

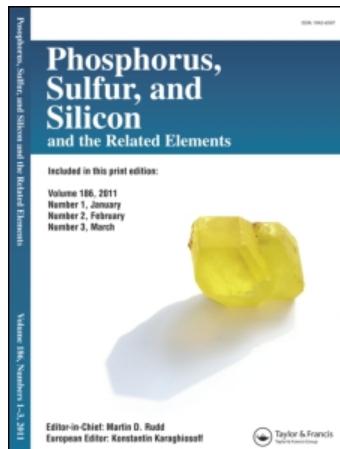
This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

TRANSFERT RÉGIOSELECTIF DU GROUPE SULFAMOYLE SUR LES AMINOPYRIMIDINES ET LES AMINOPURINES

Mir Hedayatullah^a; Jean Claude Hugueny^a

^a Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université Paris VII, associé au C.N.R.S., Paris

To cite this Article Hedayatullah, Mir and Hugueny, Jean Claude(1985) 'TRANSFERT RÉGIOSELECTIF DU GROUPE SULFAMOYLE SUR LES AMINOPYRIMIDINES ET LES AMINOPURINES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 25: 1, 33 — 38

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648508074254

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648508074254>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

TRANSFERT RÉGIOSELECTIF DU GROUPE SULFAMOYLE SUR LES AMINOPYRIMIDINES ET LES AMINOPURINES.

MIR HEDAYATULLAH* et JEAN CLAUDE HUGUENY

*Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Laboratoire de Chimie
Organique Physique de l'Université Paris VII, associé au C.N.R.S., 1, Rue
Guy de la Brosse, 75005 Paris*

(Received March 24, 1985)

The regioselective transfer of the sulfamoyl group, SO_2-NH_2 to the extracyclic NH_2 group of cytosine, thiamine (vitamine B_1), adenine and guanine is carried out in 86-98% yield by means of pentachlorophenyl sulfamate in pyridine at 100°.

Le transfert régiosélectif du groupe sulfamoyle, SO_2-NH_2 , sur les groupes NH_2 extracycliques de la cytosine, de la thiamine (vitamine B_1), de l'adénine et de la guanine est réalisé avec des rendements de 86 à 98% au moyen du sulfamate de pentachlorophényle en milieu pyridinique à 100°.

L'introduction du groupe sulfamoyle, SO_2-NH_2 , sur les hétéroatomes comme l'oxygène et l'azote est une opération délicate au plan méthodologique et importante au point de vue des propriétés biologiques variées qu'il confère aux molécules qui renfermeraient ainsi les enchaînements sulfamate, $\text{O}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, ou sulfonamide, $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$.¹⁻⁶

Nous avons déjà consacré plusieurs publications aux différents modes de synthèse des sulfamates de la série aromatique.⁷⁻⁹ Dans ce travail, nous présentons leur emploi dans le transfert direct du groupe sulfamoyle sur des aminopyrimidines et aminopurines d'intérêt biologique.

