

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>

### SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

Georges Dewynter<sup>a</sup>; Jean-Louis Montero<sup>a</sup>; Bernadette Agoh<sup>b</sup>; Alain Leydet<sup>b</sup>; Gérard Doukhan<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie bio-organique, UA 488 du CNRS, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier cedex 5, France <sup>b</sup> Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Abidjan, Côte d'Ivoire

**To cite this Article** Dewynter, Georges , Montero, Jean-Louis , Agoh, Bernadette , Leydet, Alain and Doukhan, Gérard(1991) 'SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 61: 3, 223 – 237

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509108036802

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108036802>

### 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.

# SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

GEORGES DEWYNTER et JEAN-LOUIS MONTERO\*

*Laboratoire de Chimie bio-organique, UA 488 du CNRS, Université des Sciences  
et Techniques du Languedoc, 34 095 Montpellier cedex 5 France*

and

BERNADETTE AGOH, ALAIN LEYDET et GÉRARD DOUKHAN

*Laboratoire de Chimie Organique Structurale, F.A.S.T. Abidjan. Côte d'Ivoire*

(Received February 1, 1991; in final form February 25, 1991)

A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (C.S.I.), réactif électrophile bifonctionnel, on accède à des 2-chloroéthylsulfonylurees et des 2-chloroéthoxysulfonylurees, sur le modèle de nitrososourées aux propriétés oncostatiques. Les composés obtenus, alkylants et carbamylants potentiels, ont été étudiés par IR, RMN, spectrométrie de Masse et diffraction des RX, et ont été soumis à une évaluation biologique.

Nitrosoureas, a major class of cytotoxics and oncostatics, present in clinical uses some secondary iatrogenic effects (e.g., thrombopeniae, myelotoxicity, mutagenicity . . .). In the field of research of *alkylo-carbamoyling non-nitrosed* compounds, are presented here two news series which associate ureido group with 2-chloroethyl substituant. Both title's compounds are synthetized from chlorosulfonyl isocyanate (C.S.I.), by regioselective methods. The structure are established by IR, NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, Mass spectrometry and RX diffraction data. The biological evaluation towards L1210 does not show significant antimitotic properties for these ureas. This fact is certainly in connection with their polar confirmed structure.

**Key words:** Chlorosulfonyl isocyanate; chloroethylsulfonylureas; chloroethylsulfoxyureas; crystallographic data; antimitotic screening.

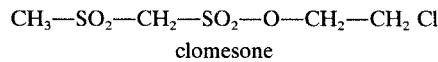
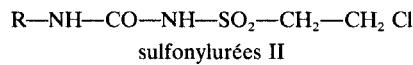
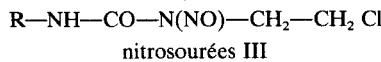
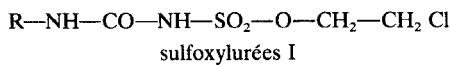
## INTRODUCTION

Les agents alkylants utilisables en chimiothérapie antitumorale ont pour effet cytotoxique essentiel le pontage intercaténaire de l'ADN par un électrophile bifonctionnel. Ce mode d'action a été établi pour les moutardes à l'azote, les aziridines, les diesters sulfoniques du butanediol, entre autres. Les 2-chloroéthylnitrosourées (CENU), une des principales familles utilisées en clinique, présentent, de plus, des propriétés de carbamylation des sites protéiques nucléophiles dues à la libération d'isocyanate *in vivo*.<sup>1</sup>

Ces antimitotiques possèdent toutefois des limites d'utilisation sévères (mutagénicité, thrombopénie, myélotoxicité . . .); c'est pourquoi les recherches dans ce domaine s'orientent vers la préparation de nouvelles séries de composés non-nitrosés, donc *a priori* moins toxiques, mais capables toutefois de générer *in vivo* les mêmes entités alkylante et carbamylante. La combinaison d'un ester sulfonique

de 2-chloroéthyle et d'un groupement méthylènesulfonyle a ainsi permis d'obtenir un nouvel oncostatique, la Clomesone.<sup>2</sup>

Il nous a semblé intéressant d'associer au sein d'une même molécule un groupement chloroéthyle à un motif uréidosulfoxylique<sup>3</sup> ou uréidosulfonylique, susceptibles de se décomposer en libérant *in situ* les mêmes espèces fonctionnelles que dans le cas des CENUs.



D'une façon formelle, on peut considérer que la parenté structurale et fonctionnelle des urées I et II avec les CENUs et la clomesone concerne trois sites caractéristiques:

- (a) Le groupement 2-chloroéthyle (qui libère l'ion éthylchloronium, alkylant bifonctionnel, par décomposition)
- (b) Le site alcalinosensible (dont la nature est liée à la mobilité du proton NH en  $\alpha$  du SO<sub>2</sub> pour I et II, à la fonction N-nitroso pour les CENUs, au méthylène activé pour la Clomesone)
- (c) Le groupement uréido, précurseur d'isocyanate et potentiellement carbamylant, présent dans les structures I, II et III.

## SYNTHÈSE

Les sulfoxylurées I, isomères fonctionnels des carboxylsulfamides décrits dans un précédent mémoire,<sup>4</sup> et les sulfonylurées II sont préparées à partir de l'isocyanate de chlorosulfonymé (I.C.S)<sup>5</sup> selon le schéma réactionnel suivant:

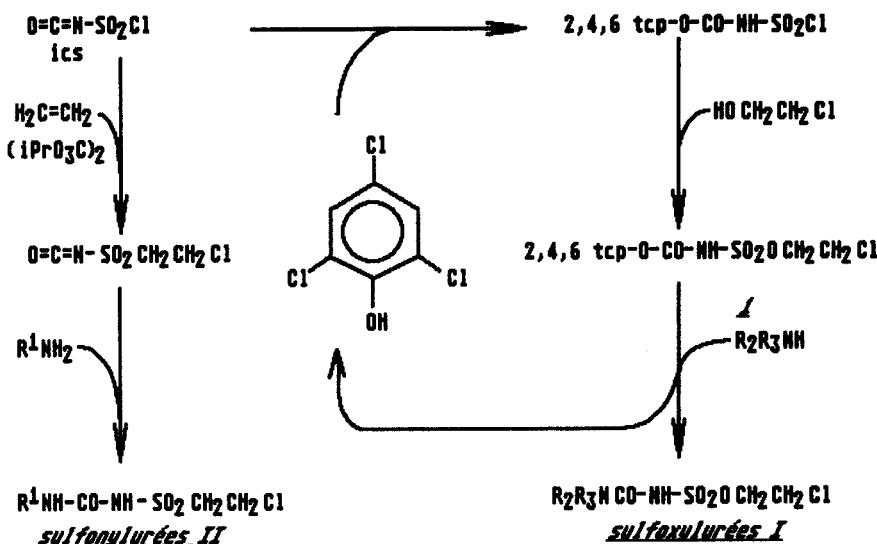
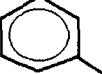
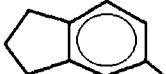
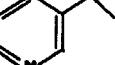
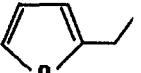


