

SYNTHÈSE DE PEPTIDES MODIFIES INCORPORANT UN MOTIF PHOSPHORE N OU C TERMINAL

Ph. Coutrot, C. Grison et C. Charbonnier-Gérardin
 Laboratoire de Chimie Organique II, URA CNRS 486,
 Université Nancy I, BP 239, 54506 Vandoeuvre-les-Nancy, France

(Received in Belgium 3 September 1992)

Abstract : A general route to phosphopeptids with a 2-oxoalkylphosphonate moiety at the terminal N-aminogroup or with a 1-aminoalkylphosphonate moiety at the terminal C-carboxyl group is described. The method allows the preparation of various phosphopeptids with an α -alkylated carbon atom on the P-C bond from the very available dialkylphosphonoalcanoic acids as starting products.

Introduction

Il y a une vingtaine d'années, la découverte dans des organismes vivants de certains acides aminophosphoniques et d'oligopeptides dérivés a ouvert de nouvelles perspectives dans la recherche d'agents antibactériens et d'inhibiteurs d'enzymes protéolytiques. Des efforts considérables ont ainsi été consacrés à la synthèse et à l'étude biologique de composés associant un motif phosphoré et un peptide.

Les phosphopeptides suscitant le plus d'intérêt incorporent un motif phosphoré soit du côté C-terminal, soit du côté N-terminal soit enfin sur la chaîne latérale d'un résidu acide aminé (schéma 1).¹

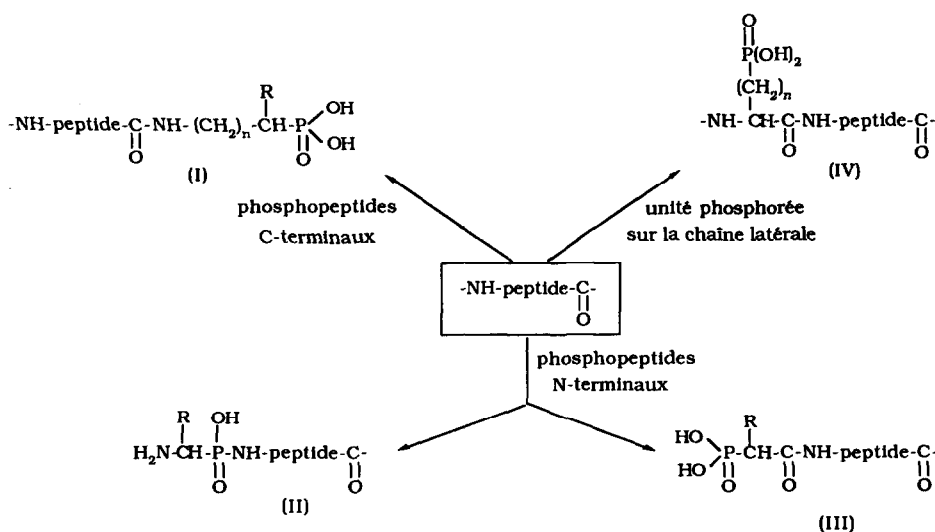
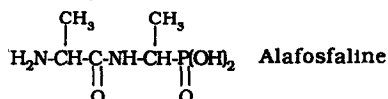


Schéma 1

Les phosphopeptides C-terminaux les plus étudiés sont les analogues stricts des peptides naturels, où une fonction acide phosphonique remplace une fonction acide carboxylique. Certains d'entre eux ont déjà conduit à des essais cliniques très intéressants ; il s'agit notamment des dérivés de l'acide 1-aminoéthylphosphonique, et en particulier de l'Alafosfaline (P-Ala-Ala).^{2,3}

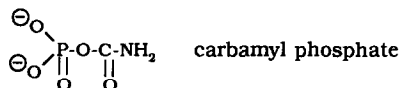


Ce dipeptide mime de Ala-Ala est un antibiotique bloquant la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de l'alanine-racémase, la D-Ala-Ala-synthétase et l'UDP-N-acétyl muramyl-L-alanine synthétase.

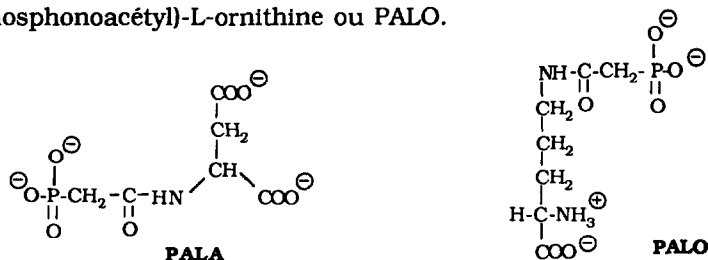
Les phosphopeptides N-terminaux les plus connus sont les phosphoramido-peptides du type **II** pour lesquels une liaison carboxamide est remplacée par une liaison phosphoramide. Ils conduisent également à de nombreux travaux ; ceci est dû pour une large part à la structure tétraédrique du motif phosphoramide qui constitue un analogue de l'état de transition de la réaction d'hydrolyse d'une liaison carboxamide.^{4,5}

Des phosphopeptides N-terminaux moins étudiés (tels que **III**) possèdent une unité acide phosphonoalcanoïque branchée sur la fonction amine terminale.

Ces composés sont pourtant très intéressants, car ils possèdent des analogies structurales avec l'état de transition des réactions catalytiques mettant en jeu le carbamyle phosphate, donneur puissant de fonction carboxamide par l'intermédiaire de sa liaison anhydride



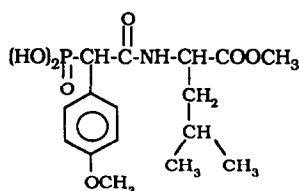
Le remplacement d'un atome d'oxygène par un groupe -CH₂ bloque le transfert du motif amide et permet ainsi l'inhibition des transcarbamylases. Deux inhibiteurs de ce type sont actuellement connus ; il s'agit du N-(phosphonoacétyl)-L-aspartate ou PALA et de la N-(phosphonoacétyl)-L-ornithine ou PALO.



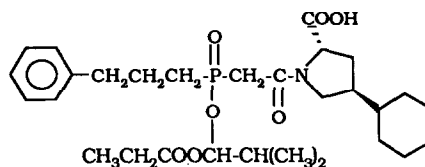
Le PALA inhibe l'aspartate transcarbamylase, et bloque ainsi la première réaction d'une voie métabolique conduisant à la synthèse des nucléotides pyrimidiques.^{6,7}

Le PALO inhibe l'ornithine transcarbamylase en bloquant le transfert du groupe carboxamide sur l'ornithine lors de sa transformation en citrulline, étape intermédiaire de la biosynthèse de l'arginine dans le cycle de l'urée.⁸

Deux autres exemples d'inhibiteurs synthétiques de même structure que le PALA et le PALO ont été étudiés récemment. Il s'agit de la N-dihydroxyphosphinyl-(4-méthoxy)phényléthanoyleucine, fragment de la P-Leuénképhaline, qui se comporte comme un inhibiteur d'enképhalinase⁹ et du fosinopril, antihypertenseur bloquant la transformation d'angiotensine I en angiotensine II par inhibition de l'enzyme de conversion.¹⁰



N-Dihydroxyphosphonyl(4-méthoxy)phénylpropionyleucine



Fosinopril

Les phosphopeptides incorporant une unité phosphorée sur la chaîne latérale d'un acide aminé ont également conduit à des activités biologiques remarquables. Le chef de file de ce type de pseudo-peptides est la phosphinothricine, analogue phosphoré de l'acide glutamique, qui possède une activité antibiotique contre les bactéries à Gram positif et négatif.^{11,12}



Phosphinothricine

Actuellement, les possibilités d'accès à ces types de phosphopeptides sont très différentes selon la position du motif phosphoré dans la séquence peptidique modifiée. Les recherches les plus nombreuses concernent la synthèse des α -aminophosphonates, précurseurs immédiats des phosphopeptides C-terminaux de type I. Bon nombre d'entre elles reposent sur l'addition thermique de composés phosphorés trivalents sur une imine préparée in situ.^{13,14}

La préparation de phosphopeptides N-terminaux du type (III) a été d'autre part très peu étudiée, et seuls quelques exemples de synthèse ponctuels sont connus.

L'objet du présent mémoire est de proposer une méthode d'accès directe et générale aux phosphopeptides aussi bien N-terminaux que C-terminaux à partir d'un même type de synthon constitué par la famille des acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques.

Résultats et discussion

Dans des études antérieures, nous avons décrit une méthode très générale d'accès aux acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques, en particulier à ceux substitués sur le carbone en α du phosphore¹⁵ et à leur utilisation en synthèse.^{15,16,17,18} Ces réactifs permettent d'envisager un accès simple et efficace aux phosphopeptides N- et C-terminaux **I** et **III**.

Les acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques permettent en effet ces deux possibilités : ils peuvent, soit conduire à des phosphopeptides C-terminaux (**I**) en deux étapes via une réaction de Curtius sur leurs dérivés acylazides les transformant en aminophosphonates suivie d'un couplage peptidique, soit conduire à des phosphopeptides N-terminaux par couplage peptidique direct (Schéma 2).

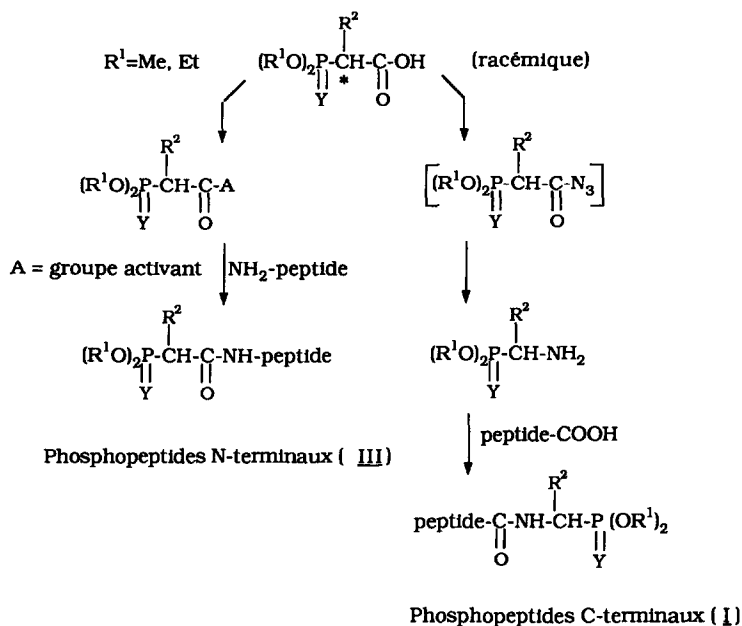


Schéma 2

La conception qui est présentée autorise une grande variété de structures au niveau du carbone chiral en α du phosphore, compte tenu de la facilité d'accès aux acides 2-phosphonoalcanoïques diversement substitués.

C'est l'originalité de cette stratégie par rapport aux approches déjà décrites dans la littérature pour lesquelles les ramifications disponibles en α du phosphore sont plus limitées.

