

1. La Synthèse des carboxythiazolo dioxo-2,5 pipérazines

Stanislas Jerumanis et Alain Lemieux

Département de Chimie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1K 2R1

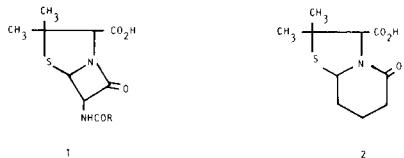
Reçu le 2 novembre 1978

Une route nouvelle et générale pour préparer les carboxythiazolo dioxo-2,5 pipérazines est décrite. Dans les réactions de formation du cycle de la dioxo-2,5 pipérazine, la *N*-éthoxycarbonyle éthoxy-2 dihydro-1,2 quinoléine (EEDQ) a été utilisée comme agent d'activation. Par cette méthode le butoxycarbonyl-9 diméthyl-7,7 dioxo-2,5 thia-8 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (**6**) et le carboxy-9 diméthyl-8,8 dioxo-2,5 thia-7 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (**8**) ont été obtenus, avec un rendement quasi quantitatif, en utilisant la carboxy-4 butoxycarbonyl-2 diméthyl-5,5 thiazolidine (**4**) comme produit de départ. L'ester **6** a été hydrolysé avec de l'hydroxyde de barium en acide correspondant **7** et l'acide **8** traité avec du diazométhane a donné l'ester **9**. L'ester **6** a été synthétisé aussi à partir de l'ester éthylique de la *N*-(butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine)glycine (**10**). Les données spectroscopiques sont interprétées pour confirmer les structures de nouveaux produits obtenus.

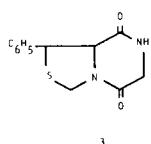
J. Heterocyclic Chem., **17**, 39 (1980).

Introduction.

Le mécanisme chimique de l'action antibiotique de la pénicilline (**1**) a toujours attiré l'attention de nombreux chercheurs. Malgré plusieurs investigations biologiques (**1**) où l'on a tendance à comparer la pénicilline avec la glutathion dans le processus de transfert d'hydrogène, l'importance du cycle β -lactame et du cycle thiazolidine dans le métabolisme de la pénicilline demeure toujours une question passionnante à étudier. Pour vérifier si le cycle β -lactame est une condition sine qua non à l'activité antibiotique de la pénicilline, Du Vigneaud et Carpenter (**2**) ont essayé de modifier la structure de la pénicilline en remplaçant le cycle β -lactame par un cycle γ -lactame. Un δ -lactame **2** a été obtenu par Todd et Teich (**3**) lorsqu'un mélange de DL-pénicillamine et de γ -formylbutyrate de méthyle a été gardé en contact pendant plusieurs mois en présence d'acétate de sodium.



D'après Holland et Mamalis (**4**) la saponification suivie de pyrolyse de l'ester méthylique de la methylthio-2 phényl-5 carbonylglycine-4 a conduit à la dioxo-2,5 pipérazine, **3**.



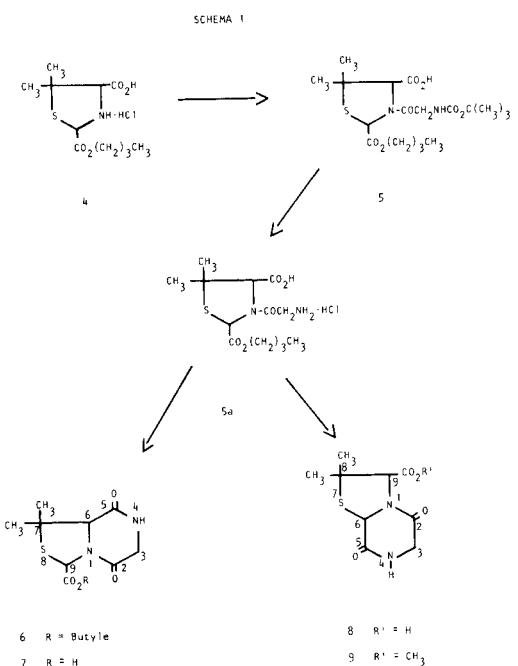
De même, Neher, Spillmann, Werner, Wettstein et Miescher (**5**) ont obtenu le dérivé diméthylé par la condensation de