SCHÉMA I

TABLEAU I  
Caractéristiques spectrales des sulfoxylurées I

Ref	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	infrarouge (cm <sup>-1</sup> )			rmn <sup>1</sup> H (δppm)			
			ν <sub>CO</sub>	ν <sub>NH</sub>	ν <sub>SO</sub>	N <sub>5</sub> H	N <sub>7</sub> H	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl
2	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1665 3200 3130	3380 3200 3140	1375 1190	8,40	6,20	4,60	3,80
3	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	1670 3200 3140	3380 3200 3140	1370 1190	8,70	6,20	4,62	3,80
4		H	1660 3180 3090	3330 3180 3090	1375 1170	10,50	6,65	4,60	3,85
5		H	1665 3190 3120	3350 3190 3120	1380 1175	10,05	6,67	4,52	3,75
6		H	1665 3190 3120	3360 3190 3120	1380 1180	9,60	6,80	4,55	3,80
7		H	1685 3200	3350 3200	1380 1170	9,00	6,45	4,60	3,80
8		H	1670 3240 3160	3300 3240 3160	1380 1185	9,80	8,35	4,55	3,85
9		H	1680 3210	3360 3300 3210	1370 1160	9,00	8,75	4,70	4,83
10		H	1675 3150	3345 3220	1380 1175	10,10	8,50	4,67	3,80
11		H	1670 3160	3350 3230	1380 1170	9,95	8,38	4,65	3,83
12		H	1685 3140	3395 3200	1375 1175	9,75	8,70	4,60	3,90
13		H	1670 3130	3330 3190	1390 1180		8,50	4,45	3,90
14		H	1667 3110	3360 3130	1375 1170	10,30	7,35	4,60	3,85
15			1690 3270	3270 1380 1170		8,10	4,63	3,80	
16		-CH <sub>3</sub>	1685 3270	3270 1380		6,80	4,67	3,78	

TABLEAU II  
Caractéristiques spectrales des sulfonylurées II

réf	$R_1$	infrarouge ( $\text{cm}^{-1}$ )			RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)		
		CO	$\nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{SO}}$	$\text{N}_4\text{H}$	$\text{N}_6\text{H}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
17		1670	3300 3180	1365 1165	10,0	6,63	3,87
18		1680	3280 3200	1370 1160	10,2	6,70	3,92
19		1675	3320 3280 3150	1375 1160	8,5	6,73	3,87
20		1665	3350 3300	1370 1160	10,4	8,9	4,06
21		1670	3340 3240	1370 1165	9,5	6,60	3,78
22		1700	3330 3200	1360 1170	8,5 à 6,5		3,82
23		1690	3350 3250	1380 1160	7 à 8	6,40	3,78
24		1685	3350 3150	1370 1160	10,4	6,95	3,89

La formation d'ester 2-chloroéthylsulfonique **I** à partir de l'I.C.S requiert le blocage préalable du site isocyanate (le plus réactif dans ce cas) par un groupement phénolique orthodisubstitué; le carbamate arylique obtenu intermédiairement est susceptible de se réarranger, par chauffage, en isocyanate  $\text{Ar}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{NCO}$  avec perte d' $\text{HCl}$ .<sup>6</sup> Par contre, traité à froid avec un excès de chloroéthanol, il conduit à l'ester actif attendu. Le groupement phénoxy est ensuite déplacé par transcarbamylation avec diverses amines primaires et secondaires pour conduire aux urées **I** (Tableau I).

L'isocyanate de 2-chloroéthylsulfone est obtenu par insertion radicalaire d'éthylène en présence de peroxyde de diisopropyle<sup>7</sup>; opposé à des nucléophiles il conduit quantitativement aux O- et N-carbamates **II** (Tableau II).

## STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ

Tous les composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles. En IR le groupement  $R_2N\text{CO}\text{NH}\text{SO}_2^-$  est caractérisé par des absorptions à  $\nu_{\text{CO}} = 1670 \text{ cm}^{-1}$  (I) et  $1685 \text{ cm}^{-1}$  (II),  $\nu_{\text{SO}} = 1170$  et  $1380 \text{ cm}^{-1}$  (I),  $1160$  et  $1370 \text{ cm}^{-1}$  (II),  $\nu_{\text{NH}} = 3300$ – $3400 \text{ cm}^{-1}$  (I et II).

En RMN du proton, le groupement 2-chloroéthyle apparaît sous la forme de deux doublets dédoublés entre 3.75 et 3.97 ppm ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) et entre 4.47 et 4.70 ppm ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) pour les sulfoxyurées, et sous la forme d'un singulet élargi entre 3.80 et 3.90 ppm pour les sulfonylurées. Le signal du  $\text{NH}$  adjacent au groupement  $\text{SO}_3$  (ou  $\text{SO}_2$ ) est largement étalé dans la ligne de base entre 9 et 11 ppm. En RMN du  $^{13}\text{C}$ , les chlorométhylènes résonnent à 42 ppm (I) ou à 39 ppm (II); leurs carbones adjacents présentent des  $\delta$  ppm respectifs de 72 et 53. Le groupement carbonyle résonne dans les deux familles de composés entre 150 et 152 ppm.

