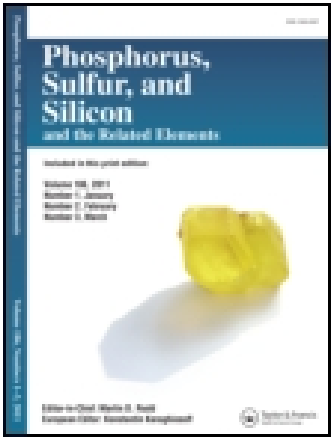
This article was downloaded by: [The Aga Khan University]
On: 10 November 2014, At: 23:45
Publisher: Taylor & Francis
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954
Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements
Publication details, including instructions for authors and subscription information:
http://www.tandfonline.com/loi/gpss20

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

Laurent Bijeire [a] , Colette Denier [b] , Michel Mulliez [b] & Waldir Tavares De Lima [c]

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

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

[c] Institut de Physique Sao Carlos, Université de Sao Paulo , Brésil

Published online: 24 Feb 2007.

To cite this article: Laurent Bijeire , Colette Denier , Michel Mulliez & Waldir Tavares De Lima (2007) Synthese Simple des Analogues Fluores, Phosphones ou Sulfones de L'Acide Aspartique, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 182:4, 881-891, DOI: 10.1080/10426500601087418

To link to this article: http://dx.doi.org/10.1080/10426500601087418

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and

are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 182:881–891, 2007
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 1042-6507 print / 1563-5325 online
DOI: 10.1080/10426500601087418

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

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

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

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

Waldir Tavares De Lima
Institut de Physique Sao Carlos, Université de Sao Paulo, Brésil

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

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

INTRODUCTION

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

Received August 2, 2005; accepted Sepetember 22, 2006.
Address correspondence to Michel Mulliez, Laboratoire Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR 5068 du CNRS, Université Paul Sabatier, 31062 Toulouse Cedex 09, France. E-mail: mulliez@chimie.ups-tlse.fr