I - Synthèse des phosphopeptides C-terminaux (I)

a) Synthèse des α -aminophosphonates

La préparation des α -aminophosphonates par un réarrangement de Curtius a déjà fait l'objet d'une étude par Berry et Isbell à partir des 2-dialkylphosphonoalcanates, mais elle nécessite la formation de l'hydrazide à partir de l'ester phosphoré et le traitement par l'acide nitreux pour obtenir l'acylazide.¹⁹

Nous avons choisi la voie plus commode d'accès à l'acylazide intermédiaire par réaction de l'azoture de sodium sur le chlorure d'acide correspondant. La méthode générale de préparation des acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques précurseurs permet l'accès à une grande variété de chlorures d'acides ramifiés sur le carbone en α du phosphore, ce qui constitue un avantage important par rapport à la méthode utilisant les esters phosphorés.²⁰

De plus, la méthode de Berry et Isbell décrit des conditions finales d'hydrolyse non sélectives dans le déblocage de la fonction amine sous forme carbamate puisque les fonctions esters au niveau du phosphore sont attaquées ; il n'est alors pas possible d'isoler le phosphonate intermédiaire qui est pourtant plus commode à utiliser dans le couplage peptidique ultérieur.

- Préparation des acylazides (3)

Nous avons montré antérieurement que la préparation des chlorures d'acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques était facilement réalisable par l'action du chlorure de thionyle sur les acides correspondants, le motif phosphonate n'étant pas touché.¹⁵

La méthode envisagée consiste à faire réagir l'azoture de sodium dissous dans l'eau sur le chlorure d'acide dilué dans l'éther (schéma 3).

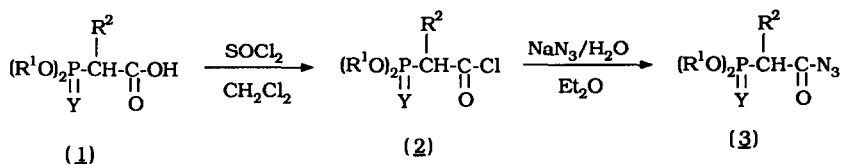
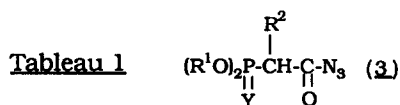


Schéma 3

Cette réaction est quantitative et ne nécessite pas la purification du chlorure d'acide. Seules les conditions réactionnelles (température et durée de réaction) sont à ajuster en fonction de la nature du motif R².

En ce qui concerne la préparation des acylazides, nous avons utilisé la méthode préconisée par Lindemann en série hydrocarbonée.²¹ L'azoture de sodium est préalablement activé à l'hydrazine, puis dissous dans l'eau et ajouté au chlorure d'acide à 2-3°C. L'évolution de cette étape est suivie par IR. Une extraction à l'eau froide et une évaporation sous vide à froid fournissent les acylazides (3). Les résultats du tableau 1 montrent bien que cette voie d'accès aux composés (3) est plus facile et plus efficace que celle qui avait été proposée précédemment par Isbell.



Essai	R ¹	R ²	Y	Formule moléculaire	IR (ν) cm ⁻¹	Rdt %
3-a	C ₂ H ₅	H	O	C ₆ H ₁₂ N ₃ O ₄ P (221,15)	2120 (N ₃) et 1715 (C=O)	84
3-b	C ₂ H ₅	CH ₃	O	C ₇ H ₁₄ N ₃ O ₄ P (235,18)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	81
3-c	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	O	C ₁₁ H ₂₂ N ₃ O ₄ P (291,28)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	98
3-d	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	O	C ₉ H ₁₈ N ₃ O ₄ P (199,23)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	86
3-e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	O	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₄ P (297,24)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	78,5
3-f	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	O	C ₁₃ H ₁₈ N ₃ O ₄ P (311,27)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	100
3-g	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	O	C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O ₅ P (341,30)	2120 (N ₃) et 1710 (C=O)	100
3-h	C ₂ H ₅	F	O	C ₆ H ₁₁ FN ₃ O ₄ P (239,14)	2120 (N ₃) et 1720 (C=O)	77
3-i	C ₂ H ₅	Cl	O	C ₆ H ₁₁ ClN ₃ O ₄ P (255,59)	2120 (N ₃) et 1720 (C=O)	89
3-j	C ₂ H ₅	SC ₆ H ₅	O	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₄ PS (329,30)	2120 (N ₃) et 1720 (C=O)	97
3-k	CH ₃	CH ₃	S	C ₅ H ₁₀ N ₃ O ₄ P (207,12)	2120 (N ₃) et 1720 (C=O)	40,5

Il est indispensable de conserver les acylazides (3) à une température inférieure à 5°C pour limiter les risques de réarrangement, qui sont difficiles à éviter totalement. Une trace d'hydrazine permet cependant de les stabiliser.

- Formation des isocyanates (4)

Le réarrangement de Curtius permet d'obtenir directement les isocyanates à partir des acylazides par simple chauffage dans le benzène (Schéma 4).

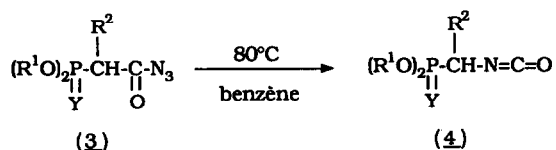
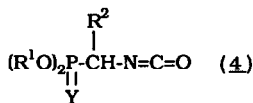


Schéma 4

La réaction est également facilement suivie par IR. Les résultats du tableau 2 illustrent l'efficacité de cette deuxième étape, excepté dans le cas où $\text{R}^2 = \text{SPh}$ et $\text{Y} = \text{S}$ pour lequel l'acylazide ne réagit pas ou faiblement.

Tableau 2



Essai	R ¹	R ²	Y	Formule moléculaire	IR (ν) (N=C=O) cm ⁻¹	Rdt %
4-a	C ₂ H ₅	H	O	C ₆ H ₁₂ NO ₄ P (193,13)	2230	90,5
4-b	C ₂ H ₅	CH ₃	O	C ₇ H ₁₄ NO ₄ P (207,16)	2230-2240	91
4-c	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	O	C ₁₁ H ₂₂ NO ₄ P (263,26)	2230	96
4-d	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	O	C ₉ H ₁₈ NO ₄ P (171,21)	2230	89,5
4-e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	O	C ₁₂ H ₁₆ NO ₄ P (269,22)	2230	92
4-f	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	O	C ₁₃ H ₁₈ NO ₄ P (283,28)	2230	82
4-g	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	O	C ₁₄ H ₂₀ NO ₅ P (313,28)	2230	100
4-h	C ₂ H ₅	F	O	C ₆ H ₁₁ FNO ₄ P (211,12)	2230	62
4-i	C ₂ H ₅	Cl	O	C ₆ H ₁₁ ClNO ₄ P (227,57)	2230	88
4-j	C ₂ H ₅	SC ₆ H ₅	O	C ₁₂ H ₁₆ NO ₄ PS (301,29)	2230	0
4-k	CH ₃	CH ₃	S	C ₅ H ₁₀ NO ₃ PS (195,16)	2230	40

- Préparation des α -aminophosphonates (5)

Ils sont obtenus par hydrolyse acide des isocyanates à chaud :

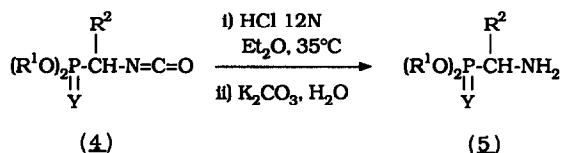
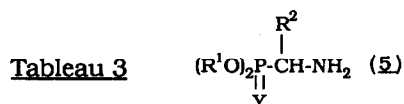


Schéma 5

Un simple traitement basique par une solution aqueuse de carbonate de sodium, suivi d'une extraction liquide-liquide au dichlorométhane, permettent d'isoler l'amine phosphorée (5) (tableau 3).



Essai	R ¹	R ²	Y	Formule moléculaire	Rdt %
5-a	C ₂ H ₅	H	O	C ₅ H ₁₄ NO ₃ P (167,14)	51
5-b	C ₂ H ₅	CH ₃	O	C ₆ H ₁₆ NO ₃ P (181,17)	68
5-c	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	O	C ₁₀ H ₂₄ NO ₃ P (237,28)	51
5-d	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	O	C ₈ H ₂₀ NO ₃ P (209,22)	75
5-e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	O	C ₁₁ H ₁₈ NO ₃ P (243,24)	34
5-f	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	O	C ₁₂ H ₂₀ NO ₃ P (257,27)	94,5
5-g	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	O	C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ P (287,29)	60
5-k	CH ₃	CH ₃	S	C ₄ H ₁₂ NO ₃ P (153,11)	20

Les rendements les plus modérés sont dus à un début d'hydrolyse de la fonction phosphonate conduisant à des acides aminophosphoniques ayant une grande solubilité en milieu aqueux et présentant ainsi des difficultés d'isolement par extraction.

b) Préparation des phosphopeptides C-terminaux

L'importance accordée aux phosphopeptides C-terminaux nous a amenés à réexaminer les méthodes de formation de ces composés.

Ils sont obtenus par couplage entre les α -aminophosphonates 5 et un partenaire carboxylique. Il nous a semblé intéressant d'utiliser l'aminoéthylphosphonate de diéthyle et l'alanine comme modèles de partenaires aminé et carboxylique, puisqu'ils

conduisent à l'Alafosfaline, composé le plus recherché de ce type de pseudopeptides. Nous avons utilisé le BOP²² comme agent d'activation de la fonction acide carboxylique :

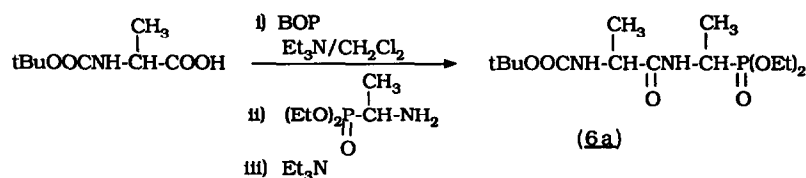


Schéma 6

La réaction est terminée après 45 minutes d'agitation à 20°C. Les sous-produits sont extractibles en grande partie de la solution organique par des traitements acido-basiques dans lesquels le peptide, sous forme protégée, n'est pas soluble. La formation de HMPT n'est pas préjudiciable à la purification du phosphopeptide **6a**, car il est facilement éliminé par filtration sur silice, sur laquelle il reste fixé. Outre sa facilité de mise en oeuvre et de traitement, cette réaction est efficace, car elle atteint 80% de rendement en produit **6a** pur. Ce résultat est supérieur à ce qui est décrit dans la littérature où les méthodes de couplage les plus courantes font appel au dicyclohexylcarbodiimide ou au chlorure d'acide dont les rendements sont assez moyens.^{23,24} L'extension de la réaction aux autres α -aminophosphonates et partenaires carboxyliques s'effectue dans les mêmes conditions (tableau 4).

