

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>

ETUDE DE LA CYCLISATION DE SELS D'ACIDES SULFONIQUES SUBSTITUES EN α OU β PAR LE GROUPE (THIO)UREE

Bernard Garrigues Et^a; Michel Mulliez^a

^a Unité Associée au CNRS n° 454, Université Paul Sabatier, Toulouse, Cedex, (France)

To cite this Article Et, Bernard Garrigues and Mulliez, Michel(1991) 'ETUDE DE LA CYCLISATION DE SELS D'ACIDES SULFONIQUES SUBSTITUES EN α OU β PAR LE GROUPE (THIO)UREE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 57: 3, 203 — 209

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509108038851

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108038851>

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.

ETUDE DE LA CYCLISATION DE SELS D'ACIDES SULFONIQUES SUBSTITUES EN α OU β PAR LE GROUPE (THIO)UREE

BERNARD GARRIGUES 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** in the presence of thionylchloride lead to the heterocycles **5'** or **5''** resulting from (S) or O sulfonylation of the (thio)urea group and not to sulfohydantoins **5** (N sulfonylation) (Figure 4). Evidence is given for sulfonyl and not Villsmeier's type urea activation.

Key words: Cyclization; N versus O acylation; sulfonopeptides

INTRODUCTION

Dans la dégradation d'Edman¹ (Figure 1) les N phénylthiocarbamoylpeptides **2** sont cyclisés, en milieu acide, avec libération des hétérocycles **3'** ou **3''** qui se réarrangent en thiohydantoïnes **3**.

Ainsi l'acide aminé N terminal qui a été soustrait du peptide **1** peut alors être identifié; ce processus peut être répété avec la chaîne peptidique **1'**, ce qui permet de déterminer le deuxième acide aminé du peptide **1** et ainsi de suite.

Il faut noter que la réaction de cyclisation est également observée avec d'autres urées de ce type, en particulier, bien que moins facilement, les dérivés **2'** des α amino acides (ou esters), lorsque ceux-ci sont substitués sur l'azote notamment par les groupes méthyle et phényle.² *A priori* on peut s'attendre à ce qu'il en soit de même avec les dérivés non pas carboxyliques **2'** mais sulfoniques **4** (Figure 2), d'autant que les hétérocycles correspondants "sulfohydantoïnes" **5** sont connus pour être stables.³

Si tel est le cas, les sulfohydantoïnes formés **5** peuvent, après attaque (a) par la fonction amine d'un acide aminé sulfonique au niveau du (thio)carbonyle et fixation sur celui-ci, libérer la sulfonamide primitivement incluse dans le cycle **5**. On retrouvera (Figure 3) dans **A'** la situation **A** d'avant cyclisation avec intervention de la position respective des résidus d'acides amino sulfoniques et d'aminosulfonamide. La répétition des deux réactions postulées de cyclisation et d'aminolyse permettra ainsi de "tricoter"⁴ une chaîne "pseudopeptidique" constituée par l'enchaînement d'acides α amino sulfoniques, suivant un schéma déjà étudié en synthèse peptidique.⁵

Toutefois, il a été établi que les tentatives de couplage intermoléculaire de résidus d' α amino acides sulfoniques ont toujours échoué, l'activation du soufre des dérivés N protégés des acides α amino sulfoniques, s'accompagnant de leur décomposition probablement par β élimination du sulfonyle activé⁶ (voie (a) de la Figure 4). La question est donc de savoir (Figure 4) si cette réaction (a) se produira avec les

