

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>

INTRODUCTION DE SYSTÈMES CAGE DANS LES MOLÉCULES D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE. 2. ALKYLATION DES ESTERS SULFAMIQUES AU MOYEN D'UN DÉRIVÉ DE L'ADAMANTANE

Mir Hedayatullah^a; Mohamed Beji^a

^a Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Groupe de Synthèses Sélectives et Milieux Biphases, Unité associée au C.N.R.S., Université, Paris

To cite this Article Hedayatullah, Mir and Beji, Mohamed(1988) 'INTRODUCTION DE SYSTÈMES CAGE DANS LES MOLÉCULES D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE. 2. ALKYLATION DES ESTERS SULFAMIQUES AU MOYEN D'UN DÉRIVÉ DE L'ADAMANTANE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 39: 3, 205 – 210

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808072876

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808072876>

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.

INTRODUCTION DE SYSTÈMES CAGE DANS LES MOLÉCULES D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE. 2.† ALKYLATION DES ESTERS SULFAMIQUES AU MOYEN D'UN DÉRIVÉ DE L'ADAMANTANE

MIR HEDAYATULLAH‡ et MOHAMED BEJI

*Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Groupe de Synthèses
Sélectives et Milieux Biphases, Unité associée au C.N.R.S., Université Paris-
VII, 1, Rue Guy de La Brosse, 75005 PARIS*

(Received February 1 1988)

Sulfamic esters of the general type $R-O-SO_2-NH_2$ were alkylated under solid-liquid, liquid-liquid phase transfer catalysis conditions and by noncatalytic procedure, in homogeneous medium, in the presence of an equimolar amount of triethylamine, by means of a 1-adamantyl bromomethyl ketone. According to the procedure and the nature of R, these reactions yield the *N*-monoalkyl, *N*-dialkyl derivatives or a cleavage of the $O-SO_2$ bond with formation of the *O*-alkylation products.

Nous décrivons l'alkylation des esters sulfamiques de formule générale $R-O-SO_2-NH_2$ au moyen de l'adamantyl-1 bromométhyl-cétone, en catalyse par transfert de phase solide-liquide, liquide-liquide et dans les conditions non-catalytiques, en phase homogène et en présence d'une quantité équimoléculaire de triéthylamine. Selon la méthode utilisée et la nature du radical R, on aboutit à des dérivés *N*-monoalkylés, *N*-dialkylés ou à la scission de la liaison $O-SO_2$ avec formation de produits de *O*-alkylation.

Les esters sulfamiques et leurs dérivés *N*-alkylés ont fait l'objet d'importants travaux et ont suscité beaucoup d'intérêt pour leurs propriétés biologiques variées.²⁻¹⁰

Nous avons rapporté précédemment l'alkylation des sulfamates simples en catalyse par transfert de phase, par l'iodure de méthyle.⁸ Dans ce travail nous présentons les résultats de notre étude relative à l'introduction d'un système cage dérivé de l'adamantane, en l'occurrence l'adamantyl-1 bromoéthylcétone (1), dans les sulfamates d'aryle et de trichloro-2,2,2 éthyle (2-7). Le choix de cet agent s'explique par le fait que les recherches effectuées dans notre laboratoire ont montré que le composé (1) constitue un excellent alkylant sélectif dans le cas de structures d'intérêt biologique à caractère ambident comme l'uracile, la thymine et l'adénine qui, traitées dans les conditions de transfert de phase liquide-liquide, conduisent aux dérivés monoalkylés correspondants dont l'élaboration sélective par voie classique et par alkylation directe sans utiliser de groupements protecteurs est difficilement réalisable.¹

D'autres études ont établi que l'introduction du groupe adamantyle dans les molécules biologiquement actives, augmente leur efficacité pharmacologique.

† Partie 1: référence 1.

‡ A qui toute correspondance doit être adressée.