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

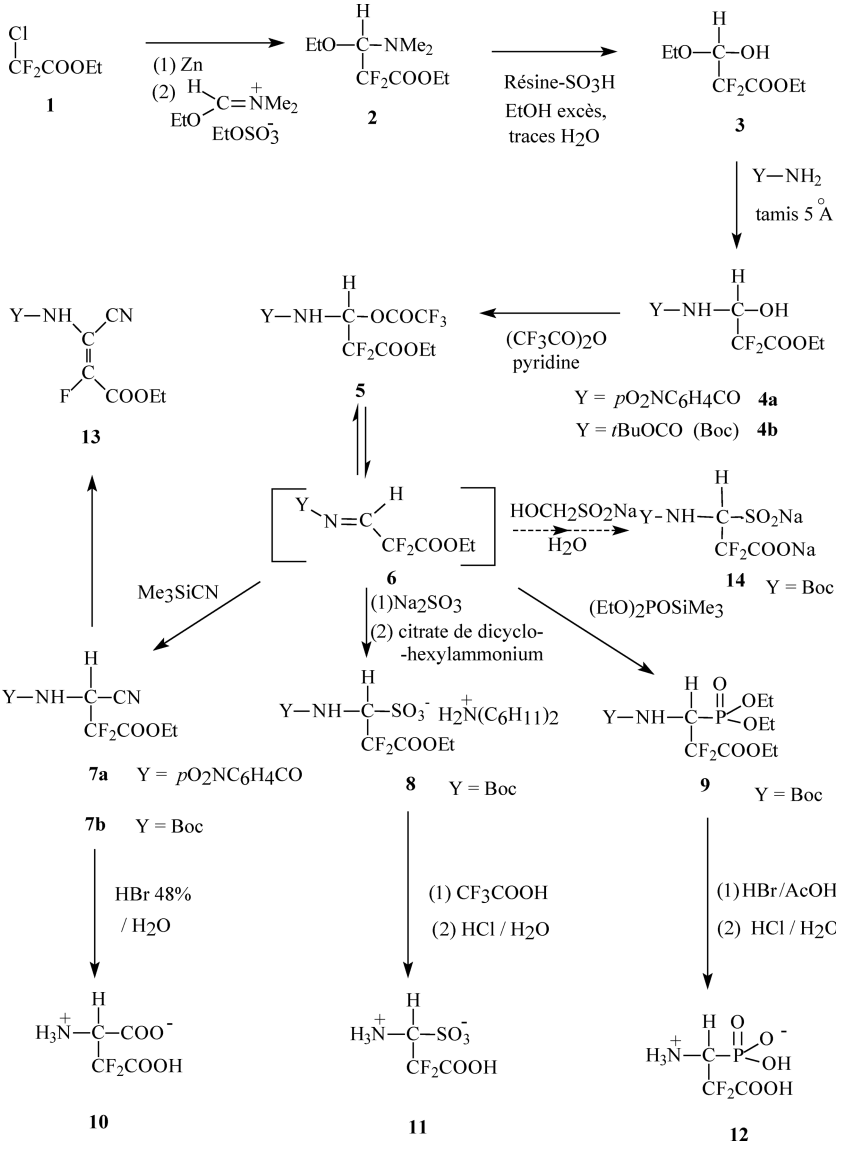
RESULTATS

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

L'inéquivalence magnétique de chaque atome de fluor est bien notable et l'on observe en RMN du ^{19}F des spectres de type ABX ($X = C_\alpha$-**H**) analysés suivant Martin et Martin.[12] Les produits ont été obtenus sous forme racémique mais *in fine* le dédoublement des aminoacides est facilement réalisable comme ceci a été déjà montré dans le cas de **10** (synthétisé par une autre voie[13] nécessitant la manipulation dangereuse du réactif de fluoration $FClO_3$).

DISCUSSION

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



SCHEMA 1

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

TABLEAU I Produits Synthétisés, Caractéristiques Physiques

	% Rdt	F°C (solvant de (re)cristallisation)/ Eb°C (pression)
2	95	90–92 (12 mm de Hg)[10]
3	92	125 (∼ 5 mm de Hg)
4a	95	123–124 (dichloroéthane)
4b	85	90–91 (CCl_4)
7a*	35*	huile
7b	70	65–67 (CCl_4 - pentane)
8	65	136–138 (éther diisopropylique)
9	65	101–102 (pentane)
10	41	180–182, dec. (eau-éthanol)
11	86	>200 (Me_2CO)
12	qtif	>200 (Me_2CO)
13*	36*	174–176 (MeOH)

*__7a__ et __13__ produits dans la même réaction.

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

le montre l'isolement de la fluorooléfine[14] **13**. Paradoxalement ceci est sans doute un avantage, au point de vue de l'activité biologique des produits, en raison de l'inhibition alors possible non pas seulement compétitive, comme vu ci dessus, au titre de l'analogie de l'état de transition,[2] mais *irréversible,* avec formation d'une liaison covalente par addition de l'oléfine formée sur un centre nucléophile du site actif des caspases.

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

Finalement, il apparaît que la stabilisation apportée par le groupe $-CF_2COOEt$ comparée à celle de $-CF_3$ comme précédemment établi[5,6] reste très importante. Ainsi les dérivés **4a** et **4b** ne présentent aucune dégradation après plusieurs mois. Ceci augure donc favorablement de l'isolement des deux hémiaminals diastéréoisomères résultant du couplage de **3** avec un oligopeptideamide nécessairement protégé, permettant l'obtention du peptide modifié inhibiteur potentiel *spécifique* des différentes caspases.[16]

PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions générales (produits, appareils) sont identiques à celles précédemment décrites.[5,10]

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

TABLEAU II Produits Synthétisés, Caractéristiques Spectrales Principales

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

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

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

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

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

Hémi-acétal-aminal Mixte (2)