l'ester méthylique de l'acide diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-4 avec le chlorhydrate du chlorure de la glycine. Dans ces deux cas, la présence de la dioxo-2,5 pipérazine correspondante n'a été confirmée que par l'analyse de carbone et d'hydrogène. Dans le cadre de toutes ces considérations, il nous semblait intéressant de construire quelques molécules où le cycle dioxo-2,5 pipérazine sera accolé au cycle de l'acide diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-4 de telle sorte que la fonction carboxylique est présente sur la molécule bicyclique. Aucune dioxo-2,5 pipérazine de ce type n'a apparemment été synthétisée jusqu'ici. Dans cette publication, nous décrivons quelques nouveaux dérivés bicycliques, analogues de la pénicilline (Schéma I, structures **6**, **7**, **8**, **9**), obtenus à partir du carboxy-4 butoxycarbonyl-2 diméthyl-5,5 thiazolidine (**4**) avec un rendement presque quantitatif.

Résultats et discussions.

Nous avons synthétisé notre réactif de départ, le chlorhydrate de la carboxy-4 butoxycarbonyl-2 diméthyl-5,5 thiazolidine (**4**), par la méthode modifiée de Cook et Heilbron (**6**). En travaillant sous atmosphère inerte et en utilisant les solvants désoxygénés le rendement de produit **4** a été augmenté d'environ 40%. Le spectre infrarouge des cristaux blancs obtenus est identique à celui donné dans la littérature (**7**). Sur le spectre de ^1H rmn, on note que les deux singulets (à 1,30 ppm et 1,68 ppm) des méthyles en position 5 sont plus distancés entre eux que chez la pénicillamine (1,60 ppm et 1,66 ppm). Les hydrogènes du carbone 2 et 4 sont indiqués par les singulets à 5,13 ppm et à 3,98 ppm respectivement. Par la suite on remarque un triplet à 4,34 ($J = 6\text{Hz}$) et un multiplet entre 0,80 ppm et 1,85 ppm dû à la présence du

groupement *n*-butyle. Finalement, un singulet à 7,81 ppm est interprété comme étant le signal des groupements ammonium et acide dont l'intégration confirme la présence de trois protons. Pour obtenir le produit **5** (Schéma 1) nous avons activé la fonction acide de la *t*-butoxy carbonyl-glycine en formant l'anhydride mixte à l'aide de la *N*-éthoxycarbonyle éthoxy-2 dihydro-1,2 quinoléine (EEDQ) (**8**) et mis en contact avec le produit **4** préalablement traité



avec de la triéthylamine. A la température normale, le dégagement du gaz carbonique s'arrête après une heure indiquant la fin de la réaction. L'acide **5** est obtenu avec un rendement quantitatif. Sur le spectre infrarouge on remarque une nouvelle bande à 3432 cm^{-1} confirmant la présence d'un uréthane et une autre bande forte à 1683 cm^{-1} due aux vibrations C=O de l'amide tertiaire. La vibration du carbonyle de l'ester se situe à 1760 cm^{-1} , et la vibration du groupement carbonyle de l'acide est superposée à celle de l'uréthane à 1720 cm^{-1} . L'examen du spectre de ^1H rmn dénote la présence du *t*-butyle par un singulet à 1,50 ppm. Les groupements méthyles liés au cycle de la thiazolidine sont indiqués par les singulets à 1,02 ppm et à 1,70 ppm. Un triplet à 4,43 ppm et un multiplet entre 0,9 ppm et 1,9 ppm dénote la présence du *n*-butyle tandis que les hydrogènes du méthylène en α de l'uréthane sont responsables d'une absorption à 4,03 ppm. Les singulets des hydrogènes en positions 2 et 4 se trouvent à 5,87 ppm et à 4,82 ppm et ceux de l'uréthane et de l'acide apparaissent à 5,79 ppm et à 10,71 ppm respectivement.