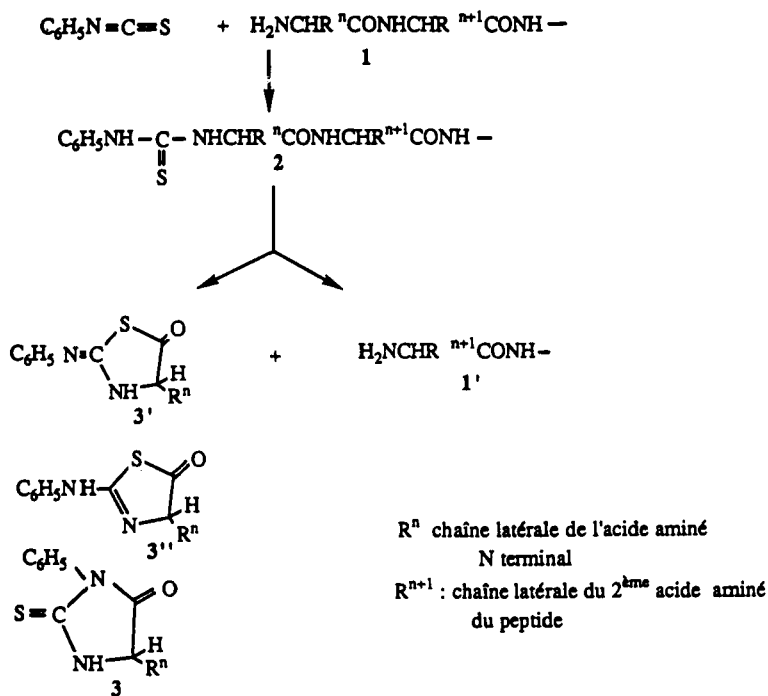


Figure 1

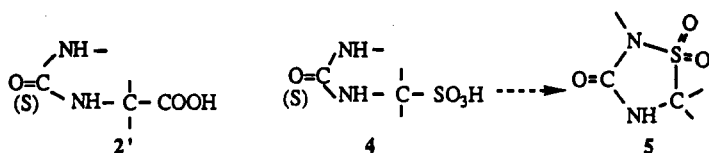
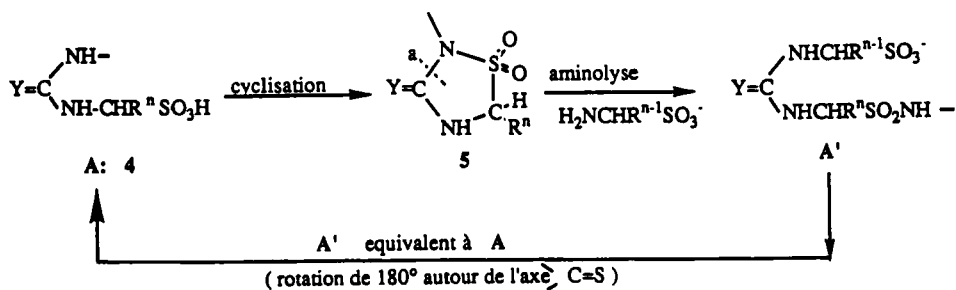


Figure 2



Y = O, S

 R^n : chaîne latérale du n^{ème} acide aminé R^{n-1} : chaîne latérale de l'acide aminé précédent dans la séquence primaire

