

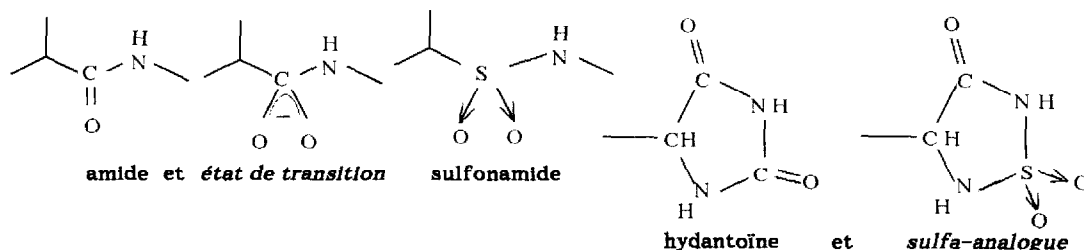
SYNTHESE ET CYCLISATION DE CARBOXYLSULFAMIDES DERIVES D'AMINOACIDES

Nourreddine Aouf , Georges Dewynter et Jean-Louis Montero *

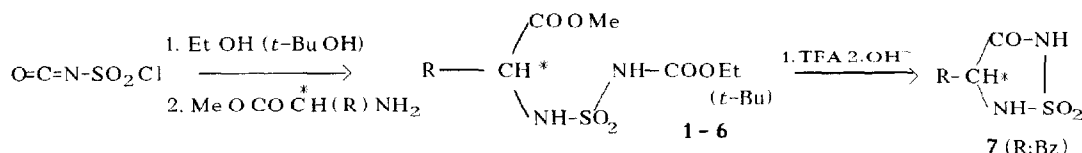
Laboratoire de Chimie Bio-organique , associé au CNRS
 Université de Montpellier II- Sciences et Techniques du Languedoc .
 Pl. E. Bataillon, 34 095 Montpellier cedex 05, France.

Abstract : 3-Oxo-4-substituted-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides are synthesized from the carboxylsulfamides of aminoacids.

L'analogie structurale entre les motifs cétone et sulfone est mise à profit dans la synthèse de composés soufrés susceptibles de présenter un effet antagoniste , sur le plan pharmacologique , de métabolites carbonylés naturels : la structure tétraédrique du groupement sulfoné peut être considérée comme isostère de l'état de transition que fait intervenir l'ouverture nucléophile du C=O¹ (hydrolyse ou aminolyse d'esters, transfert d'acyle, etc ...). Nous avons envisagé , par greffage d'un groupement sulfamido sur des aminoesters naturels, de synthétiser des composés potentiellement inhibiteurs de protéases, ou susceptibles d'induire une réponse immunitaire, pour la préparation d'abzymes² . Ces composés nous ont semblé , de plus , être les précurseurs les mieux adaptés à l'obtention d'analogues sulfonés d'hydantoïnes³ , qui sont connues pour leurs propriétés biologiques multiples⁴ (antiépileptique, hypoglycémiant , antihistaminique, etc).



L'introduction d'un motif sulfonamide a été envisagée *via* l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl⁵ qui réagit dans un premier temps sur l'éthanol ou le *t*-butanol, en quantité équimoléculaire dans le dichlorométhane, pour donner un carbamate de chlorosulfonyl, (addition sur le site isocyanate), puis sur un *L*-aminoester méthylique (sulfamoylation en présence d'une amine tertiaire comme la triéthylamine), pour fournir les carboxylsulfamides **1-6** identifiés par IR, RMN et spectrométrie de masse. Nous donnons ici , à titre d'exemple, les dérivés de l'alanine, phénylalanine, proline ,acide aspartique , méthionine et valine⁶.