Lorsque la fonction amine du produit **5** est libérée par le clivage acide du groupement *t*-butoxycarbonyle et la fonction acide de précurseur formé **5a** est activée à l'aide

de la EEDQ, la formation intramoléculaire d'un lien peptidique est très rapide à la température normale et le produit **6** est obtenu avec un rendement quantitatif. Sur les spectres infrarouge de ce nouveau produit **6** on remarque la disparition de la bande à 1720 cm^{-1} de l'uréthane et de l'acide. Le carbonyle du groupement ester absorbe à 1754 cm^{-1} et la bande 1680 cm^{-1} suggère la présence des groupements carbonyles de la dioxo-2,5 pipérazine (9-13).

Sur le spectre de ^1H rmn on remarque la disparition du singulet à 1,50 ppm du *t*-butyle. A 7,64 ppm il y a l'apparition d'un singulet du proton de l'amide secondaire. Les hydrogènes en positions 6 et 9 sont indiqués par les singulets à 4,41 ppm et 5,40 ppm et le signal du méthylène en position 3 est dédoublé à 4,20 ppm ($J = 2$ Hz) par le proton de l'amide secondaire. La présence du groupement *n*-butyle est confirmée par un triplet à 4,32 ppm ($J = 6$ Hz) et un multiplet entre 0,8 ppm et 1,9 ppm. Les deux groupements méthyles sur le carbon 7 sont indiqués par les singulets à 1,67 ppm et 1,75 ppm.

Lorsque la fonction de la glycine a été protégé par le groupement benzoxy carbonyle, la réaction de cyclisation n'a pas donné les résultats attendus, probablement à cause de la réaction de l'atome de soufre de la thiazolidine avec l'ion benzyle formé au cours de clivage acide. Une telle observation a été déjà rapporté dans le cas de la méthionine (14,15).

En traitant l'ester butylique **6** avec un équivalent d'hydroxyde de barium nous avons obtenu l'acide **7** avec un rendement de 74%. Sur le spectre infrarouge (bromure de potassium) on trouve les carbonyles du groupement acide à 1738 cm^{-1} et de l'amide secondaire à 1668 cm^{-1} et celui de l'amide tertiaire à 1637 cm^{-1} . Sur le spectre de ^1H rmn du sel sodique de l'acide **7**, pris dans l'eau deutériée, on trouve à 1,34 ppm et 1,67 ppm les singulets des groupements méthyles, à 4,17 ppm le singulet du méthylène, à 4,21 ppm et 5,52 ppm deux autres singulets qui représentent les hydrogènes en position 6 et en position 9.

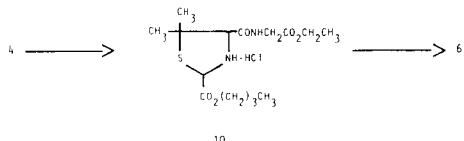
L'acide **8** a été obtenu avec un rendement de 71% lorsque le chlorhydrate de la *N*-(glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (**5a**) a été solubilisé dans de l'eau distillée contenant de la triéthylamine et la solution refluée durant trois heures. Sur le spectre infrarouge de cette substance les vibrations des groupements carbonyles de l'acide et de l'amide secondaire se superposent dans la région de 1730-1650 cm⁻¹ tandis que le carbonyle de l'amide tertiaire donne une bande à 1612 cm⁻¹. Les liaisons O-H et N-H sont confirmées par les bandes d'absorption à 3530 cm⁻¹ et 3329 cm⁻¹. Le spectre de ¹H rmn pris dans un mélange d'eau et de méthanol deutériés est caractérisé par un doublet à 4,05 ppm (*J* = 10 Hz) du méthylène en position 3 et quatre singulets dont deux (à 1,43 ppm et 1,63 ppm) indiquent

les groupements méthyles et deux autres (à 5,89 ppm et 4,39 ppm) montrent les protons en positions 6 et 9 respectivement.

