

# Synthèse intramoléculaire de thiopeptides N thiophosphonylés. Cas de la thiosarcosine.

Sonia Alibert, Dominique Crestia, Frédéric Dujols et Michel Mulliez

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

Received 29 July 1998; accepted 17 September 1998

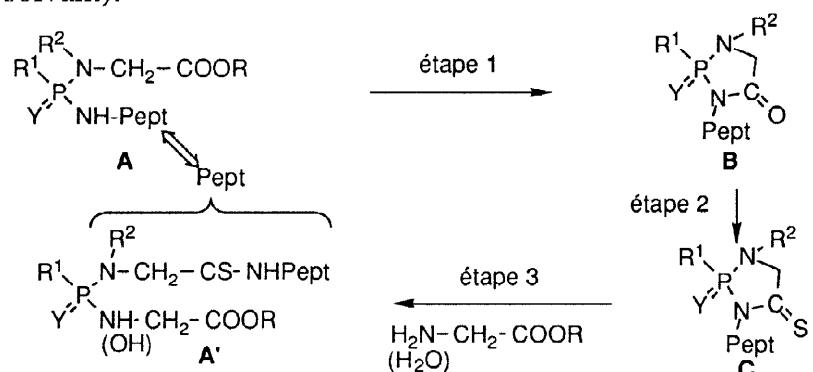
## Abstract

A new, three-step, method is proposed for the synthesis of thiopeptides. Each step is verified starting from a sarcosylthiophosphondiamide model and using alcohols or water for the last one. With amines a different regioselective attack on the thiocarbonyl, instead of on the thiophosphoryl with alcohols, is observed.

© 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** thiopeptides ; cyclization ; phosphorylation.

Parmi les pseudopeptides, résultant de la modification de la liaison peptidique elle-même, les thiopeptides présentent l'intérêt majeur d'une structure très voisine de celle des peptides *stricto sensu* (remplacement de CONH par CSNH) [1,2]. Leur synthèse a été réalisée par deux voies principales ((i) thionation de peptides ; (ii) couplage de dérivés d'α-amino thioacides) qui présentent, chacune, des limitations importantes [3,4]. Pour éviter celles-ci, la stratégie intramoléculaire déjà utilisée pour la synthèse de peptides [5] paraît adaptée : parmi les trois étapes à réaliser (Fig. 1) la première, de cyclisation, a déjà été bien étudiée [5], la deuxième, de thionation, présente de nombreuses analogies dans la littérature [6,7], et la troisième, d'aminolyse, nécessaire si l'on veut répéter la séquence des trois réactions, devrait être plus facile [8] avec les hétérocycles C qu'avec leurs précurseurs B, le groupe thioamide ( $pK_a$  dans le DMSO ~18,5 [9]) étant meilleur groupe partant que l'amide ( $pK_a$  ~25,3 [10] dans le même solvant).



$Y = O, S$

$R_1 = \text{Alk, Ar, OAr} \dots$

$R^2 = H, Me$

$R = H, O\text{Alk}$

Pept = chaîne thiopeptidique  
en croissance

étape 1 : formation intramoléculaire de la liaison peptidique

étape 2 : thionation

étape 3 : déplacement de la liaison peptidique par un dérivé

d'α amino-acide (pour simplifier la glycine) ou par hydrolyse

Figure 1 : Schéma postulé de synthèse thiopeptidique

Compte tenu des conditions *a priori* dures de la thionation (étape 2) nous avons préféré aborder l'étude de ce schéma (Fig. 1) avec des dérivés de la sarcosine ( $R^2 = Me$ ), sachant que les hétérocycles **B** correspondants sont plus stables [11] (mais résistants à l'aminolyse [11]) et avec des dérivés thiophosphonés ( $Y=S$  et non  $Y=O$ ).

A partir du dichlorure de l'acide thiométhanephosphonique, le modèle **1** de **A** a été synthétisé, dans la pyridine [12], par substitution sélective d'abord avec l'ester éthylique de la sarcosine puis par la méthylamine. Avec ce composé **1** nous reportons (Fig. 2) la vérification du schéma (Fig. 1) à ceci près que la troisième étape, de déplacement de la liaison thiopeptidique, ne s'effectue pas avec les amines mais avec d'autres nucléophiles.