Figure 3

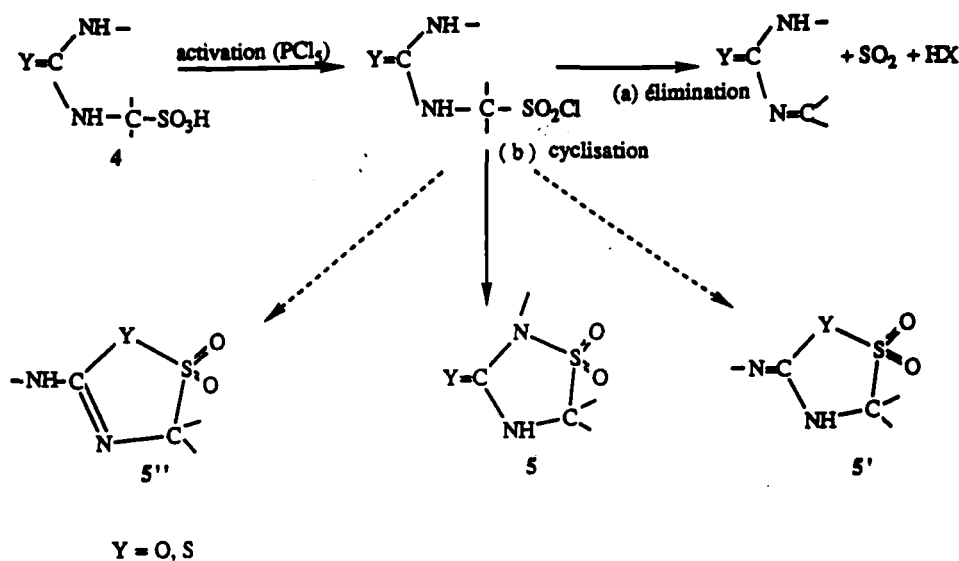


Figure 4

TABLEAU
Sels étudiés 4

N°	$R_1NH-C(=O)-N-(CH_2)_n-CH(R_3)SO_3^- M^+$					
	R ₁	Y	R ₂	n	R ₃	M ⁺
a	C ₆ H ₅	S	C ₆ H ₅ CH ₂	0	H	(C ₆ H ₁₁) ₂ NH ₂ ⁺
b	C ₆ H ₁₁	O	C ₆ H ₅ CH ₂	0	H	C ₅ H ₅ N ⁺ H
c	C ₆ H ₅	O	H	0	H	K ⁺
d	C ₆ H ₅	S	H	0	H	K ⁺
e	C ₆ H ₅ CH ₂	O	H	0	H	K ⁺
f	C ₆ H ₁₁	O	H	0	H	K ⁺
g	H	O	H	0	CH ₃	K ⁺
h	H	O	H	1	H	K ⁺
i	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	O	H	0	H	C ₅ H ₅ N ⁺ H

dérivés 4 ou si la réaction de cyclisation intermoléculaire (b), de type Edman,¹ qui conduirait aux hétérocycles 5, 5', 5'' sera plus rapide. Pour y répondre, nous avons synthétisé⁷ divers modèles de 4 (Tableau). Dans la présente publication nous rapportons l'étude de leur cyclisation.

RESULTATS

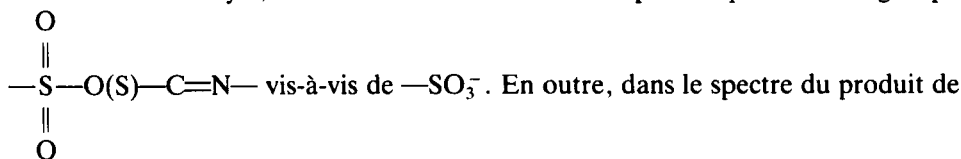
Nous avons essayé dans un premier temps de cycliser non pas les sels des acides sulfoniques 4 du Tableau mais les acides libres. Dans un seul cas l'acide libre—dérivé de 4a (C₆H₅NHC(S)N(CH₂C₆H₅)CH₂SO₃H)—a pu être extrait (par des mélanges CHCl₃-MeOH) de la phase aqueuse. Il ne montre après 15 jours aucune

cyclisation dans l'acide trifluoroacétique, le milieu généralement utilisé lors de la réaction d'Edman.¹

Nous avons donc fait réagir les dérivés **4** sous forme de sels, en présence de chlorure de thionyle, de préférence dans l'acétonitrile⁸ plutôt que dans la pyridine. La séparation des produits formés des sels contaminants ($C_6H_5NH^+ Cl^-$, KCl) est difficile. Dans certains cas (**4d** (dérivé soufré), **4h** (dérivé de β amino acide), **4g** (dérivé d' α amino acide substitué sur le carbone α), ils restent sous forme de chlorhydrate de solubilité proche de celle du sel (KCl). De plus tous les produits sont sensibles à l'humidité ambiante et parfois thermiquement instables. L'analyse élémentaire, effectuée sur les résidus réactionnels, en tenant compte de la présence des sels, montre qu'il y a eu cyclisation et avec un rendement pratiquement quantitatif. Après fractionnement le cycle dérivant de **4b** a pu être obtenu cristallisé. Le cycle obtenu à partir de **4c** montre en spectrométrie de masse le pic moléculaire attendu.