19,8 g (300 mmol) de zinc en poudre recouvert par 12 g de DMF sont activés[17] par addition de 2,24 g (12 mmol) de dibromoéthane, 1 minute à 65°C, puis, avec effervescence, de 0,97 g (9 mmol) de chlorure de triméthylsilane (déshydratant) à température ordinaire. Après 15 minutes on tire sous vide (15 mm de Hg) pendant 20 minutes et on met sous argon. On ajoute alors 23,7 g (150 mmol) de $ClCF_2COOEt$ redistillé puis, sous forte agitation magnétique et progressivement de façon à ne pas dépasser dépasser 40°C, une solution de DMF (70 g) alkylé après chauffage 2 h à 90°C en présence de diéthylsulfate (46,2 g, 300 mmol). Après 4 h de chauffage à 60°C, le zinc résiduel (7,90 g après séchage) est essoré sur fritté et rincé soigneusement avec 5 × 10 g de DMF. La solution brun clair est extraite en continu[18] avec environ 100 g de pentane, jusqu'à ce qu'un contrôle en RMN du fluor montre l'absence de produit dans la phase DMF (une dizaine d'heures). L'extrait présentant deux phases (DMF et pentane) est concentré (élimination du pentane) et dilué avec environ 1,5 volume d'éther puis additionné progressivement de 70 g d'une solution à environ 2% de bicarbonate. La phase aqueuse est extraite encore une fois avec 30 g d'éther, puis l'ensemble de la solution organique est extraite à son tour par 4 × 30 g d'eau, pour éliminer le DMF, séchée (Na_2SO_4) et concentrée à sec laissant 32 g de produit pur (RMN).

En opérant dans les conditions décrites[11] le rendement n'a pas excédé 20%. Avec un étalon de $PhCF_3$ la RMN du ^{19}F montre une importante perte (environ 65%) de fluor (polymérisation), la formation de difluoroacétate δ: –52,5; $J_{FH} = 52,3$ Hz (piégeage du zincique) et une extraction incomplète au pentane. L'ester éthylique **2** est également obtenu lorsqu'on utilise l'ester *méthylique* correspondant à **1** (transesterification).

Hemiacétal (3)

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

Les extractions en milieu aqueux doivent être évitées car, comme observé avec l'analogue trifluoré,[9] la transformation en hydrate (δ^{19}F: -48,6; $J_{FH} = 6,2$ Hz) non extractible, est très rapide. Dans nos mains suivant les conditions décrites,[11]1, le rendement excède difficilement 60%.

Hemiaminal *N*-Acylé (4a)

A partir d'un mélange de 1,63 g (8,23 mmol) de **3**, de 1,24 g (7,44 mmol) de para nitrobenzamide, de 16 g de tamis 5 Å activé et de 30 g de dioxanne on obtien suivant le mode opératoire décrit[9] après 10 jours de chauffage à 75°C, 2,25 g de produit. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 45,28; H: 3,82; N: 8,98; % calculés: C: 45,29; H: 3,80; N: 8,80.

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

Hemiaminal *N*-Acylé (4b)

A partir d'un mélange de 29 g (24 mmol) de **3**, de 3,75 g (32 mmol) de Boc-NH_2, de 48 g de tamis 5 Å activé et de 36 g de dioxanne on obtient, suivant le mode opératoire décrit,[10] après 5 jours à 40°C, 5,48 g de produit (l'excès de Boc-NH_2 étant facilement éliminé par lavages aqueux). Après addition de $PhCF_3$, étalon, l'intégration en RMN du ^{19}F montre la présence de 2,57 mmol dans les eaux-mères (Rdt global 95,5%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$): $\delta = 1,35$ (t, $J_{HH} = 7,1$ Hz, 3H, Me), 1,45 (s, 9H, *t*Bu), 4,37 (q, $J_{HH} = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 5,66 (t, $J_{HH} = 5,8$ Hz, 1H, CH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): $\delta = 13,8$ (CH_3 éthyl), 28,2 (CH_3 *t*Bu), 63,3 (CH_2), 74,2 (t, $J_{CF} = 24,5$ Hz, CH), 81,5 (C quat. *t*Bu), 112,1 (t, $J_{CF} =$ 257 Hz, CF_2), 155,1 (CO ester), 162,7 (t, $J_{CF} = 31,3$ Hz, CO uréthane). Spectre de masse (impact électronique): M = 269,11 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 44,62; H: 6,14; N: 5,19; % calculés: C: 44,61; H: 6,36; N: 5,20.