Tableau 4

$$\text{R}^4\text{HN}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{R}^3}{\text{CH}}-\text{NH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{R}^2}{\text{CH}}-\text{P}(\text{OR}^1)_2 \quad (6)$$

Essai	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule moléculaire	Rdt % (a)
6-a	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	COOtBu	C ₁₄ H ₂₉ N ₂ O ₆ P (352,36)	80
6-b	C ₂ H ₅	CH ₃	H	COCH ₂ NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₇ P (429,41)	92
6-c	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	COOtBu	C ₁₆ H ₃₃ N ₂ O ₆ P (380,42)	95
6-d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	COOtBu	C ₂₀ H ₃₃ N ₂ O ₆ P (428,46)	88
6-e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	COOtBu	C ₁₉ H ₃₁ N ₂ O ₆ P (414,43)	89

(a) Rendement en produit chromatographié

La nature des motifs R², R³ ou R⁴ n'influe pas sur l'efficacité de la réaction, puisque la méthode proposée conduit à d'excellents rendements quelles que soient la nature de l'aminophosphonate, de l'acide aminé ou du peptide introduit.

Nous ne nous sommes pas intéressés à la préparation de composés optiquement purs, puisqu'il existe de nombreuses méthodes de résolution de mélanges racémiques d' α -aminophosphonates par voie chimique ou enzymatique donnant d'aussi bons résultats que les synthèses asymétriques.²⁵⁻³⁰

II - Synthèse des phosphopeptides N-terminaux (III)

Les méthodes d'accès aux phosphopeptides N-terminaux (III) comptent peu d'exemples et conduisent essentiellement aux phosphopeptides simples ($R^2 = H$).

Deux d'entre elles reposent sur la substitution nucléophile d'un atome de chlore du N-chloroacétylaspartate d'éthyle par réaction de Michaelis-Arbuzov (Schéma 7).^{31,32}

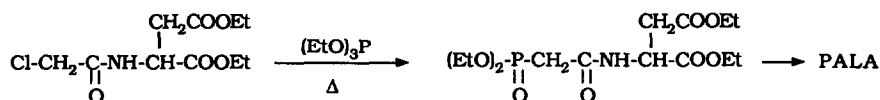


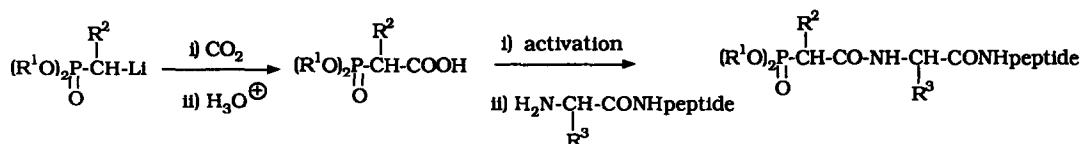
Schéma 7

Cette méthode de synthèse du PALA se heurte à deux difficultés. La réaction de phosphorylation est très sensible aux paramètres stériques. Elle n'est donc pas appropriée à l'introduction d'une ramification en α du phosphore. Elle est également limitée par l'accessibilité au chloroacétamide, qui dans ce cas est difficilement obtenu par acylation de la fonction aminée de l'aspartate d'éthyle.

Un autre procédé consiste à réaliser le couplage d'un peptide avec un acide dialkylphosphonoacétique activé. Un seul exemple de phosphopeptide ramifié en α et préparé selon ce principe a été mentionné dans un brevet.⁹

Non seulement ce procédé présente l'inconvénient habituel lié à l'utilisation du DCCI comme agent de couplage de séparation du peptide de la dicyclohexylurée (sous produit du couplage), mais l'introduction du motif benzylique en α de l'acide phosphonoacétique nécessite trois étapes dont le rendement global n'est pas précisé.

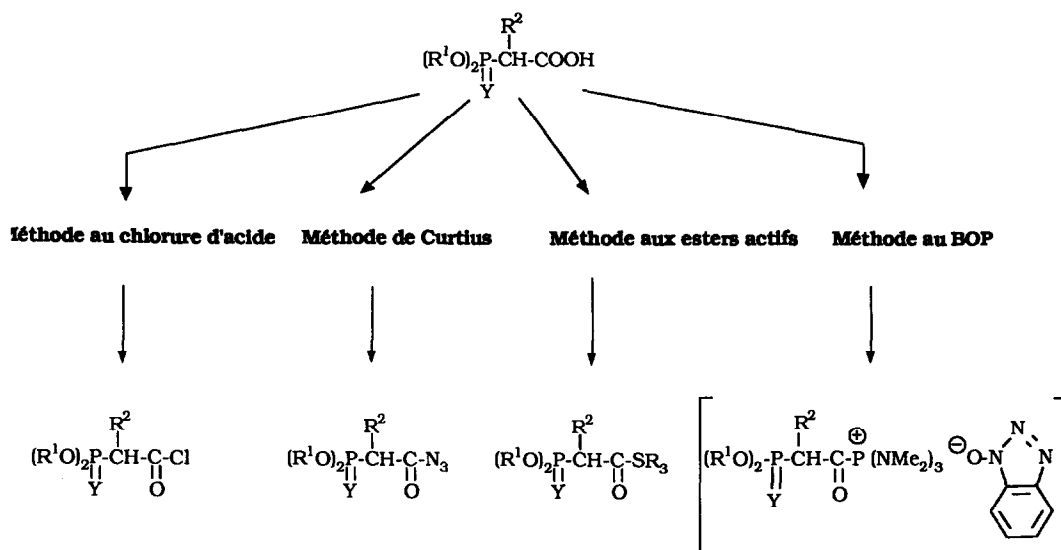
Cet aspect très limité d'une réaction intéressante, nous a conduit à réexaminer cette approche et à la développer. Le très bon accès aux acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques permet de présenter ici la première préparation générale de phosphopeptides N-terminaux (III). Le schéma de synthèse direct de ces composés repose sur le couplage entre une chaîne peptidique et les acides phosphonoalcanoïques obtenus par carbonatation des carbanions α -phosphonylés (Schéma 8).¹⁵

**Schéma 8**

Des essais préliminaires ont été réalisés pour déterminer le meilleur agent d'activation de la fonction acide carboxylique ; la réaction a ensuite été étendue à toute une gamme d'acides phosphonoalcanoïques ramifiés, puis la diastéréosélectivité du couplage a été étudiée.

- Etude de l'activation du partenaire carboxylique

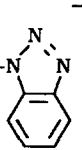
Nous avons étudié l'activation du partenaire carboxylique par les méthodes connues en couplage peptidique classique (Schéma 9).

**Schéma 9**

L'acide 2-diéthylphosphonopropanoïque ($\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) et le glycinate de dodécyle ont été utilisés comme réactifs modèles pour tester l'efficacité du couplage peptidique. Chacune des méthodes a été étudiée avec des quantités équimoléculaires de réactifs.

Nous décrivons les résultats obtenus pour chaque mode d'activation mis en jeu dans le tableau 5.

Tableau 5 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ (7a)

Partenaire carboxylique	Formule moléculaire	t(°C)	temps	Rdt (%)
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClO}_4\text{P}$ (228,61)	20	72 h	60
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{N}_3$	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (235,18)	0 puis 20	5 h 120 h	39
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{PS}$ (316,35)	20	72 h	43
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (327,27)	20	45 mn	90

Le couplage peptidique à partir du chlorure d'acide est possible mais les rendements sont moyens et le temps de réaction est long.

La méthode de Curtius présente les inconvénients habituels de ce type d'activation ; la tendance à la décomposition des acylazides en isocyanates limite l'intérêt préparatif de la réaction de couplage.

La méthode aux esters actifs a été étudiée à partir du thioester issu du parathiocrésol. La fonction thioester a été choisie comme ester actif parce que des couplages peptidiques ont déjà été réalisés avec cette fonction³³ et que le thioester phosphoré était facilement disponible, venant de faire l'objet d'une autre étude.³⁴ Il est connu par ailleurs que souvent les processus métaboliques utilisent un thioester comme agent d'activation d'une fonction acide (biosynthèse des terpènes par exemple). Le rendement obtenu est cependant faible, car le thioesterphosphoré se dégrade à une vitesse comparable à celle du couplage.

L'activation au BOP est de loin la meilleure, puisqu'elle diminue considérablement les temps de réaction ; les produits obtenus sont pratiquement purs à l'état brut (aucune trace des produits de départ) et le rendement est excellent puisqu'il peut atteindre 90 % après purification chromatographique.

- Synthèse de phosphopeptides N-terminaux.

La réaction a alors été appliquée à toute une gamme d'acides phosphonoalcanoïques très différents.

Le tableau 6 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 6 $(R^1O)_2P-CH(Y)-C(=O)-NH-CH(R^3)-COOR^4$ (7)

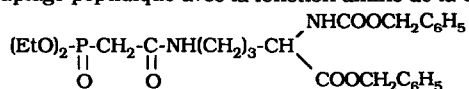
Essai	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	formule moléculaire	% isomères(a)	Rdt (%)(b)
7-b	O	Et	Me	iPr	Me	C ₁₃ H ₂₆ NO ₆ P (323,32)	70/30	76
7-c	O	Et	Pent	iPr	Me	C ₁₇ H ₃₄ NO ₆ P (379,43)	78,5/21,5	75
7-d	O	Et	iPr	iPr	Me	C ₁₅ H ₃₀ NO ₆ P (351,38)	85/15	76
7-e	O	Et	Ph	iPr	Me	C ₁₈ H ₂₈ NO ₆ P (385,39)	50/50	76,5
7-f	O	Et	CH ₂ Ph	iPr	Me	C ₁₉ H ₃₀ NO ₆ P (399,42)	79,5/20,5	79
7-g	O	Et	CH ₂ PhOMe	iPr	Me	C ₂₀ H ₃₂ NO ₆ P (429,45)	77/23	83
7-h	O	Et	F	iPr	Me	C ₁₂ H ₂₃ FNO ₆ P (327,29)	57,5/42,5	65
7-i	O	Et	Cl	iPr	Me	C ₁₂ H ₂₃ ClNO ₆ P (343,74)	50/50	92,5
7-j	O	Et	SPh	iPr	Me	C ₁₈ H ₂₈ NO ₆ PS (417,45)	50/50	74,5
7-k	S	Et	Me	iPr	Me	C ₁₃ H ₂₆ NO ₅ PS (339,38)	81/19	75
7-l	O	Et	Et	iPr	Me	C ₁₄ H ₂₈ NO ₆ P (337,35)	72,5/27,5	75
7-m	O	Et	CH ₂ iPr	iPr	Me	C ₁₆ H ₃₂ NO ₆ P (365,40)	67/33	70
7-n(c)	O	Et	Me	CH ₂ iPr	Me	C ₁₄ H ₂₈ NO ₆ P (337,35)	70,5/29,5	78
7-o(d)	O	Et	Me	CH ₂ iPr	Me	C ₁₄ H ₂₈ NO ₆ P (337,35)	74/26	92
7-p	O	Et	Me	iPr	tBu	C ₁₆ H ₃₂ NO ₆ P (365,40)	78/22	86,5
7-q	O	Et	Me	CH ₂ Ph	Me	C ₁₇ H ₂₆ NO ₆ P (371,37)	70/30	82,5
7-r	O	Et	Me	Me	Et	C ₁₂ H ₂₄ NO ₆ P (309,29)	68/32	85
7-s	O	Et	Ph(e)	iPr	Me	C ₁₉ H ₃₀ NO ₆ P (399,42)	50/50	48
7-t	O	Et	CH ₂ PhOMe	CH ₂ iPr	Me	C ₂₁ H ₃₄ NO ₇ P (443,47)	75/25	85
7-u	O	Et	Me	H	Et	C ₁₁ H ₂₂ NO ₆ P (295,26)	/	97
7-v	O	Et	H	iPr	Me	C ₁₁ H ₂₂ NO ₆ P (295,26)	/	93
7-w	O	Et	H	Me	Et	C ₁₂ H ₂₄ NO ₆ P (309,29)	/	85
7-x	O	Et	H	CH ₂ COOMe	Me	C ₁₂ H ₂₂ NO ₈ P (339,24)	/	98
7-y	O	Et	H	(f)	(f)	C ₂₆ H ₃₅ NO ₈ P (508,52)	/	82

(a) % de diastéréoisomères obtenus à l'état brut. (b) Rendement en produit chromatographié. (c) L-leucine.

