

This article was downloaded by:  
On: 29 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>

### ACIDES $\alpha$ ET $\beta$ AMIDINO SULFONIQUES

Bernard Garrigues<sup>a</sup>; Lucien Lopez Et<sup>b</sup>; Michel Mulliez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unité Associée au CNRS n° 454, Université Paul Sabatier, Toulouse, Cédex, (France)

**To cite this Article** Garrigues, Bernard , Et, Lucien Lopez and Mulliez, Michel(1991) 'ACIDES  $\alpha$  ET  $\beta$  AMIDINO SULFONIQUES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 57: 3, 195 — 202

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509108038850

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108038850>

## 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.

## ACIDES $\alpha$ ET $\beta$ AMIDINO SULFONIQUES

BERNARD GARRIGUES, LUCIEN LOPEZ et MICHEL MULLIEZ

Unité Associée au CNRS n° 454, Université Paul Sabatier, 118 Route de  
Narbonne, 31062 Toulouse Cedex (France)

(Received July 17, 1990; in final form September 7, 1990)

The title compounds (**4** or **11**, Table) are synthesized by coupling, in an aqueous basic medium, of the  $\alpha$  or  $\beta$  amino sulfonic acids with thioiminoethers salts or cyanamide (Fig. 4).

**Key words:** Thioiminoethers; cyclization in aqueous medium; sulfonopeptides; nucleophilic attack on  $\alpha$  sulfonyl methylene

### INTRODUCTION

Récemment<sup>1</sup> nous avons publié le principe d'une méthode générale intramoléculaire de synthèse de "sulfonopeptides" composés, à ce jour non connus, résultant de l'enchaînement des acides  $\alpha$  aminés sulfoniques. Nous avons d'abord étudié le cas des dérivés N carbamoyl **1** dont nous attendions la cyclisation en "sulfohydantoïnes" **2**, pour, dans un second temps, conduire par hydrolyse aux  $\alpha$  aminosulfonamides **3**, l'expression la plus simple des "sulfonopeptides" (Figure 1).

En fait l'hétérocycle formé n'est pas **2** mais **2'** (O au lieu de N sulfonylation).<sup>2</sup> Pour éviter cette O cyclisation et forcer le transfert du sulfonyle à l'azote,<sup>3</sup> nous avons été conduits à examiner le cas des dérivés amidines **4** dont nous n'avons pas trouvé de mention dans la littérature. Ceux-ci, suivant le même schéma (Figure 1) que précédemment (cyclisation puis hydrolyse), pourraient finalement conduire aux dérivés N acylés des  $\alpha$  amino sulfonamides **6** (Figure 2). Ces derniers après déprotection de la fonction amine permettraient d'accéder aux  $\alpha$  amino sulfonamides **3**.

L'hétérocycle **5** dans le cas particulier où R=Ph et R'=H a déjà été préparé par une autre voie (Figure 3) par alkylation intramoléculaire, en présence de soude,

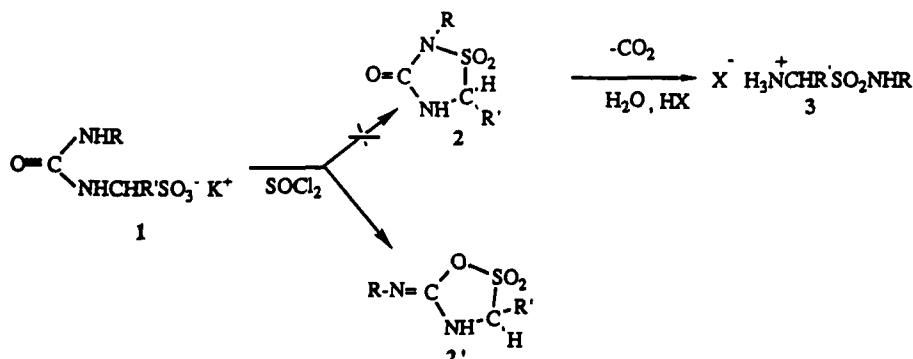
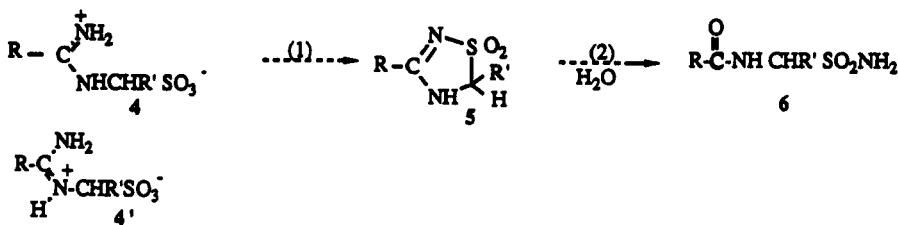
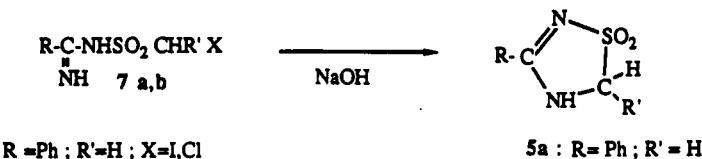