En spectrométrie de masse, les sulfoxyurées présentent toutes un mode de fragmentation comparable, avec les fragments  $M^+ - 36$  (perte d' $\text{HCl}$ ),  $M^+ - 50$  (perte de  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) et  $M^+ - 143$  (coupe entre N et S). Un rearrangement de Mac Lafferty est à l'origine de la formation de l'isocyanate  $R-\text{NCO}$ ; on note la présence du fragment  $m/z = 106$  correspondant à l'ion stabilisé  $\text{O}_2\text{S}-\text{N}:\text{C}: \text{O}^+$ . Les sulfonylurées présentent une fragmentation caractéristique avec les fragments  $M^+ - \text{HCl}$ ,  $R-\text{NCO}^+$ ,  $\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}^+$ . On peut rapprocher ces schémas de fragmentation de ceux des 2-chloroéthylnitrosourées<sup>8</sup> et des 2-halogénoéthylsulfonates à potentialité antitumorale,<sup>9</sup> qui montrent des décompositions analogues, et où apparaissent en particulier les fragments correspondant aux espèces alkylantes et carbamylantes responsables de l'activité biologique.

L'ensemble des propriétés physicochimiques et spectroscopiques des deux séries étudiées met en évidence la mobilité particulière du proton du motif  $\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_{3(2)}$ , qui peut être confirmée par méthylation par le diazométhane et par cyclisation. Avec le diazométhane, les sulfoxyurées donnent un mélange de dérivés N- et O-monométhylés en proportions dépendantes de la nature de l'amine de départ. Les mélanges sont analysés en RMN du proton, qui montre un rapport N/O méthyle de 3.5 pour les dérivés d'amines primaires, et de 0.1 pour ceux des amines secondaires, traduisant une forte énolisation dans ce dernier cas. Les signaux correspondants apparaissent respectivement à 3.30–3.35 (N—Me) et 3.85–4.00 ppm (O—Me). En spectroscopie infrarouge, les premiers présentent une forte absorption à  $1700 \text{ cm}^{-1}$  (N—C=O), et les seconds entre 1580 et  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (O—C=N).<sup>10</sup> L'attribution est confirmée par la synthèse régiospécifique de composés N-méthylés par transcarbamylation de l'ester actif 25, issu du traitement de 1 par le diazométhane (Schéma II). La sulfonylurée 20, traitée par le diazométhane, fournit le seul produit de N-méthylation.

En milieu alcalin, les sulfonyl- et sulfoxyurées ne présentent pas la réaction d'hétérocyclisation homologue à celle décrite dans la série carboxylsulfamide isomère,<sup>11</sup> vraisemblablement à cause de la délocalisation du proton acide (I), ou pour des raisons stériques (II); on observe une décomposition des urées avec désulfonation. En revanche le carbamate de sulfonylbromoéthyle 34 conduit en deux étapes à l'oxazolidinonevinylsulfone 36 via le dérivé 35, isolable (Schéma III).

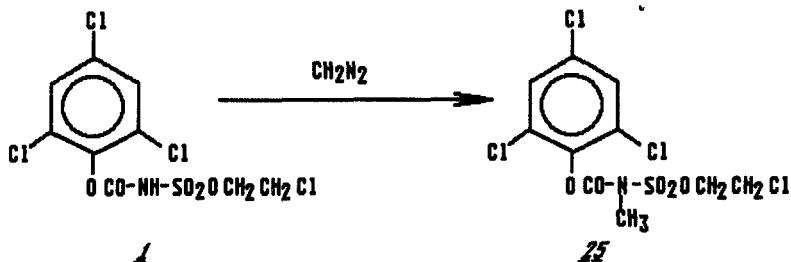


SCHÉMA II

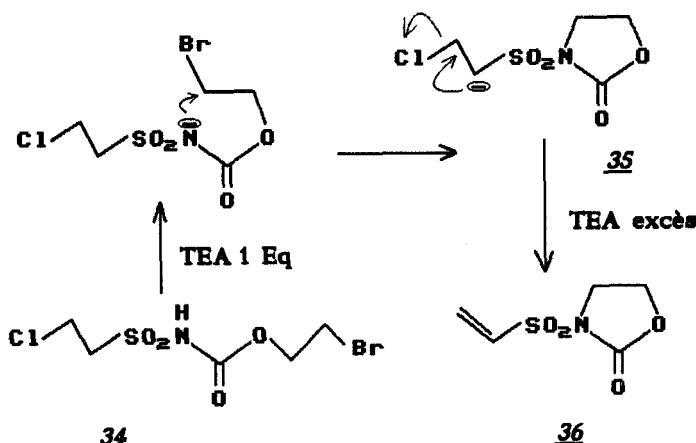


SCHÉMA III

Une étude cristallographique sur la N-2-chloroéthoxysulfonyl-N'(2-phényléthyl)urée 6 (Tableau III et Schéma IV) a permis d'établir une comparaison structurale avec une nitrosourée utilisée en clinique: la méthyl CCNU.<sup>12</sup>

Les principales valeurs des longueurs de liaison et des angles de valence montrent un caractère de double liaison partielle sur l'enchaînement N—C—N, avec une dissymétrie (1.375 et 1.388 Å) moins accentuée que pour les liaisons correspondantes de la nitrosourée (1.323 et 1.431 Å). Le calcul met en évidence la planarité du motif uréidosulfonyle; le groupement chloroéthoxy est le siège d'une forte agitation thermique, qui semble liée à la grande rigidité de ce motif plan. L'empilement est conditionné par les liaisons hydrogène intermoléculaires à ce même niveau (Schéma V); l'association est beaucoup plus forte que pour la nitrosourée, pour laquelle intervient une chélation entre le proton de l'azote carbamique et le groupement nitroso.<sup>8</sup>

## ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

L'activité oncostatique de toutes les urées synthétisées a été évaluée *in vivo* sur la tumeur murine L1210 multitransplantée. La DL<sub>50</sub> est comprise entre 200 et 600 mg par kg (dix fois celle des CENUs et trois fois celle de la Clomesone). On ne