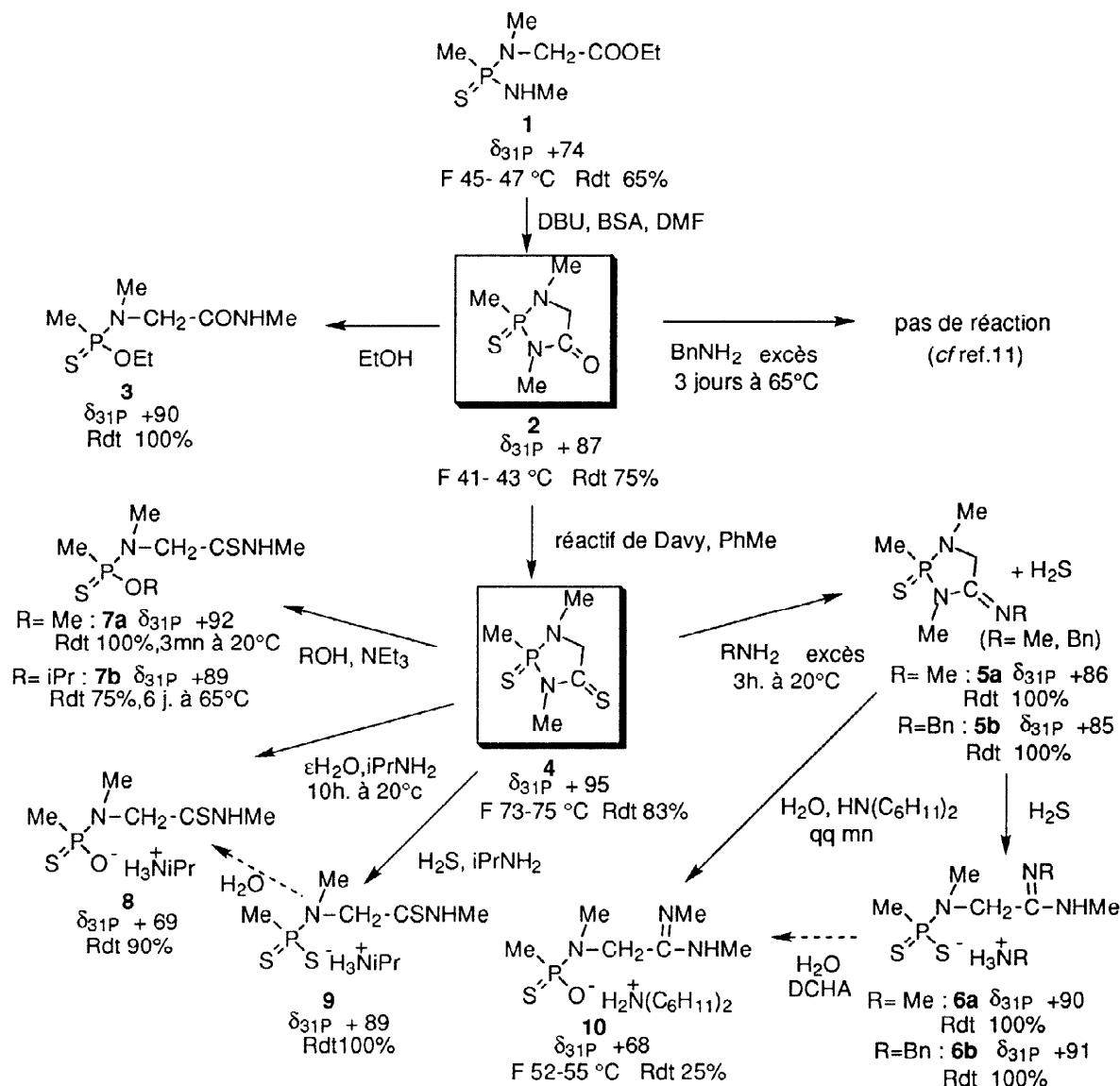


Figure 2 : Etude du schéma à partir du modèle, dérivé de la sarcosine, 1

La réaction de cyclisation (étape 1), favorisée en solution dans la DMF [13], nécessite l'utilisation catalytique de la DBU (avec la triéthylamine ou le DABCO en excès la réaction

est très lente). Celle-ci est facilement éliminée en fin de synthèse soit par lavages avec des solutions aqueuses diluées d'acide citrique, soit en milieu anhydre en présence de résine sulfonique. Sans agent de piégeage de l'éthanol, le produit de transposition **3** est obtenu, apportant une preuve chimique que la N et non la S acylation s'est produite. Des différents agents de piégeage utilisés - tamis 4 Å, hexaméthyldisilazane, P4S10, vide, bistriméthylsilyl acétamide (BSA), tétraéthyl pyrophosphite - seuls les deux derniers ont complètement supprimé la transposition. L'hétérocycle **2** est quantitativement obtenu, d'après la RMN de  $^{31}\text{P}$ , ce qui contraste avec l'autre méthode connue [14] de synthèse (à partir du sarcosyl methylamide) avec laquelle on observe en RMN de  $^{31}\text{P}$  une réaction primaire du dichlorure, de type Vilsmeier-Haack, en compétition très importante avec celle sur la fonction amine.

