

This article was downloaded by:

On: 28 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>

Synthèse Et Cyclisation De Carboxylsulfamides Dérivés D'amines Et D' α -Hydroxyesters. Évaluation De L'Activité Bactériostatique

Malika Berredjem^a; Zine Regaïnia^a; Abdelghani Djahoudi^a; Nour-Eddine Aouf^a; Georges Dewynter^b; Jean-Louis Montero^b

^a Laboratoire de Chimie Bioorganique, Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie et ^b Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Montpellier-II, France

To cite this Article Berredjem, Malika , Regaïnia, Zine , Djahoudi, Abdelghani , Aouf, Nour-Eddine , Dewynter, Georges and Montero, Jean-Louis(2000) 'Synthèse Et Cyclisation De Carboxylsulfamides Dérivés D'amines Et D' α -Hydroxyesters. Évaluation De L'Activité Bactériostatique', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 165: 1, 249 — 264

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500008076344

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500008076344>

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.

SYNTHÈSE ET CYCLISATION DE CARBOXYLSULFAMIDES DÉRIVÉS D'AMINES ET D' α -HYDROXYESTERS. ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ BACTÉRIOSTATIQUE

**MALIKA BERREDJEM^a, ZINE REGAÏNIA^a,
ABDELGHANI DJAHOUDI^a, NOUR-EDDINE AOUF^{a*},
GEORGES DEWYNTER^b et JEAN-LOUIS MONTERO^b**

^a*Laboratoire de Chimie Bioorganique, Université Badji Mokhtar. B.P 12. Annaba. Algérie* et ^b*Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Montpellier-II, F-34095, Montpellier Cédex 5, France*

(soumis le 8 juin 1999 ; accepté le 2 novembre 1999)

Les carboxylsulfamides sont obtenus à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl, d'amines primaires et d' α -hydroxyesters. Après réduction alcaline, ces carboxylsulfamides sont cyclisés dans les conditions de la réaction de Mitsunobu pour conduire aux N-sulfamoyloxazolidinones chirales avec des rendements élevés.

The synthesis of carboxylsulfamides was carried out starting from chlorosulfonyl isocyanate, primary amines and α -hydroxyesters. After reduction, the carboxylsulfamides were cyclised under Mitsunobu conditions giving N-sulfamoyloxazolidinones in good yields.

Keywords: Chlorosulfonyl isocyanate; carboxylsulfamide; Mitsunobu reaction; chiral oxazolidinone; sulfamoyloxazolidinone; oxazolidinedione; α -hydroxyesters

INTRODUCTION

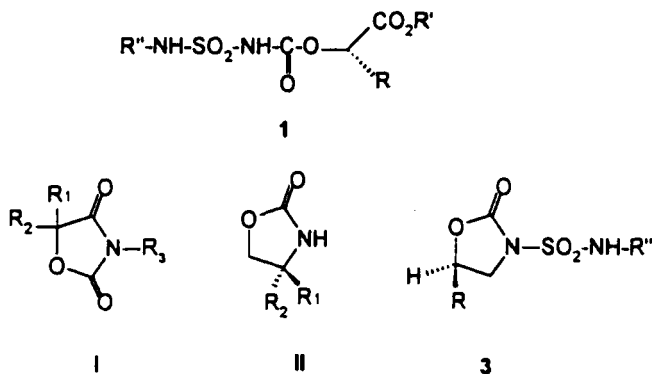
L'introduction du motif sulfamide dans les dérivés de synthèse a donné naissance à de nombreuses séries de composés biologiquement actifs (antibactériens, hypoglycémifiants, antifongiques, etc). Lors de travaux antérieurs¹, nous avons montré l'intérêt synthétique que pouvait présenter

* Auteur auquel toute correspondance doit être adressée. neaouf@email.com. Tel/Fax: 213 (8) 87.65.67

l'isocyanate de chlorosulfonyle pour accéder à des séries originales de N-carboxylsulfamides. Les sulfamides **1**, en plus de l'activité biologique escomptée, peuvent servir de précurseurs pour la synthèse d'oxazolidinones **I** décrites comme anticonvulsifs² et d'oxazolidinones chirales **II**³⁻⁸. Ces dernières sont utilisées comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique par Evans *et al*⁹⁻¹¹.

Les sulfamoyloxazolidinones **3** peuvent donner lieu à des réactions de transulfamoylation¹² pour conduire à des chloroéthylnitrososulfamides (CENS). Ceux-ci sont des analogues des nitrosourées (CENU) agents antimotiques utilisés en chimiothérapie antitumorale.