TABLEAU III

<u>analyse cristallographique de l'urée 6</u>	<u>coordonnées orthonormées</u>		
programme MULTAN 80	atome	x	y
affinement par SHELX-76	C <sub>1</sub>	4,564	0,567
hydrogènes par Fourier-différence	C <sub>2</sub>	3,213	0,195
densité ( flottation dans KI ): 1,437	C <sub>3</sub>	2,599	1,146
au densitomètre Anton-Parr: 1,438	C <sub>4</sub>	3,385	1,987
calculé : 1,437 g.cm <sup>-1</sup>	C <sub>5</sub>	4,785	1,873
maille ( chambre de Weissenberg)	C <sub>6</sub>	5,388	0,915
système orthorhombe P <sub>2</sub> 12 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	C <sub>7</sub>	6,901	0,697
a = 16,422 (4); b=9,346 (6); c=9,055 (3)	C <sub>8</sub>	7,516	1,153
V= 1 389,7 Å <sup>3</sup> ; Mr = 306,77	N <sub>1</sub>	7,574	1,315
Z = 4 ; F ( 000 ) = 640	C <sub>9</sub>	8,161	0,641
spectre de diffraction	O <sub>9</sub>	8,260	-0,583
(Enraf-Nonius CAD-4)	N <sub>2</sub>	8,659	1,419
α (Mo K <sub>α</sub> ) = 0,71 069 Å	S	9,608	0,873
θ <sub>lim</sub> = 0,33	O	10,946	0,490
0 ≤ h ≤ 25; 0 ≤ k ≤ 14; 0 ≤ l ≤ 13	O <sub>1</sub>	9,806	1,980
2916 réflexions mesurées; 1001 observées	O <sub>2</sub>	9,121	-0,352
I ≥ 2,5 σ ( I ). accord final : 4,98 % .	C <sub>10</sub>	11,683	1,571
	C <sub>11</sub>	13,088	1,144
	Cl	13,896	1,023
			8,934

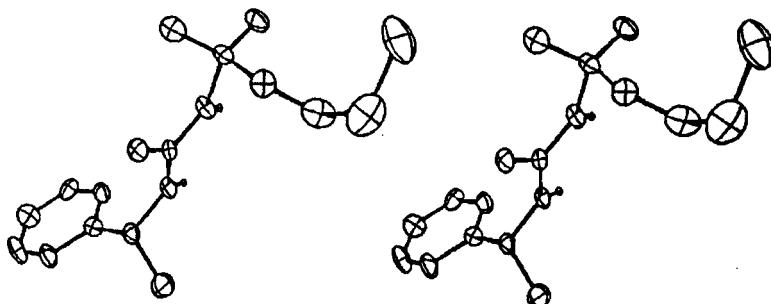


SCHÉMA IV Vue stéréoscopique (Ortep) de la sulfoxyurée 6 (les hydrogènes ont été omis; la probabilité de présence des noyaux dans les ellipsoïdes est de 30%).

note pas à ces doses d'activité antitumorale statistiquement significative pour les urées I ou II. Les caractères, liposoluble pour les nitrosourées, et au contraire polaire pour les sulfonyl- et sulfoxyurées permettent d'expliquer en partie cette différence d'activité; il est établi en effet que le passage transmembranaire des nitrosourées, qui conditionne l'activité biologique, est en relation avec leur balance hydro-lipophile.<sup>13</sup>

## CONCLUSION

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules bioactives utilisables en chimiothérapie antitumorale, qui combinerait les activités carbamylantes et al-

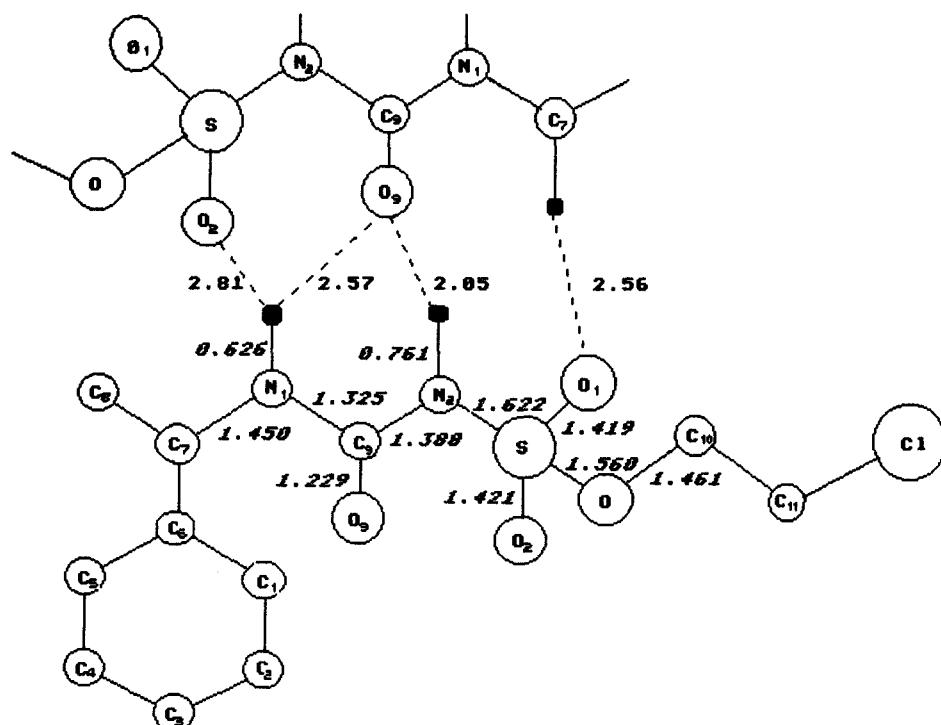


SCHÉMA V Distances inter- et intramoléculaires et valence de l'urée 6.

kylantes (à l'image de composés de référence), nous avons préparé deux nouvelles séries de sulfonyl- et de sulfoxyurées chloroéthylées. Ces motifs sont accessibles à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

L'étude structurale (Infrarouge, Résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de Masse, diffraction des RX) et de la réactivité permet la comparaison avec les composés-modèles. Il existe une délocalisation importante du proton du groupement uréido, mise en évidence par méthylation des sulfoxyurées; le carbamate de bromoéthylsulfonyle conduit par cyclisation à une oxazolidinone. Les schémas de fragmentation sont apparentés à ceux des nitrosourées et des chloroéthylsulfonates mais la cristallographie montre une plus forte organisation intermoléculaire dans le cas des sulfoxyurées, ce qui peut contribuer à expliquer l'absence d'activité cytostatique.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaire sur un appareil Büchi SMP-20; ils ne sont pas corrigés.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur feuille d'aluminium (0.2 mm) recouverte de gel de silice 60 F<sub>254</sub> Merck et révélées à l'UV ou à la ninhydrine à 0.1 % dans l'éthanol. Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur colonne contenant du gel de silice Merck 0.0063–0.200 mm (70–230 mesh).