(d) D-leucine.

(e) 7s: $(EtO)_2P-CH(Ph)-C(=O)-NH-CH(iPr)-COOMe$

(f) Couplage peptidique avec la fonction amine de la chaîne latérale de l'ornithine soit 7y :



Si l'on excepte le cas de l'essai 7s, les phosphopeptides sont tous obtenus avec de bons rendements et ceci quelle que soit la nature du motif R^2 : la réaction est tout aussi efficace avec des groupements alkyles R^2 variés (Me, Et, iPr, Pent) qu'avec des motifs benzyles (CH_2Ph , CH_2PhOMe), ou des hétéroatomes (S, Cl, F).

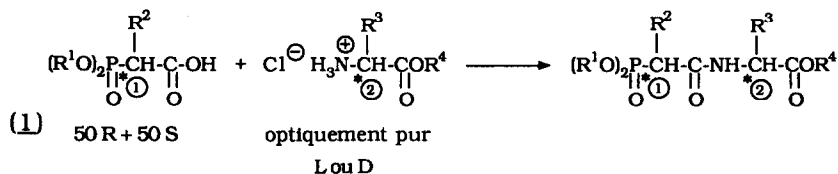
L'efficacité du couplage n'est pas non plus affectée par l'encombrement stérique au niveau de R^3 ou R^4 .

Les résultats sont donc satisfaisants d'un point de vue synthétique et montrent l'étendue des possibilités d'introduction de ces différents motifs phosphorés dans la molécule peptidique.

Le procédé a finalement été appliqué à la synthèse de trois composés connus pour leur activité biologique : le PALO (7y), le PALA (7x), et un fragment de la P-leuénképhaline (7t). Le déblocage des fonctions amine, esters carboxylique et phosphonique peut être ultérieurement aisément réalisé.³⁵

Les rendements obtenus démontrent la supériorité de la méthode de couplage au BOP dans le cas du PALA et du PALO et la supériorité de l'approche générale du problème dans le cas de 7t comparée aux résultats de la synthèse brevetée.⁹

- Etude de la diastéréosélectivité du couplage peptidique



Les résultats du tableau 6 montrent que le couplage est stéréosélectif puisque la diastéréosélectivité peut atteindre 85% (7d).

L'origine de la diastéréosélectivité observée peut être due à deux types de facteurs : elle peut être le résultat de la différenciation sélective des deux faces diastérotopiques du carbonyle de la fonction acide activée du partenaire carboxylique par l'acide aminé chiral combinée à un phénomène d'épimérisation dû aux hydrogènes acides en α du phosphore ou de l'acide aminé.

Comme en synthèse peptidique classique, le BOP est connu comme réactif de couplage peu racémisant et comme, d'autre part, la synthèse s'effectue à partir du côté N-terminal de l'acide aminé, il est logique de penser qu'il n'y a pas ou peu d'épimérisation au niveau du carbone asymétrique de l'acide aminé. L'origine de la diastéréosélectivité observée doit provenir essentiellement de la mobilité de l'hydrogène sur le carbone en α du phosphore combinée éventuellement à un phénomène d'induction asymétrique.

Comme dans tous les cas étudiés l'acide phosphonoalcanoïque (1) et l'aminoester sont utilisés en quantités équimoléculaires, et que la réaction, suivie par CCM, est totale, (en ce sens qu'il ne reste plus de produits de départ révélés en CCM ou en RMN sur les produits bruts après les durées indiquées), il s'en suit que les diastéréosélectivités observées ne peuvent avoir pour origine un phénomène de résolution cinétique.

Les diastéréosélectivités observées ne peuvent donc provenir que de phénomènes d'épimérisation, in situ, des produits formés.

Les rapports de diastéréoisomères obtenus en fonction de la durée du couplage, rapportés dans le tableau 7, et correspondants à des réactions du tableau 6, sont significatifs, et montrent qu'il s'agit bien d'un phénomène thermodynamique.

Tableau 7

Essai	Durée du couplage		
	45 minutes	4 heures	55 heures
(7b)	70/30	70/30	57/43
(7n)	70,5/29,5	69/31	55/45
(7o)	74/26	72/28	56/44
(7e)	50/50		

Ils prouvent que les diastéréosélectivités observées après 45 minutes dépendent en fait de la durée de la réaction.

Si on prend les exemples des composés 7b, 7n, 7o, du tableau 7 qui ne diffèrent que par le motif R³ du carbone chiral ②, on constate que les diastéréosélectivités sont très voisines et n'évoluent que très légèrement pour une durée réactionnelle de 45 minutes à 4 heures. Elles tendent lentement vers le même taux d'épimérisation après 55 heures.

Au contraire, dans le cas du composé 7e (R² = phényle) la réaction n'est pas stéréosélective. Les composés 7e, 7b, et 7o ne diffèrent que par le carbone ① en α du phosphore.

Ces résultats très différents montrent qu'il est très probable que l'épimérisation se fait essentiellement sur le carbone ① en α du phosphore. Dans le cas de 7e l'acidité de l'hydrogène en α du phosphore est telle que la différence entre les vitesses d'épimérisation des deux diastéréoisomères formés ne peut pas être constatée parce que le phénomène d'épimérisation est trop rapide.

Dans les autres cas, le phénomène peut être interprété par l'épimérisation

préférentielle et rapide d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre dans une durée de réaction de 45 minutes.

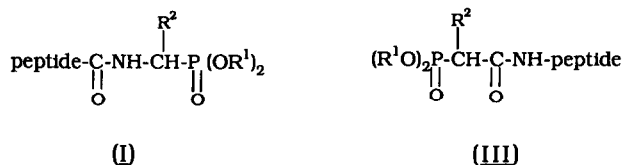


Si le diastéréoisomère RL par exemple s'épimérise plus vite en 45 minutes que le diastéréoisomère SL ($K_1 > K_2$), le milieu s'enrichit alors en SL ce qui explique l'excès diastéréoisomérique observé au bout de 45 minutes. Si on laisse le temps au diastéréoisomère SL (qui épimérise le moins rapidement) de se transformer en RL, on observe alors l'évolution du système vers l'épimérisation complète.

L'épimérisation peut être stéréospécifique : les exemples 7n et 7o du tableau 6 en témoignent puisqu'après couplage du 2-diéthyl-phosphonopropanoate de méthyle avec la L-leucine ou avec la D-leucine, si le rapport 70,5/29,5 représente RL/SL dans le cas de 7n, le rapport 74/26 correspond alors à SD/RD dans le cas de 7o (les déplacements chimiques en RMN ^1H sont évidemment identiques pour RL et SD ainsi que pour SL et RD).

Conclusion

Une méthode générale, simple et efficace de préparation de deux types de phosphopeptides où le motif phosphoré est greffé sur la chaîne peptidique soit par le bout C-terminal, (I), soit par le bout N-terminal, (III), est proposée.



L'originalité de l'approche est de permettre, à partir d'un même précurseur phosphoré, acide dialkylphosphonoalcanoïque d'atteindre les deux structures souhaitées. La méthode permet l'introduction de motifs aminophosphonique ou β -cétophosphonate avec un carbone chiral en α du phosphore, substitué par divers groupes alkyles, et selon les structures, avec une bonne diastéréosélectivité. Ceci est d'autant plus important qu'au niveau enzymatique, les peptidases peuvent libérer la partie phosphorée, qui représente alors soit un acide aminophosphonique analogue d'acides α -aminés simples, soit un acide phosphonoalcanoïque. Ces deux derniers types de composés possèdent eux-mêmes des propriétés antibiotiques ou antivirales. La chaîne peptidique constitue alors un vecteur d'introduction de ces composés dans l'organisme permettant la libération de ceux-ci près de leur cible naturelle. On peut donc prévoir un accroissement de leur efficacité thérapeutique. La grande variété de structures phosphorées qu'autorise le procédé permet donc de préparer de façon très générale une large gamme de phosphopeptides à propriétés modulées.

Partie expérimentale

Indications générales

Les spectres RMN ^1H sont enregistrés sur des appareils Bruker WP 80 (80 MHz) et Bruker AM 400 (400 MHz). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les spectres RMN ^{31}P sont enregistrés sur un appareil Bruker AM 400 (162 MHz); l'acide phosphorique à 80 % est utilisé comme référence externe. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à la référence, les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), qd (doublet de quadruplet).

Les spectres infrarouge sont enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer 580B à partir de produits purs (sous forme de film pour les liquides et de dispersion dans des pastilles de KBr pour les solides).

Les fréquences de transmission sont données en cm^{-1} .

Les analyses élémentaires sont réalisées au laboratoire de microanalyse du CNRS.

Les chromatographies sur couche mince (ccm) sont réalisées sur plaques de silice Kieselgel 60 F254 neutre (Merck), observées en lumière UV puis les produits sont révélés soit par pulvérisation d'acide sulfurique suivie de calcination, soit par l'iode.

Les chromatographies sur colonne sont réalisées à pression normale avec la silice Kieselgel 60 (Merck).

Les solvants employés sont distillés : tétrahydrofurane, (THF), sur sodium/naphtalène; éther éthylique, (Et_2O), sur P_2O_5 ; dichlorométhane, sur P_2O_5 .

Le n-butyllithium commercial est dosé selon la méthode de Watson et Eastham.³⁶

Les acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques et les chlorures d'acides correspondants sont synthétisés selon¹⁵.

1) Méthode générale de préparation des acylazides 3

Dans un bicol muni d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on ajoute à 0°C une solution de chlorure d'acide 2 ($1,6 \cdot 10^{-3}$ mole) dilué dans Et_2O (15 ml) à une solution d'azoture de sodium activé* ($6,5 \cdot 10^{-3}$ mole) dans H_2O (3,5 ml). On agite pendant environ deux heures à une température inférieure à 5°C . La réaction est suivie par infrarouge. La phase organique est alors lavée par de l'eau froide (2x7 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium avant d'être évaporée à température ambiante sous pression réduite. Les produits sont conservés au froid

*Activation de NaN_3 :

20 g d'azoture de sodium sont écrasés dans un mortier en présence de 1 ml d'hydrazine hydratée à 85 %. Le mélange est abandonné pendant 12 heures, puis dissous dans 60 ml d'eau chaude. 500 ml d'acétone froide sont alors additionnés. Le mélange est agité durant une heure. Le précipité est ensuite filtré, lavé à l'acétone (4x80 ml) et séché à l'air. Il est utilisé dans les jours suivants.