La réaction d'échange intramoléculaire PS + CO → PO + CS, observée par De Bruin [15], comme attendu ne se produit pas (en raison du blocage de la structure cyclique de **2**). Par contre avec les agents de thionation usuels tels que les réactifs de Davy (éthyle)[16], de Lawesson, la réaction (correspondant à l'étape 2, Fig. 1) se révèle d'une facilité exceptionnelle :  $t_{1/2} \sim 2$  h, à température ambiante. Le dérivé soufré **4** est formé quantitativement d'après la RMN de  $^{31}\text{P}$ . Comparativement à l'hétérocycle **2** les spectres de RMN aussi bien de  $^{31}\text{P}$ , que de  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  montrent un déblindage très important de divers signaux \*. En RMN du proton les deux hétérocycles **2** et **4** présentent pour le méthylène un spectre ABX, déjà observé auparavant [14] pour d'autres hétérocycles **B**, ( $J_{\text{AX}} = 13,5$  Hz et  $J_{\text{BX}} = 4,5$  Hz pour **2**;  $J_{\text{AX}} = 10$  Hz et  $J_{\text{BX}} = 2,2$  Hz pour **4**), ce qui indique qu'ils subissent une torsion au niveau du  $\text{CH}_2$ . Celle-ci peut être associée à l'hybridation  $\text{sp}^3$  de l'azote P(Y)-N(Me)CH<sub>2</sub> puisque les spectres à basse température (jusque -94 °C, dans le toluène) montrent toujours un seul doublet méthyle (couplage avec le phosphore). On ne peut toutefois pas exclure que la barrière d'inversion de l'azote soit très basse et que celui-ci soit hybridé  $\text{sp}^2$ . L'étude de modélisation moléculaire (programme Biosym, version 2.35, champ de force ESFF) le montre en effet ainsi que la position du  $\text{CH}_2$  en dehors du plan défini par la liaison (thio)amide. La conjugaison entre le carbonyle et l'azote n'étant ainsi pas complète il est tentant d'y relier la grande réactivité observée : thionation pour **2** et réaction avec les amines primaires pour **4**.

En effet avec celles-ci, correspondant aux acides aminés du schéma (étape 3, Fig. 1) l'hétérocycle **4** réagit rapidement ( $t_{1/2} \sim 1$  h) par attaque *au niveau du CS* : il y a d'abord formation de l'hétérocycle amidine **5** qui, très réactif, est ensuite ouvert par H<sub>2</sub>S libéré. En présence d'un agent de piégeage de celui-ci (amine silylée) cette dernière réaction est évitée. Avec d'autres nucléophiles que les amines : les alcools, l'eau, l'hydrogène sulfuré, l'étape 3 (Fig. 1) de déplacement de la liaison thiopeptidique est toutefois bien vérifiée : on obtient les dérivés thiophosphorylés **7**, **8** (correspondant à A', Fig. 1) et **9** de la thiosarcosylméthylamide. Celle-ci, modèle de thiopeptide, peut être obtenue *déprotégée* par simple hydrolyse des acides thiophosphoramidiques **8** et **9**, peu stables [11].

Avec **7**, en présence d'amine, il ne se produit aucune attaque sur la liaison thioamide, ce qui confirme la réactivité exceptionnelle de celle-ci uniquement lorsqu'elle est inclue dans l'hétérocycle **4**. Enfin, alors que la phosphorylation du méthanol par **4** est immédiate à température ordinaire, celle de l'isopropanol est très lente. On vérifie ainsi le rôle majeur de la gêne stérique dans la substitution nucléophile sur le phosphore.

\* dans CDCl<sub>3</sub> :  $^{13}\text{C}$  : CO 169,41 et CS 200,2 ; CH<sub>2</sub> : 54,27 et 64,96 ; CO(S)NCH<sub>3</sub> : 25,03 et 30,61 ;  $^1\text{H}$  : CH<sub>2</sub> : 3,68 et 4,09 ; PCH<sub>3</sub> : 1,30 et 1,87 ; PNCH<sub>3</sub> : 2,41 et 2,65 ; CO(S)NCH<sub>3</sub> : 2,92 et 3,17. Tous les produits ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN de  $^{31}\text{P}$ , au besoin  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  et IR) et, cristallisés, ont donné des analyses centésimales correctes.