Les spectres IR ont été relevés sur des spectrophotomètres Pye Unicam SP-3-200 et Beckman IR 8.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Perkin-Elmer 241.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian A60 et EM 390 (proton) Brucker WP 80 DS (carbone).

Les spectres de masse ont été relevés sur spectrographe JEOL J.M.S D92 à l'Université de Montpellier II.

Les microanalyses ont été effectuées par le service central du CNRS à Vernaison.

**2,4,6-trichloro, 1-(2-chloroéthoxysulfonylcarbamoyloxy) benzène 1.** Le 2,4,6-trichloro, 1-(chlorosulfonylcarbamoyloxy) benzène (37 g; 0.109 mole) est ajouté par fractions à 90 ml de chloroéthanol (1.34 mole), à 0°C, et sous agitation magnétique. La réaction est poursuivie 17 h à cette température et la solution est versée goutte à goutte dans 4 litres d'eau glacée. Après essorage, le précipité obtenu est dissous dans le dichlorométhane, lavé à l'eau; la phase organique est séchée puis évaporée et le résidu lavé à l'hexane et séché sous vide; on recueille 22 g du diester 1.

Rdt 55%. F °C 94 (dec)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz) δ ppm: 3.75 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl); 4.72 (2H, t, CH<sub>2</sub>—O, J:5; 5 Hz); 7.45 (2H, s, Ar—H); 9.4 (1H, s élargi, NH, éch).

*Mode opératoire général de la synthèse des 2-chloroéthoxysulfonylurées.* Le diester 1 (5g, 0.013 M) est dissous dans 20 ml de dichlorométhane anhydre. A la solution refroidie à 0°C est ajoutée une quantité équimolaire d'amino dissoute dans le même solvant. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 10 à 12 heures. Dans le cas où l'urée précipite, la suspension est filtrée sous vide et lavée à l'éther; dans le cas contraire, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, puis repris par un mélange éther-hexane. Dans tous les cas, l'urée restant dans le filtrat est recueillie par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee à l'acétate d'éthyle.

On isole ainsi les dérivés suivants:

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(n-pentyl) urée 2*

Rdt 66%. F °C 102–103 (CCl<sub>4</sub>: hexane). Rf 0.53 (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 35.10 H 6.21 N 10.24 Tr. C 35.14 H 6.19 N 10.19

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 273–275 (M<sup>+</sup>), 258, 244, 230, 223, 216, 129, 113, 86, 71 (100%)

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(n-butyl) urée 3*

Rdt 65%. F °C 116–118 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexane). Rf 0.52 (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 32.50 H 5.80 N 10.83 Tr. C 32.47 H 5.81 N 10.77

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 258–260 (M<sup>+</sup>), 243, 229, 215 (100%), 208, 113, 99, 72.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(cyclohexyl) urée 4*

Rdt 63%. F° 156–158C. Rf 0.54 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 33.91 H 5.34 N 8.79 Tr. C 34.00 H 5.30 N 8.71

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 318–320 (M<sup>+</sup>), 175, 159, 132 (100%), 117, 106.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(benzyl) urée 5*

Rdt 78%. F °C 160–161. Rf 0.38 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 41.03 H 4.44 N 9.57 Tr. C 41.06 H 4.41 N 9.56

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

RMN <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 151 (CO), 139, 128, 127 (Ar), 72 (CH<sub>2</sub>—O), 43 (CH<sub>2</sub>—N), 42 (CH<sub>2</sub>—Cl)

Masse m/z: 292–294 (M<sup>+</sup>), 256, 242, 149, 133, 106 (100%), 91.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(1-phényléthyl) urées 6a (R) et 6b (S)*

Rdt 81%. F °C 165–167. Rf 0.48 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

IR RMN <sup>1</sup>H of Tableau I

$\alpha_D^{25}$  6a: +56 (c:1, EtOH); 6b: -55 (id)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 150 (CO), 144, 128, 127, 126 (Ar), 72 (CH<sub>2</sub>O), 49 (CH<sub>2</sub>N), 42 (CH<sub>2</sub>Cl), 22 (CH<sub>3</sub>).

RX de l'énanthiomère 6a: cf partie théorique.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(β-D-O-1',3',4',6'-tétraacétyl-2'-désoxyglucos-2-yl) urée 7.* L'amine

précurseur, sous forme de chlorhydrate, est déplacée de son sel par un équivalent de triéthylamine.

Rdt 52%. F 158–160°C. Rf 0.45 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 38.31 H 4.69 N 5.26 Tr. C 38.38 H 4.66 N 5.29

IR (K Br  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) 1745–1755 (CO acyles)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  ppm 9.0 (1H, s élargi, NH—SO<sub>3</sub>, éch), 6.45 (1H, d, NHCO, J:8Hz, éch)

6.10 (1H, d, J:9 Hz, C<sub>1</sub>H, anomère  $\beta$ ), 5.80–4.0 (4H, m, C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H, C<sub>4</sub>H et C<sub>5</sub>H), 4.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>—O—SO, J:5.5 Hz), 4.13 (2H, m, C<sub>6</sub>H), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 2.2–1.9 (12H, 4s, CH<sub>3</sub> Ac) RMN

<sup>13</sup>C (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 170, 169, 168 (CO Ac), 151 (CO, urée), 92 (C<sub>1</sub>), 71, 68, 67 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>), 72

(CH<sub>2</sub>—OSO), 61 (C<sub>2</sub>), 53 (C<sub>6</sub>), 42 (C—Cl), 20 (CH<sub>3</sub>).

Masse m/z: 439, 396, 106 (100%).

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(phényl) urée **9***

Rdt 65%. F 151–153°C. Rf 0.23 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 38.78 H 3.95 N 10.05 Tr. C 38.74 H 3.97 N 9.99

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 278–280 (M<sup>+</sup>), 242, 228, 135, 119.92 (100%).