Nous décrivons ici la préparation d'une série nouvelle de sulfamides modifiés de type **1**, qui peuvent conduire aux oxazolidinones **3** par hétérocyclisation. Ces dernières sont des structures apparentées aux composés de type **I** et **II**.



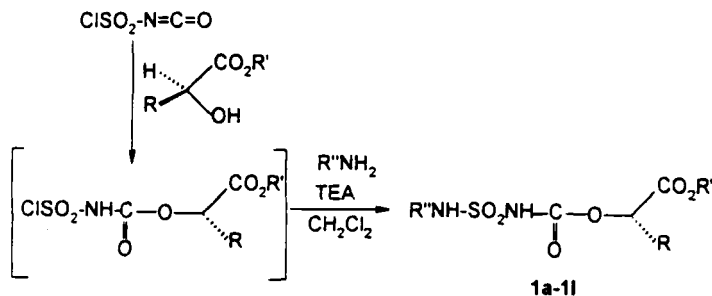
SCHEMA 1

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les carboxylsulfamides **1a-11** sont obtenus en deux étapes d'aménagement fonctionnel à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle ClSO_2NCO (ICS) en utilisant une amine primaire et un α -hydroxyester (lactate d'éthyle, mandélate d'éthyle et malate de diméthyle)¹³⁻¹⁴. L'aménagement fonctionnel de l'ICS a fait l'objet de travaux antérieurs¹⁵⁻¹⁶.

L'ICS possède une différence de réactivité suffisante entre ses deux sites électrophiles (isocyanate et chlorosulfonyle) pour permettre, par la succes-

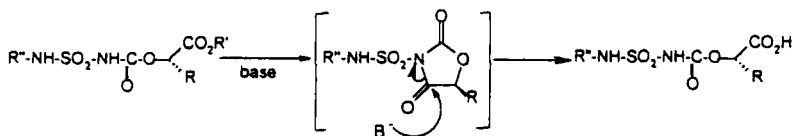
sion d'une addition d'un α -hydroxyester et d'une substitution sur une amine primaire, d'accéder aux composés **1a-1l** (schéma 2). L'addition d'un α -hydroxyester sur l'ICS fournit un carbamate de chlorosulfonyle qui réagit ensuite avec une amine primaire pour conduire aux carboxylsulfamides chiraux. Ceux-ci ont été obtenus avec des rendements élevés (70–85%) après traitement et purification sur colonne de gel de silice. La structure des différents composés a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (tableau I).



1a (R=Ph, R'=Et, R''=PhCH₂); **1b** (R=Ph, R'=Et, R''=C₆H₁₁); **1c** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=CH₃(CH₂)₄); **1d** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=PhCH₂); **1e** (R=Me, R'=Et, R''=C₆H₁₁); **1f** (R=Me, R'=Et, R''=C₅H₉); **1g** (R=Me, R'=Et, R''=C(CH₃)₃); **1h** (R=Me, R'=Et, R''=iBu); **1i** (R=Me, R'=Et, R''=PhCH₂); **1j** (R=Me, R'=Et, R''=Ph); **1k** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=Ph); **1l** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=C₆H₁₁)

SCHEMA 2

Le proton porté par l'azote carbamique est rendu acide par les effets électroniques cumulés des groupements fonctionnels adjacents et cet effet peut être mis à profit dans des réactions d'alkylation ou de cyclisation intramoléculaire. Le traitement des carboxylsulfamides **1a-1l** en milieu alcalin (soude diluée dans l'éthanol, la triéthylamine dans le dichlorométhane) fournit uniquement les produits d'hydrolyse (schéma 3), ce qui peut s'expliquer par un mécanisme de fermeture-réouverture de l'hétérocycle dans lequel l'azote est soumis aux effets des trois groupements (carbonyle, carboxyle et sulfonyle).