Les spectres IR montrent la disparition de la bande carbonyle des sels de départ (**4b-c**, **4e-i**) et l'apparition d'une bande assez intense à $1660-1680\text{ cm}^{-1}$ (1630 cm^{-1} pour le dérivé soufré (**4d**)). Comme la bande carbonyle des sulfohydantoïnes **5** est observée³ à 1730 cm^{-1} (1700 cm^{-1} pour leurs analogues dérivés des β amino acides⁹) la formation de celles-ci est exclue. Par contre les valeurs mesurées correspondent bien aux formes **5'** ou **5''** (Figure 4)¹⁰ résultant de la O ou S sulfonylation (bande imine $>C=N-$ déplacée vers les grandes longueurs d'ondes, de 20 à 40 cm^{-1} , par rapport aux absorptions habituelles, en raison de l'effet attracteur du sulfonyle).

Un autre argument en faveur de la structure cyclique est apporté par l'observation en RMN protonique d'un net déblindage du CH_2 en α du soufre après action du chlorure de thionyle, traduisant l'effet attracteur plus important du groupe



cyclisation de **4b** les protons CH_2 (cyclique et benzylique) sont inéquivalents en raison de la structure rigide du cycle, ou de la rotation empêchée du groupe benzylique. De plus, nous attribuons aux cycles la structure **5'** avec la double liaison

>C=N- exocyclique (Figure 4) pour ceux dérivant de **4b** (**5''** impossible en raison de l'absence de proton NH permettant la migration), et de **4c** et **4i**, sur la base de l'observation d'un doublet ($J = 6\text{ Hz}$) résultant du couplage du méthylène avec le NH. Le fait qu'un tel couplage ne soit pas observé avec les autres dérivés peut traduire l'existence de ces derniers sous l'autre forme **5''**) (pas de NH, donc pas de dédoublement du signal du proton $CH\alpha$) ou plus vraisemblablement l'échange rapide de l'hydrogène porté par l'azote.

L'hydrolyse des cycles a été abordée avec certains d'entre eux. La preuve chimique de la formation des cycles (hydrolyse de ceux-ci redonnant les sels de départ) a été apportée dans le cas de **4g** et **4h**. Par contre pour **4d**, **4e**, et **4f** les spectres RMN 1H de l'hydrolysate montrent la perte du méthylène. Nous pensons que lorsque le carbone α n'est pas substitué l'attaque se fait préférentiellement à ce niveau, comme cela a été observé dans le cas d'hétérocycles voisins.¹¹

DISCUSSION

La cyclisation observée des dérivés **4** peu *a priori* résulter soit de l'activation du soufre (Figure 5, voie b) soit de celle de l'urée suivant une réaction de type Villsmeier¹² (Figure 5, voie b').

Cette dernière possibilité (Figure 5, voie b') peut être cependant exclue: en effet, dans le cas du dérivé thiocarbonylé **4d** où la réaction de Villsmeier est la plus favorable on devrait observer la formation de l'hétérocycle **5'c** résultant de la perte du soufre du thiocarbonyle, identique à celui dérivé de **4c**. L'analyse élémentaire montre qu'il y a conservation de la totalité de soufre; le produit formé correspond à **5'd** (Figure 5, voie b). Il reste que dans le cas du dérivé N tosylé **4i** on ne peut exclure la possibilité de la cyclisation via l'activation de l'urée.

Bien que n'ayant pas obtenu les sulfohydantoïnes **5** attendues par N sulfonylation¹³ il convient de souligner que la décomposition (Figure 4-a-) envisageable n'est pas observée avec les dérivés des α amino acides (avec les dérivés β amino acides elle est structuralement impossible). Ceci valide l'approche intramoléculaire pour la synthèse des sulfonopeptides (Figure 3).

Sachant que la N acylation est favorisée pour les phosphoramides,⁵ avec les dérivés non pas (S) O=C< mais (S) O=P<, l'étape de cyclisation devrait pouvoir s'effectuer convenablement, permettant le transfert du sulfonyle à l'azote N terminal du sulfonopeptide auquel on va rajouter un autre résidu d'acide. Comme en outre l'inclusion du (thio)-phosphoryle dans un cycle à cinq chaînons exalte considérablement la réactivité du phosphore,¹⁴ l'étape d'aminolyse (Figure 3) devrait être encore facilitée, en particulier par rapport à l'éventuelle attaque nucléophile sur le méthylène α .