Par la réaction avec du diazométhane l'acide **8** a été quantitativement transformé en ester méthylique **9**.

Sur le spectre infrarouge une bande à 1754 cm⁻¹ confirme la présence du carbonyle de l'ester méthylique et sur le spectre de ¹H rmn le groupement méthoxy est indiqué par un singulet à 3,78 ppm.

Avant d'élaborer la synthèse suivant le Schéma 1 nous avons d'abord essayé d'obtenir le produit **6** par la réaction du chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine avec la fonction carboxylique de la thiazolidine **4** (Schéma 2) suivie d'une cyclisation. Le précurseur **10** a été obtenu avec un rendement de 73,5 % tandis que la cyclisation n'a donné que 57% du produit **6** espéré.



Sur le spectre infrarouge du diester **10** on trouve la bande du carbonyle du groupement butoxycarbonylé à 1728 cm⁻¹ et celui de l'amide secondaire à 1685 cm⁻¹. Sur le spectre de ¹H rmn la nouvelle chaîne latérale est confirmée par un triplet à 1,30 ppm (*J* = 7 Hz) et un quatuorplet à 4,27 ppm (*J* = 7 Hz) du groupement éthyle, un doublet à 4,18 ppm (*J* = 2 Hz) du méthylène lié à l'azote de l'amide secondaire dont le proton apparaît sous forme de triplet à 7,30 ppm (*J* = 5 Hz).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges ont été pris dans des cellules de bromure de potassium 0,1 mm d'épaisseur à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 257. Le solvant utilisé est le chloroforme.

Les spectres de ¹H rmn sont effectués au moyen d'un appareil Varian A60 en utilisant, dans la plupart des cas, le deutériochloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et les constantes de couplage en Hz. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet.

Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par "Schwarzkopf Microanalytical Laboratory" de New York et par J. Tamas à l'Université de Sherbrooke.

Les spectres de masse ont été enregistrés par un appareil Hitachi Perkin-Elmer modèle RMU-6D.

Chlorhydrate de la DL-butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (4).

A une solution aqueuse du chlorhydrate de la DL-pénicillamine (2,80 g., 15 millimoles) contenant un excès d'acétate de sodium,

on ajoute, sous une atmosphère d'azote, du glyoxylate de *n*-butyle (2,0 g., 15 millimoles) et assez d'éthanol à 95% pour rendre la solution limpide. Le mélange réactionnel est brassé toute la nuit à la température de la pièce et, le lendemain, l'alcool est enlevé par distillation sous pression réduite. Au résidu cristallin, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée jusqu'à solubilité complète des cristaux. La solution obtenue est décolorée avec du charbon activé et acidifiée lentement avec de l'acide chlorhydrique concentré tout en agitant fortement la solution refroidie dans un bain de glace. La thiazolidine (**4**) obtenue sous forme de cristaux blancs peut être recristallisée à partir de l'éthanol aqueux; résultat: 2,8 g (63%), F 104-105°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 3290 (N-H), 1743 (C=O de l'acide et de l'ester); rmn (deutériochloroforme): 8 ppm 0,8-1,85 (m, 7H, CH₂CH₂CH₃), 1,33 (s, 3H, CH₃-C₅), 1,67 (s, 3H, CH₃-C₅), 3,98 (s, 1H, H-C₄), 4,34 (t, 2H, *J* = 6 Hz, CH₂-O), 5,13 (s, 1H, H-C₂), 7,81 (s, 3H, NH₂ et CO₂H); spectre de masse m/e (abondance relative): 297 (6, M⁺), 239 (4), 160 (100).

Anal. Calculé pour C₁₁H₂₀ClNO₄S: C, 44,34; H, 6,77. Trouvé: C, 44,20; H, 6,82.