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(3-nitrophényl) urée **9***

Rdt 67%. F 146–149°C. Rf 0.20 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

Calc. C 33.38 H 3.09 N 12.98 Tr. C 33.50 H 3.08 N 13.04

IR (KBR,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>) 1535 et 1345 (NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 323–325 (M<sup>+</sup>), 287, 164, 137 (100%).

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(2-cyanophényl) urée **10***

Rdt 45%. F 140–142°C. Rf 0.18 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 39.54 H 3.29 N 13.84 Tr. C 39.61 H 3.27 N 13.80

IR (KBR,  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>) 2215 (CN)

RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I Masse m/z: 303–305 (M<sup>+</sup>), 267, 160, 144, 117 (100%).

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(biphén-4-yl) urée **11***

Rdt 86%. F 169–170°C. Rf 0.20 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 50.78 H 4.23 N 7.90 Tr. C 50.85 H 4.21 N 7.86

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 354–356 (M<sup>+</sup>), 211, 195, 168 (100%), 106.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(indan-5-yl) urée **12***

Rdt 67%. F 157°C. Rf 0.40 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 37.68 H 4.71 N 8.79 Tr. C 37.65 H 4.70 N 8.77

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

Masse m/z: 318–320 (M<sup>+</sup>), 175, 159, 132 (100%), 117, 106.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(3-picoly) urée **13***

Rdt 70%. F 142–143°C. Rf 0.51 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 36.80 H 4.09 N 14.31 Tr. C 36.82 H 4.09 N 14.25

IR RMN <sup>1</sup>H cf Tableau I

RMN <sup>13</sup>C (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 152 (CO), 148, 135, 123 (het), 72, 42, 40.

Masse m/z: 243, 221 (100%), 150, 134, 107, 106, 92.

#### *N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(furfuryl) urée **14***

Rdt 73%. F 155°C. Rf 0.32 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Calc. C 33.98 H 3.89 N 9.91 Tr. C 33.85 H 3.88 N 9.90

IR RMN  $^1\text{H}$  cf Tableau I

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 152 (CO), 151, 142, 110, 107 (het), 72, 42, 41.  
Masse m/z: 282–284 ( $\text{M}^+$ ), 246, 233, 139, 123, 106, 96 (100%), 81.

*N-(2-chloroéthoxysulfonyl)-N',N'-diphényl urée 15*

Rdt 70%. F 155°C. Rf 0.27 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 50.78 H 4.23 N 7.90 Tr. C 50.81 H 4.24 N 7.88

IR RMN  $^1\text{H}$  cf Tableau I

Masse m/z: 354–356 ( $\text{M}^+$ ), 318, 304, 196, 168 (100%), 135, 106.

*N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(phényl), N'-(méthyl) urée 16*

Rdt 70%. F 87–89°C (éther:hexane). Rf 0.34 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 85:15)

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 41.03 H 4.44 N 9.57 Tr. C 39.90 H 4.45 N 9.56

IR RMN  $^1\text{H}$  cf Tableau I

Masse m/z: 292–294 ( $\text{M}^+$ ), 256, 149, 135, 106 (100%).

*Mode opératoire général de la préparation des 2-chloroéthylsulfonylurées.* L'amine libre ( $5.10^{-3}$  M), en solution dans 20 ml de chloroforme anhydre, est placée sous agitation au bain de glace. L'isocyanate de 2-chloroéthylsulfonyle<sup>15</sup> (1g, soit un excès de 10% par rapport à l'amine à carbamylé), dissous dans le chloroforme, est ajouté goutte à goutte. Après addition, le mélange est maintenu à froid jusqu'à précipitation de l'urée, qui peut être amorcée à l'hexane. Le précipité est essoré sur Büchner et recristallisé dans le chloroforme. Le filtrat, lavé à l'acide chlorhydrique à 1%, séché, concentré, chromatographié sur gel de silice élué à l'acétate d'éthyle, fournit une seconde fraction.

On isole de cette façon les composés suivants:

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(cyclopentyl) urée 17*

Rdt 85%. F 156–158°C. Rf 0.48 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 37.72 H 5.89 N 11.00 Tr. C 37.70 H 5.84 N 10.95

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(2-chloroéthyl) urée 18*

Rdt 45%. F 164°C. Rf 0.61 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 24.10 H 4.02 N 11.24 Tr. C 24.17 H 4.00 N 11.20.

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 151.5 (CO), 54.7 (C—S), 46.3 (C—N), 41.1 et 42.3 (C—Cl)

*Bis [N-(2-chloroéthylsulfonyl) carbamyl] cystamine 19*

Rdt 48%. F 125–126°C. Rf 0.30 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub>

Calc. C 24.44 H 4.07 N 11.41 Tr. C 24.36 H 4.05 N 11.35

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(phényl) urée 20*

Rdt 81%. F 161–163°C. Rf 0.37 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 40.83 H 4.16 N 10.59 Tr. C 40.83 H 4.18 N 10.56

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 150.0 (CO), 138 (Ci), 129 (Cm), 123.5 (Cp), 119.2 (Co), 54.4 (C—S), 34.5 (C—Cl).

Masse m/z: 264–266 ( $\text{M}^+$ ), 228, 119, 94 (100%)

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(indan-5-yl) urée 21*

Rdt 76%. F 180–181°C. Rf 0.34 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 47.60 H 4.96 N 9.26 Tr. C 47.70 H 4.96 N 9.20

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 150.0 (CO), 138.8, 136.2, 124.3, 117.4, 115.5 (C Ar) 54.3 (C—S), 41.5 (C—Cl), 25.1, 29.3 (C triméthylène).

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(pyridin-2-yl) urée **22***

Rdt 50%. F 143–144°C (dioxane). Rf 0.40 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 36.43 H 3.80 N 15.94 Tr. C 36.51 H 3.82 N 15.89

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 154.5 (CO), 152 (C=N), 142.75, 141.4, 115.4, 114.2 (C Ar) 53.9 (C—S), 40.2 (C—Cl).