SCHEMA 3

TABLEAU I Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides

Ref	Rd %	F °C	Rf	IR (ν en cm ⁻¹)			RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ en ppm)
				NH	C=O	SO ₂	
1a	84	127-129	0,84 ^a	3320	1745	1340	7,90 (s, 1H, NHCO); 7,40-7,25 (m, 10H, 2Ph); 5,85 (s, 1H, [*] CH); 5,65 (t, 1H, NH-CH ₂); 4,25
				3300	1720	1150	(d, 2H, CH ₂ -Ph); 4,10 (q, 2H, CH ₂ CH ₃); 1,10 (t, 3H, CH ₃ CH ₂).
1b	82	148-150	0,61 ^a	3300	1745	1325	5,45 (s, 1H, NHCO); 7,35 (m, 5H, H-Ar); 5,25 (d, 1H, NH-CH); 5,10 (s, 1H, [*] CH); 4,10 (q,
				3290	1720	1145	2H, CH ₂ CH ₃); 3,25 (m, 1H, CH ₂ Cyc); 1,90 (m, 10H, Cyc); 1,10 (t, 3H, CH ₃ CH ₂).
1c	67	Huile	0,85 ^a	3350	1755	1345	8,00 (s, 1H, NH-CO); 5,47 (t, 1H, NH-CH ₂); 5,42 (dd, 1H, [*] CH); 3,75 et 3,65 (2s, 6H,
				3200	1750	1145	2CH ₃ -O); 3,05 (m, 2H, CH ₂ -N) 2,95 (2dd, 2H, CH ₂ - [*] C); 1,50 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ N); 1,20 (m,
				1715			4H, (CH ₂) ₂ -CH ₃); 0,80 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂).
1d	80	115-117	0,84 ^a	3350	1755	1300	7,70 (s, 1H, NHCO); 7,30 (m, 5H, H-Ar); 5,70 (t, 1H, NH-CH ₂); 5,40 (dd, 1H, [*] CH); 4,25 (d,
				3220	1750	1170	2H, CH ₂ -Ph); 3,70 et 3,65 (2s, 6H, 2CH ₃ -O); 2,92 (2dd, 2H, CH ₂ - [*] C).
				1715			
1e	90	156-158	0,82 ^a	3310	1765	1315	7,55 (s, 1H, NH-CO); 5,15 (d, 1H, NH-); 5,10 (q, 1H, [*] CH); 4,26 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃); 3,25 (m,
				3230	1725	1145	1H, CH-Cyc); 1,50 (d, 3H, CH ₃ -CH); 1,25 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂); 1,10 (m, 10H, Cyc).
1f	62	154-156	0,87 ^a	3380	1765	1300	7,60 (s, 1H, NHCO); 5,35 (d, 1H, NH-SO ₂); 5,10 (q, 1H, [*] CH-CH ₃); 4,15 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃);
				3200	1725	1150	3,65 (m, 1H, CH-eyc); 1,85 (m, 8H, CH ₂ eyc); 1,50 (d, 3H, CH ₃ -CH); 1,20 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂).
1g	58	96-98	0,66	3320	1765	1355	7,60 (s, 1H, NH-CO); 5,20 (s, 1H, NH-SO ₂); 5,10 (q, 1H, [*] CH-CH ₃); 4,20 (q, 2H, CH ₂ CH ₃);
				3180	1725	1160	1,45 (d, 3H, CH ₃ -CH); 1,30 (s, 9H, tBu); 1,25 (t, 3H, CH ₃ CH ₂).
1h	78	87-89	0,86 ^a	3350	1765	1350	5,45 (t, 1H, NH-CH ₂); 5,15 (q, 1H, [*] CH-CH ₃); 4,30 (q, 2H, CH ₂ Et); 2,95 (d, 2H, CH ₂ -NH);
				3200	1725	1140	1,85 (m, 1H, CH (Me ₂)); 1,50 (d, 3H, CH ₃ - [*] C); 1,25 (t, 3H, CH ₃ CH ₂); 0,90 (d, 6H,
							2CH ₃ -CH).

Ref	Rd %	F °C	Rf	IR (ν en cm ⁻¹)			RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ en ppm)
				NH	C=O	SO ₂	
1i	76	148-150	0,67 ^b	3340	1765	1340	7,70 (s, 1H, NH-CO); 7,30 (m, 5H, H-Ar); 5,52 (t, 1H, NH-CH ₂); 5,05 (q, 1H, *CH-CH ₂); 4,30 (q, 2H, CH ₂ CH ₃); 4,25 (m, 2H, CH ₂ -Ph); 1,45 (d, 3H, CH ₃ -C); 1,25 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂).
				3350	1725	1190	
1j	50	149-151	0,69 ^a	3350	1765	1340	7,60 (s, 1H, NHCO); 7,25 (m, 5H, H-Ar); 5,70 (s, 1H, NH-SO ₂); 5,10 (q, 1H, *CH-CH ₂); 4,15 (q, 2H, CH ₂ CH ₃); 1,40 (d, 3H, CH-CH ₃); 1,20 (t, 3H, CH ₃ CH ₂).
				3250	1725	1145	
1k	80	115-117	0,74 ^a	3310	1765	1755	7,45 (s, 1H, NHCO); 7,30 (m, 5H, H-Ar); 5,70 (s, 1H, NH-Ph); 5,40 (dd, 1H, *CH-CH ₂); 3,40 et 3,35 (s, 6H, 2O-CH ₃); 2,90 (2dd, 2H, CH ₂ -C).
				3220	1720	1140	
1l	82	115-117	0,86 ^a	3340	1755	1300	7,22 (s, 1H, NHCO); 5,40 (dd, 1H, *CH-CH ₂); 5,35 (d, 1H, NH-CH); 3,60 et 3,70 (2s, 6H, 2CH ₃ -O); 3,25 (m, 1H, CHCyc); 2,90 (2dd, 2H, CH ₂ -C); 1,10 (m, 10H, Cyc).
				3140	1750	1170	
					1720		