DL-N-(t-BOC-glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (5).

Le *t*-butoxycarbonylglycine (*t*-BOC-glycine) (3,5 g., 20 millimoles) et la EEDQ 97% (5,0 g., 20 millimoles) sont placés dans un erlenmeyer de 250 ml protégé de l'humidité par un tube de chlorure de calcium anhydre. On solubilise le tout avec de l'éther éthylique anhydre (25 ml) puis la solution est agitée pendant trois heures. En attendant, dans un autre erlenmeyer, le chlorhydrate de la DL-butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (**4**) (6 g., 20 millimoles) et la triéthylamine (2,5 g., 25 millimoles) sont mélangés avec de l'éther éthylique (40 ml) et brassés occasionnellement. Au terme de cette agitation, les deux solutions ci-haut préparées sont mélangées ensemble puis le mélange réactionnel agité fortement en gardant toujours le milieu sous une atmosphère anhydre. Après une heure on n'aperçoit plus le dégagement du gaz carbonique et le sel de triéthylamine du DL-N-(*t*-BOC-glycine) butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine a partiellement précipité (F 119-121°). Le mélange est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normal (2 x 25 ml). La fraction éthérrée résultante est décolorée avec du charbon activé et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu huileux cristallise après l'avoir laissé quelques heures à la température de la pièce; résultat: 7,9 g (96,3%), F 80-83°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 3432 (NH), 1760 (C=O de l'ester), 1721 (C=O de l'uréthane et de l'acide), 1683 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (deutériochloroforme): 8 ppm 0,8-1,9 (m, 7H, CH₂CH₂CH₃), 1,50 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1,62 (s, 3H, CH₃-C₅), 1,70 (s, 3H, CH₃-C₅), 4,03 (s, 2H, CH₂-N), 4,43 (t, 2H, *J* = 6 Hz, CH₂O), 4,82 (s, 1H, H-C₄), 5,79 (s, 1H, H-N), 5,87 (s, 1H, H-C₅), 10,71 (s, 1H, CO₂H); spectre de masse m/e (abondance relative): 418 (0,5 M⁺), 362 (8), 318 (14), 244 (12), 199 (50), 160 (100).

Anal. Calculé pour C₁₈H₃₀N₂O₇S: C, 51,64; H, 7,23; S, 7,65. Trouvé: C, 51,42; H, 7,19; S, 7,37.

Chlorhydrate de la DL-N-(glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (5a).

Sous une atmosphère anhydre, la DL-N-(butoxycarbonyl-glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (**5**) (4,2 g., 10 millimoles) est traitée pendant 15-30 minutes à la température de la pièce avec de l'acide acétique glacial (15 ml) saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Lorsque le dégagement du

gaz carbonique est terminé, le solvant est enlevé par distillation sous pression réduite. Après striation avec de l'éther éthylique anhydre un produit cristallin blanc très hydroscopique se dépose; résultat: 3,2 g (91,4%), F. 87-90°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1752 (C=O de l'acide et de l'ester superposé), 1684 (C=O de l'amide); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,8-2,0 (m, 13H, (CH₃)₂C₅ et CH₂CH₂CH₃), 4,39 (m, 4H, CH₂O et CH₂N), 4,91 (s, 1H, H-C₄), 5,95 (s, 1H, H-C₂), 8,73 (s, 4H, NH₃ et COOH).

D,L-Butoxycarbonyl-9 diméthyl-7,7 dioxo-2,5 thia-8 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (6).

Méthode A.