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(3-picolyl) urée **23***

Rdt 41%. F 152–155°C. Rf 0.30 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 38.92 H 4.32 N 15.14 Tr. C 38.99 H 4.40 N 15.20

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

*N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-(2-furfuryl) urée **24***

Rdt 71%. F 174–176°C. Rf 0.54 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1)

Anal. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 38.32 H 4.39 N 11.18 Tr. C 38.36 H 4.36 N 11.20

IR et RMN  $^1\text{H}$ : cf Tableau II

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 151.98 (C=O), 142.3 120.3 110.5 107.0 (Het), 54.2 (C—S), 39.6 (C—N), 40.6 (C—Cl) 40.

*Préparation des produits méthylés*

*2,4,6-trichloro-1 [N-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonylcarbamyoxy)] benzène **25**.* L'ester actif **1** (2,5 g; 0.0065 M) est dissous dans le dichlorométhane. Une solution éthérrée de diazométhane est ajoutée, sous agitation magnétique et à température ambiante, jusqu'à persistance de la coloration jaune du milieu. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est reprise par le mélange dichlorométhane/hexane, dans lequel elle cristallise. Une seconde fraction est obtenue par chromatographie sur gel de silice des eaux-mères concentrées (élation au dichlorométhane:hexane 7:3).

Rdt 55%. F 77–79°C. Rf 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane 1/1).

IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1765 (C=O), 1400 et 1130 (SO<sub>2</sub>).

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\delta$  ppm: 7.50 (2H, s, ArH), 4.70 (2H, t, CH<sub>2</sub>—O, J:5,5 Hz), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 3.6 (3H, s, N—Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 149 (C=O), 133, 130, 129 (C Ar), 73 (CH<sub>2</sub>—O), 41 (CH<sub>2</sub>Cl) 36 (N—CH<sub>3</sub>). Masse m/z: 397 et pics isotopiques (M<sup>+</sup>), 201 (100%), 198.

*Synthèse des N- et/ou O-méthyl 2-chloroéthoxysulfonylurées.*

*Voie A.* L'urée à méthyler (1.5 mM) est dissoute dans 10 ml d'acétate d'éthyle; le diazométhane est ajouté en solution éthérrée jusqu'à persistance de la coloration jaune. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile résiduelle est analysée en RMN du proton pour évaluer les proportions relatives des dérivés N et O méthylés. Le mélange est chromatographié sur gel de silice (dichlorométhane). L'élation fournit successivement les isomères N puis O substitué.

*Voie B.* A 0.6 g d'ester actif méthylé **25** (1.5 mM), dissous dans le dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, l'amine à carbamylé (3.0 mM), dissoute dans le même solvant. La réaction est poursuivie pendant 12 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué au dichlorométhane, lavé par une solution glacée de soude centimolaire. La phase organique est séchée, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. (On recueille le seul produit N-méthylé dans ce cas).

*N-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl)N'-(benzyl) urée **26***

*Voie B* (benzylamine). Rdt 81%. Huile incolore. Rf 0.72 (dichlorométhane)

Anal. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 43.15 H 4.90 N 9.10

IR (film)  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup> 3400 (NH), 1705 (C=O), 1390 et 1170 (SO<sub>2</sub>)

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 7.33 (6H, m, Ar—H et NH), 4.43 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 4.31 (2H, t, CH<sub>2</sub>—N, J: 6 Hz), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 3.32 (3H, s, N—CH<sub>3</sub>).

Masse m/z: 306–308 (M<sup>+</sup>), 163, 133, 106 (100%), 91.

*N-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl)N'-(indan-5-yl) urée 27*

Voie A (urée 12). Rdt 59%. F 52–54°C Rf 0.74 (dichlorométhane)  
IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>) 3385 (NH), 1700 (C=O), 1375, 1145 (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 8.76 (1H, s, NH, éch), 7.44 (1H, s, ArH), 7.25 (2H, s, ArH), 4.50 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 3.40 (3H, s, N—Me), 2.97 et 2.14 (4 + 2H, triméthylène cycle).  
Masse m/z: 332–223 (M<sup>+</sup>), 283, 189, 159 5100%) 132.

*O-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl)N'-(indan-5-yl) urée 28*

Voie A (urée 12). Rdt 18%. liq. Rf 0.66 (dichlorométhane)

Anal. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 46.92 H 5.11 N 8.42 Tr. C 46.99 H 5.09 N 8.38

IR (film;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3380 (NH), 1620 (C=N), 1400, 1170 (SO<sub>2</sub>)  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 4.0 (3H, s, O—Me)

*N-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(cyclohexyl) urée 29*

Voie B (cyclohexylamine). Rdt 79%. huile. Rf 0.51 (dichlorométhane/hexane 1/1)

IR (film;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3390 (NH), 1705 (C=O), 1390, 1170 (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 7.0 (1H, s, élargi, NH, éch), 4.50 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 3.50 (1H, m, CH méthine cycle), 3.30 (3H, s, N—Me), 2.20 à, 1.17 (10 H, m, cycle).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 151 (C=O), 70 (CH<sub>2</sub>O), 50 (CH cyclohex), 41 (CH<sub>2</sub>Cl) 34 (CH<sub>3</sub>—N), 33, 25, 24 (CH<sub>2</sub> cycle).

Masse m/z: 298–300 (M<sup>+</sup>), 254, 215, 200, 155, 98, 83 (100%).

*N-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-phényl, N'-méthylurée 30*

Voie A (urée 16). Rdt 50%. Huile. Rf 0.56 (dichlorométhane)

Anal. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 42.97 H 4.86 N 9.10

IR (film;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1700 (C=O) 1380 et 1150 (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 7.43 (5H, m, ArH), 4.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl) 3.40 et 2.80 (2 × 3H, s, N—CH<sub>3</sub>).

*O-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-phényl, N'-méthylurée 31*

Voie A (urée 16). Rdt 13%. Huile. Rf 0.45 (dichlorométhane)

Anal. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 43.10 H 4.88 N 9.14

IR (film;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1590 (C=N) 1410 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 3.94 (3H, s, O—CH<sub>3</sub>), 3.40 (3H, s, N—CH<sub>3</sub>).

*O-méthyl, N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N',N'-diéthylurée 32*

Voie A. Rdt 72%. Huile, Rf 0.48 (dichlorométhane)

IR (film;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1580 (C=N) 1415 et 1160 (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz)  $\delta$  ppm: 4.44 (2H, t, O—CH<sub>2</sub>), 4.12 (3H, s, O—CH<sub>3</sub>), 3.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 3.54 (4H, q, CH<sub>2</sub>N), 1.23 (6H, t, C—CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 158 (C=N), 69 (O—CH<sub>2</sub>), 59 (O—CH<sub>3</sub>), 43 (CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 42 (CH<sub>2</sub>Cl), 13 (CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>).