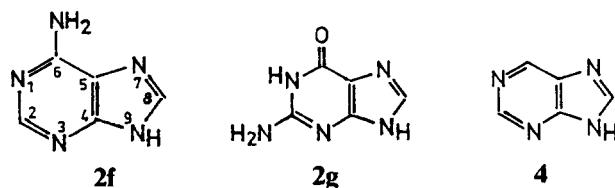
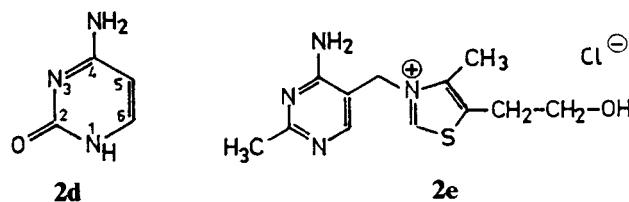
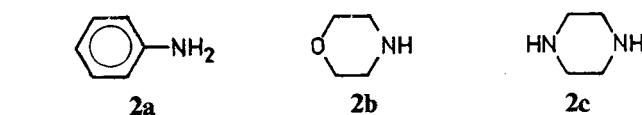
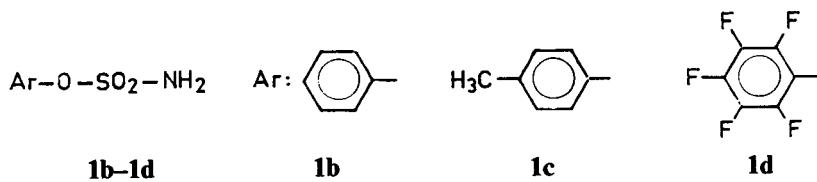
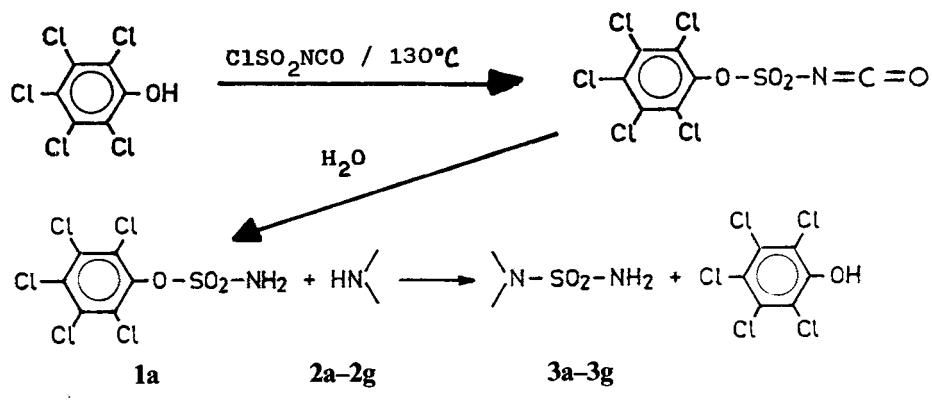
Parmi les nombreux sulfamates que nous avons étudiés dans ce but, nous avons observé que c'est le sulfamate de pentachlorophényle (**1a**) renfermant un excellent groupe partant⁷ qui convient le mieux car il permet de réaliser des transferts sélectifs sur diverses amines et ce, avec des rendements élevés (73 à 98%), pour des temps de réaction relativement courts.

En revanche, en utilisant les sulfamates de phényle (**1b**), de paracrésyle (**1c**) ou de pentafluorophényle (**1d**),¹⁰ les mêmes rendements ne dépassent guère 10% pour des temps de réaction de 48 heures.

Nous avons donc appliquée cette réaction d'abord à des amines simples comme l'aniline (**2a**), la morpholine (**2b**) et la pipérazine selon Lehaus⁶ et ensuite à des aminopyrimidines et aminopurines comme la cytosine (**2d**), la thiamine (vitamine B_1) (**2e**), l'adénine (**2f**) et la guanine (**2g**).

Nous avons noté qu'avec les amines simples (**2a-2c**), solubles dans les solvants courants comme le dichlorométhane, le transfert s'effectue facilement à 40°, en

*Author to whom correspondence should be addressed.



présence de triéthylamine (Tableau I), tandis que dans le cas des pyrimidines et purines (2d-2g), très peu solubles dans les mêmes solvants, il est nécessaire d'effectuer la réaction à 100° dans la pyridine dans laquelle leur solubilité est nettement plus importante (Tableau II).

TABLEAU I

Transfert du groupe SO_2-NH_2 sur les amines simples
dans CH_2Cl_2 à 40° , en présence de triéthylamine

| N° | Produit obtenu | Rdt% |
|----|----------------|------|
| 3a | | 73 |
| 3b | | 91 |
| 3c | | 77 |

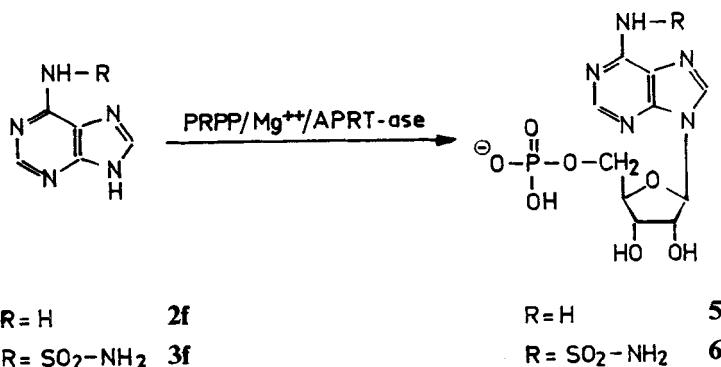
TABLEAU II

Transfer du groupe SO_2-NH_2 sur les aminopyrimidines
et les aminopurines dans la pyridine à 100°

| N° | Produit obtenu | Rdt% |
|----|----------------|------|
| 3d | | 97 |
| 3e | | 86 |
| 3f | | 98 |
| 3g | | 98 |

Compte tenu de la présence de plusieurs sites réactionnels au sein de ces pyrimidines et purines, nous avons précisé la régiosélectivité de la substitution par voies chimique, spectroscopique et biochimique.