En absence d'humidité, le chlorhydrate de la **D,L-N-(glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (5a)** (3,54 g, 10 millimoles) est solubilisé dans du tétrahydrofurane anhydre (25 ml) contenant de la EEDQ 97% (2,5 g, 10 millimoles) et la solution est agitée pendant 2 heures. Puis la triéthylamine (1,1 g, 11 millimoles) est ajoutée et on continue à agiter le mélange réactionnel durant une heure additionnelle. Après avoir ajouté de l'éther éthylique (~ 25 ml), pour obtenir une meilleure séparation des deux phases, la solution étherée est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale (2 x 25 ml). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et décolorée avec du charbon activé. Le solvant est enlevé par distillation sous pression réduite laissant comme résidu une huile incolore qui cristallise rapidement par striation avec de l'éther de pétrole 30-60°. Les cristaux blancs obtenus ont été recristallisés dans un mélange chloroforme-hexane (1:30); résultat: 2,85 g (98,2%), F. 108-110°.

Méthode B.

L'ester éthylique de la *N*-(**D,L-butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine)glycine (10**) (2,5 g, 7 millimoles) est solubilisé dans du tétrahydrofurane anhydre (50 ml) contenant quelques gouttes de triéthylamine et reflué 10 heures dans un ballon de 100 ml protégé de l'humidité par un tube de chlorure de calcium anhydre. La solution est refroidie à la température de la pièce et lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale (2 x 25 ml) après avoir ajouté à la solution de l'éther éthylique (~ 25 ml) pour avoir une meilleur séparation des deux phases. La phase étherée est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, décolorée avec du charbon activé et concentrée par distillation sous pression réduite jusqu'à un volume total de 5-10 ml. On ajoute de l'éther de pétrole 30-60° (~ 50 ml) jusqu'à turbidité complète de la solution. Après toute une nuit au réfrigérateur, des cristaux blancs se sont formés et sont recueillis par filtration; résultat: 1,2 g (57%), F. 107-109°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1754 (C=O de l'ester), 1680 (C=O de l'amide secondaire et tertiaire superposé); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 0,8-1,9 (m, 7H, CH₂CH₂CH₃), 1,67 (s, 3H, CH₃-C₇), 1,75 (s, 3H, CH₃-C₇), 4,20 (d, 2H, J = 2 Hz, CH₂N), 4,32 (t, 2H, J = 6 Hz, CH₂O), 4,41 (s, 1H, H-C₆), 5,40 (s, 1H, H-C₉), 7,64 (s, 1H, H-N); spectre de masse m/e (abondance relative): 300 (9 M⁺), 199 (100), 142 (28).

Anal. Calculé pour C₁₃H₂₀N₂O₄S: C, 51,97; H, 6,71; S, 10,66. Trouvé: C, 52,17; H, 6,75; S, 10,42.

Ester éthylique de la *N*-(**D,L-butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine)glycine (10).**

A l'éther éthylique (50 ml) contenu dans un ballon de 100 ml, muni d'un agitateur magnétique et protégé de l'humidité par un tube de chlorure de calcium, le chlorhydrate de la **D,L-butoxy-**

carbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (4) (3,0 g, 10 millimoles) et la EEDQ (2,6 g, 10 millimoles) sont ajoutés et cette solution brassée pendant deux heures. Au terme de cette agitation une solution étherée contenant du chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (1,4 g, 0,01 mole) et de la triéthylamine (en excès) est ajoutée à la solution préparée précédemment et le tout est agité encore durant une heure. La solution étherée est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique normal (3 x 25 ml) puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (1 x 25 ml) et finalement avec de l'eau (1 x 25 ml). La fraction organique recueillie est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre pour donner, après évaporation du solvant, une huile qui commence à se cristalliser après quelques heures. L'ester obtenu est recristallisé dans un mélange éther-hexane (1:20); résultat: 2,5 g (73,5%), F. 97-99°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1758 (C=O de l'ester butylique), 1728 (C=O de l'ester éthylique), 1685 (C=O de l'amide secondaire); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,35 (s, 3H, CH₃-C₅), 1,70 (s, 3H, CH₃-C₅), 1,30 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃ de l'ester éthylique), 0,8-1,80 (m, 7H, CH₂CH₂CH₃), 3,75 (s, 1H, H-C₄), 3,90 (s, 1H, H-N en position 3), 4,18 (d, 2H, J = 2 Hz, CH₂N), 4,27 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂O de l'ester éthylique), 4,36 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂O de l'ester butylique), 5,13 (s, 1H, H-C₂), 7,30 (t, 1H, J = 7 Hz, H-N-CO); spectra de masse m/e (abondance relative): 346 (13 M⁺), 300 (15), 244 (100), 217 (80).