Caractéristiques physiques des acylazides 3

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphonoéthanoïque (3a) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,36 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,80 (d, 2 H, $J_{\text{H-P}} = 22$, P-CH); 3,90-4,40 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film): 2120 (N_3) et 1715 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphonopropanoïque (3b) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,20-1,60 (m, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et CH-CH $_3$); 2,60-3,10 (m,

1 H, P-CH); 3,80-4,50 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂). IR (film): 2120 (N₃) et 1710 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphonoheptanoïque (3c) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,50-2,10 (m, 17 H, (CH₃CH₂O)₂ et CH-(CH₂)₄CH₃); 2,80 (dt, 1 H, J_{H-H} = 6 et J_{H-P} = 20, P-CH); 3,90-4,47 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂).

IR (film): 2120 (N₃) et 1715 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono-3-méthylbutanoïque (3d) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,03 (d, 3 H, CH-(CH₃)₂) et 1,16 (d, 3 H, J_{H-H} = 7, CH-(CH₃)₂); 1,36 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 1,70-2,25 (m, 1 H, CH-(CH₃)₂); 2,30-2,80 (dq, 1 H, J_{H-H} = 4 et J_{H-P} = 16, P-CH); 3,90-4,30 (m, 4 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂). IR (film): 2120 (N₃) et 1710 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphonophényléthanoïque (3e) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 0,90-1,50 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 3,50-4,40 (m, 4 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 4,50 (d, 1 H, J_{H-P} = 22, P-CH); 7,10-7,75 (m, 5 H, C₆H₅). IR (film): 2120 (N₃) et 1710 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono-3-phénylpropanoïque (3f) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 2,80-3,50 (m, 3 H, P-CH-CH₂-C₆H₅); 3,90-4,30 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂); 7,20 (s, 5 H, C₆H₅). IR (film): 2120 (N₃) et 1710 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono-3-(4-méthoxy)phénylpropanoïque (3g) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 2,90-3,40 (m, 3 H, P-CH-CH₂-C₆H₅); 3,70 (s, 3 H, OCH₃); 6,70 (d, 2 H, J_{H-H} = 8, C₆H₅) et 7,00 (d, 2 H, J_{H-H} = 8, C₆H₅). IR (film): 2120 (N₃) et 1710 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono-2-fluoroéthanoïque (3h) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,40 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 4,00-4,40 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂); 4,90 (dd, 1 H, J_{H-F} = 47 et J_{H-P} = 20, P-CH).

IR (film): 2120 (N₃) et 1720 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono-2-chloroéthanoïque (3i) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,37 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 3,90-4,45 (m, 5 H, (CH₃CH₂O)₂ et P-CH). IR (film): 2120 (N₃) et 1720 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diéthylphosphono 2-thiophényléthanoïque (3j) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 0,90-1,50 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 3,50-4,40 (m, 5 H, (CH₃CH₂O)₂ et P-CH); 7,10-7,35 (m, 5 H, C₆H₅). IR (film): 2120 (N₃) et 1720 (C=O).

- Azoture de l'acide 2-diméthylthiophosphonopropanoïque (3k) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 0,80-1,60 (d, 3 H, J_{H-H} = 6, P-CH-CH₃); 3,40-3,80 (dt, 1 H, J_{H-P} = 20 et J_{H-H} = 5, P-CH); 3,65 (d, 6 H, J_{H-P} = 13, (CH₃O)₂). IR (film): 2120 (N₃) et 1720 (C=O).

2) Méthode générale de préparation des isocyanates 4

L'acylazide **3** (42.10⁻³ mmoles) est dilué dans du benzène (10 ml). La solution est portée à reflux pendant deux heures. La réaction est suivie par infrarouge. Les produits sont conservés dans le benzène et utilisés rapidement pour éviter la formation d'urée.

Caractéristiques physiques des isocyanates 4

- (1-isocyanato)méthylphosphonate de diéthyle (4a) :

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): 1,40 (t, 6 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 3,47 (d, 2 H, J_{H-P} = 13, P-CH); 3,90-4,60 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂). IR (film): 2230 (N=C=O).

- (1-isocyanatoléthylphosphonate de diéthyle (4b)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,52 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 8$, P-CH- CH_3); 3,45-3,75 (dq, 1 H, $J_{\text{H-P}} = 20$ et $J_{\text{H-H}} = 6$, P-CH); 3,90-4,40 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film): 2230-2240 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-hexylphosphonate de diéthyle (4c)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,05-2,10 (m, 17 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 3,50 (m, 1 H, P-CH); 3,90-4,47 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-2-méthyl)propylphosphonate de diéthyle (4d)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,08 (d, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,40 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,50-2,10 (m, 1 H, -CH $(\text{CH}_3)_2$); 3,40 (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 4$ et $J_{\text{H-P}} = 16$, P-CH); 3,90-4,40 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film) : 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-1-phényl)méthylphosphonate de diéthyle (4e)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 0,90-1,50 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 3,50-4,40 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,70 (d, 1 H, $J_{\text{H-P}} = 20$, P-CH); 7,10-7,35 (m, 5 H, C_6H_5).

IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-2-phényl)éthylphosphonate de diéthyle (4f)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,30 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,60-3,20 (m, 2 H, P-CH- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,50-3,90 (m, 1 H, P-CH $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,95-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 7,20 (s, 5 H, C_6H_5). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato(2(4-méthoxy)phényl)éthylphosphonate de diéthyle (4g)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,90-3,40 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 3,50-3,80 (m, 1 H, P-CH); 3,70 (s, 3 H, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 3,90-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 6,70 (d, 2 H, $J_{\text{H-H}} = 8$, C_6H_4) et 7,00 (d, 2 H, $J_{\text{H-H}} = 8$, C_6H_4). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-1-fluorométhylphosphonate de diéthyle (4h)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 3,90-4,60 (m, 5 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato-1-chloro)méthylphosphonate de diéthyle (4i)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,30 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 3,80-4,45 (m, 5 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

- (1-isocyanato)propylthiophosphonate de méthyle (4k)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,50 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, P-CH- CH_3); 3,40-3,80 (m, 1 H, P-CH); 3,65 (d, 6H, $J_{\text{H-P}} = 13$, $(\text{CH}_3\text{O})_2$). IR (film): 2230 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

3) Méthode générale de préparation des aminophosphonates d'alkyle 5

Dans un tricol muni d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant on introduit sur une solution d'isocyanate (10^{-2} mole) dans le benzène (100 ml) à reflux, 2 ml d'acide chlorhydrique 12N. Le mélange est porté à reflux pendant 30 minutes. La phase aqueuse est alors traitée par K_2CO_3 puis extraite par CH_2Cl_2 (3x15 ml) après relargage par NaCl. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis évaporées sous pression réduite.

Caractéristiques physiques des acides aminophosphoniques 5

- (1-aminométhylphosphonate de diéthyle (5a)) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,20-1,70 (m, 8 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et - NH_2); 2,80 (2 H, $J_{\text{H-P}} = 19$, P-CH $_2$ - NH_2); 3,90-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$).

IR (film): 3200 (large bande) (NH_2).

- (1-amino)éthylphosphonate de diéthyle (5b) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,00-1,45 (m, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH- CH_3); 1,95 (s, 2 H, NH_2); 2,70-3,10 (dq, 1 H, $J_{\text{H-P}} = 19$ et $J_{\text{H-H}} = 4$, P-CH); 3,80-4,20 (m, 4 H $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film) : 3200 (large bande) (NH_2).

- (1-amino)hexylphosphonate de diéthyle (5c) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,00-1,60 (m, 19 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$, P-CH- $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ et NH_2); 3,20-3,60, dt, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 5$ et $J_{\text{H-P}} = 20$, P-CH); 3,80-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film): 3200 (large bande) (NH_2).

- (1-amino-2-méthyl)propylphosphonate de diéthyle (5d) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 0,95 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, CH- $(\text{CH}_3)_2$) et 1,08 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, CH- $(\text{CH}_3)_2$); 1,35 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,30-1,50 (m, 2 H, NH_2); 1,60-2,00 (m, 1 H, CH- $(\text{CH}_3)_2$); 1,65 (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 3$ et $J_{\text{H-P}} = 16$, P-CH); 3,80-4,15 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$). IR (film): 3200 (large bande) (NH_2).

- (1-amino-1-phényl)méthylphosphonate de diéthyle (5e) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,00-1,60 (m, 8 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et $-\text{NH}_2$); 3,00 (d, 1 H, $J_{\text{H-P}} = 21$, P-CH); 3,70-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 7,00-7,60 (m, 5 H, C_6H_5). IR (film): 3200 (large bande) (NH_2).

- (1-amino-2-phényl)éthylphosphonate de diéthyle (5f) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,00-1,40 (m, 8 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et $-\text{NH}_2$); 2,40-3,20 (m, 3 H, P-CH- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,80-4,30 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 7,20 (s, 5 H, C_6H_5). IR (film): 3500 (large bande) (NH_2).

- (1-amino-2-(4-méthoxy)phényl)phosphonate de diéthyle (5g) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 1,35 (t, 6 H, $J_{\text{H-H}} = 7$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,00 (m, 2 H, NH_2); 2,60-3,60 (m, 3 H, P-CH et $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$); 3,20 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$); 3,80-4,40 (m, 4 H, $J_{\text{H-H}} = 7$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 7,00-7,60 (m, 4 H, C_6H_4). IR (film): 3500 (large bande).

- 1-aminoéthylthiophosphonate de méthyle (5h) :

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): 0,80-1,60 (m, 5 H, P-CH- CH_3 et NH_2); 3,40-3,80 (dt, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 7$ et $J_{\text{H-P}} = 21$, P-CH); 3,65 (d, 6 H, $J_{\text{H-P}} = 13$, $(\text{CH}_3\text{O})_2$). IR (film): 3200 (large bande).

4) Méthode générale de préparation des phosphopeptides C-terminaux 6

A une solution d'aminoalkylphosphonate de diéthyle (16.10^{-3} mole) dans CH_2Cl_2 (15 ml) sont successivement additionnés à température ambiante dans un bicol équipé d'un thermomètre, d'une ampoule isobare, et d'une agitation magnétique, une solution de triéthylamine (16.10^{-3} mole) dans CH_2Cl_2 (10 ml), une solution de BOP (16.10^{-3} mole) dans CH_2Cl_2 (10 ml), enfin, une solution d'acide aminé N-protégé (16.10^{-3} mole) dans CH_2Cl_2 (20 ml). On ajoute ensuite au mélange réactionnel la quantité de triéthylamine nécessaire à l'obtention d'un pH légèrement basique (papier indicateur de pH). La solution est agitée à température ambiante pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est alors lavé par une solution d'acide sulfurique 2N (3×10 ml), par une solution saturée en NaCl (10 ml), par une solution saturée en bicarbonate de sodium (3×10 ml), enfin par une solution saturée en NaCl (2×10 ml).

La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium est ensuite évaporée. Le produit obtenu est purifié sur colonne de silice pour donner une huile translucide.

Caractéristiques physiques des phosphopeptides C-terminaux 6- 1(tertbutyloxycarbonyl-L-alanyl-aminoléthylphosphonate de diéthyle (6a) :

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,25-1,45 (m, 12 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$, -P-CH- CH_3 et -CH- CH_3); 1,50 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4,10-4,30 (m, 5 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH); 4,40-4,55 (m, 1 H, CH-CH $_3$); 5,25 (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$, -NH $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 6,90-7,00 (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$, NH). IR (film): 3200-3500 (large bande) (NH); 1730 (NH- $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 1680 (AlaP-CONHAlaNH Boc).