Ceci est attribué principalement au caractère lipophile très marqué du groupe adamantyle et à la résistance élevée à la dégradation métabolique des composés renfermant ce groupe.¹¹⁻¹⁹

Selon qu'on effectue ces alkylations en catalyse par transfert de phase solide-liquide, liquide-liquide ou par voie non catalytique, en présence d'une quantité équimoléculaire de triéthylamine en milieu acétonique, les résultats obtenus sont différents.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Alkylation en catalyse par transfert de phase solide-liquide (méthode A)

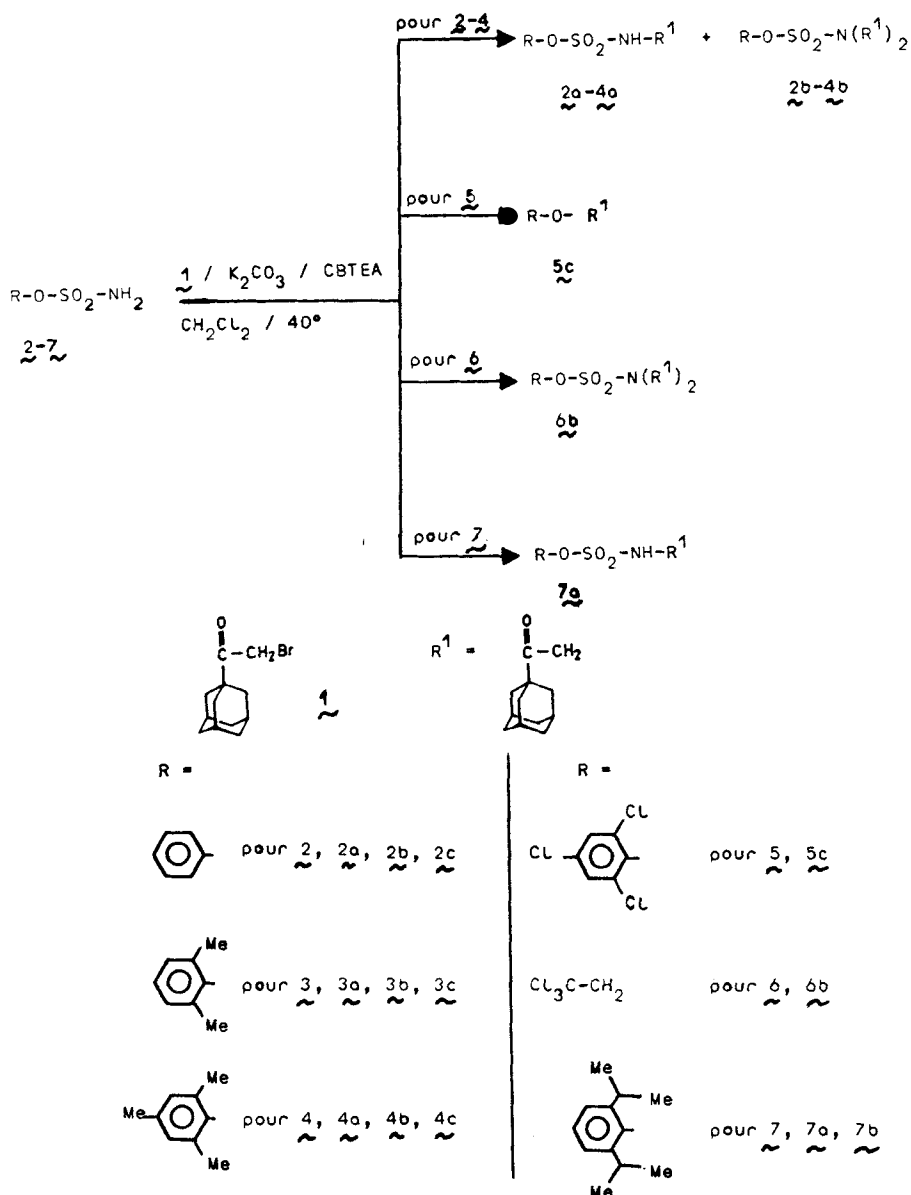
Par cette technique nous avons observé que les esters sulfamiques (**2-4**) traités par l'agent alkylant (**1**) dans le dichlorométhane, en présence de carbonate de potassium anhydre et de chlorure de benzyltriéthylammonium (CBTEA), à 40°C, conduisent à un mélange de sulfamates mono et dialkylés respectivement (**2a-4a**) et (**2b-4b**) en quantités sensiblement égales. Cependant, dans le cas du sulfamate de trichloro-2,2,2 éthyle (**6**), on note la formation exclusive du dérivé dialkylé correspondant (**6b**) tandis que dans le cas particulier d'un sulfamate renfermant un noyau aromatique polysubstitué par des atomes électroattracteurs, en l'occurrence le sulfamate de trichloro-2,4,6 phényle (**5**), la réaction fournit l'éther mixte correspondant (**5c**), qui résulte d'une O-alkylation du produit de scission de la liaison O-SO₂. Enfin, dans le cas d'un sulfamate encombré, à savoir le sulfamate de diisopropyl-2,6 phényle (**7**), il se forme exclusivement son dérivé monoalkylé (**7a**).