Le traitement en milieu alcalin des éthoxycarbonylsulfamides **1-3** (soude diluée, potasse alcoolique, triéthylamine aqueuse), fournit uniquement le produit de saponification de l'ester méthylique en α , ce qui peut s'expliquer par un mécanisme de fermeture-réouverture d'un hétérocycle dans lequel l'azote carbamique est soumis à des effets électroniques cumulés de trois groupements attracteurs ; en revanche , les N³-Boc-sulfamides, successivement débloqués par l'acide trifluoroacétique, et traités en milieu alcalin conduisent aux 1,1-dioxydes de thia-2,5-diazolidin-3-ones. La "sulfa-hydantoïne" **7** dérivée de la phénylalanine est ainsi recueillie avec un rendement quasi quantitatif et sans racémisation , alors que la seule synthèse décrite³ de trois composés de ce type, en série racémique , mentionne un rendement global de 15 %.

Données physicochimiques des *N*-(alkoxycarbonylsulfonamides) d'aminocarbonyls

Ref	R	ester carb.	Rdt %	F °C
1	Pro	Et	77	121
2	Asp	Et	81	95
3	Met	Et	84	92
4	Phe	<i>t</i> -Bu	79	131
5	Ala	<i>t</i> -Bu	80	96
6	Val	<i>t</i> -Bu	84	89

Par la même suite réactionnelle, un ester β aminé comme l'anthranilate de méthyle a fourni, via le sulfamide primaire intermédiaire, la benzothiadiazinone **8** par cyclisation⁷.

Nous développons actuellement la glycosylation de ces hétérocycles sulfonés pour accéder à de nouveaux analogues de nucléosides.

Ces travaux ont été développés dans le cadre d'une convention interuniversitaire franco-algérienne (87 MES 73) financée par le Ministère des Affaires Étrangères.

Références et Notes.