Ainsi dans le cas de l'adénine où la substitution peut théoriquement se produire sur le groupe NH_2 extracyclique ou sur le NH cyclique situé en position 9, nous



avons levé l'ambiguité en notant tout d'abord que la purine (**4**) ne renfermant pas de groupe NH_2 extracyclique, traitée avec le sulfamate de pentachlorophényle, dans les mêmes conditions que l'adénine, reste totalement inaltérée.

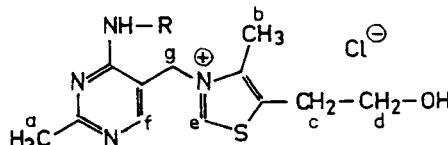
Nous avons ensuite suivi en spectroscopie UV, vers 260 nm, la cinétique de transformation de la sulfamoyladénine (**3f**) en A.M.P. (adénosine monophosphate) correspondant (**6**) et constaté qu'en présence de PRPP (phosphoribosyl-pyrophosphate) d'ions Mg^{++} et d'APRT-ase (adénosine phosphoribosyl-transférase), comme dans le cas de l'adénine elle même, il y a formation du composé (**6**) avec disparition complète de (**3f**), ce qui est spécifique de la substitution en position 9.

Ceci prouve donc, sans ambiguïté que le transfert du groupe sulfamoyle a bien lieu sélectivement sur le groupe NH_2 primaire extracyclique.

Il en est de même pour la cytosine (**2d**) et la guanine (**2g**).

En ce qui concerne la thiamine (**2e**) et la sulfamoylthiamine (**3e**), une étude fine en RMN du proton a confirmé que le transfert s'effectue aussi sur le groupe NH_2 primaire sans altérer les azotes du cycle pyrimidique ou le groupe OH alcoolique. Le déplacement chimique du proton (**f**) de la forme substituée (**3e**) est en effet légèrement déplacé vers les champs forts. Il aurait été déplacé vers les champs faibles si la substitution s'était faite sur les azotes du cycle pyrimidique.

Spectres de RMN ^1H de la thiamine et de la sulfamoylthiamine
 δ en ppm



| Proton | a | b | c | d | e | f | g |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| Thiamine $\text{R} = \text{H}$ | 2.69 | 2.79 | 3.30 | 3.90 | 5.69 | 8.19 | 9.83 |
| Sulfamoyl- thiamine $\text{R} = \text{SO}_2\text{-NH}_2$ | 2.61 | 2.70 | 3.35 | 4.33 | 5.60 | 7.95 | 9.81 |

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler. Les spectres infrarouges ont été enregistrés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 225. La cinétique de transformation de la N^6 -sulfamoyladénine en adénosine monophosphate correspondant est suivie sur un appareil Cary 118. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur l'appareil Bruker multinoyau 200 MHz. Le sulfamate de pentachlorophényle (**1a**) a été préparé selon.⁷

N-Sulfamoylaniline (3a). A une solution de 3.45 g (10 mmol) de (**1a**) dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute sous agitation, 0.93 g (10 mmol) d'aniline et 1.01 g (10 mmol) de triéthylamine. On chauffe au reflux pendant 1 heure puis on évacue le solvant sous vide et recristallise le résidu dans l'éthanol. $F = 168^\circ\text{C}$, rendement 73%. Calculé % pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 41.86; H, 4.65; N, 16.28; S, 18.60. Trouvé %: C, 41.70; H, 4.50; N, 16.22; S, 18.51. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1170 et 1380 (SO_2); 3260 et 3310 (NH_2).

N-Sulfamoylmorpholine (3b). Même mode opératoire. $F = 161^\circ\text{C}$ (acétate d'éthyle), litt.⁶ 161°C , rendement 91%. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1170 et 1395 (SO_2); 3260 et 3320 (NH_2).