2. Alkylation en catalyse par transfert de phase liquide-liquide (méthode B)

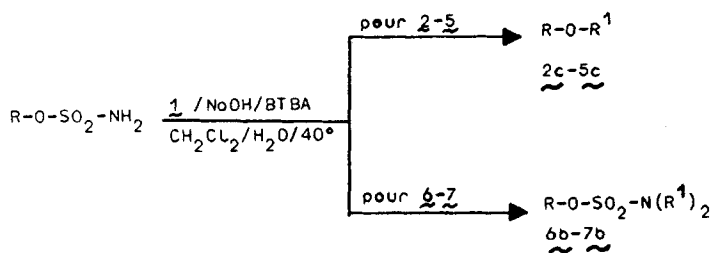
Les essais d'alkylation dans les conditions de TP liquide-liquide aboutissent dans le cas des sulfamates (**2-5**) à la scission de la liaison O—SO₂ qui se produit à chaud, au contact prolongé de l'hydroxyde de sodium aqueux, avec formation des éthers mixtes correspondants (**2c-5c**). Toutefois, dans le cas des sulfamates de trichloro-2,2,2 éthyle (**6**) et de diisopropyl-2,6 phényle (**7**), la liaison O—SO₂ semble mieux résister à la soude caustique aqueuse puis qu'on isole les dérivés N-dialkylés correspondants, respectivement (**6b**) et (**7b**) avec de bons rendements.

3. Alkylation en milieu acétonique homogène, en présence d'une quantité équimoléculaire de triéthylamine (méthode C)

Par ce procédé nous avons noté qu'on aboutit exclusivement aux dérivés N-dialkylés correspondants dans le cas des sulfamates (**2, 3, 4, 6, 7**) en absence de tout dérivé monoalkylé. Dans les mêmes conditions, dans le cas particulier du sulfamate de trichloro-2,4,6 phényle (**5**), l'action de (**1**) conduit à une O-alkylation avec formation de l'éther mixte correspondant (**5c**) sans qu'on puisse détecter aucune trace de sulfamate mono ou dialkylé.



SCHEME 1

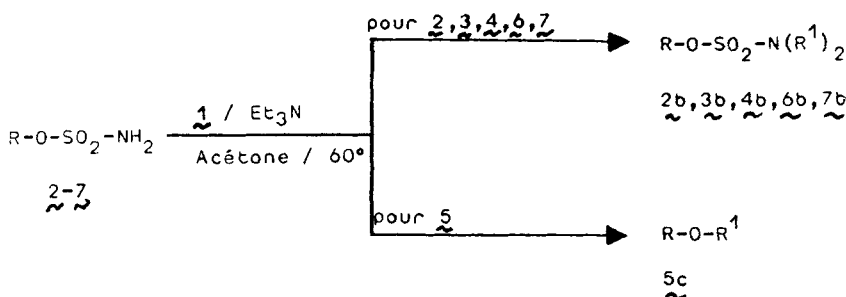


SCHEME 2

TABLEAU I

Alkylation des sulfamates (2-7) au moyen d'un dérivé de l'adamantane (1)

Sulfamate de départ $R-O-SO_2-NH_2$	Produit formé (rendement %)		
	Méthode A	Méthode B	Méthode C
2	2a (30)	2c (85)	2b (68)
	2b (40)		
3	3a (40)	3c (95)	3b (63)
	3b (35)		
4	4a (31)	4c (90)	4b (66)
	4b (49)		
5	5c (87)	5c (82)	5c (84)
6	6b (70)	6b (72)	6b (69)
7	7a (68)	7b (55)	7b (80)



SCHEME 3

Les résultats des alkylations effectuées par les méthodes A, B et C sont consignés dans le tableau.