a. AcOEt.

b. (CH₂Cl₂:MeOH) 9/1.

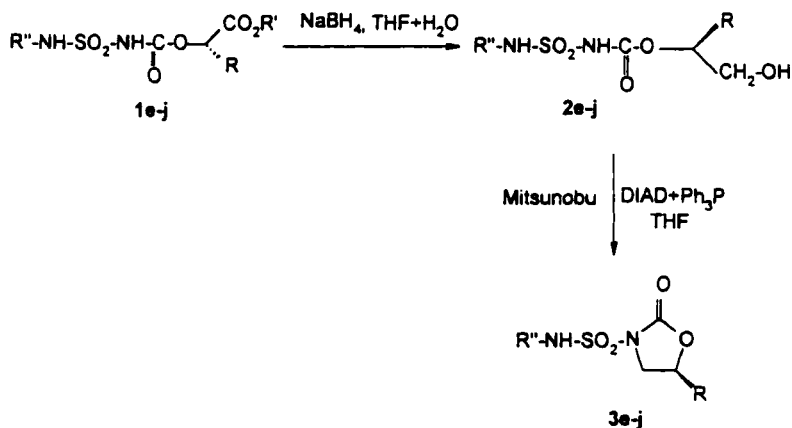
Les acides obtenus sont polaires et hydrosolubles. La structure de ces composés est confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN, SM). En résonance magnétique nucléaire en particulier, on observe la disparition des protons du groupement ester, et la présence des signaux correspondant aux trois protons échangeables. Les essais de réduction de la fonction acide libre par AlLiH_4 n'ont pas permis d'accéder aux dérivés hydroxylés de type **2** en raison de l'absence de sélectivité de cet hydrure vis-à-vis des deux groupements carboxyliques présents.

En revanche, nous avons réalisé la réduction des carboxylsulfamides **1e-j** en monocarbamates de diols correspondants¹⁷. Plusieurs méthodes citées dans la littérature décrivent en effet la synthèse des oxazolidinones chirales, notamment celles qui dérivent d'acides aminés protéogènes (serine et diphenylalanine)¹⁸⁻¹⁹ et non protéogènes²⁰, *via* des intermédiaires de ce type.

L'accès aux N-sulfamoyloxazolidinones est réalisé en deux étapes :

La réduction de la fonction ester des carboxylsulfamides **1e-j** par le borohydrure de sodium en milieu tétrahydrofurane-eau fournit les carboxylsulfamides hydroxylés **2e-j** avec des rendements de 80 à 90%. Cette réaction est totalement chimiosélective vis-à-vis de la fonction ester.

La cyclisation intramoléculaire des dérivés obtenus **2e-j** dans les conditions de la réaction de Mitsunobu²¹ fournit ensuite les sulfamoyloxazolidinones **3e-j** avec un rendement global de 70% [schéma 4].



SCHEMA 4

La structure des composés hydroxylés **2e-j** et des oxazolidinones **3e-j** a été établie sur la base des données spectroscopiques; infrarouge, de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C) et spectrométrie de masse. En résonance magnétique nucléaire, la structure des alcools est confirmée par l'apparition du signal des CH_2 en α du carbone asymétrique (3,30–3,60) ppm. La cyclisation est mise en évidence par la disparition du signal du proton carbamique à 11 ppm et une modification caractéristique du signal du méthylène qui résonne sous la forme de deux doublets dédoublés à 3,65 et 4,05 ppm. Les constantes de couplage $^3J_{\text{AX,BX}}$ sont respectivement de 7,24 Hz et 8,00 Hz. En infrarouge, les sulfamoyloxazolidinones présentent, par rapport aux sulfamides précurseurs, un effet hypsochrome pour les absorptions du carbonyle ($+60\text{ cm}^{-1}$) et du sulfonyle adjacents à l'azote carbamique. Cette augmentation de fréquence peut être attribuée pour le $\text{C}=\text{O}$ à l'existence de tensions valentielles existant dans le cycle pentagonal tendu.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aisée et performante en deux étapes à des N-sulfamoyloxazolidinones chirales par cyclisation intramoléculaire des carboxylsulfamides dans les conditions de la réaction de Mitsunobu. Ceux-ci sont obtenus par l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle avec un α -hydroxyester chiral et une amine primaire. Ces hétérocycles peuvent servir de précurseurs pour accéder à des composés potentiellement actifs. Les premiers résultats des tests biologiques (voir annexe) laissent présager d'intéressantes perspectives dans le domaine pharmacologique, en tant qu'antibactériens.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ (Art. 5554). Les produits ont été révélés à la lumière UV (254 nm) et par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol,