En conclusion il reste à vérifier si avec les dérivés C non pas soufrés mais oxygénés ( $Y = O$ , Fig. 1) et des acides aminés usuels ( $R^2 = H$ , Fig. 1) moins encombrés au niveau du phosphore, la réactivité de celui-ci vis-à-vis des amines sera exaltée, (ceci a déjà été observé avec les hétérocycles **B** [11]), suffisamment pour l'emporter sur celle du thiocarbonyle. *A priori* cette dernière doit également être diminuée (de même que celle du carbonyle de **B** pour la thionation) par la gêne stérique apportée par la chaîne latérale de l'acide inclus dans l'hétérocycle. Enfin en ce qui concerne l'étape 1 (Fig. 1) du schéma, il sera préférable d'utiliser, pour éviter la transposition, des  $\alpha$ -aminoesters libérant un alcool assez encombré, secondaire ( $R = iPr$ ) (sinon tertiaire ( $R = tBu$ ) et aussi, pour catalyser la cyclisation avec des bases moins fortes que la DBU, des substituants  $R^1$  tels que CHF<sub>2</sub> [5], rendant plus acide le groupe  $>P(Y)NH^-$ .

*Remerciements : Nous remercions M. D. Houalla pour de fructueuses discussions sur la structure des hétérocycles, Mme C. Vidal pour leur étude en modélisation moléculaire et Mme A. Colomer pour l'enregistrement des spectres IR..*

## Références

- [1] Michel AG, Ameziane-Hassani C, Boulay G, Lajoie G. Can. J. Chem. 1989 ; **67** : 1312-1318.
- [2] En outre, en raison de leur caractère plus lipophile, les thiopeptides, en cas de transport passif, devraient passer plus facilement les barrières membranaires que les peptides pour lesquels ce passage est problématique (*cf.* West ML, Fairlie DP. Trends Pharm. Sci. 1995 ; **16** : 67-75) puis être désulfurés intracellulairement, pouvant ainsi agir comme des "prodrogues".
- [3] Elmore DT, Guthrie DTS, Kay G, Williams CH. J. Chem. Soc. Perkin Trans I ; 1988, 1051-1055.
- [4] Très récemment la seconde (ii) a été notablement améliorée pour la synthèse de thiopeptides restant protégés : Brain CT Halett A, Koo SY. J. Org. Chem. 1997 ; **62** : 3808-3809 et références citées.
- [5] Mulliez M. Tetrahedron 1981 ; **37** : 2027-2041.
- [6] Il est bien connu que, parmi les dérivés carbonylés, les amides sont les plus facilement thionés : voir notamment : Metzner P, Thuillier A. Sulfur reagents in organic Synthesis. New-York : Academic Press, 1994 : 36-47.
- [7] Dans Zabirov NG, Shamsevaleev FM, Chersakov RA. Russ. Chem. Rev. 1991 ; **60** : 2189-2219 il est indiqué, sans référence à un article précis, que la thionation des N acylphosphoramides *acycliques* (à la différence de **B**) est réalisable.
- [8] Nous avons observé une facile phosphorylation des amines par les hétérocycles phosphorés possédant le bon groupe partant sulfonamide de pKa (~17,5 ; réf. 10) très proche : Dujols F, Marty L, Mulliez M. résultats non publiés.
- [9] Bordwell FG, Algrim DJ, Harrelson Jr JA. J. Am. Chem. Soc. 1988 ; **110** : 5903-5904.
- [10] Bordwell FG, Algrim DJ. J. Org. Chem. 1976 ; **41** : 2507-2508.
- [11] Mulliez M, Walkelman M. Phosphorus Sulfur 1980 ; **8** : 41-50.
- [12] Dans laquelle ce type de dichlorure d'acide est stable. Mulliez M. Phosphorus Sulfur 1980 ; **9** : 209-230.
- [13] Ceci a été établi précédemment lors de l'étude comparable de la cyclisation des dérivés de  $\beta$ -aminoacides. Dujols F, Mulliez M. résultats non publiés.
- [14] Mulliez M, Walkelman M. Synthesis 1977 ; 478-480.
- [15] De Bruin KE, Boros EE. Phosphorus, Sulfur and Silicon 1990 ; **49-50** : 139-142.
- [16] Davy H. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1982; 457-458.