BTBA = bromure de tétra-n-butylammonium

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur banc Kofler. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 60 SX. Les spectres de RMN ont été réalisés sur un appareil Bruker 80 MHz avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les sulfamates (2-7) ont été préparés selon.^{20,21}

Alkylation des esters sulfamiques (2-7) par le composé (1), en catalyse par transfert de phase solide-liquide (méthode A). Mode opératoire général. A une solution de 5 mmol d'ester sulfamique (2-7) dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 10 mmol de (1), 10 mmol de carbonate de potassium anhydre et 1 mmol de chlorure de benzyltriéthylammonium (CBTEA). On chauffe ce mélange à reflux pendant 7 heures sous forte agitation puis on filtre, lave le filtrat à l'eau et le sèche sur sulfate de sodium. Une chromatographie sur couche mince de silice (éluant: benzène) effectué sur le résidu brut, indique, la présence de deux composés bien distincts qui correspondent, l'un au sulfamate monoalkylé et l'autre au sulfamate dialkylé. Ces deux composés sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: benzène) puis recristallisés dans l'éthanol.

N-(1-Adamantanyle-2 oxo-2 éthyl) sulfamate de phényle (**2a**). Sulfamate de départ: (2). F = 129° (éthanol), rendement 30%. Calculé % pour $C_{18}H_{23}NO_4S$: C, 61.89; H, 6.59; N, 4.01. Trouvé % C, 61.80; H, 6.68; N, 3.91. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1179 et 1362 (SO_2); 1703 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.1-7.3 (5H: aromatiques); 4.9 (1H: NH); 4.1-4.2 (2H: CH_2); 1.7-2 (15H: adamantyle).

N,N-Bis-(1-admantanyle-2 oxo-2 éthyl) sulfamate de phényle (**2b**). Sulfamate de départ: (2). F = 156° (éthanol), rendement 40%. Calculé % pour $C_{30}H_{39}NO_5S$: C, 68.57; H, 7.42; N, 2.66. Trouvé % C, 68.46; H, 7.68; N, 2.60. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1191 et 1385 (SO_2); 1709 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.3 (5H: aromatiques); 4.4 (4H: CH_2); 1.7 (30H: adamantyle).

N-(1-Adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de diméthyl-2,6-phényle (**3a**). Sulfamate de départ: (**3**). $F = 145^\circ$ (éthanol), rendement 40%. Calculé % pour $C_{20}H_{22}NO_4S$: C, 63.66; H, 7.16; N, 3.71. Trouvé % C, 63.67; H, 7.24; N, 3.71. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1188 et 1423 (SO_2); 1704 (CO); 3278 (NH). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.6 (3H: aromatiques); 2.1 (6H: CH_3); 4.8 (1H: NH); 4.2–4.3 (2H: CH_2); 1.7–1.9 (15H: adamantyle).

N,N-Bis-(1-adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de diméthyl-2,6-phényle (**3b**). Sulfamate de départ: (**3**). $F = 206^\circ$ (éthanol), rendement 35%. Calculé % pour $C_{32}H_{43}NO_5S$: C, 69.43; H, 7.77; N, 2.53. Trouvé % C, 68.72; H, 7.90; N, 2.47. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1186 et 1363 (SO_2); 1714 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.5 (3H: aromatiques); 2.2 (6H: CH_3); 4.4 (4H: CH_2); 1.7 (30H: adamantyle).