puis chauffage. Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice Merck 60 H. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electrothermal. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol JMX-DX 300 par la méthode d'ionisation FAB en mode positif ou négatif; deux matrices ont été utilisées : glycérol-thioglycérol 50:50, v/v, (GT) et NOBA. Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 360 WB ou AC 250 (Bruker). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du DMSO- d_6 fixé à 2,49 ppm ou du $CDCl_3$ fixé à 7,24 ppm pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre (s) minuscule (s): (s) : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet dédoublé, (m) multiplet. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres infrarouges ont été relevés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-600. L'analyse élémentaire a été effectuée au laboratoire de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (France).

PRÉPARATION DES CARBOXYLSULFAMIDES

Mode opératoire général

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyl (1,14 mmole, 1,62 g) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, est ajouté goutte à goutte 1 équivalent d' α -hydroxyester dans 5 ml de dichlorométhane anhydre à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, le carbamate formé est ajouté à une solution d'amine primaire (1,14 mmole), en présence de 1,1 équivalent de triéthylamine à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante sous agitation magnétique pendant 1 à 2 heures, l'évolution de la réaction est suivie par ccm, avec l'apparition d'un produit révélé à la ninhydrine. La phase organique est lavée deux fois par 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité, ensuite elle est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le carboxylsulfamide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9/1); il est ensuite recristallisé dans l'éther.

**N-[(1-phényl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-benzylsulfamide 1a**

M = 392 [C₁₈H₂₀N₂O₆S].

Anal % Cal: C=55,10; H=5,10; N=7,14; S=8,16

Tr: C=55,24; H=5,15; N=7,04; S=8,11

SM: (FAB>0, NOBA). 393 [M+H]⁺; 303 [M-Ph-CH₂]⁺.

**N-[(1-phényl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-cyclohexylsulfamide 1b**

M = 384 [C₁₇H₂₄N₂O₆S]

SM: (FAB >O, NOBA). 385 [M+H]⁺; 163 [M-C₆H₁₁NH-SO₂]⁺.

N-[(1,2-diméthoxycarbonyl) éthoxycarbonyl] N'-pentylsulfamide 1c

M = 354 [C₁₂H₂₂N₂O₈S]

SM: (FAB>0, NOBA). 355[M+H]⁺.

N-[(1,2-diméthoxycarbonyl) éthoxycarbonyl] N'-benzylsulfamide 1d

M = 374 [C₁₄H₁₈N₂O₈S]

Anal % Cal: C=44,92; H=4,81; N=7,48; S=8,55

Tr: C=45,03; H=4,92; N=7,38; S=8,51

SM: (FAB>0, NOBA). 375[M+H]⁺; 285 [M-Ph-CH₂]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-cyclohexylsulfamide 1e**

M = 322 [C₁₂H₂₂N₂O₆S]

Anal % Cal: C=44,72; H=6,83; N=8,69; S=9,93

Tr: C=44,85; H=6,92; N=8,68; S=9,81

SM: (FAB>0, GT). 323[M+H]⁺; 241 [M-C₆H₁₁]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-cyclopentylsulfamide 1f**

M = 308 [C₁₁H₂₀N₂O₆S]

Anal % Cal: C=42,85; H=6,49; N=9,09; S=10,39

Tr: C=42,98; H=6,62; N=9,10; S=10,29

SM: (FAB>0, NOBA). 309[M+H]⁺; 241 [M-C₅H₉]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-tertiobutylsulfamide 1g**

M = 296 [C₁₀H₂₀N₂O₆S]

SM: (FAB>0, GT). 297[M+H]⁺; 241 [M-tBu]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-isobutylsulfamide 1h**

M = 296 [C₁₀H₂₀N₂O₆S]

Anal % Cal: C=40,54; H=6,75; N=9,46; S=10,81

Tr: C=40,61; H=6,65; N=9,58; S=10,75

SM: (FAB>0, GT). 297[M+H]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-benzylsulfamide 1i**

M = 330 [C₁₃H₁₈N₂O₆S]

Anal % Cal: C=47,27; H=5,45; N=8,48; S=9,69

Tr: C=47,41; H=5,55; N=8,58; S=9,66

SM: (FAB>0, NOBA). 331[M+H]⁺; 241 [M-Ph-CH₂]⁺.