Figure 1



**Figure 2**



**Figure 3**

des dérivés iodo<sup>4</sup> (**7a**) et chloro (**7b**)<sup>5</sup> méthylés. Cependant cette synthèse n'est sans doute pas généralisable aux composés substitué en  $\alpha$  ( $R' \neq H$ ) en raison de la réaction d'élimination conduisant à la formation de dérivé éthylénique, comme observé<sup>6</sup> avec l'acide voisin  $\alpha$  chlorodiméthyle méthane sulfonique.

Les dérivés 6 ont quant à eux été déjà synthétisés en quatre<sup>7</sup> et cinq étapes<sup>8</sup> en partant respectivement du sulfate de 2 méthyl 2 thiopseudourée et du bromoacétate d'éthyle. Cependant les substituants sont restreints: alkoxy<sup>7-8</sup> et aryloxy<sup>7</sup> pour R et hydrogène pour R'.

La séquence de réactions exposée Figure 2 permet *a priori* d'introduire les substituants R et R' les plus variés. Le groupe  $\text{—SO}_2\text{NH}_2$  étant reconnu à la place du carboxylate dans les systèmes biologiques,<sup>9</sup> les composés 6 miment alors n'importe quel acide aminé C terminal d'une chaîne peptidique, avec toutes les applications biologiques qui peuvent en découler. Avant d'en arriver là, il convenait de réaliser la synthèse des dérivés 4. Ceci fait l'objet de la présente publication.

## RÉSULTATS

Lorsqu'on cherche à faire réagir (dans ce que l'on peut considérer<sup>10</sup> comme une variante de la réaction de Mannich) l'hydroxyméthanesulfonate de sodium avec la benzamidine, on observe seulement l'hydrolyse de celle-ci et pas de formation du dérivé amidine substitué **4a**. Par contre, la condensation (Figure 4) des acides  $\alpha$  et  $\beta$  sulfoniques respectivement **8** et **10** avec les sels d'iminoéthers **9** conduit aux dérivés d'amidines recherchés **4** et **11** (Tableau).

Les meilleures conditions pour réaliser cette réaction ont été déterminées dans le cas de **4a** avec les deux iminoéthers **9a,b** ( $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{R}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}''=\text{Me: a ou Et: b}$ ). Dans le méthanol et en présence de pyridine ou de triéthylamine il n'y a pas de couplage, l'acide aminé restant en suspension. En présence d'eau on observe essentiellement l'hydrolyse des iminoéthers (formation de l'ester (majoritairement)