N-(1-Adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de triméthyl-2,4,6-phényle (**4a**). Sulfamate de départ: (**4**). $F = 148^\circ$ (éthanol), rendement 31%. Calculé % pour $C_{21}H_{29}NO_4S$: C, 64.45; H, 7.41; N, 3.58. Trouvé % C, 63.85; H, 7.46; N, 3.67. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1188 et 1414 (SO_2); 1704 (CO); 3278 (NH). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7–7.2 (2H: aromatiques); 2.4 (9H: CH_3); 4.9 (1H: NH); 4.2–4.3 (2H: CH_2); 1.5–1.8 (15H: adamantyle).

N,N-Bis-(1-adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de triméthyl-2,4,6-phényle (**4b**). Sulfamate de départ: (**4**). $F = 221^\circ$ (éthanol), rendement 49%. Calculé % pour $C_{33}H_{45}NO_5S$: C, 69.84; H, 7.93; N, 2.46. Trouvé % C, 69.93; H, 8.00; N, 2.42. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1192 et 1366 (SO_2); 1713 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 6.8–7.2 (2H: aromatiques); 2–2.3 (9H: CH_3); 4.5 (4H: CH_2); 1.7–1.8 (15H: adamantyle).

1-Adamantany-1-(trichloro-2,4,6-phénoxy)-2-éthanone (**5c**). Sulfamate de départ: (**5**). $F = 137^\circ$ (éthanol), rendement 87%. Calculé % pour $C_{18}H_{19}Cl_3O_2$: C, 57.83; H, 5.08. Trouvé % C, 57.75; H, 5.10. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1080 (C—O—C); 1710 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.3 (2H: aromatiques); 4.1 (2H: CH_2); 1.2–1.9 (15H: adamantyle).

N,N-Bis-(1-adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de trichloro-2,2,2-éthyle (**6b**). Sulfamate de départ: (**6**). $F = 174^\circ$ (éthanol), rendement 70%. Calculé % pour $C_{26}H_{36}Cl_3NO_5S$: C, 53.74; H, 6.20; N, 2.41. Trouvé % C, 53.60; H, 6.27; N, 2.40. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1177 et 1386 (SO_2); 1713 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 4.6 (2H: Cl_3C-CH_2); 4.8 (4H: N- CH_2); 1.2–1.7 (15H: adamantyle).

N-(1-Adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de diisopropyl-2,6-phényle (**7a**). Sulfamate de départ: (**7**). $F = 135^\circ$ (éthanol), rendement 68%. Calculé % pour $C_{24}H_{35}NO_4S$: C, 66.51; H, 8.08; N, 3.23. Trouvé % C, 66.57; H, 8.13; N, 3.16. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1193 et 1415 (SO_2); 1705 (CO); 3269 (NH). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.1–7.2 (3H: aromatiques); 3.2–3.4 (2H: CH); 1.2–1.3 (12H: CH_3); 4.6 (1H: NH); 4.2–4.3 (2H: CH_2); 1.1–1.8 (15H: adamantyle).

Alkylation des esters sulfamiques (2–7) par le composé (**1**), en catalyse par transfert de phase liquide-liquide (méthode B). Mode opératoire général. On dissout 5 mmol d'ester sulfamique (2–7) dans 20 ml de dichlorométhane. On y ajoute 15 mmol d'hydroxyde de sodium aqueux à 2.5 N, 10 mmol d'agent alkylant (**1**) et 1 mmol de bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA). On chauffe ce mélange à reflux pendant 6 heures sous forte agitation. On laisse revenir à la température ambiante puis on décante et lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de sodium. On évacue le solvant sous vide et on recristallise le résidu dans l'éthanol.

1-Adamantany-1-phénoxy-2-éthanone (**2c**). Sulfamate de départ: (**2**). $F = 104^\circ$ (éthanol), rendement 85%. Calculé % pour $C_{18}H_{22}O_2$: C, 80.00; H, 8.14. Trouvé % C, 79.69; H, 8.16. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1239 (C—O—C); 1714 (CO).