Anal. Calculé pour C₁₅H₂₆N₂O₅S: C, 51,99; H, 7,56. Trouvé: C, 52,21; H, 7,68.

D,L-Carboxy-9 diméthyl-7,7 dioxo-2,5 thia-8 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (7).

A une suspension de l'ester butylique **6** (1,0 g, 3,3 millimoles) dans l'eau distillée (25 ml), on ajoute un équivalent d'hydroxyde de barium préalablement solubilisé dans l'eau distillée. Le mélange réactionnel est brassé pendant 20-30 minutes jusqu'à disparition complète de la suspension puis la solution limpide est acidifiée lentement avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH égal à 3. Par évaporation lente du solvant à la température de la pièce, le **D,L-carboxy-9 diméthyl-7,7 dioxo-2,5 thia-8 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (7)** cristallise sous forme d'aiguilles incolores; résultat: 0,6 g (74%), F. 204-206°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1758 (C=O de l'acide), 1668 (C=O de l'amide secondaire), 1639 (C=O de l'amide tertiaire); rmn du sel sodique (eau deutériée): δ ppm 1,34 (s, 3H, CH₃-C₇), 1,67 (s, 3H, CH₃-C₇), 4,17 (s, 2H, CH₂-N), 4,21 (s, 1H, H-C₆), 5,52 (s, 1H, H-C₉); spectra de masse m/e (abondance relative): 244 (14M⁺), 22 (21), 199 (100), 171 (20).

Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₂O₄S: C, 44,26; H, 4,95. Trouvé: C, 44,47; H, 4,81.

D,L-Carboxy-9 diméthyl-8,8 dioxo-2,5 thia-7 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (8).

Le chlorhydrate de **D,L-N-(glycyl)butoxycarbonyl-2 carboxy-4 diméthyl-5,5 thiazolidine (5a)** (3,5 g, 10 millimoles) est solubilisé dans de l'eau distillée (25 ml) contenant de la triéthylamine (2,0 g, 20 millimoles) et la solution est refluee durant 3-4 heures. Puis la solution est refroidie à la température de la pièce et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH égal à 4. On ajoute de l'acétone jusqu'à ce que la solution commence à être trouble et on laisse le tout sous une hotte, dans un bêcher ouvert afin de laisser évaporer lentement le solvant à la température ambiante. Après quelques heures, le produit désiré cristallise par amas de petites aiguilles incolores. Pour obtenir un meilleur rendement, l'eau mère est évaporée complètement, le résidu gommeux résolubilisé dans un mélange eau-

acétone (50:50) et le procédé est de nouveau répété. Les cristaux blancs obtenus sont recristallisés à partir de l'eau distillée à chaud; résultat: 1,7 g (71%), F. 234-236°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 3530 (O-H), 3329 (N-H), 1730-1650 (C=O de l'acide et de l'amide secondaire), 1612 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (eau deutériée + deutériochloroforme) δ ppm: 1,43 (s, 3H, CH₃-C₈), 1,63 (s, 3H, CH₃-C₈), 4,05 (d, 2H, J = 10 Hz, CH₂N), 4,39 (s, 1H, H-C₉), 5,89 (s, 1H, H-C₆); spectra de masse m/e (abondance relative): 244 (100 M⁺), 201 (7), 173 (61).

Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₂O₄S: C, 44,26; H, 4,95; S, 13,11. Trouvé: C, 44,12; H, 5,08; S, 12,97.

DL-Méthoxycarbonyl-9 diméthyl-8,8 dioxo-2,5 thia-7 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (**9**).