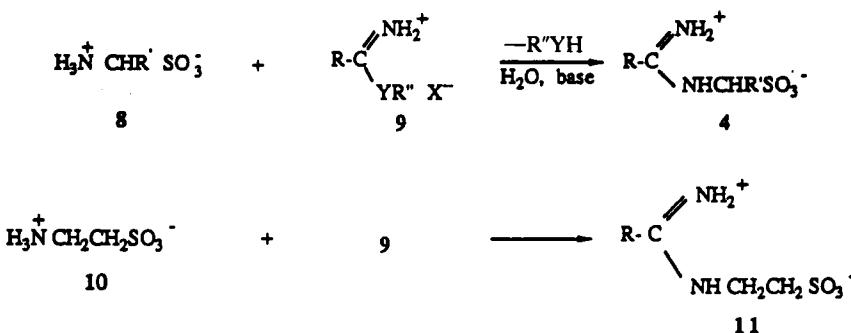


Figure 4

TABLEAU  
Acides  $\alpha$  et  $\beta$  amidino sulfoniques 4 et 11

| $\text{N}^+ \text{H}_2$   |                 |    | $\text{N}^+ \text{H}_2$  |       |
|---|-----------------|----|--|-------|
| $\text{R}-\overset{\text{  }}{\text{C}}-\text{NHCHR}'\text{SO}_3^-$ |                 |    | $\text{R}-\overset{\text{  }}{\text{C}}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ |       |
| N°  | R               | R' | F  | Rdt % |
| 4a  | Ph              | H  | 287-290 dec  | 83    |
| 4b  | Me              | H  | 240 dec  | 67    |
| 4c  | Me              | Me | 265 dec  | 48    |
| 11a   | Ph              | —  | 284 dec  | 60    |
| 11b   | NH <sub>2</sub> | —  | 230 dec  | 68    |

et de l'amide correspondants) et très peu d'aminolyse (traces de 4a). Par contre avec les *thio iminoéthers* 9c,d,e (Y=S, R=Ph, R''=Me:c; Pr:d; Bu:e) connus pour être moins hydrolysables<sup>11</sup> et possédant un meilleur groupe partant favorisant l'aminolyse,<sup>12</sup> le rendement s'établit à 50-60%. En utilisant comme base le carbonate de sodium, suivant Backer et Mulder<sup>13</sup> pour d'autres acylations des acides  $\alpha$  amino sulfoniques, au lieu de la pyridine<sup>1</sup> il s'ensuit une augmentation supplémentaire du rendement de l'ordre de 10%. Ces conditions sont aussi opératoires avec les acides  $\beta$  amino sulfoniques 10 et le cyanamide, dans ce dernier cas comme décrit avec les acides  $\alpha$  amino carboxyliques.<sup>14</sup>

Les produits étant peu ou pas solubles dans les solvants usuels,<sup>15</sup> sont très facilement isolés et purifiés. Les analyses élémentaires sont correctes. Les spectres IR montrent deux bandes caractéristiques pour le groupe amidinium à 1685 et 1620  $\text{cm}^{-1}$  et une dépression à 2900-2700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}^+$ ); ceci indique que les produits doivent être sous forme de zwitterions. Des deux formes envisageables 4 ou 4' (Figure 2) la première est la plus probable en raison de la plus grande basicité<sup>16</sup>

du groupe  $>\text{C}=\text{NH}$  vis-à-vis de  $\text{--}\overset{|}{\text{C}}-\text{NH}_2$ . Ceci est confirmé par l'examen du spectre de RMN protonique de 4a (dans le DMSO d<sup>6</sup> dans lequel il est légèrement soluble) qui montre un doublet  $J = 6.50 \text{ Hz}$ ,  $\delta = 4.34 \text{ ppm}$  correspondant au couplage du méthylène avec le NH de l'acide aminé. En outre, le spectre du sel de potassium dérivé de 4a montre, toujours dans le DMSO d<sup>6</sup>, que le méthylène

est relativement peu blindé ( $\delta = 4.11$  ppm), ce qui va dans le même sens, à savoir que la protonation dans **4a** s'effectue sur l'azote le plus distant du group  $\text{SO}_3^-$ .

Pour ce qui est de la cyclisation des dérivés **4** et de l'hydrolyse des hétérocycles **5** (Figure 2) nous n'avons obtenu à ce jour que des résultats négatifs. Doutant de trouver les conditions expérimentales de leur réalisation justifiant alors des publications séparées, nous annexons ces études au présent rapport sur la synthèse de **4** et **11**.

L'étude de la cyclisation a été abordée à partir de **4a**, le produit de cyclisation correspondant **5a** que nous avons synthétisé<sup>17</sup> étant décrit.<sup>4,5</sup> Après addition de dichlorométhyl méthyl éther,<sup>18</sup> de chlorure de thionyle seul ou en présence de solvants polaires tels que l'acétonitrile (sans ou avec des traces de chlorure de tétrabutylammonium), l'hexaméthyl phosphotriamide, le sulfolane, le zwitterion **4a** est retrouvé. Ceci peut être dû à son insolubilité. Dans l'eau, dans laquelle il est un peu soluble, et en présence de chlorure de tosyle et de triéthylamine on observe seulement l'hydrolyse du chlorure d'acide et on récupère **4a**. Le produit est bien soluble dans l'acide trifluoroacétique mais il ne s'y cyclise pas même en présence d'anhydride trifluoroacétique, étant toujours retrouvé. La silylation qui aurait pu conduire à un dérivé soluble, dans les mêmes conditions que pour les zwitterions acides aminés<sup>19</sup> ne s'effectue pas non plus.