Nitrile (7a)

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

d'une sorbonne, progressivement, à environ 30 g de solution d'acide citrique à 10%. La phase organique est extraite avec des solutions d'acide citrique à 10% (2 × 20 g) et à l'eau (3 × 20 g), séchée (Na_2SO_4) et concentrée à sec. Le résidu est repris par quelques mL d'AcOEt laissant 110 mg de poudre noirâtre de **13**, finalement recristallisée dans le méthanol. Spectre de masse (ionisation chimique, ammoniac): M = 325 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 51,27; H: 3,35; N: 13,18; % calculés: C: 50,82; H: 3,28; N: 13,68. Le filtrat AcOEt est concentré à sec laissant 116 mg de **7a** sous forme de pâte.

Par comparaison, le triméthylsilycyanure conduit après trifluoroacétylation de Z-$NHCHCF_3OH$[10] au nitrile décrit.[8] Par contre le cyclohexylisonitrile conduit (t 1/2 ∼ 12 h) à l'isolement (Rdt 25%) d'une huile attribuée à $ZNHCHCF_3CON(COCF_3)C_6H_{11}$ (δ^{19}F: + 4,5 et –4,9), puisque, après réaction de detrifluoroacétylation, achevée en une semaine, dans EtOH + NEt_3 (6 equiv.) on isole (Rdt 87%) Z-$NHCHCF_3CONHC_6H_{11}$ (δ^{19}F: +2) qui cristallise spontanément, F 227°C (lit.[8] F 217°C). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 56,42; H: 5,72; N: 7,82; % calculés: C : 56,98; H: 5,91; N: 7,82.

Nitrile (7b)

On opère comme pour la préparation de **7a** mais avec une durée de réaction de 4 h. Après addition de $PhCF_3$, étalon, l'intégration en RMN de ^{19}F montre la présence dans les eaux mères de ∼ 15% de produit: Rdt global 72 %. Spectre de masse (impact électronique): M = 278,10 (valeur attendue: *idem*). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 47,48; H: 5,97; N: 10,17; % calculés: C: 47,48; H: 5,80; N: 10,07

Il est important d'effectuer rapidement la séparation du produit en raison de sa déshydrofluoration (*cf* ci dessus la formation de **13**): observation en RMN du ^{19}F des signaux de δ −45 (s) et –81 (m, $J_{FH} = 7$ Hz, TMSF, identifié par coinjection). Les tentatives de saponification conduisent à sa dégradation (en RMN du ^{19}F: s, δ: −44,5), complète en moins de 5 minutes en présence d'une solution de K_2CO_3 à 7%.

Sel (8)

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

du dichlorométhane (4 × 25 g), puis les extraits organiques cumulés sont à leur tour extraits à l'eau (10 × 15 g; la RMN du ^{19}F montre alors la disparition du trifluoroacétate contaminant). Après séchage (Na_2SO_4), concentration à sec, dissolution du résidu dans environ 5 g d'éther diisopropylique la cristallisation a −30°C est rapide. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 50,15; H: 7,51 ; N: 5,23. % calculés avec 0,5 H_2O: C: 50,46 ; H: 7,89; N: 5,23.

Diester Phosphonique (9)

A partir de 0,65 g (2,40 mmol) de **4b** *practicum,,* 0,41 mL (2,90 mmol, 1,2 eq) d'anhydride trifluoroacétique,1,15 g (10,58 mmol, 4,4 eq.) de chlorure de triméthylsilyle, et 0,52 g (4,81 mmol, 2 eq.) de diethylphosphite, ajouté en dernier, on obtient suivant le mode opératoire décrit[5] 0,6 g de cristaux. Après addition de $PhCF_3$, étalon, l'intégration en RMN du ^{19}F montre la présence de 0,6 mmol dans les eaux-mères (Rdt global 85%). Analyse élémentaire: % trouvés: C: 43,48; H: 6,67; N: 3,72; % calculés: C: 43,19; H: 6,73; N: 3,60.

Aminoacide Carboxylique (10)

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

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

Aminoacide Sulfonique (11)

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

une heure. Le solide résiduel est dissout dans environ 10 g d'eau. Après extraction au CH_2Cl_2(10 × 15 g), concentration à sec et dissolution du résidu dans environ l g d'acétone le produit cristallise (Rdt 77%) à –15°C: F 147–148°C. Analyse élémentaire: % trouvés: C: 31,78; H: 4,64; N: 5,33; % calculés avec 0,75 Me_2CO: C: 31,44; H: 4,87; N: 5,06. Le produit ne peut être recristallisé entre chaud et froid sans décomposition dans un mélange d'isopropanol et d'alcool. Après dissolution dans HCl 4N, 8 heures, il y a essentiellement formation de l'acide ($t_{1/2} \sim 2$ h) et d'un peu d'hydrate qui est éliminé lors de la concentration à sec. L'acide se décarboxyle à la longue ($t_{1/2} \sim 2{,}5$ mois). (RMN du ^{19}F: δ −7; d, $J_{FH} = 50,8$ Hz).