N · N'-bis-sulfamoylpipérazine (3c). On opère comme précédemment mais avec 20 mmol de (**1a**) pour 10 mmol de pipérazine. $F = 240^\circ\text{C}$ (déc.), litt.⁶ 250°C (déc.), rendement 77%. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1180 et 1390 (SO_2); 3290 et 3320 (NH_2).

N⁴-Sulfamoylcytosine (3d). Un mélange de 1.11 g (10 mmol) de cytosine et 3.45 g (10 mmol) de (**1a**) dans 50 ml de pyridine anhydre est chauffé à 100°C pendant 2 heures sous bonne agitation. Par refroidissement, il se forme un abondant précipité que l'on essore et lave à l'éther de pétrole. Le produit ainsi obtenu est analytiquement pur. $F = 220^\circ\text{C}$ (déc.), rendement 97%. Calculé % pour $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 25.25; H, 3.16; N, 29.46; S, 16.83. Trouvé %: C, 25.05; H, 2.99; N, 29.20; S, 16.60. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1205 et 1400 (SO_2); 1640 (CO); 3290 et 3315 (NH_2).

N⁴-Sulfamoylthiamine (3e). L'amine de départ est sous forme de chlorhydrate. Même mode opératoire. $F = 150^\circ\text{C}$ (déc.). Ce composé étant insoluble dans l'éthanol, il est aisément purifié et débarrassé de la thiamine de départ par simple lavage avec ce solvant dans lequel cette dernière est légèrement soluble. Rendement 86%. Calculé % pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C, 37.91; H, 4.73; N, 18.43; S, 16.85. Trouvé %: C, 37.76; H, 4.80; N, 18.57; S, 16.80. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1210 et 1410 (SO_2); 3295 et 3420 (NH_2). RMN (CDCl_3) δ ppm: (voir partie théorique).

N⁶-sulfamoyladénine (3f). Amine de départ: adénine. $F = 300^\circ\text{C}$, rendement 98%. Calculé % pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: C, 28.04; H, 2.80; N, 39.25; S, 14.95. Trouvé %: C, 28.21; H, 3.02; N, 38.90; S, 14.70. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1210 et 1410 (SO_2); 3290 et 3420 (NH_2).

N²-Sulfamoylguanine (3g). Amine de départ: guanine. $F = 200^\circ$ (déc.), rendement 98%. Calculé % pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 26.08; H, 2.61; N, 36.51; S, 13.91. Trouvé %: C, 26.30; H, 2.51; N, 36.47; S, 13.75. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1210 et 1400 (SO_2); 1680 (CO); 3290 et 3420 (NH_2).

Cinétique de transformation de (3f) en (6). A une solution aqueuse de (**3f**) (concentration: environ 0.1 mol/l), on ajoute le PRPP (concentration: 1 mol/l, sous forme de sel tétrasodé) obtenu chez Boehringer, Mannheim, le chlorure de magnésium (concentration: 3 mol/l) et l'APRT-ase fournie par Sigma (concentration: 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

La disparition de (**3f**) se traduit par la décroissance de la densité optique à 260.5 nm et l'apparition de (**6**) à 259 nm.

BIBLIOGRAPHIE

1. D. A. Shumann, R. K. Robins et M. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3391 (1969); **92**, 3434 (1970).
2. E. Cohen et B. Klarberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1994 (1962).
3. G. Benson et W. J. Spillane, *Chem. Rev.*, **80**, 151 (1980).
4. W. J. Spillane, A. P. Taheny et M. M. Kearns, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 677 (1982).
5. R. Graf, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **7**, 172 (1968).
6. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2791 (1972).
7. M. Hedayatullah et J. F. Brault, *C. R. Acad. Sci., série C*, **285**, 153 (1977).

8. M. Hedayatullah et A. Guy, *Tetrahedron Letters*, 2455 (1975); *Synthesis*, 357 (1978); *Phosphorus and Sulfur*, 7, 95 (1979).
9. M. Hedayatullah et J. C. Hugueny, *Phosphorus and Sulfur*, 20, 371 (1984).
10. Les sulfamates (**1b**, **1c**) ont été obtenus selon Lohaus⁶. Par la même méthode, nous avons préparé le sulfamate de pentafluorophényle (**1d**) avec un rendement de 65%, $F = 110^\circ\text{C}$ (CCl_4) et identifié sur la base des résultats de l'analyse élémentaire et du spectre IR. Signalons aussi que le sulfamate de trichloro-2,4,6 phényle⁶ fournit dans ce cas, des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus avec (**1a**).