Nous avons alors tenté un autre type de cyclisation à partir de la benzamidine,

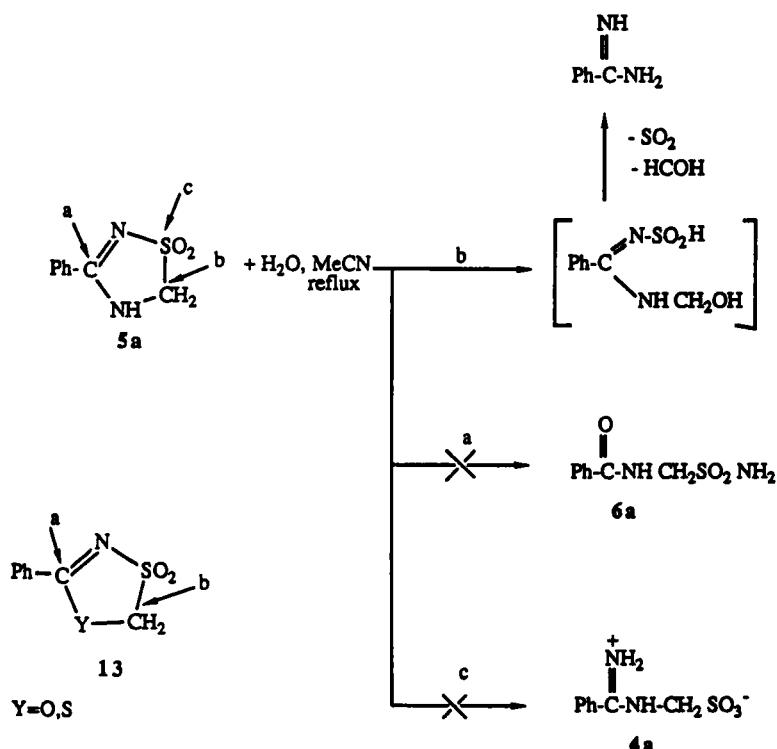


Figure 5

l'anhydride sulfureux (devant s'additionner à celle-ci) et le tétraméthyl diamino-méthane (ou le diméthoxy méthane), sans plus de succès.<sup>20</sup>

Pour ce qui est de l'hydrolyse, le dérivé **5a** s'est avéré extraordinairement résistant, étant retrouvé pratiquement quantitativement après plusieurs jours à température ordinaire aussi bien en milieu neutre (acétone-nitrile-eau) qu'acide (acide trifluoroacétique-eau) que basique (soude aqueuse).

En forçant les conditions (reflux prolongé) on n'isole pas le dérivé **6a** attendu mais la benzamidine (Figure 5).

Ceci contraste avec les hydrolyses déjà décrites des N sulfonyl amidines<sup>22</sup> dans lesquelles il y a bien coupure de la double liaison carbone azote. Cependant celle-ci reste difficile<sup>22</sup> (reflux en présence d'un excès d'acide chlorhydrique). On conçoit ainsi que dans notre cas, des trois sites d'attaque envisageables a, b, c, le deuxième devienne alors le plus favorable, comme déjà observé<sup>23</sup> avec les hétérocycles voisins **13**. La suite de réactions (Figure 2) ne peut donc être appliquée avec les composés non substitués ( $R' = H$ ) sur le carbone  $\alpha$  de l'acide aminé sulfonique.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions A. Colomer et G. Pelletier pour l'enregistrement respectif des spectres IR et de RMN protonique et A. Lamandé pour l'aide apportée dans l'utilisation du programme "chem draw."

## PARTIE EXPERIMENTALE

**Généralités.** Points de fusion, non corrigés, en capillaires (appareil Tottoli, Büchi). Spectres IR: en suspension dans le nujol ou sous forme de film, entre lames CaF<sub>2</sub>, enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Spectres de RMN <sup>1</sup>H: déplacement chimique en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage en Hz; appareil Brucker AC 80. Les analyses élémentaires (parenthèses: valeurs calculées) ont été effectuées par le service de microanalyses de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse ou par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison. En outre, les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaque de silice Merck réf. 5549.

