPS); $128,14$ (d $J = 14,44$, 2 C ortho PhPS); $118,66$ (d, CH ortho NHC_6H_4); $118,65$ (d, C_qCO); $61,54$ (d $J = 5,54$, OCH_2); $43,65$ (NCH_2); $16,09$ (d $J = 7,89$, CH_3).

En absence de NEt_3 on n'observe (^{31}P , 1H du résidu) aucune réaction après 2 jours.

Après dissolution dans un mélange 2:1 de MeOH et $MeNH_2$ en large excès il y a rapide (t $1/2 \sim 20$ nn) conversion en le seul signal δ 67,67 de **6b₁** caractérisé en ^{31}P ($\delta + 72,7$) et 1H après concentration à sec et redissolution dans le $CDCl_3$.

Avec un excès (90 éq.) d'isopropanol en présence de NEt_3 (1,8 éq.), aucune évolution n'est observée en ^{31}P après chauffage 5 jours à $70^\circ C$. Après avoir laissé 2 semaines à l'air libre humide on observe le seul signal $\delta + 47$ de **9**.

β) à partir de **5e**

6j est préparé : après 3 jours en solution DMF contenant plusieurs éq. de DBU et en large excès de solution de $MeNH_2/MeOH$ à 40% le spectre de ^{31}P montre le même profil que dans le MeOH seul : δ 1,54, 38% (**5e**), 2,19, 5% (**6e**), 7,19 (**5j**), 8,70 42% (**6j**). Après 10 jours tout **5e** a été consommé et le produit largement majoritaire est **6j** identifié par RMN de 1H du résidu réactionnel.

Après dissolution dans le MeOH, sans NEt_3 , on observe en ^{31}P transitoirement jusque quatre signaux (cf. ci-dessus **1e** \rightarrow **6j**) δ : 1,28 (**5e**), 1,92 (**6e**), 7,1 (**5j**) et 8,22 (**6j**) en proportion 53, 21, 14 et 11% après 6h, 10, 5, 10 et 75% après 30 h, 5, 0, 5 et 90% après 46 h. Après 5 jours (un seul signal δ 8,1), la solution est concentrée à sec, et à partir du résidu sentant fortement le phénol, **6j** est cristallisé.

γ) à partir de **5g**

Après 2 jours à $50^\circ C$ en solution, dans un excès de MeOH et NEt_3 , **5g** est récupéré quantitativement ($F^\circ C$, 1H).

B) Essais d'aminolyse

α) A partir de **5g** : aminolyse au niveau du carbonyle.

**N méthyle βalanylmethylamide, N'para toluidamide
phénylephosphonate (10)**

A une suspension de 0,13 g (0,41 mmol) de **5g** dans 0,5 g de dioxanne on ajoute 0,25 g de solution aqueuse à 40% de MeNH₂. Après une nuit (1 seul signal δ + 19; t 1/2 ~1h) on concentre à sec et cristallise **10** dans un mélange 1:4 de CHCl₃-Et₂O. Rdt 90%. F 131–132 °C. ³¹P (CDCl₃) : + 19,27. IR : 3258 (CONH); 3090 (PONH); 1650 (CO). ¹H (CDCl₃) : 7,75–7,45 (6H, mf, C₆H₅ + CONH); 6,94 (4H, s, C₆H₄); 5,91 (1H, d J = 10, PONH); 3,43 (2H, m, CH₂N); 2,75 (1H, d J = 4,95, NHCH₃); 2,62 (3H, d J = 10,2 NCH₃); 2,34 (2H, t J = 8,44, CH₂CO); 2,31 (3H, s, CCH₃). ¹³C (CDCl₃) : 172,74 (CO); 138,51 (C_qMe); 131,46 (d J = 154,47, Cipso); 131,80 (d J = 9,75, 2C méta Ph); 131,66 (d J = 2,96, C paraPh); 130,33 (C_qNH); 128,57 (d J = 13,58, 2 C ortho Ph); 118,26 (d J = 6,73, 2 Cortho C6H4); 44,76 (d J = 3,71, CH₂CO); 34,09 (d J = 3,8, CH₂N); 32,88 (d J = 4,28, PONHCH₂); 26,18 (CONHCH₃); 20,56 (CCH₃). Microanalyse : C₁₈H₂₄N₃O₂P, M = 345, 364; C : 61,82 62,59; H : 6,96 (7,0); 1,96 (12,17).

10 (F°C, ¹H) est également obtenu (mode opératoire n° 3), quantitativement, en moins de 10 h dans une solution à 33% de MeNH₂/EtOH.

β) A partir de **5b** : pas d'aminolyse.

Après avoir introduit (bullage à 0 °C) 25 éq. de MeNH₂ dans une solution CHCl₃-pyridine contenant 1 éq. de **5b**, on laisse 4 jours à température ordinaire. Après concentration à sec le spectre de ¹H du résidu montre toujours le spectre ABX des protons benzyliques caractéristiques de **5b**.