1. W.J. Moree, G.A. Van der Marel, R.M.J. Liskamp *Tetrahedron Lett.* **32**, 409 (1991).
2. K.D. Janda, J.A. Ashley, T.M. Jones, D.A. McLeod, D.M. Schloeder, M.I. Weinhouse, R.A. Lerner, R.A. Gibbs, P.A. Benkovic, R. Hilhorst, S.J. Benkovic, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 291 (1991).
3. R.A. Lerner, S.J. Benkovic, P.G. Shultz, *Science* **252**, 617 (1991).
4. Chai-Ho Lee, J.D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **54**, 3077, (1991).
5. P. Acberli, J. Gogerty, W.J. Houlihan, *J. Med. Chem.* **10**, 636 (1967); R. Sarges, D.E. Kulha, D.E. Wiedermann, D.A. Mayhew *J. Med. Chem.* **19**, 965 (1976); A.M. Pietruszkiewicz, J.J. Baldwin, W.A. Bolhofer, J.M. Hoffman, W.C. Lumma, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 821, (1983); G.A. Benson, W.J. Spillane, *Chem. Rev.* **80**, 151 (1980).
6. D.N. Dhar, K.S. Murthy, *Synthesis*, 437 (1986); J.-L. Montero, G. Dewynter, B. Agoh, B. Delaunay, J.-L. Imbach *Tetrahedron Lett.* **24**, 3091 (1983); B. Agoh, G. Dewynter, J.-L. Montero, A. Leydet, J.-L. Imbach *Bull. Soc. Chim. Fr.* **5**, 867, (1987).
7. F non corrigés (capillaire; Gallenkamp). Ccm analytiques sur feuilles d'aluminium recouvertes de silicagel Merck 60 F (UV, ninhydrine). RMN ¹H et ¹³C: Bruker AC-250 (250 MHz; CDCl₃). Spectres de Masse JEOL JMS D100; FAB négatif. Spectres IR: Perkin-Elmer FT-1600; ν C=O (α) de 1730 à 1754 cm⁻¹, ν C=O (carbamate) de 1705 à 1730 cm⁻¹, ν NH de 3143 à 3260 cm⁻¹ et de 3276 à 3480 cm⁻¹, ν SO de 1353 à 1381 cm⁻¹ et de 1140 à 1170 cm⁻¹. Analyses: Service Central de Microanalyses du CNRS (Vernaison, Rhône); les éléments dosés (C, H, N, S) ont fourni des analyses satisfaisantes (0,4 %).
1. Rf 0,69 (CHCl₃/MeOH 9:1). RMN ¹H δ ppm 1,3 (t, 3H, J: 6,52 Hz, CH₃), 1,95-2,3 (m, 4H, CH₂-CH₂ cycle), 3,45-3,7 (m, 2H, CH₂-N cycle), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,2 (qd, J: 6,50 Hz, 2H, OCH₂), 4,7 (dd, 7,4 et 3,7 Hz, 1H, CH⁺), 7,6 (s, 1H, NH éch). Masse: 279 ([M-H]⁺, 100%), 199, 151, 107. 2. Rf 0,56 (CH₂Cl₂). RMN 1,4 (t, 6,5 Hz, 3H, CH₃), 2,85-3,1 (ddd, 2H, CH₂ β), 3,65 et 3,70 (2s, 6H, OCH₃), 4,2 (q, 6,5 Hz, 2H, OCH₂), 4,5 (dd, J: 8,35 et 6,64 Hz, 1H, CH⁺), 6,5 (d, 1H, NH α , éch), 8,3 (s, 1H, NH carb, éch). Masse: 311 ([M-H]⁺, 100%), 265. 3. Rf 0,51 (CH₂Cl₂). RMN 1,30 (t, 6,50 Hz, 3H, CH₃ ester carbamique), 2,03 (q, 6,6 Hz, 2H, CH₂ β), 2,15 (s, 3H, CH₃-S), 2,61 (t, J: 6,5 Hz, 2H, CH₂-S), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (q, J: 6,5 Hz, 2H, OCH₂), 4,38 (qd, J: 8,58 et 6,7 Hz, 1H, CH⁺), 6,13 (d, J: 8,59 Hz, 1H, NH α), 7,90 (s, 8,58 Hz, 1H, NH, éch). Masse: 313 ([M-H]⁺, 100 %), 267, 151. 4. Rf 0,74 (CHCl₃/MeOH 85:15). [α]_D²⁰ = -12 (c=1; MeOH). RMN 1,45 (s, 9H, tBu), 3,1 (dd, J: 2,7 et 6 Hz, 2H, CH₂), 3,7 (s, 3H, OCH₃), 4,5 (q, 1H, CH⁺, 6,8, 2 Hz, 1H, NH α éch), 7,15 (m, 2H, Ar-H ortho), 7,3 (m, 3H, Ar-H), 7,6 (s, 1H, NH éch). Masse: 357 ([M-H]⁺, 100%), 283 (40 %). 5. Rf 0,65 (CH₂Cl₂/MeOH 85:15) RMN 1,55 (m, 12H, tBu et CH₃ Ala), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 4,4 (qd, 1H, CH⁺), 5,8 (s, 1H, NH α), 7-7,5 (signal étalé, 1H, NH). Masse: 281 ([M-H]⁺, 100 %), 236 (40 %). 6. Rf 0,72 (AcOEt). RMN 0,9 et 1,05 (2d, J: 7,1 Hz, 6H, CH₃ val), 1,4 (s, 9H, tBu), 2,2 (hd, 1H, CH β), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 4,1 (dd, 1H, CH⁺), 5,2 (d, 1H, NH α éch), 7,5 (s, 1H, NH éch). Masse: 309 ([M-H]⁺, 100 %), 235. 7. [S]₁(+)-4-benzyl-1,2,5 thiadiazolidin-3-one F: 197-198 °C. Rf 0,42 (CHCl₃/MeOH 85:15). [α]_D²⁰ = +89 (c=1, MeOH) IR: 3250, 3300 (NH), 1719 (C=O). RMN (DMSO-d₆) 2,8 (dd, 1H, CH β), 3,1 (dd, 1H, CH β), 4,1 (dd, 1H, CH⁺), 7,3 (m, 6H, ArH NH α), 8,2 (s large, NH); Masse: 225 ([M-H]⁺, 100 %), 199, 168. 8. Benzothiadiazinone F: 229-231 °C (litt: 218 °C, mêmes caractéristiques spectrales).

7. E. Cohen, B. Klarberg *J. Chem. Soc.* **84**, 1994 (1962).