**N-[(1-méthyl-1-éthoxycarbonyl) méthoxycarbonyl]
N'-phénylsulfamide 1j**

M = 316 [C₁₂H₁₆N₂O₆S]

SM: (FAB<0, NOBA). 315[M-H]⁺.

N-[(1,2-diméthoxycarbonyl) éthoxycarbonyl] N'-phénylsulfamide 1k

M = 360 [C₁₃H₁₆N₂O₈S]

Anal % Cal: C=43,33; H=4,44; N=7,77; S=8,88

Tr: C=43,46; H=4,52; N=7,68; S=8,76

SM: (FAB>0, NOBA). 361[M+H]⁺.

N-[(1,2-diméthoxycarbonyl) éthoxycarbonyl] N'-cyclohexylsulfamide 11

M = 366[C₁₃H₂₂N₂O₈S]

SM: (FAB>0, NOBA). 367[M+H]⁺; 285 [M-C₆H₁₁]⁺.

RÉDUCTION DES CARBOXYLSOLFAMIDES

Mode opératoire général

Une solution de carboxylsulfamide **1e-j** (3 mmole) dans 20 ml de tétrahydrofurane, est ajoutée goutte à goutte à une solution de borohydrure de sodium (6 équivalents) dans un mélange de THF/H₂O (4/1) à 0°. Après une heure d'agitation, le produit de départ a été totalement consommé. Le mélange réactionnel est neutralisé en ajoutant l'acide chlorhydrique 5%, puis le solvant est partiellement évaporé sous pression réduite et le résidu repris par 3 × 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite, on recueille un solide incolore.

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-cyclohexylsulfamide 2e

Rd = 83%; Rf = 0,88 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 168–170°C

M = 280 [C₁₀H₂₀N₂O₅S]

Anal % Cal: C=42,85; H=7,14; N=10,00; S=11,43

Tr: C=42,93; H=7,15; N=10,12; S=11,34

SM: (FAB>0, GT). 281[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3380 (OH), 3250 et 3100 (NH); 1700 (C=O); 1320 et 1150 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 11,0 (s, 1H, NH); 7,60 (d, 1H, NH-CH); 6,65 (s, 1H, OH); 4,80 (m, 1H, *CH); 3,60 (m, 1H, CHCyc); 3,50 (m, 2H, CH₂-OH); 1,45 (d, 3H, CH₃-*C); 1,15 (m, 10H, CH₂Cyc).

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-cyclopentylsulfamide 2f

Rd = 82%; Rf = 0,70 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 178–180°C

M = 266 [C₉H₁₈N₂O₅S]

Anal % Cal: C=40,60; H=6,76; N=10,52; S=12,03

Tr: C=40,53; H=6,85; N=10,46; S=11,89

SM: (FAB>0, GT). 267[M+H]⁺; 199 [M-C₅H₉]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3350 (OH), 3200 et 3100 (NH); 1680 (C=O); 1310 et 1140 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 11,05 (s, 1H, NH); 7,65 (d, 1H, NH-CH); 6,50 (s, 1H, OH); 4,75 (m, 1H, *CH-CH₃); 3,55 (m, 1H, CHcyc); 3,35 (d, 2H, CH₂-OH); 1,60 (m, 8H, CH₂cyc); 1,10 (d, 3H, CH₃-*CH).

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-tertiobutylsulfamide 2g

Rd = 85%; Rf = 0,64 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 165–167°C

M = 254 [C₈H₁₈N₂O₅S]

Anal % Cal: C=37,80; H=7,08; N=11,02; S=12,60

Tr: C=37,75; H=7,13; N=10,90; S=12,56

SM: (FAB>0, GT). 255[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3340 (OH), 3200 et 3100 (NH); 1690 (C=O); 1310 et 1140 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 10,89 (s, 1H, NH); 7,50 (d, 1H, NH-CH); 6,70 (s, 1H, OH); 4,75 (m, 1H, *CH-CH₃); 3,40 (d, 2H, CH₂-OH); 1,20 (s, 9H, tBu); 1,05 (d, 3H, CH₃-CH).