Après 14 jours en solution dans l'isopropylamine, puis concentration à sec, le spectre ³¹P dans le CD₃SOCD₃ du résidu montre 3 signaux δ 60,78 50%, 45,42 32% et 2,15 18 % attribués respectivement à **5b**, **9** et PhPO(OH)SH, le spectre de ¹H montrant 2 types de signaux benzyliques : ABX de **5b** 55% et 45% doublet J = 6,13 blindé δ 4,47 (CONHCH₂ des 2 produits d'hydrolyse). Après addition d'isopropylamine et de traces d'eau, seuls sont observés en ³¹P les signaux de δ 46,76 (85%) et + 5,5 (15%).

Après 3 jours en solution dans la n propylamine anhydre (gardée sur KOH), l'hétérocycle **5b** est retrouvé, après concentration à sec, inchangé (F °C, ³¹P, ¹H).

Après 12 jours en solution chloroformique contenant 7 éq. de NH_3 anhydre (séché sur double colonne de KOH) on observe, en ^{31}P , deux signaux $\delta = 63,6$, 90% (**5b**) et 51,3 10% attribué en ^{31}P à **9** : après concentration à sec et saponification 48 h en milieu hydrométhanolique on observe pratiquement 1 seul signal $\delta + 49,68$.

γ) A partir de **5e** : pas d'aminolyse.

Après 3 semaines en présence d'un large excès de MeNH_2 en solution DMF, contenant plusieurs éq. de DBU, le spectre de ^{31}P montre pratiquement 1 seul signal $\delta -3,27$ attribué à **5e** : après concentration à sec, dissolution dans le CHCl_3 , extractions à l'acide citrique dilué, le spectre de ^1H du résidu ne montre aucune incorporation de groupe NMe et le produit est cristallisé dans l' Et_2O .

C) hydrolyse

α) A partir de **5b**

voir essais ci-dessus d'aminolyse en présence d'eau contaminante.

Sel de dicyclohexylammonium de l'acide anthranilylbenzylamide phényle thiophosphonique (**9**)

Un échantillon authentique de **9** est préparé par saponification de **6b₁** en milieu hydrométhanolique 1:3 en présence de 1,3 éq. de NaOH. Après 1 semaine (t 1/2 ~36 h) on concentre à sec reprend par une solution aqueuse de 0,4 éq. de trisdicyclohexylammonium citrate et extrait 3 fois au CH_2Cl_2 . Après dessiccation (Na_2SO_4) et concentration à sec, on obtient 75% de sel **9**, stable sous forme de sel de DCHA. F 187–191 °C. ^{31}P (CD_3SOCD_3) : + 45. ^1H (CD_3SOCD_3) : 9,16 (1H, d J = 10,3, NHP); 8,99 (1H, s, CONH); 8–6,5 (14H, $2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4$); 4,47 (2H, d J = 5,4, CH_2NH); 2,59 (2H, m, 2CH cyclohexyl); 2,2–0,5 (20H, 10 CH_2 cyclohexyl).

β) A partir de **5g**

La saponification en milieu NaOH N (1,3 éq.) dioxanne 1:7,5 est pratiquement terminée après 48h conduisant ($\delta^{31}\text{P}$) à l'acide **2a**: après hydrolyse HCl 1N) une nuit, alcalinisation et extraction au CHCl_3 , on isole et caractérise (^1H) uniquement la paratoluidine.

Après 38 h à 65 °C en milieu MeCN/H₂O 3/1 et en présence de 1,1 éq. de NEt₃ 27% d'hydrolyse seulement sont détectés par ³¹P.

Remerciements

Nous remercions nos collègues du laboratoire S.P.C.M.I.B. particulièrement du groupe de Chimie Organique Biologique pour de stimulantes discussions et Mme A. Colomer pour l'enregistrement des spectres I.R.