**Produits de départ (non commerciaux).** Les chlorhydrates d'iminoéthers **9a,b** et de thioiminoéther **9e** sont synthétisés suivant Pinner<sup>24</sup> à partir du benzonitrile, et les iodhydrates de thioiminoéthers **9c,d** suivant Bernsthen<sup>25</sup> par alkylation (IMe, IPr) respectivement du thiobenzamide ou du thioacétamide. L'acide  $\alpha$  amino éthanésulfonique a été préparé suivant McIlwain<sup>26</sup> avec un rendement final en produit recristallisé dans l'eau n'excédant pas 15%. L' $\alpha$  chlorométhanesulfonamide F = 59°C est préparé suivant Kotsova.<sup>27</sup>

La base de Schiff **12** résultant de la condensation du benzaldéhyde et de la benzamidine est préparée de la façon suivante: on fait bouillir à reflux 6 heures, une solution de 6 g (50 mmol) de benzamidine<sup>28</sup> et de 5.3 g (50 mmol) de benzaldéhyde dans 75 ml de benzène. Le mélange azéotrope eau-benzène est distillé à pression atmosphérique jusqu'à réduction de moitié du volume de la solution. On concentre encore sous vide, et on lave le produit formé au pentane. Rdt = 65%, F = 175°C. Cette méthode donne un rendement supérieur à celle déjà décrite<sup>21</sup> (rendement obtenu par nous  $\leq 20\%$ ).

**Essai de sulfonométhylation de la benzamidine.** 4.12 g (26.3 mmol) de chlorhydrate de benzamidine, 1.05 g (1 equiv.) de soude en pastille et 3.52 g (1 equiv.) d'hydroxyméthane sulfonate de sodium sont dissous dans 30 ml d'eau. Après deux semaines le produit qui a cristallisé est essoré, rincé à l'eau et séché. On obtient 1.94 g (62%) de benzamide F = 122–123°C, identique (IR, RMN) à un échantillon authentique F = 128–129°C.

De même en opérant en absence de soude on n'observe aucune précipitation de **4a** (en présence d'une amorce de cristallisation de celui-ci) après 5 jours.

*Préparation des acides  $\alpha$  et  $\beta$  amidino sulfoniques 4 et 11.* A 30 mmol d'halohydrate de thioiminoéther **9c,d,e** ou de cyanamide, 40 mmol d'acide  $\alpha$  aminosulfonique,<sup>28</sup> 2.12 g (20 mmol) de carbonate de sodium et le cas échéant 0.15 g de chlorure de tétrabutylammonium on ajoute 40 ml d'eau distillée: les produits se dissolvent avec effervescence et il précipite une huile qui s'émulsifie avec une bonne agitation magnétique. Après 5 minutes on rajoute 10 ml de THF (ou de MeCN) et on laisse sous agitation l'émulsion homogène qui bientôt (en moins d'une heure pour **4a**) fait place à une suspension épaisse. Après 14 h on essore (pour faciliter la précipitation on ajoute au besoin 40 ml d'alcool à 95%) puis sèche l'insoluble qui est le produit **4** ou **11** pratiquement pur.

**4a.** IR: 3520, 3450 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 3250, 3100 (NH), 1685, 1620 ( $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{C}(\text{NH})-$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 7.75–7.70 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.72 (s,  $\text{CH}_2$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO d $6$ ): 9.54 (s, large,  $\text{N}^+\text{H}_2$ ); 9.15 (s, large, NH); 7.70 (mf,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.33 (d,  $J = 6.56$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (s,  $\text{H}_2\text{O}$ ).  
 Analyse:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $\text{H}_2\text{O}$ . M = 222.58; C: 40.8 (41.31); H: 5.2 (5.20); N: 11.8 (12.05); S: 14.4 (13.79). Le sel de potassium monohydraté est préparé par addition de 528 mg (2.27 mmol) de **4a** à 150 mg (1 équiv.) de potasse à 85% dans 10 ml d'eau, dissolution totale avec léger chauffage puis concentration à sec et dessication sous vide en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$  jusqu'à poids constant (620 mg, Rdt quantitatif). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO d $6$ ): 7.79–7.43 (2 m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.11 (s,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, large,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**4b.** IR: 3340 (fin), 3120 (large) (NH), 2860–2780 (N $^+\text{H}_2$ ), 1705, 1645 ( $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{C}(\text{NH})-$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.53 (s,  $\text{CH}_2$ ); 2.33 (s,  $\text{CH}_3$ ).  
 Analyse:  $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 0.25  $\text{H}_2\text{O}$ . M: 156.68; C: 23.0 (23.00); H: 5.1 (5.47); N: 17.9 (17.96)  
 Le produit est assez hygroscopique.