En conclusion, le schéma de synthèse (Figure 3) s'il ne peut être appliqué avec la matrice (thio)carbonyle devrait pouvoir l'être avec le (thio)phosphoryle.

REMERCIEMENTS

Nous remercions G. Pelletier et A. Colomer pour l'enregistrement respectif des spectres de RMN protonique et IR.

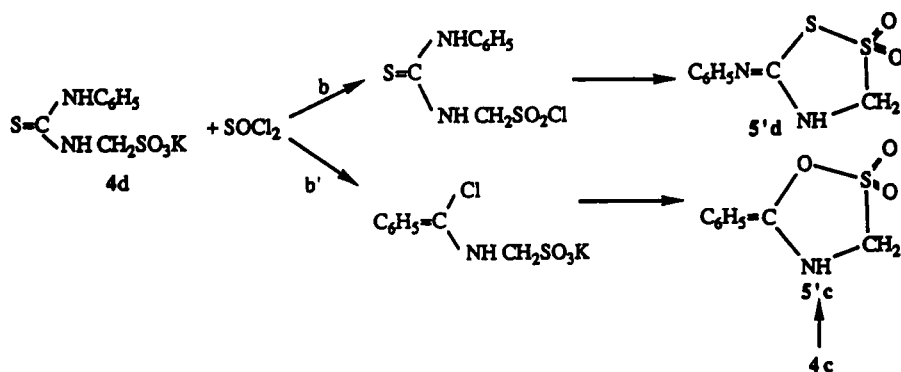


Figure 5

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités: points de fusion, non corrigés, en capillaires (appareil Tottoli, Büchi). Spectres I.R.: en suspension dans le nujol ou sous forme de film, entre lames de CaF_2 , enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Spectre de RMN ^1H : déplacement chimique en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage en Hz; appareil Bruker AC 80. Spectrométrie de masse: Nermay R 10-10-H. Les analyses élémentaires (parenthèses: valeurs calculées) ont été effectuées par le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse ou par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison.

Préparation de 4i (non décrit dans Reference 7). A une suspension de 9.07 g (81 mmol) d'acide aminométhane sulfonique (Aldrich) dans 100 ml de pyridine on ajoute, à 4°C , sous bonne agitation magnétique 11.4 ml (75 mmol) de tosylisocyanate (Janssen). On note un important échauffement et le mélange réactionnel devient bientôt plus épais. Après une journée on évapore la pyridine, rajoute 200 ml d'eau, puis laisse sous agitation une heure. On essore, rince, et sèche sur P_2O_5 . On obtient 6.1 g de produit. Par concentration des eaux mères on recueille une seconde fraction identique pesant 2.2 g (Rdt total: 97%) F: $180-182^\circ\text{C}$. IR: 3223, 3135 (NH); 1703 (CO). RMN- ^1H (DMSO d_6): 8.63–7.76 (m., $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{H}$); 7.54 (q AB, $J = 8.5$, C_6H_4); 6.7 (s, large, NH); 3.74 (d, $J = 5.9$, CH_2); 2.34 (s, CH_3). Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, $M = 387.42$. C: 43.3 (43.40); H: 4.4 (4.42); N: 10.8 (10.85).

Préparation de l'acide dérivé de 4a. 0.493 g (1 mmol) du sel de dicyclohexylamine 4a sont solubilisés dans 20 ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 20 ml d'une solution 0.1 N de soude (2 mmol). Le mélange est laissé une heure sous agitation à la température ambiante. La phase aqueuse décantée est acidifiée par HCl 1N, puis est extraite 14 fois par un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1; v:v). L'ensemble des extraits est évaporé à sec, on obtient 0.254 g d'une huile (Rdt: 80%). RMN- ^1H (DMSO d_6): 10.63 (s, SO_3H); 7.35 (m, C_6H_5); 5.28 (s, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 4.24 (s, $\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$).