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-isobutylsulfamide 2h

Rd = 87%; Rf = 0,67 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 168–169°C

M = 254 [C₈H₁₈N₂O₅S]

Anal % Cal: C=37,80; H=7,08; N=11,02; S=12,60

Tr: C=37,65; H=7,18; N=10,92; S=12,56

SM: (FAB>0, GT). 255[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3350 (OH), 3200 et 3100 (NH); 1690 (C=O); 1315 et 1150 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 10,92 (s, 1H, NHCO); 7,75 (t, 1H, NH-CH₂); 6,70 (s, 1H, OH); 4,65 (m, 1H, *CH-CH₃); 3,60 (d, 2H, CH₂-OH); 1,85 (m, 1H, CH (Me)₂); 1,10 (d, 3H, CH₃-*C); 0,90 (d, 6H, 2CH₃-CH).

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-benzylsulfamide 2i

Rd = 90%; Rf = 0,67 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 160–162°C

M = 288 [C₁₁H₁₆N₂O₅S]

Anal % Cal: C=45,83; H=5,55; N=9,72; S=11,11

Tr: C=45,76; H=5,63; N=9,66; S=11,09

SM: (FAB>0, GT). 289[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3370 (OH), 3150 et 3050 (NH); 1685 (C=O); 1320 et 1130 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 11,10 (m, 1H, NHCO); 8,28 (t, 1H, NH-CH₂); 7,90 (m, 5H, H-Ar); 7,70 (s, 1H, OH); 4,70 (m, 1H, *CH-CH₃); 4,10 (d, 2H, CH₂-NH); 3,40 (d, 2H, CH₂-OH); 1,10 (d, 3H, CH₃-*CH).

N-[(1-méthyl-2-hydroxy) éthoxycarbonyl] N'-phénylsulfamide 2j

Rd = 81%; Rf = 0,62 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 148–150°C

M = 274 [C₁₀H₁₄N₂O₅S]

Anal % Cal: C=43,79; H=5,11; N=10,22; S=11,68

Tr: C=43,65; H=5,13; N=10,10; S=11,59

SM: (FAB>0, GT). 275[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3300 (OH) 3150 et 3050 (NH); 1685 (C=O); 1320 et 1130 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 10,90 (s, 1H, NH); 8,50 (s, 1H, NH-SO₂); 7,90 (m, 5H, H-Ar); 7,50 (s, 1H, OH); 4,60 (m, 1H, *CH-CH₃); 3,45 (d, 2H, CH₂-OH); 1,20 (d, 3H, CH₃-*C).

PRÉPARATION DES SULFAMOYLOXAZOLIDINONES**Mode opératoire général**

Une solution d'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) (0,82 mmole, 1,1 équivalent) dans le minimum de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution d'alcool (1 équivalent) et de 1,1 équivalent de triphénylphosphine dans 10 ml du même solvant. Après 1 heure de réaction, le produit précurseur a complètement disparu au profit d'un autre moins polaire, révélé à la ninhydrine. Le traitement consiste en une précipitation à l'éther des produits de l'oxydo-réduction (oxyde de triphénylphosphine et hydra-

zinocarbamate de dialkyle), suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

N-(N'-cyclohexylsulfamoyl)-5-méthylloxazolidin-2-one 3e

Rd = 62%, Rf = 0,78 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F=128–130°C

M = 262 [C₁₀H₁₈N₂O₄S]

Anal % Cal: C=45,80; H=6,87; N=10,68; S=12,21

Tr: C=45,93; H=6,85; N=10,56; S=12,09

SM: (FAB>0, GT) 263[M+H]⁺.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3320 (NH); 1760 (C=O); 1325 et 1135 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 5,25 (d, 1H, NH-CH); 4,70 (m, 1H, *CH); 4,35 et 3,70 (2dd, 2H, CH₂*C); 3,65 (m, 1H, CHCyc); 1,45 (d, 3H, CH₃*C); 1,15 (m, 10H, CH₂Cyc).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 155 (C=O); 77 (*CH); 58 (CH-N); 54 (CH₂-N); 22,5 (CH₃); 32, 25, 21 (CH₂-Cyc).

N-(N'-cyclopentylsulfamoyl)-5-méthylloxazolidin-2-one 3f

Rd = 70%, Rf = 0,86 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1; F = 108–110°C

M = 248 [C₉H₁₆N₂O₄S]

Anal % Cal: C=43,54; H=6,45; N=11,29; S=12,90

Tr: C=43,63; H=6,62; N=11,16; S=12,83

SM. (FAB>0, GT). 249[M+H]⁺; 181[M-C₅H₉].