Le carboxy-9 diméthyl-8,8 dioxo-2,5 thia-7 diaza-1,4 bicyclo[4.3.0]nonane (**8**) (2,4 g, 10 millimoles) est traité avec un excès de diazométhane dans l'éther éthylique à la température de la pièce jusqu'à obtention d'une solution limpide dont la coloration jaune persiste. Le solvant est enlevé par distillation sous pression réduite laissant une huile qui cristallise facilement en présence d'éther de pétrole 30-60°; résultat: 2,5 g (100%), F. 120-123°; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1754 (C=O du groupement ester), 1690 (C=O du cycle pipérazinique); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (s, 3H, CH₃-C₈), 1,63 (s, 3H, CH₃-C₈), 3,78 (s, 3H, CH₃O), 3,98 (d, 2H, J = 5 Hz, CH₂N), 4,37 (s, 1H, H-C₉), 5,61 (s, 1H, H-C₆), 7,71 (s, 1H, H-N); spectre de masse m/e (abondance relative): 258 (100 M⁺), 226 (28), 199 (12), 187 (42).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₄N₂O₄S: C, 46,49; H, 5,46. Trouvé: C, 46,60; H, 5,51.

Remerciements.

Les auteurs remercient le Ministère de l'Education du Québec et le Groupe de Recherche sur les Semiconducteurs et Dielectriques (G. R. S. D.) pour l'aide matérielle accordée au laboratoire et une bourse de spécialisation à l'un de nous (A. L.).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) R. Pratt et J. Dufreney, *Bact. Rev.*, **12**, 79 (1948).
- (2) V. Du Vigneaud et F. Carpenter, "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, 1949, p. 1007.

- (3) D. Todd et S. Teich, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1895 (1953).
- (4) D. O. Holland et P. Mamalis, *J. Chem. Soc.*, 4584 (1958).
- (5) R. Neher, M. Spillman, L. H. Werner, A. Wettstein et K. Miescher, *Helv. Chem. Acta*, **29**, 1874 (1946).
- (6) A. H. Cook et I. M. Heilbron, "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, 1949, p. 946.
- (7) H. W. Thompson, R. R. Brattain, H. M. Randall et R. S. Rasmussen, *ibid.*, 1949, p. 401.
- (8) B. Belleau et G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1651 (1968).
- (9) P. G. Sammes, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **32**, 52 (1975).
- (10) M. N. Mirzayanova, I. U. Medvedeva et A. Ya. Khorlin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 447 (1974).
- (11) J. Vicar, J. Smolikova et K. Blaha, "Amino Acids and Peptides", **115**, 1957 (1972); *ibid.*, **109**, 4060 (1971).
- (12) H. E. Hallam et C. M. Hones, *J. Mol. Struct.*, **5**, 1 (1970).
- (13) M. Asai, K. Noda et A. Sado, *Spectrochim. Acta*, **30A**, 1147 (1974).
- (14) N. Albertson et F. McKay, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5323 (1953).
- (15) C. Dekker et J. Fruton, *J. Biol. Chem.*, **173**, 471 (1948).

English Summary.

A new and general synthesis of 2,5-dioxopiperazine condensed with the thiazolidine ring is described. The synthesis involves the use of *N*-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) as activating agent to form the 2,5-diketopiperazine ring. By this method 9-carbobutoxy-7,7-dimethyl-2,5-dioxo-8-thia-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonane (**6**) and 9-carboxy-8,8 dimethyl-2,5-dioxo-7-thia-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonane (**8**) were obtained, with near quantitative yield, from 4-carboxy-2-carbobutoxy-5,5-dimethylthiazolidine (**4**). The former was transformed into acid **7** by hydrolysis with barium hydroxide and the latter was esterified with diazomethane thus producing a methylester **9**. The use of the ethylester of *N*-(2-carbobutoxy-4-carboxy-5,5-dimethylthiazolidine)glycine (**10**) for synthesis of **6** was also successful. The spectrometric data were interpreted and confirm the proposed structure of the new compounds.