**4c.** IR: 3310 (fin), 3120 (large) (NH), 1700, 1640 ( $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{C}(\text{NH})-$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.77 (q,  $J = 6.7$ , CH); 2.28 (s,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$ ); 1.57 (d,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO d $6$ ): 8.99 (s, large,  $\text{NH}_2$ ); 8.56 (s, large, NH); 4.45 (m, CH); 2.13 (s,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$ ); 1.35 (d,  $J = 6.67$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).  
 Analyse:  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ . M = 166.204; C: 28.8 (28.89); H: 6.0 (6.06); N: 16.8 (16.86); S: 19.3 (19.29).

**11a.** IR: 3505, 3449 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 3256, 3095 (NH), 1696, 1635 ( $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{C}(\text{NH})-$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO d $6$ ): 9.54 (s, large, NH et N $^+\text{H}_2$ ); 7.69–7.64 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.66 (t,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.27 (s,  $\text{H}_2\text{O}$ ); 2.85 (t,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ ).  
 Analyse:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ . M = 246.28; C: 43.80 (43.89); H: 5.7 (5.73); N: 11.4 (11.37).

**11b.** IR: 3330, 3160 (NH), 2840–2760 (N $^+\text{H}_2$ ), 1670, 1620 ( $\text{H}_2\text{N}^+ = \text{C}(\text{NH})-$ ).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3.62 (mf,  $\text{CH}_2$ ); 3.16 (mf,  $\text{CH}_2$ ).  
 Analyse:  $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . M = 167.18; C: 21.7 (21.55); H: 5.4 (5.38); N: 24.4 (25.13).  
 Lorsqu'on opère avec le sulfate de la O méthylisourée<sup>29</sup> au lieu du cyanamide on retrouve par cristallisation dans un mélange eau alcool 3:1 (v:v) 87% de la taurine qui n'a pas réagi.

*Synthèse simplifiée de 7b.* 1.35 g (10 mmol) de **9b** utilisé sous forme de chlorhydrate et 1.29 g (10 mmol) de  $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ <sup>27</sup> sont chauffés 24 heures au reflux du méthanol. Après avoir évaporé le solvant on récupère une huile qui est purifiée par séparation sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle; rf = 0.86). On récupère 1.50 g de produit (Rdt = 64%) qui est cyclisé (Rdt = 80%) comme décrit réf.<sup>5</sup>

#### *Essais de cyclisation de 4a.*

a) *avec le chlorure de thionyle.* A 500 mg de **4a** on ajoute 3 ml de  $\text{SOCl}_2$  et on laisse sous agitation la suspension. Après 2 à 3 minutes on observe un dégagement gazeux qui persiste 2–3 minutes (réaction avec l'eau de cristallisation). On ajoute 2 gouttes de chlorure de tétrabutylammonium. Après 4 jours on concentre à sec. On récupère intégralement **4a** (F = 270–275°C). De même avec 0.74 g en opérant dans un mélange de 20 ml de MeCN et de 1.6 ml de  $\text{SOCl}_2$  et de  $\text{N}^+\text{Bu}_4\text{Cl}^-$  en quantité catalytique. Le produit est reconnu inchangé après 2 jours.

A 320 mg de **4a**, préalablement deshydraté par reflux 24 heures en présence d'hexamethylsilazane, en suspension dans 5 ml de sulfolane, on ajoute 0.15 ml (50% excès) de  $\text{SOCl}_2$ . Après 24 heures la suspension est ajoutée goutte à goutte à une solution de 20 ml de bicarbonate à 5% (dans lequel le cycle **5a** est insoluble) on obtient une espèce de solide pâteux dont le spectre de RMN  $^1\text{H}$ , (DMSO d $6$ ) montre outre la présence de restes de sulfolane l'absence des signaux de **5a**.

b) avec le dichlorométhyl méthyléther. Après 4 jours d'agitation d'une suspension dans 5 ml du réactif de Gross,<sup>18</sup> de 0.77 g de **4a** puis concentration à sec, le zwitterion est récupéré sans changement ( $F = 275\text{--}277^\circ\text{C}$ ).

c) avec le chlorure de tosyle. 410 mg (1.76 mmol) de **4a** sont dissous avec chauffage dans 10 ml d'eau. On ajoute 0.5 ml de NEt<sub>3</sub> (2 équiv.) et à la solution opalescente obtenue 0.35 g de Tos-Cl (1.83 mmol) et 3.5 ml de MeCN.