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3150 (NH); 1740 (C=O); 1320 et 1150 (SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm): 5,30 (d, 1H, NH-CH); 4,70 (m, 1H, *CH-CH₃); 4,05 et 3,60 (2dd, 2H, CH₂*CH); 3,70 (m, 1H, CHcyc); 1,65 (m, 8H, CH₂cyc); 1,40 (d, 3H, CH₃*CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 153 (C=O); 74 (*CH); 58 (CH-N); 54 (CH₂-N); 35, 25 (CH-Cyc); 22,5 (CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,50 (m, 5H, H-Ar); 6,15 (s, 1H, NH); 4,70 (m, 1H, *CH); 4,00 et 3,40 (2dd, 2H, CH₂*CH); 1,30 (d, 3H, CH₃*CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 155 (C=O); 134, 130, 129 (C Ar); 76 (*CH); 49 (CH₂-N); 22,5 (CH₃);

ANNEXE

Résultats des Tests Biologiques : Activité bactériostatique

Les sulfamides ont une activité anti-bactérienne reconnue sur les Cocci Gram + et les Batonnets Gram⁺; nos essais biologiques ont porté sur trois sulfamides **1f**, **1h**, **1i**. Les souches utilisées ont été isolées en milieu clinique et appartiennent aux genres *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* et *Serratia*. Le sulfamide est dilué dans le milieu gélosé pour antibiogramme de Müller Hinton, de telle manière à obtenir des concentrations allant de 1, 2, 4, 8,... 1024 µg/ml de milieu de culture. Le critère d'activité retenu est la présence ou l'absence de culture à la concentration déterminée.

Les résultats montrent que l'intervalle des concentrations minimales inhibitrices (CMI) est de 2 à 64 µg/ml pour les trois sulfamides testés (tableau II).

TABLEAU II Concentrations minimales inhibitrices modales des antibiotiques testés vis-à-vis des germes (µg/ml)

Références	<i>Escherichia</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Serratia</i>
1f		64		64
1h	64	4	64	2
1i	64	32	16	16

L'analyse de ces résultats montre que les trois sulfamides ont une activité antibactérienne significative, sur les souches utilisées. Cette étude préliminaire encourageante est actuellement développée sur une série plus large afin de définir une relation lipophilie-activité.

Les études toxicologiques et un criblage phytosanitaire systématique sont actuellement en cours.

Références

- [1] Agoh, B.; Dewynter, G.; Montero, J.L.; Leydet, A.; Imbach, J.L. *Bull. Soc. Chem.* **1987**, 5, 867.
- [2] Casadei, M.A.; Cesa, S.; Inesi, A. *Tetrahedron*. **1995**, 51, 5891.
- [3] Kimura, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1689.
- [4] Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6359.
- [5] Mukund, P.; Prasad, K.; Deshpande, A.; Antony, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8961.

- [6] Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Montero, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5695.
- [7] Pridgen, L.N.; Abdel-Magid, A.; Lantos, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5539.
- [8] Abdel-Magid, A.; Pridgen, L.N.; Eggleston, D.S.; Lantos, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4595.
- [9] Evans, D.A.; Evrar, D.A.; Rychnovsky, S.D.; Fröh, T.; Whittingham, W.G.; Devries, K.M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1189.
- [10] Evans, D.A.; Sjogron, E.B.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3783.
- [11] Evans, D.A.; Anderson, J.C.; Taylor, M.K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5563.
- [12] Dewynter, G.; Abdaoui, M.; Regainia, Z.; Montero, J.L. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 14217.
- [13] Hasner, J.K.; Rasmussen, A. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 389.
- [14] Dhar, D.N.; Murthy, K.S. *Synthesis.* **1986**, 437.
- [15] Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6545.
- [16] Dewynter, G.; Montero, J.L. *C-r Acad. Sci. Paris. Ser.* **1992**, C II, 315, 1975.
- [17] Ager, D.J.; Prakach, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- [18] Mukund, P.; Prassad, K.; Deshpande, A.; Anthony, J.; Christensen, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8961.
- [19] Mukund, P.; Prassad, K.; Deshpande, A.; Jianguo, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8965.
- [20] Knölker, H.J.; Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9407.
- [21] Sammes, P.G.; Smith, S.; Woolley, G.T. *J. Am. Chem. Soc. Perkin trans 1.* **1984**, 2603.