Cyclisation

a) à partir de l'acide dérivé de 4a. Le produit (0.3 g, 1 mmol) est dissous dans 10 ml de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Les spectres de RMN- ^1H et IR de résidus de parties aliquotes ne montrent aucune réaction après 16 jours. Finalement, par concentration à sec, le produit est intégralement retrouvé.

b) à partir des sels 4b–i. A 5 mmol de sel anhydre, suspendu dans 10 ml d'acétonitrile anhydre ou si indiqué dans 10 ml de pyridine anhydre, on ajoute 1.2 équivalent de chlorure de thionyle fraîchement redistillé. Après une journée la suspension (très épaisse avec 4d, h, i) est concentrée à sec. Le résidu brut (rendement quantitatif pour un mélange de sel (KCl ou $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHCl}$) et de l'hétérocycle le cas échéant sous forme de chlorhydrate) est analysé et étudié en IR et RMN- ^1H puis soit fractionné soit hydrolysé (voir ci-après).

1) à partir de 4b. Le produit est purifié par précipitation à -30°C du chlorhydrate de pyridine dans un mélange préparé, à température ordinaire, par addition d'éther diisopropylique à la solution chloroformique jusqu'au début du trouble. Le spectre de RMN- ^1H dans CDCl_3 du résidu du filtrat montre toujours une légère contamination par le chlorhydrate de pyridine et le produit: 7.26 (s, C_6H_5); 4.41 (spectre AB dégénéré, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.14 (spectre AB dégénéré, NCH_2); 3.57 (m, CH); 1.70–1.21 (mf, 5 CH_2 , cyclohexyle). IR: 1650 ($\text{C}=\text{N}$). Finalement on cristallise dans l'éther diisopropylique seul, F: $153-157^\circ\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $M = 308.4$; C: 59.5 (58.41); H: 6.5 (6.74); N: 9.0 (9.33).

2) à partir de 4c. Réaction dans la pyridine. IR: 1680 ($\text{C}=\text{N}$); RMN- ^1H (CDCl_3): 8.65 (s, NH); 7.24 (mf, C_6H_5); 4.37 (d, $J = 6.17$, CH_2). Spectre de masse (impact): 212 (212).

3) à partir de 4d. IR: 1625 ($\text{C}=\text{N}$). RMN- ^1H (DMSO d_6) = 7.7–7.1 (m, C_6H_5); 5.05 (s, CH_2). Analyse (cycle sous forme de chlorhydrate + KCl): $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{KN}_2\text{O}_2\text{S}_2$, $M = 339.31$. C: 29.5 (28.36); H: 3.1 (2.67); N: 8.6 (8.26); S: 21.8 (18.90).

4) à partir de 4e. Réaction dans la pyridine. IR: 1680 ($\text{C}=\text{N}$). RMN- ^1H (DMSO d_6): 7.21 (s, C_6H_5); 4.18 (s, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 3.91 (s, CH_2SO_2).

5) à partir de 4f. Réaction dans la pyridine. IR: 1670 ($\text{C}=\text{N}$); RMN- ^1H (DMSO d_6): 3.91 (s, CH_2SO_2); 3.4 (mf, CH); 1.55–1.16 (m, 5 CH_2 , cyclohexyle).

6) à partir de 4g. IR: 3130–3220 (NH); 1690 ($\text{C}=\text{N}$). RMN- ^1H (DMSO d_6): 4.3 (q, CH); 1.22 (d, $J = 6.79$, CH_3).

Analyse (cycle sous forme de chlorhydrate + KCl): $C_3H_7Cl_2KN_2O_3S$, $M = 261.18$. C: 13.5 (13.79); H: 2.8 (2.78); N: 10.9 (10.72).

7) à partir de **4h**. IR: 3380, 3300, 3170 (NH); 1680 (C=N). RMN- 1H (DMSO d_6): 6.39 (s, N^+H_2 , NH); 3.30 (t, $J = 6.8$, CH_2-N); 2.59 (t, $J = 6.8$, CH_2SO_2).

Analyse (cycle sous forme de chlorhydrate + KCl): $C_3H_7Cl_2KN_2O_3S$, $M = 261.18$. C: 14 (13.79); H: 3.0 (2.78); N: 10.4 (10.72).

8) à partir de **4i**. On opère dans le chloroforme et en présence de PCl_5 . IR: 1670 (C=N). RMN- 1H (DMSO d_6): 8.9 (s, NH); 7.54 (q AB, $J = 8.6$, C_6H_4); 5.80 (d, $J = 6.8$, s, avec irradiation du NH, CH_2); 2.34 (s, CH_3).