- 1(benzyloxycarbonyl-glycyl-glycyl-amino)éthylphosphonate de diéthyle (6b) :

Rf 0,39 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,25 (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) et 1,30 (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,35 (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 8, -P-CH- CH_3); 3,80-4,05 (m, 4 H, COCH_2NH et COCH_2NH); 4,00-4,20 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,40-4,55 (dq, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7 et $\text{J}_{\text{H-P}}$ = 20, P-CH); 5,10 (s, 2 H, CH_2 - C_6H_5); 6,10 (t, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 5, $\text{NHCOGlyNHCOGlyNH}\text{Boc}$); 7,20-7,40 (m, 6 H, $\text{NHCOGlyCOGlyNH}\text{Boc}$ et C_6H_5). IR (film): 3200-3500 (large bande) (NH); 1730 (NH- $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 1680 (GlyNH COGlyNHZ); 1680 (large bande) (AlaP-CONHGlyNH Z).

- 1(tertbutyloxycarbonyl-L-alanyl-aminol)-2-méthylpropylphosphonate de diéthyle (6c):

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,99 (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) et 1,01 (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,25-1,40 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,15-2,30 (m, 1 H $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 3,15 (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7 et $\text{J}_{\text{H-P}}$ = 15, P-CH); 4,12 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,35 (dq, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7 et 6,5, -CO-CH-NH); 5,37 (49 %) et 5,43 (51 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 6,5, -NH $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 6,87 (51 %) et 7,00 (49 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 8,5, AlaP-NH).

- 1(tertbutyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-2-phenylethylphosphonate de diéthyle (6d) :

Rf 0,39 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,00-1,40 (m, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et -CH- CH_3); 1,41 (44 %) et 1,43 (56 %) (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,85-3,30 (m, 3 H; P-CH- CH_2 - C_6H_5); 4,12 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,72 (dq, 1 H $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 5,5 et 7,5, -CO-CH-NH); 5,10 (56 %) et 5,18 (44 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7,5, NH $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 6,90-7,30 (m, 6 H, P-CH-NH et C_6H_5).

- 1(tertbutyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-1-phenylmethylphosphonate de diéthyle(6e):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,10-1,35 (m, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et -CH- CH_3); 1,45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4,10 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,25 (dq, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7 et 7,5, -CH-CH $_3$); 5,25 (50 %) et 5,30 (50 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 7,5, NH $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); 5,47 (50 %) et 5,52 (50 %) (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 9 et $\text{J}_{\text{H-P}}$ = 18,5, P-CH); 7,25-7,50 (m, 5 H, C_6H_5); 7,85 (50 %) et 7,90 (50 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}}$ = 9, P-CH-NH).

5) Préparation des phosphopeptides N-terminaux 7a) à partir du chlorure d'acide.

Une solution d'acide aminé C-protégé ($4 \cdot 10^{-3}$ mole) et de triéthylamine ($8 \cdot 10^{-3}$ mole) dans CH_2Cl_2 (60 ml) est ajoutée à température ambiante à une solution de chlorure d'acide 2-dialkylphosphonoalcanolique dans CH_2Cl_2 (60 ml). Le mélange réactionnel, maintenu à pH neutre par addition de triéthylamine, est agité durant 72 heures à température ambiante. La solution est lavée successivement par une solution acide (H_2SO_4 2N, 3x20 ml), neutre saturée en NaCl, (1x20 ml), basique (NaHCO_3 saturé, 3x20 ml) et enfin neutre saturée en NaCl (1x20 ml), puis séchée sur MgSO_4 avant d'être évaporée sous pression réduite.

b) à partir de l'azoture d'acide.

Une solution d'acide aminé C-protégé (5.10^{-3} mole) et de triéthylamine (10^{-2} mole) dans du THF (50 ml) est additionnée à 0°C à une solution d'azoture d'acide 2-dialkylphosphonoalcanoïque fraîchement préparé (5.10^{-3} mole) dans du THF (50 ml). Le mélange est alors agité pendant 5 heures à 0°C puis 120 heures à 20°C. La solution est lavée successivement par une solution acide (H_2SO_4 2N, 3 x 20 ml), neutre saturée en NaCl (1x20 ml), basique ($NaHCO_3$ saturé, 3x20 ml) et enfin neutre saturée en NaCl (1x20 ml), puis séchée sur $MgSO_4$ avant d'être évaporée sous pression réduite.

c) à partir du thioester phosphonate.

Une solution d'acide aminé C-protégé ($6.5.10^{-3}$ mole) et de triéthylamine (13.10^{-3} mole) dans CH_2Cl_2 (50 ml) est ajoutée à température ambiante à une solution de thioester phosphonate ($6.5.10^{-3}$ mole), fraîchement préparé,³⁷ dans CH_2Cl_2 (50 ml). Le mélange réactionnel est agité durant 72 heures à température ambiante. La solution est lavée successivement par une solution acide (H_2SO_4 2N, 3x20 ml), neutre saturée en NaCl (1x20ml), basique ($NaHCO_3$ saturé, 3x20ml) et enfin neutre saturée en NaCl (1x20 ml), puis séchée sur $MgSO_4$ avant d'être évaporée sous pression réduite.

d) activation par le BOP.

Dans un bicol équipé d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une agitation magnétique, on neutralise à température ambiante une solution de chlorhydrate de l'acide aminé C-protégé ($1.5.10^{-3}$ mole) dans CH_2Cl_2 (10 ml) par un équivalent de triéthylamine ($1.5.10^{-3}$ mole) (contrôle au papier indicateur de pH). On additionne alors successivement dans le milieu réactionnel une solution d'acide 2-dialkylphosphonoalcanoïque ($1.5.10^{-3}$ mole) dans CH_2Cl_2 (15 ml), une solution de BOP²² ($1.5.10^{-3}$ mole) dans CH_2Cl_2 (7 ml) et enfin une solution de triéthylamine ($1.5.10^{-3}$ mole) dans CH_2Cl_2 (5 ml). Un pH légèrement basique est maintenu par une addition progressive de triéthylamine.

Le mélange est agité pendant 45 minutes à température ambiante; puis le milieu est repris par 50 ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est alors successivement lavée par H_2SO_4 2M (3x10 ml), une solution aqueuse saturée par NaCl (10 ml), une solution aqueuse saturée par $NaHSO_3$ (3x10 ml) et enfin par une solution aqueuse saturée par NaCl (10 ml); puis elle est séchée sur $MgSO_4$. Le phosphopeptide est obtenu par évaporation du solvant sous pression réduite. Il se présente sous l'aspect d'une huile jaune pâle ou incolore. Il est purifié sur colonne de silice (élution graduée: hexane puis acétate d'éthyle).

Caractéristiques physiques des phosphopeptides N-terminaux 7

- [N-(glycyl-O-dodécyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7a)

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,88 (t, 3H, $J_{H-H} = 7$, $COOCH_2(CH_2)_{11}CH_3$); 1,20-1,38 (m, 28H, $(CH_3CH_2O)_2$ et $COOCH_2(CH_2)_{11}CH_3$); 1,43 (dd, 3H, $J_{H-H} = 8$ et $J_{H-P} = 18$, P-CH- CH_3); 2,98 (dq, 1H, $J_{H-H} = 8$ et $J_{H-P} = 22,5$, P-CH); 4,03 (d, 2H, $J_{H-H} = 5,5$, NH- CH_2 -CO); 4,05-4,22 (m, 6H, $(CH_3CH_2O)_2$ et $COOCH_2(CH_2)_{11}CH_3$); 7,18 (t, 1H, $J_{H-H} = 5,5$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1740 ($COOC_{12}H_{27}$); 1670 ($C=NH$).

- 1-[N-(Valyl-O-méthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7b):

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,94 (30 %) 0,95 (70 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,97 (30 %) 0,98 (70 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,33 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,34 (t, 3H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,42 (70 %) 1,44 (30 %) (dd, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ et $J_{\text{H-P}} = 17,5$, P-CH-CH $_3$); 2,14-2,26 (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$); 2,80-3,20 (m, 1 H, P-CH); 3,72 (30 %) 3,73 (70 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,04-4,28(m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,48 (30 %) 4,54 (70 %) (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, -NH-CH-COOCH $_3$); 7,19 (70 %) 7,39 (30 %) (d, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, -NH-). RMN ^{31}P (CDCl_3): 26,92 (30 %) et 26,24 (70 %). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (COOCH_3); 1670 (CONH).

- 1-[N-(Valyl-O-méthyl)carbamoyl]hexylphosphonate de diéthyle (7c):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,88 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 6,5$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0,96 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,98 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,23-1,46 (m, 12 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$); 1,76-2,04 (m, 2 H, P-CH-CH $_2$); 2,14-2,25 (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$); 2,75 (ddd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 4$ et 10,5, $J_{\text{H-P}} = 22$, -P-CH); 3,73 (21,5 %) 3,74 (78,5 %) (s, 3H, COOCH_3); 4,14 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,54 (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, NH-CH-COOCH $_3$); 6,82 (d, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (COOCH_3); 1670 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-2-méthylpropylphosphonate de diéthyle (7d):

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,96 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (valine)) et 0,98 (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (valine)); 1,09 (83,5 %) 1,12 (16,5 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (P-Valine) et 1,16 (16,5 %) 1,17 (83,5 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, CH(CH $_3$) $_2$ (P-Valine)); 1,33 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,34 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,13-2,26 (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$ (Valine)); 2,29-2,42 (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$ (P-Valine)); 2,63 (83,5 %) 2,68 (16,5 %) (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ et $J_{\text{H-P}} = 20$); 3,73 (s, 3 H, COOCH_3); 4,06-4,25 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,49 (83,5 %) 4,54 (16,5 %) (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, -NH-CH-COOCH $_3$); 6,83 (16,5 %) 6,93 (83,5 %) (d, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, -NH-). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (COOCH_3); 1670 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-1-phényl-méthylphosphonate de diéthyle (7e):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,94 (50 %) 0,95 (50 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,96 (50 %) 1,00 (50 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,08 (50 %) 1,11 (50 %) (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,31 (50 %) 1,32 (50 %) (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,13-2,33 (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$); 3,67 (50 %) 3,71 (50 %) (s, 3 H, COOCH_3); 3,74-4,21 (m, 5 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$ et P-CH); 4,48 (50 %) 4,56 (50 %) (dd, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4,5$ et 8,5, -NH-CH-COOCH $_3$); 7,25-7,58 (m, 5 H, C_6H_5); 7,61 (50 %) 7,76 (50 %) (d, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, NH). IR (film): 3150-3500 (NH); 1745 (COOCH_3); 1665 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-2-phényl-éthylphosphonate de diéthyle (7f):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,62 (20 %) 0,89 (80 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,77 (20 %) 0,91 (80 %) (d, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,29 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,33 (t, 3 H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,98-2,08 (20 %) 2,08-2,18 (80 %) (m, 1 H, CH(CH $_3$) $_2$); 3,00-3,20 (m, 2 H, P-CH-CH $_2$); 3,30-3,40 (m, 1 H, P-CH); 3,67 (80 %) 3,72 (20 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,00-4,20 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,41 (20 %) 4,43 (80 %) (dd, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, -NH-CH-COOCH $_3$); 6,85 (20 %) 6,89 (80 %) (d, 1 H, $J_{\text{H-H}} = 8,5$, NH); 7,10-7,30 (m, 5 H, C_6H_5). IR (film): 3200-3400 (NH); 1740 (COOCH_3); 1675 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-2-[4-méthoxyphényl]éthylphosphonate de diéthyle (7g) :