Aminoacide Phosphonique (12)

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

REMERCIEMENTS

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

REFERENCES

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

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

Downloaded by [The Aga Khan University] at 23:45 10 November 2014

[5] P. De Medina, L. Ingrassia, et M. Mulliez, *J. Org. Chem.*, **68,** 8424 (2003).
[6] M. Mulliez, brevet français n° 96.09845; *Chem. Abstr.*, **128,** 127754 (1998).
[7] F. Weygand, W. Steglich, A. Maierhofer, et F. Fraunberger,*Chem. Ber*, **100,** 3838 (1967).
[8] F. Weygand, W. Steglich, et F. Fraunberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **6,** 808 (1967). L'autre fonctionnalisation décrite de l'hémiaminal en acide *via*, non pas le nitrile, mais l'amide, par réaction d'isonitriles avec l'imine *séparée* (nécessitant pour ceci une chloration préalable impossible avec le dérivé **6** Boc), ne peut être poursuivie jusqu'à son terme de detrifluoroacétylation car nécessitant des conditions trop basiques. De même est inopérante la réaction avec des sulfinylamines pour la fonctionnalisation en sulfonamide en analogie avec celle en carboxamide utilisant des isonitriles.
[9] L. Ingrassia, Thèse de doctorat (21-12-2000), Université Paul Sabatier Toulouse (France).
[10] L. Ingrassia et M. Mulliez, *Synthesis*, **10,** 1731 (1999).
[11] T. Tsukamoto et T. Kitazume, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,* 1177 (1993).
[12] M. L. Martin et G. J. Martin, Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire, Azoulay, Paris, 1971.
[13] J .J. M. Hageman, M. J. Wanner, G. J Koomen, et U. K. Pandit, *J. Med. Chem.*, **20,** 1677 (1977).
[14] Déjà Weygand et al.[7] avaient noté cette sensibilité dans le cas de l'analogue de l'alanine, avec l'ion cyanure comme base. Celui-ci (formation initiée *in situ* par réaction de TMSCN avec des traces de fluorure) est sans doute aussi impliqué dans la formation de **13**. Par ailleurs le dérivé diméthylamino correspondant à **7**, à la place du groupe Boc-NH-à été obtenu à partir de **2** en présence d'acide de Lewis: T. Tsukamoto et T. Kitazume, *Chem. Lett.,* **7,** 1377 (1992).
[15] On peut également envisager l'addition directe sur l'imine **6** non pas seulement de l'hydrosulfite $NaHSO_2$conduisant au sulfinate [6] **14**, mais des adduits de SO_2sur les amines, assez stables tels Pr_2NSO_2H (A. Dorlars, dans Methoden der Organische Chemie, Houben-Weyl, Vol. 9, pp 732–733, Thieme, Stuttgart, 1964) ou stabilisés (encombrement stérique, silylation) tel l'hypothétique Trityl(R) N-SO_2SiMe_3, conduisant directement aux sulfonamides (accessibles autrement indirectement par amination électrophile de **14**[6]).
[16] Ainsi, par exemple, avec la caspase 3, le tetrapeptideamide Asp-Glu-Val-Asp-NHR est clivé spécifiquement: voir, *inter alia,* R. V. Talamian, K. D. Brady, et V. L. Cryns, *J. Med. Chem.*, **43,** 3351 (2000).
[17] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. L. Berk, et J. Tolbert, *J. Org. Chem.*, **53,** 2390 (1988).
[18] A. J. Vogel, Practical Organic Chemistry, 3rd ed., p. 223 (Longmans Green, 1956).
[19] Dans le Merck Index, 10th ed., Rayway, 1983, il est indiqué à tort que le bromure d'ammonium est "freely soluble" dans l'acétone.