On laisse sous agitation. Progressivement, en 1.5 h, le chlorure de tosyle se dissout. Après une nuit la solution est concentrée à sec. Le spectre IR du résidu montre les bandes caractéristiques de **4a**. Le produit est récupéré (270 mg, Rdt = 77%) après cristallisation dans quelques ml d'alcool à 95%.

d) dans l'acide trifluoroacétique. **4a** est bien soluble dans l'acide trifluoroacétique (RMN <sup>1</sup>H: 8.3 et 7.9 (2s, larges, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub> et NH); 7.4 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>2</sub>).

Le spectre ne montre aucun changement après 6 jours et par concentration à sec on récupère **4a** ( $F = 263\text{--}266^\circ\text{C}$ ).

De même après 5 jours de reflux dans un mélange 1/1 (v:v) d'acide et d'anhydride trifluoroacétique **4a** est reconnu inchangé ( $F = 268\text{--}270^\circ\text{C}$ ).

*Essais de cyclisation en présence d'anhydride sulfureux.* Dans une suspension de 1.90 g (9.13 mmol) de **12** dans 10 ml de MeCN on fait buller 1.20 g (18.75 mmol) de SO<sub>2</sub>. On note un léger échauffement. On laisse sous agitation magnétique la suspension jaune (excès de SO<sub>2</sub>) pendant 24 h, on rajoute 10 ml de DMF et quelques gouttes de CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H et on laisse 24 heures sous agitation. L'insoluble est essoré, rincé au CH<sub>3</sub>CN et séché: 1.54 g ( $F = 242\text{--}245^\circ\text{C}$ ). Le spectre de RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sup>6</sup>) est identique à celui de **12**. Analyse (calculée pour Ph(C=NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>)N=CHPh Ph(=CNH<sup>+</sup>)<sub>2</sub> N=CHPh C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. M = 480, 564 C: 70.4 (69.98); H: 5 (5.03); N: 11.7 (11.66).

Dans une solution de 0.92 g (9 mmol) de tétraméthyldiaminométhane et de 1.08 g (9 mmol) de benzamidine<sup>20</sup> dans 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> on fait buller à 0°C 0.59 g (9.2 mmol) de SO<sub>2</sub>. Immédiatement un précipité blanc se forme. Après 2h l'épaisse suspension est diluée avec 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et on laisse 3 jours au reflux. L'insoluble résiduel peu important est alors éliminé et le filtrat est concentré à sec jusqu'à poids constant: on obtient 2.59 g d'une huile dont le spectre complexe de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) montre l'absence des signaux de **5a**.

Dans une solution de 2.17 g (18.92 mmol) dans 20 ml de CH<sub>3</sub>CN on ajoute 1.67 ml (1 équiv.) de diméthoxyméthane et à 0°C fait buller (3.07 g, 2 équiv.) de SO<sub>2</sub>. Immédiatement un précipité blanc apparaît. On laisse 4 jours au reflux la suspension jaune. L'insoluble est essoré, rincé au MeCN et séché: 1.83 g ( $F > 250^\circ\text{C}$ ). Le spectre de RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sup>6</sup>) est quasiment identique à celui de la benzamidine. De même pour le résidu du filtrat.

#### Hydrolyse de **5a**.

a) en milieu neutre. 250 mg (1.25 mmol) de **5a** sont solubilisés dans 10 ml d'acetonitrile. On ajoute ensuite 3 ml d'eau. Le mélange est chauffé 5 jours à 80°C. Le milieu réactionnel évaporé à sec est repris dans un mélange acétate d'éthyle/méthanol. Le précipité formé est filtré, séché, il correspond à la benzamidine (IR, RMN <sup>1</sup>H, spectrométrie de masse).

b) en milieu acide. 50 mg (0.25 mmol) de **5a** sont dissous dans un mélange 3:1 (v/v) de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H et D<sub>2</sub>O. Après 5 jours, on concentre à sec. Le produit recristallisé correspond au produit de départ **5a**.

c) en milieu basique. 30 mg de **5a** (0.15 mmol) et 10 mg de NaOH (0.25 mmol) sont facilement dissous dans 0.4 ml de D<sub>2</sub>O. Le spectre de RMN <sup>1</sup>H ne montre aucune modification après 4 jours et la chromatographie analytique montre toujours la présence de **5a**.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