Masse m/z: 272–274 (M<sup>+</sup>), 193, 129 (100%), 86, 72.

*N-(méthyl, N-(2-chloroéthylsulfonyl), N'-phénylurée 33*

Mode opératoire identique à voie A, sur la sulfonylurée 20.

Rdt 66%. F = 101°C. Rf 0.75 (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 9:1).

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

Calc. C 43.40 H 4.70 N 10.13 Tr. C 43.30 H 4.71 N 10.08

IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1680 (C=O), 3240 (NH).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.50 (1H, s, NH, éch), 7.35 (5H, s, ArH), 3.90 (4H, s, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 3.30 (3H, s, N—CH<sub>3</sub>).

*N-(2-chloroéthylsulfonyl)carbamate de bromoéthyle 34.* Une solution de 1.4 g (8 mM) d'isocyanate de 2-chloroéthylsulfonyle dans 5 ml de chloroforme anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2 ml de bromoéthanol dans le même solvant. Le milieu réactionnel est maintenu 3 h à température

ambiante sous agitation magnétique, puis est évaporé sous pression réduite. Recristallisation dans le cyclohexane.

Rdt 65%. F 93–94°C. Rf 0.79 (AcOEt).

IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 3250 (NH), 1715 (C=O), 1160–1340 (SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 11.2–11.4 (1H, *s*, NH, éch), 4.45 (2H, *t*, O—CH<sub>2</sub>), 3.88 (4H, *s*, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 3.7 (2H, *t*, CH<sub>2</sub>Br).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 151.5 (C=O), 65.6 (C—O), 53.6 (C—S), 36.9 (C—Cl), 30.3 (C—Br).

Masse m/z: 293 et pics isotopiques (M<sup>+</sup>), 257, 229, 169, 127, 106 (100%).

*N-(2-chloroéthylsulfonyl)oxazolidin-2-one* **35**. Le carbamate **34** (0.59 g; 2 mM), en solution dans 10 ml de chloroforme anhydre, est traité par 2 mEq de triéthylamine (0.30 ml). Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, concentré et chromatographié sur gel de silice (chloroforme).

Rdt 70%. F 75–76°C. Rf 0.63 (CHCl<sub>3</sub>; MeOH 98:2)

Anal. C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>4</sub>S

Calc. C 28.10 H 3.75 N 6.56 Tr. C 28.09 H 3.77 N 6.55

IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1745 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 4.30–3.90 (4H, mAA'BB'16 pics, éthylène hétérocycle) 3.85 (4H, *s*, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 151.2 (C=O), 62.1 (C—O), 53.4 (C—S), 45.6 (C—N), 36.8 (C—Cl).

*N-(vinylsulfonyl)oxazolidin-2-one* **36**. Obtenu par traitement de **35** par un excès de triéthylamine, filtration du sel d'ammonium, lavage à l'eau, séchage et évaporation sous pression réduite.

Rdt 88%. F 57–58°C. Rf 0.68 (CHCl<sub>3</sub>; MeOH 98:2)

IR (KBr;  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>): 1750 (C=O), 1650 (C=C), 1345, 1135 (SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ ppm: 7.25–6.15 (3H, AMXvinylique), 4.35–3.90 (4H, *m*, AA'BB'16 pics, éthylène hétérocycle)

Masse m/z: 177 (M<sup>+</sup>), 113, 91, 86.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. R. Viani (Université de Nice) et F. Carré (Université de Montpellier) pour leur collaboration à l'analyse cristallographique, ainsi que le service de screening de l'I.C.I.G de Villejuif (Pr Mathé) pour les études biologiques.

Ces travaux ont été financés en partie par le Ministère français de la Coopération dans le cadre d'une convention interuniversitaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. B. Serrou, P. S. Schein and J. L. Imbach, *Nitrosoureas in Cancer Treatment*, Inserm Symposium n° 19, Elsevier North-Holland Eds; Amsterdam (1981); T. P. Johnston and J. A. Montgomery, *Cancer Treatment Reports*, **70**, 13 (1986).
2. Y. F. Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck and J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, **26**, 1168 (1983).
3. J. L. Montero, G. Dewynter, B. Agoh, B. Delaunay and J. L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3091 (1983).
4. B. Agoh, G. Dewynter, J. L. Montero, A. Leydet and J. L. Imbach, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **5**, 867 (1987).
5. R. Graf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **7**, 172 (1968); J. K. Rasmussen and A. Hassner, *Chem. Rev.*, **76**, 389 (1976). D. N. Dhar and K. S. Murthy, *Synthesis*, 437 (1986).
6. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2791 (1972); R. Latrell and G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2800 (1972).
7. D. Guenther, F. Soldan, *Chem. Ber.*, **103**, 663 (1970); L. Willms, D. Guenther and T. Huettelmaier, *Chem. Ber.*, **115**, 2943 (1982).
8. J. L. Montero, A. Leydet, A. Munoz-Messier, G. Dewynter and J.-L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 512 (1984).
9. H. T. Nagasawa, W. E. Smith, Kwon Chul-Hoon and D. J. Goon, *J. Org. Chem.*, **50**, 4993 (1985); Y. F. Shealy, C. A. Krauth and W. R. Lester, Jr., *J. Med. Chem.*, **27**, 664 (1984); N. W. Gibson, J. A. Hartley, J. M. Strong and K. W. Kohn, *Cancer Research*, **46**, 556 (1986). B. J. Bowdon, G. P. Wheeler, D. J. Adamson and Y. F. Shealy, *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2951 (1984).

10. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **100**, 2719 (1967).
11. B. Bonnaud, R. Viani, J. L. Montero, B. Agoh, G. Dewynter and B. Delaunay, *Acta. Cryst.*, C-**43**, 2466 (1987).
12. H. W. Smith, A. Camerman and N. Camerman, *J. Med. Chem.*, **21**, 468 (1978).
13. J. E. McCormick and R. S. McElhinney, *Eur. J. Cancer*, **26**, 207 (1990).