Références

1. M. Mulliez, *Tetrahedron* **37**, 2027 (1981).
2. M. Mulliez et M. Wakselman, *Phosphorus Sulfur*, **8**, 41 (1980).
3. F. Dujols, P. Jollet et M. Mulliez, *Phosphorus Sulfur Silicon*, **134-135**, 231 (1998). Partie I de cette série.
4. I. Hermecz. : Chemistry of Diazabicycloundecene (DBU) and Other Pyrimidoazepines. Dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*. vol 42. *Editeur* : A.R. Katritzky. Academic Press, London. 1987. pp. 83-202. Le pKa reporté est de ~13.
5. J.H. Clark, *Chem. Rev.*, **80**, 429 (1980).
6. E.J. Parish et D.H. Miles, *J. Org. Chem.*, **38**, 1223 (1973).
7. S. Alibert, D. Crestia, F. Dujols et M. Mulliez, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8841 (1998). Ce composé, comme la plupart des dérivés du phosphore, réagit en effet extrêmement facilement avec les nucléophiles hydroxylés (pas avec les azotes, amidiques de surcroît, des esters 1). En outre le diéthylphosphite et le triéthylphosphite (en cas de piégeage de l'éthanol) formés sont non nucléophiles vis à vis du phosphore de 5 et assez volatils.
8. N.N. Mikailova, T.L. Tolstykh, L.A. Skripto et A.I. Sitkin, *J. Anal. Chem*, **39**, 1347 (1983).
9. N.E. Jacobsen et P.A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1613 (1983).
10. E. Cherbuliez, F. Hunkeler et J. Rabinowitz, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2660 (1962).
11. La plus difficile formation d'un hétérocycle à 6 chaînons (**B₁**) comparée à celle de celui à 5 chaînons (**A**) est également observée à partir des aminoamides (voir par ex. ici **6e** → **5j**, Fig. 3). Il en est de même pour les anhydrides cycliques des aminoacides : alors que les acides **2** sont stables³, leurs analogues dérivés d'α amino acides se dégradent rapidement^{1,9}. De même les hétérocycles comparables dérivés des α hydroxynitriles sont formés plus facilement que ceux des β hydroxynitriles¹⁰.
12. J.C. Tebb : *Handbook of Phosphorus 31 Nuclear Magnetic Resonance Spectra*. CRC Press, New-York. 1991.
13. a) J. Baraniak et W.J. Stec., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 137 (1991);
b) J. Baraniak et W.J. Stec. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4153 (1991);
c) D.E. Efremov, E.A. Oberlander, J.C. Tebb, P.M. Zavlin et Z.V. Gribanov., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2443 (1994).
14. voir par exemple : J. Emsley et D. Hall. *The Chemistry of Phosphorus*. Harper and Row, London. 1976. pp. 329-336.
15. G. Sosnovsky et M. Konieczny, *Synthesis*, 618 (1977). Ce travail, comme d'autres, n'est pas mentionné dans la "première revue systématique présentée sur les amides carboxyliques et thioamides carboxyliques contenant un atome de phosphore tétracoordonné sur l'atome d'azote" : N.G. Zabirow, F.M. Shamsevaliev et R.A. Cherkasov, *Russ. Chem. Rev.*, **60**, 2189 (1991).
16. La pseudorotation avec déprotonation de cet intermédiaire **X** (conduisant à un nouvel intermédiaire anionique) demanderait une énergie bien plus considérable que dans le cas récemment étudié d'intermédiaires de la réaction de Wittig : F. Bongester, M.

Karpf, L.A. Meier, P. Rys et P. Skrabal, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10653 (1998) et conduirait à la rupture de la liaison entre le phosphore et l'azote de l'acide (cf. T. Uchimaru, W.J. Stec et K. Taira, *J. Org. Chem.*, **62**, 5793 (1997)). Par ailleurs, pour rendre compte de l'aminolyse de **11**, plusieurs facteurs peuvent être invoqués : i) la substitution du phosphore rendant plus électrophile celui-ci dans **11** que dans **B₁** : il en résulterait une augmentation de sa réactivité qui en outre, ce qui est douteux, devrait être plus importante avec les amines qu'avec les alcools ; ii) le départ du groupe amide dans **11** peut être assisté par liaison hydrogène avec l'alcool : dans ces conditions l'étape limitante de la substitution doit être non pas la *décomposition* mais la *formation* d'un intermédiaire pentacoordonné phosphoré, donc plus facile avec les amines meilleures nucléophiles¹⁷. Effectivement avec des N acyl phosphoramides¹⁸ la catalyse acide a été mise en évidence, mais orientant l'attaque nucléophile vers le carbonyle. Il est possible toutefois que dans **11** se produise une isomérisation, déjà observée par ailleurs^{13,18} en lactime O phosphorylée de type **8** (Fig. 5) (pour **11** il n'est pas indiqué¹⁵ de bande CO en IR), rendant d'ailleurs plus facile la protonation, et il faut noter que la cyclisation de l'acide γ aminobutyrique en pyrrolidinone étant favorisée, la coupure de la liaison CO-N est moins facile : globalement ceci peut favoriser l'attaque *sur le phosphore* dans **11**. Il est à noter que dans le cetocyclophosphamide dont les substituants du phosphore sont analogues à ceux de **11** la liaison PO-NCO est particulièrement longue¹⁹.

17. J.M. Grévy et M. Mulliez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1809 (1995).
18. V. Mizrahi et T.A. Modro, *J. Org. Chem.*, **48**, 3030 (1983).
19. N. Camerman et A. Camerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5038 (1973).
20. Voir par exemple : A. Williams et K.T. Douglas, *Chem. Rev.*, **75**, 627 (1975).
21. M. Mulliez, *Bull. Soc. Chim. France*, 1211 (1985).
22. T.W. Greene et P.G.M. Wuts. Dans *Protective Groups in Organic Synthesis*. J. Wiley, New York, 1991, pp.379-386.
23. Y. Wolman, P.M. Gallop, A. Patchornik et A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1889 (1962).