1. B. Garrigues et M. Mulliez, *Synthesis*, 810 (1988).
2. B. Garrigues et M. Mulliez, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* (article précédent).
3. Avec les dérivés **1** on n'a pas pu orienter la réaction vers la N acylation en jouant sur le substituant R (avec R = tosyle).
4. A. Lawson et R. B. Tinkler, *J. Chem. Soc. (C)*, 652 (1969).
5. A. Etienne, G. Lonchambon et G. Lochey, *Brevet français n° 214 5005* (1971).
6. A. Lambert et J. B. Rose, *J. Chem. Soc.*, 48, 46 (1949).
7. A. Etienne, A. Le Berre, G. Lonchambon, G. Lochey et B. Cucumel, *Bull. Soc. Chim. France*, 1580 (1974).

8. W. F. Gilmore, Y. M. Yeh et R. B. Smith, *J. Org. Chem.*, **45**, 4784 (1980).
9. Comme le montre l'activité antibiotique des sulfamides. Voir par exemple M. Julia, *l'Actualité Chimique*, 31 (1988).
10. E. E. Gilbert, "Sulfonation and Related Reactions," Wiley-Interscience, New-York, p. 245 (1965).
11. R. H. Hartigan et J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 709 (1945).
12. F. C. Cooper et M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.*, 5036 (1952).
13. H. J. Backer et H. Mulder, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **52**, 454 (1933).
14. Strecker, C. R. *Acad. Sci.*, **52**, 1210 (1861).
15. Cette insolubilité tend à montrer que les produits existent sous forme de zwitterions.
16. a) R. L. Shriner et F. Neuman, *Chem. Rev.*, **35**, 35, (1944); b) J. Osczapowicz, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 663 (1987).
17. Le dérivé **7b** est synthétisé, à partir de  $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ , avec deux étapes de moins que dans la littérature<sup>5</sup> par condensation directe avec **9b**.
18. Réactif utilisé pour la synthèse de chlorures d'acides sulfonyques à partir des acides correspondants. A. Rieche et H. Gross, *Chem. Ber.*, **92**, 83 (1959).
19. L. Birkof er et A. Ritter, *Chem. Ber.*, **93**, 424 (1960).
20. De même, suivant la même idée (cyclisation par addition de  $>\text{NSO}_2\text{H}$  sur la  $>\text{C}\equiv\text{N}-$ , cf. ci-après Figure 5-b), la base de Schiff **12<sup>21</sup>** résultant de la condensation du benzaldéhyde avec la benzamidine, ne conduit pas en présence de  $\text{SO}_2$  au cycle **5** correspondant ( $\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$ ).
21. F. Kunckell et R. Bauer, *Ber.*, **34**, 3029 (1901). Nous présentons une synthèse améliorée de **12**.
22. a) E. H. Northey, A. E. Pierce et D. J. Ketesz, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2763 (1942). b) H. J. Barber, *J. Chem. Soc.*, 101 (1943).
23. K. Dickoré, *Ann. Chem.*, **671**, 135 (1964).
24. a) A. Pinner "Die Imidoaether und ihre derivative," Oppenheim, Berlin (1892); b) R. Roger et D. G. Neilson, *Chem. Rev.*, **61**, 179 (1961); c) P. Reynaud, R.C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. France*, 2997 (1964).
25. a) A. Bernthsen, *Ann. Chem.*, **197**, 341 (1879); b) P. Reynaud, R. C. Moreau et N. H. Thu, *C. R. Acad. Sci.*, **253**, 1968 (1961); c) W. Walter, W. Ruback et L.O. Meese, *Chem. Ber.*, **113**, 171 (1980).
26. H. McIlwain, *J. Chem. Soc.*, 75 (1941).
27. a) A. G. Kotsova, *J. Gen. Chem. USSR*, **11**, 64 (1941). b) T. B. Johnson et I. B. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1571 (1941).
28. Alternativement on peut opérer avec un excès de thioiminoéther. Les rendements ne sont pas sensiblement modifiés.
29. Réactif utilisé pour la guanidination des protéines: F. S. Markland, A. D. E. Bucharach, B. W. Weber, J. C. O'Grady, G. C. Saunders et N. Umemura, *J. Biol. Chem.*, **250**, 130 (1975).