Rf 0,39 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,73 (23 %) 0,80 (77 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,76 (23 %) 0,90 (77 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,23 (23 %) 1,31 (77 %) (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,23 (23 %) 1,33 (77 %) (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,05 (23 %) 2,13 (77 %) (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,00-3,10 (m, 2 H, P-CH-CH $_2$); 3,25 (m, 1 H, P-CH); 3,65 (77 %) 3,72 (23 %) (s, 3 H, OCH_3); 3,76 (23 %) 3,76 (77 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,05-4,20 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,46 (m, 1 H, NH-CH-COOCH $_3$); 6,75 (77 %) 6,81 (23 %) (d, 2 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 9$, C_6H_4); 6,84 (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8$, NH); 7,11 (77 %) 7,12 (23 %) (d, 2 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 9$, C_6H_5). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (CQOCH_3); 1675 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-1-fluorométhylphosphonate de diéthyle (7h) :

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,94 (45 %) 0,95 (55 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,97 (45 %) 0,99 (55 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,37 (t, 6 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,20-2,30 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,78 (45 %) 3,79 (55 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,20-4,33 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,60 (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, NH-CH-COOCH $_3$); 5,17 (55 %) 5,22 (45 %) (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-P}} = 11,2$ et $\text{J}_{\text{H-F}} = 47$, P-CH); 6,87 (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$, NH). RMN ^{19}F (CDCl_3 , référence: PhCF_3): 2,11 ppm (178,14 Hz) (45 %) et 2,52 ppm (248,33 Hz) (55 %) (dd, $\text{J}_{\text{F-H}} = 47$, $\text{J}_{\text{F-P}} = 64$). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (CQOCH_3); 1675 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-1-chlorométhylphosphonate de diéthyle (7i) :

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,89 (50 %) 0,90 (50 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,96 (50 %) 0,97 (50 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,36 (t, 6 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 6$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,23 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,71 (50 %) 3,76 (50 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,20-4,35 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,39 (50 %) 4,46 (50 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-P}} = 10$ Hz, P-CH); 4,50 (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 5$ et 8, NH-CH-COOCH $_3$); 7,23 (50 %) 7,27 (50 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (CQOCH_3); 1675 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-1-thiophénylméthylphosphonate de diéthyle (7j) :

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,81 (50 %) 0,93 (50 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,83 (50 %) 0,97 (50 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,37 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 2,12 (50 %) 2,22 (50 %) (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,71 (50 %) 3,74 (50 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,13 (50 %) 4,20 (50 %) (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 21$ Hz, P-CH); 4,20-4,38 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,48 (50 %) 4,51 (50 %) (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz et 5, NH-CH-COOCH $_3$); 7,26-7,61 (m, 5 H, C_6H_5); 7,75 (50 %) 7,95 (50 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$, NH). IR (film): 3150-3300 (NH); 1745 (CQOCH_3); 1675 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]éthylthiophosphonate de diéthyle (7k) :

Rf 0,43 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,92-1,00 (m, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,31 (81 %) 1,33 (19 %) (t, 6 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1,40-1,50 (m, 3 H, P-CH-CH $_3$); 2,21 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,05 (qd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$ et $\text{J}_{\text{H-P}} = 20$, P-CH); 3,74 (19 %) 3,75 (81 %) (s, 3 H, COOCH_3); 4,06-4,25 (m, 4 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4,54 (19 %) 4,57 (50 %) (dd, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 5$ et 8,5, NH-CH-COOCH $_3$); 6,89 (81 %) 6,94 (19 %) (d, 1 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 8$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1740 (CQOCH_3); 1670 (CONH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]propylphosphonate de diéthyle (7l) :

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 0,90 (27 %) 0,96 (73 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et 0,94 (27 %) 0,98 (73 %) (d, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,04 (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7,5$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,33 (t, 3 H, $\text{J}_{\text{H-H}} = 7,5$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$) et 1,34 (t, 3

H, $J_{H-H} = 7,5$, $(CH_3CH_2O)_2$; 1,86-2,05 (m, 2 H, CH_2-CH_3); 2,14-2,38 (m, 1 H, $CH(CH_3)_2$); 2,63-2,76 (m, 1 H, P-CH); 3,76 (73 %) 3,77 (27 %) (s, 3 H, $COOCH_3$); 4,08-4,25 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,55 (73 %) 4,57 (27 %) (dd, 1 H, $J_{H-H} = 5$ et 8,5, -NH-CH-CH $_3$); 6,21 (27 %) 7,00 (73 %) (d, 1 H, $J_{H-H} = 8,5$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 ($COOCH_3$); 1670 (C=NH).

-1-[N-(valyl-O-méthyl)carbamoyl]-3-méthylbutylphosphonate de diéthyle (7m):

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,88-1,00 (m, 12 H, $CH(CH_3)_2$ et $CH(CH_3)_2$); 1,33 (t, 6 H, $J_{H-H} = 7$, $(CH_3CH_2O)_2$); 1,48-1,76 (m, 2 H, P-CH-CH $_2$); 1,87-2,06 (m, 1 H, $CH(CH_3)_2$ (valine)); 2,14-2,27 (m, 1 H, P-CH-CH $_2CH(CH_3)_2$); 2,88 (67 %) 2,95 (33 %) (ddd, 1 H, $J_{H-H} = 5$ et 11, $J_{H-P} = 23$, P-CH); 3,74 (67 %) 3,73 (33 %) (s, 3 H, $COOCH_3$); 4,05-4,20 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,53 (dd, 1 H, $J_{H-H} = 5$ et 8,5, NH-CH- $COOCH_3$); 6,80 (33 %) 6,82 (67 %) (d, 1 H, $J_{H-H} = 8,5$, NH). IR (film): 3200-3500 (NH); 1745 ($COOCH_3$); 1670 (C=NH).

-1-[N-(L-leucyl-O-méthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7n):

Rf 0,41 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,88 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$) et 0,89 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$); 1,25-1,35 (m, 6 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 1,39 (70,5 %) 1,43 (29,5 %) (dd, 3 H, $J_{H-H} = 7$ et $J_{H-P} = 17,5$, P-CH-CH $_3$); 1,53-1,78 (m, 3 H, $CH_2-CH(CH_3)_2$); 2,79-2,96 (m, 1 H, P-CH); 3,69 (29,5 %) 3,70 (70,5 %) ($COOCH_3$); 4,16-4,25 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,57-4,64 (m, 1 H, NH-CH- $COOCH_3$); 7,05 (70,5 %) 7,24 (29,5 %) (d, 1 H, $J_{H-H} = 7,5$, NH). IR (film): 3150-3400 (NH); 1750 ($COOCH_3$); 1670 (C=NH).

-1-[N-(D-leucyl-O-méthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7o):

Rf 0,41 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,88 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$) et 0,89 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$); 1,25-1,35 (m, 6 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 1,40 (70,5 %) 1,43 (29,5 %) (dd, 3 H, $J_{H-H} = 7$ et $J_{H-P} = 17,5$, P-CH-CH $_3$); 1,53-1,78 (m, 3 H, $CH_2-CH(CH_3)_2$); 2,89 (qd, 1 H, $J_{H-H} = 7$ et $J_{H-P} = 23$, P-CH); 3,69 (29,5 %) 3,70 (70,5 %) (s, 3 H, $COOCH_3$); 4,16-4,25 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,57-4,64 (m, 1 H, NH-CH- $COOCH_3$); 7,05 (70,5 %) 7,23 (29,5 %) (d, 1 H, $J_{H-H} = 7,5$, NH). IR (film): 3150-3400 (NH); 1750 ($COOCH_3$); 1670 (C=NH).

-1-[N-(L-valyl-O-terbutyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7p):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,94 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$) et 0,98 (d, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $CH(CH_3)_2$); 1,33 (t, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $(CH_3CH_2O)_2$) et 1,34 (t, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $(CH_3CH_2O)_2$); 1,42 (80 %) 1,45 (20 %) (dd, 3 H, $J_{H-H} = 7,5$ et $J_{H-P} = 17,5$, P-CH-CH $_3$); 1,47 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$); 2,20 (m, 1 H, $CH(CH_3)_2$); 2,90 (dq, 1 H, $J_{H-H} = 7,5$ et $J_{H-P} = 23$, P-CH); 4,09-4,25 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,39 (20 %) 4,44 (80 %) (dd, 1 H, $J_{H-H} = 5$ et 8,5, NH-CH- $C(CH_3)_3$); 7,03 (80 %) 7,18 (20 %) (d, 1 H, $J_{H-H} = 8,5$, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 ($COOCH_3$); 1675 (C=NH).

-1-[N-(L-phénylalaninyl-O-méthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7q):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,18-1,32 (m, 6 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 1,33 (60 %) 1,38 (40 %) (dd, 3 H, $J_{H-H} = 7$ et $J_{H-P} = 17,5$, P-CH-CH $_3$); 2,72-2,92 (m, 1 H, P-CH); 3,03 (dd, 1 H, $J_{H-H} = 6,5$ et 14, $CH_2-C_6H_5$) et 3,17 (dd, 1 H, $J_{H-H} = 6,5$ et 14, $CH_2-C_6H_5$); 3,69 (s, 3 H, $COOCH_3$); 3,84-4,21 (m, 4 H, $(CH_3CH_2O)_2$); 4,83 (m, 1 H, NH-CH- $COOCH_3$); 7,10-7,34 (m, 6 H, C_6H_5 et NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 ($COOCH_3$); 1670 (C=NH).

-1-[N-(L-alanyl-O-éthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7r):

Rf 0,41 (acétate d'éthyle); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,27 (32 %) 1,28 (68 %) (t, 3 H, $J_{H-H} = 7$, $COOCH_2CH_3$); 1,31-1,45 (m, 12 H, $(CH_3CH_2O)_2$, P-CH-CH $_3$ et CH-CH $_3$).

(alanine)); 2,70-2,91 (m, 1 H, P-CH); 4,08-4,27 (m, 6 H, (CH₃CH₂O)₂ et COOCH₂CH₃); 4,43-4,55 (m, 1 H, NH-CH-COOCH₂CH₃); 7,13 (68 %) 7,29 (32 %) (d, 1 H, J_{H-H} = 7). IR (film): 3150-3400 (NH); 1740 (C=OCH₃); 1675 (CONH).

-1-[N-(L-valyl-O-méthyl)carbamoyl]-1-phényléthylphosphonate de diéthyle (7s):

Rf 0,40 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 0,94 (50 %) 0,97 et 1,02 (50 %) (d, 6 H, CH(CH₃)₂); 1,12 (50 %) 1,30 (50 %) (t, 3 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂) et 1,13 (50 %) 1,34 (50 %) (t, 3 H, J_{H-H} = 7, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 1,86 (50 %) et 1,87 (50 %) (d, 3 H, J_{H-P} = 15, P-C-CH₃); 2,17-2,33 (m, 1 H, CH(CH₃)₂); 3,71 (50 %) et 3,72 (50 %) (s, 3 H, COOCH₃); 3,60-4,25 (m, 4 H, (CH₃CH₂O)₂); 4,02 (50 %) et 4,49 (50 %) (dd, 1 H, J_{H-H} = 5 et 8, NH-CH-COOCH₃); 7,25-7,68 (m, 5 H, C₆H₅); 7,92 (50 %) et 8,05 (50 %) (d, 1 H, J_{H-H} = 8, NH). IR (film): 3150-3400 (NH); 1740 (C=OCH₃); 1675 (CONH).