Lors des essais de fractionnement dans le THF (solvant dans lequel le chlorhydrate de pyridine est insoluble) le produit se décompose (perte du signal CH_2 en RMN et apparition d'une nouvelle bande à 1690 cm^{-1} en IR).

Hydrolyse

Aux résidus réactionnels de cyclisation de **4c-h** contenant 4 mmol d'hétérocycle et de sels (KCl ou $C_5H_5N \cdot HCl$) on ajoute 10 ml d'eau. Après quelques minutes d'agitation la solution acide est neutralisée par addition de $KHCO_3$ solide. La solution neutre est concentrée et analysée en IR et RMN- 1H : **4g** et **4h** sont caractérisés.

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. P. Edman, *Acta Chem. Scand.*, **4**, 283 (1950).
2. voir par exemple D. J. Elmore et P. A. Toseland, *J. Chem. Soc.*, 4533 (1954).
3. a, W. Ried, O. Mössinger et W. Schuckmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **15**, 103 (1976); b, W. F. Gilmore, M. M. Yeh et R. B. Smith, *J. Org. Chem.*, **45**, 4784 (1986).
4. Suivant l'expression consacrée pour décrire la synthèse des protéines dans les ribosomes. Le système (Figure 3) à 2 sites est biomimétique.
5. M. Mulliez, *Tetrahedron*, **37**, 2027 (1981).
6. a, M. Frankel et P. Moses, *Tetrahedron*, **9**, 289 (1960); b, G. R. Moe, L. M. Sayre et P. S. Portoghesi, *Tetrahedron Letters*, **22**, 537 (1981). Il est à noter que E. Knoevenagel et H. Lebach-Ber., **37**, 4094 (1904) avaient déjà préparé le dérivé $PhCONHCH_2SO_3K$ et montré que le chlorure correspondant est instable conduisant à la formation d'"hipparafine" $(PhCONH)_2CH_2$ résultant sans doute de la formation de l'imine $PhCON=CH_2$ avec perte de SO_2 et HCl . Aucun dérivé de type "sulfooxazalone" pouvant être formé par cyclisation du chlorure n'est décrit.
7. B. Garrigues et M. Mulliez, *Synthesis*, 810 (1988).
8. En raison de la meilleure solubilité des sels dans ce solvant. La pyridine présente l'inconvénient de conduire à la formation de chlorhydrate de pyridine difficile à éliminer.
9. a, B. E. Hoogenborn, R. Abbott et L. Locatelli, *J. Org. Chem.*, **24**, 1983 (1959); b, E. Etienne, A. Le Berre et J. P. Giorgetti, *Bull. Soc. Chim. France*, 2361 (1973).
10. Alors que la N sulfonylation intramoléculaire d'une urée analogue (CO à la place du NCH_2 du dérivé **4h**) a été décrite; P. N. Rylander et E. Campaigne, *J. Org. Chem.*, **15**, 249 (1950); il a été montré par la suite—R. L. Hinman et L. Locatelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5655 (1959)—que le produit formé n'était pas en fait l'hétérocycle correspondant. Vu nos résultats il est probable que le produit isolé par Campaigne est celui résultant de la O sulfonylation.
11. K. Dickoré, *Ann. Chem.*, **671**, 135 (1964).
12. A. Villsmeier, *Chem. Z.*, **75**, 133 (1951).
13. L'addition préalable de $ClSiMe_3$ /pyridine (avec **4f** et **4i**) pouvant orienter l'acylation sur l'azote—voir par exemple D. S. Davies, C. H. Hassal et K. H. Hopkins, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2614 (1973)—ne modifie pas le cours de la réaction.
14. Par exemple, avec les analogues des (thio)hydantoïnes où le (thio)carbonyle est remplacé par le phosphoryle,⁵ l'ouverture se fait bien par attaque au niveau du phosphore alors qu'avec les dérivés acycliques correspondant were pundonts l'ouverture se fait par attaque au niveau du carbonyle de l'acide amino (M. Mulliez, *Bull. Soc. Chim. France*, 1211 (1985)).