-1-[N-(leucyl-O-méthyl)carbamoyl]-2-(4-méthoxy)phényléthylphosphonate de diéthyle(7t):

Rf 0,39 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 0,82 (25%) 0,90 (75%) (d, 3H, J_{H-H} = 6,5, CH₂CH(CH₃)₂) et 0,91 (25%) 0,92 (75%) (d, 3H, J_{H-H} = 6,5, CH₂CH(CH₃)₂); 1,30-1,40 (m, 6H, (CH₃CH₂O)₂); 1,50-1,70 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂); 3,00-3,30 (m, 3H, P-CH-CH₂-C₆H₅); 3,67 (75%) 3,70 (25%) (s, 3H, OCH₃); 3,77 (s, 3H, COOCH₃); 4,10-4,20 (m, 4H, (CH₃CH₂O)₂); 4,55 (m, 1H, NH-CH-COOCH₃); 6,65(25%) 6,71 (75%) (d, 1H, J_{H-H} = 8, NH); 6,80 (d, 2H, J_{H-H} = 8,5, C₆H₄) et 7,15 (d, 2H, J_{H-H} = 8,5, C₆H₄). IR (film): 3150-3400 (NH); 1740 (C=OCH₃); 1675 (CONH).

-1-[N-(glycyl-O-éthyl)carbamoyl]éthylphosphonate de diéthyle (7u):

Rf 0,43 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,29 (t, 3 H, J_{H-H} = 7, COOCH₂CH₃); 1,34 (t, 3 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂) et 1,35 (t, 3 H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 1,39 (dd, 3 H, J_{H-H} = 7,5 et J_{H-P} = 18, P-CH-CH₃); 2,90 (dq, 1 H, J_{H-H} = 7,5 et J_{H-P} = 23, P-CH); 3,97 (dd, 1 H, J_{H-H} = 7,5 et 17,5, NH-CH₂-COOCH₂CH₃) et 4,02 (dd, 1 H, J_{H-H} = 7,5 et 17,5, NH-CH₂-COOCH₂CH₃); 4,08-4,22 (m, 6 H, (CH₃CH₂O)₂ et COOCH₂CH₃); 7,15 (dd, 1 H, J_{H-H} = 5 et 5, NH). IR (film): 3150-3400 (NH); 1740 (C=OCH₃); 1675 (CONH).

-[N-(Valyl-O-méthyl)carbamoyl]méthylphosphonate de diéthyle (7v):

Rf 0,42 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 0,90 (d, 3 H, J_{H-H} = 7, CH(CH₃)₂) et 1,00 (d, 3 H, J_{H-H} = 7, CH(CH₃)₂); 1,35 (t, 6 H, J_{H-H} = 6,5, (CH₃CH₂O)₂); 1,50-1,70 (m, 1 H, CH(CH₃)₂); 2,80 (d, 2 H, J_{H-P} = 20, P-CH₂); 3,72 (s, 3 H, COOCH₃); 3,90-4,50 (m, 5 H, (CH₃CH₂O)₂ et -NH-CH-COOCH₃); 7,20-7,40 (m, 1 H, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (C=OCH₃); 1670 (CONH).

-[N-(alanyl-O-éthyl)carbamoyl]méthylphosphonate de diéthyle (7w):

Rf 0,43 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,15-1,30 (m, 6H, (CH₃CH₂O)₂ et COOCH₂CH₃); 1,35 (d, 3H, J_{H-H} = 7, NH-CH-CH₃); 2,84 (d, 2H, J_{H-P} = 20,5, P-CH₂); 4,05-4,15 (m, 4H, (CH₃CH₂O)₂); 4,45 (m, 1H, NH-CH-CO); 7,13 (d, 1H, J_{H-H} = 8, NH). IR (film): 3200-3400 (NH); 1745 (C=OCH₃); 1670 (CONH).

-[N-(O,O-diméthylaspartate)carbamoyl]méthylphosphonate de diéthyle(7x)

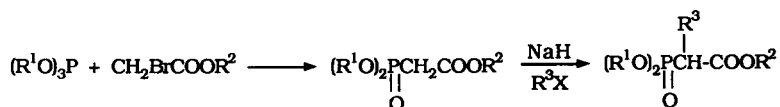
Rf 0,38 (acétate d'éthyle); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,35 (t, 6H, J_{H-H} = 7, (CH₃CH₂O)₂); 2,91(d, 2H, J_{H-P} = 20,P-CH₂); 2,86 (dd, 1H, 3J_{H-H} = 5 et 2J_{H-H} = 20, NH-CH-CH₂-COOCH₃) et 2,99 (dd, 1H, 3J_{H-H} = 5 et 2J_{H-H} = 20, NH-CH-CH₂-COOCH₃); 3,70 (s, 3H, COOCH₃) et 3,75 (s, 3H, COOCH₃); 4,10-4,20 (m, 4H, (CH₃CH₂O)₂); 4,82-4,90 (m, 1H, NH-CH-CH₂COOCH₃); 7,43 (d, 1H, J_{H-H} = 7, NH). IR (film): 3200-3450 (NH); 1740 (C=OOME); 1675 (CONH).

-[N-(N γ -benzyloxycarbonyl-ornithyl-O-benzyl)carbamoyl]méthylphosphonate de di-éthyle (Zy)

Rf 0,38 (acétate d'éthyle); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1.30 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 1.44-1.96 (m, 4H, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2.80 (d, 2H, $J_{\text{H-P}} = 20.5$, $-\text{P}-\text{CH}_2$); 3.20-3.30 (m, 2H, CONHCH_2); 4.08-4.18 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2$); 4.38-4.42 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$); 5.09 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) et 5.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 5.57 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$, $-\text{NHZ}$); 6.72 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 8$, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{CONH}$); 7.25-7.40 (m, 10H, C_6H_5). IR (film) : 3200-3400 (NH); 1750 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 1730 (CONH); 1680 (CONH).

REFERENCES ET NOTES

- Kafarski, P. ; Mastarlez P. , *Aminophosphonates. Natural occurrence, biochemistry and biological properties*, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Berlin **1984**, 21.
- Atherton, F.R. ; Hassal, C.H. ; Lambert R.W. , *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29.
- Atherton F.R.; Hall M.J.; Hassal C.H.; Lambert R.W.; Lloyd W.J.; Ringrose P.S. *Antimicrob. Agents & Chemother*, **1979**, 15, 696.
- Natchev, I.A. , *Tetrahedron* **1991**, 47(7), 1239.
- Matthews, B.W. , *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 333.
- Jayaram, H.N. ; Cooney, D.A. , *Can. Treat. Rep.* **1979**, 63(6), 1095.
- Johnson, R.K. ; Inouye, T. ; Goldin, A. ; Stark, G.R. , *Cancer Res.* **1976**, 36, 2720.
- Alewood, P.F. ; Johns, R.B. ; Hoogenraad, N.J. ; Sutherland, T. , *Synthesis* **1984**, 403.
- Wilkinson, S. ; Wrigglesworth, R. ; Hardy, G.W. Eur. Pat. Appl. , 0 075 334, **1983** ; *Chem. Abstr.* , **1983** , 99 , 122911n.
- Rich, D.H. in *Comprehensive Med. Chem.* Pergamon (Ed.) Hansch, C. ; Sammes, P.G. ; Taylor, J.B. **1990**, 2, Chap. 8-2, 391.
- Bayer, E. ; Gugel, K.H. ; Hagele, M. ; Hagenmaier, H. ; Jessepov, S. ; Konig, W.A. ; Zahner , *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 224.
- Weissmehl, K. ; Kleiner, H.J. ; Finke, M. ; Felcht, U.H. , *Angew. Chem. Internat. Ed.* **1981**, 20, 223.
- Redmore, D. , *Topics in Phosphorus Chemistry* **1976**, 8 , 515.
- Baylis, E.K. ; Campbell, C.D. ; Dingwall, J.G. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1984**, 2845.
- Coutrot, P. ; Ghribi, A. , *Synthesis* **1986**, 661.
- Coutrot, P. ; Ghribi, A. , *Synthesis* **1986**, 790.
- Coutrot, P. ; Grison, C. , *Tetrahedron Lett* **1988**, 22, 2655.
- Coutrot, P. ; Grison, C. , *J. Organometal. Chem* **1987**, 1, 33.
- Berry, J.B. ; Isbell, A.F. ; Hunt, G.E. , *J. Org. Chem.* **1972**, 37(26), 4396.
- Il est en effet plus facile d'obtenir des ramifications en α du phosphore par carbonatation des carbanions dérivés d'alkylphosphonates que par alkylation des anions dérivés de dialkylphosphonoacétates. Dans ce dernier cas en effet les seuls précurseurs utilisés sont des phosphonoacétates résultant d'une réaction de Michaëlis Arbuzov entre un trialkylphosphite et un bromacétate d'alkyle, la réaction n'étant pas utilisée sur un bromo-2-alcanoate d'alkyle.



- Lindemann, H. ; Schultheis ; W. , *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 451,241.
- Castro ,B.; Dormoy,J.R.; Evin,G.; Selve,C. , *Tetrahedron Lett* **1975**,1219
- Atherton, F.R. ; Hall, M.J. ; Hassal, C.H. ; Lambert, R.W., Ringrose, P.S. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* **1979**,15 (5), 677.

24. Huber, J. ; Gilmore, W.F. , *Tetrahedron Lett* **1981**, 22 (34), 3249.
25. Schöllkopf, U. ; Schultze, R. , *Liebigs Ann. Chem.***1987**, 45.
26. Jacquier, R. ; Ouazzani, F. ; Roumestant, M.L. ; Viallefont, P. , *Phosphorus and Sulfur* **1988**, 36, 73.
27. Schöllkopf, U. ; Hoppe, I. ; Thiele, A. , *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 555.
28. Leczak, B. ; Kafarski, P. ; Soroka, M. ; Mastarlez, P. , *Synthesis* **1984**, 577.
29. Szewczyk, J. ; Leczak B. ; Kafarski, P. , *Experientia* **1982**, 38, 983.
30. Antczak, K. ; Szewczyk, J. , *Phosphorus and Sulfur* **1985**, 22, 247.
31. Goodson, J.J. ; Wharton, C.J. ; Wrigglesworth, R. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1980**, 2721.
32. Kafarski, P. ; Soroka, M. , *Synthesis* **1982**, 219.
33. Wieland, T. ; Kahle W. , *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 216
34. Coutrot, P. ; Charbonnier, C. ; Grison, C. , *Synthesis* **1990**, 23.
35. Wosniak I. ; Chjnowski J. , *Tetrahedron* **1989**, 45 (9) 2465
36. Watson, S.C. ; Eastham, J.F. , *J. Organometal. Chem.* **1967**, 9, 165.