1-Adamantany-1(diméthyl-2,6-phénoxy)-2-éthanone (**3c**). Sulfamate de départ: (**3**). $F = 79^\circ$ (éthanol), rendement 95%. Calculé % pour $C_{20}H_{26}O_2$: C, 80.53; H, 8.72. Trouvé % C, 80.31; H, 8.84. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1198 (C—O—C); 1708 (CO).

1-Adamantany-1(triméthyl-2,4,6-phénoxy)-2-éthanone (**4c**). Sulfamate de départ: (**4**). $F = 76^\circ$ (éthanol), rendement 90%. Calculé % pour $C_{21}H_{28}O_2$: C, 80.76; H, 8.97. Trouvé % C, 79.98; H, 8.71. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1120 (C—O—C); 1710 (CO).

Les composés (**5c**), et (**6b**) obtenus par cette méthode ont été isolés avec des rendements respectifs de 82 et 72 %. et identifiés avec ces mêmes produits obtenus par la méthode A (voir tableau).

N,N-Bis-(1-adamantany-2-oxo-2-éthyl)sulfamate de diisopropyl-2,6-phényle (**7b**). Sulfamate de départ: (**7**). $F = 193^\circ$ (éthanol), rendement 80%. Calculé % pour $C_{36}H_{51}NO_5S$: C, 70.93; H, 8.37; N, 2.29. Trouvé % C, 70.53; H, 8.44; N, 2.10. IR (KBr) ν cm^{-1} : 1195 et 1380 (SO_2); 1710 (CO). RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7.2–7.3 (3H: aromatiques); 3.5 (2H: CH); 1.1–1.2 (12H: CH_3); 4.6 (4H: CH_2); 1.1–1.8 (15H: adamantyle).

Alkylation des esters sulfamiques (2–7) par le composé (**1**), en milieu acétonique en présence de triéthylamine (méthode C). Mode opératoire général. A une solution de 5 mmol de sulfamate (2–7) dans 10 ml d'acétone anhydre, on ajoute 5 mmol de (**1**) (en utilisant 10 mmol de (**1**), on aboutit aux mêmes résultats mais avec des rendements légèrement plus faibles car, lors de l'élimination de l'excès de l'agent alkylant par extraction à l'éther de pétrole à ébullition, on perd une certaine quantité de produits formés). A ce mélange, on ajoute 5 mmol de triéthylamine et on chauffe cette solution à reflux, sous agitation pendant 4 heures; il se forme un précipité de bromure de triéthylammonium que l'on essore. La solution est évaporée sous vide et le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

Les composés (**2b**, **3b**, **4b**, **5c**, **6b**, **7b**) isolés par cette méthode sont identiques à ceux obtenus par les méthodes A et B. (pour les rendements, voir le tableau).

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Hedayatullah et A. Rogr, *C. R. Acad. Sci.*, série 11, **303**, 195 (1986).
2. A. Ya Berlin et L. S. Yuguzhinskii, *Biol. Aktiv. Soedin*, 61 (1968).
3. L. S. Yuguzhinskii et A. D. Chinaeva, *J. Gen. Chem. USSR*, **36**, 685 (1966).
4. L. S. Yuguzhinskii et A. Ya Berlin, *Zh. Obshch. Khim.*, **33**, 3078 (1963); *J. Gen. Chem., USSR*, **33**, 3004 (1963).
5. D. A. Shuman, M. J. Robins et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3391 (1969); **92**, 3434 (1970).
6. G. A. Benson et W. J. Spillane, *Chem. Rev.*, **80**, 151 (1980).
7. P. O. Burke et W. J. Spillane, *Synthesis*, 935 (1985).
8. M. Beji et M. Hedayatullah, *Phosphorus and Sulfur*, **27**, 293 (1986).
9. W. J. Spillane, A. P. Taheny et M. M. Kearns, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 677 (1982).
10. M. Hedayatullah et J. F. Brault, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 303 (1981).
11. R. C. Fort, "Adamantane, the Chemistry of Diamond Molecules", Marcel Dekker, 327-349 (1976).
12. Y. K. Ho, M. T. Hakala et S. F. Zakrewski, *Cancer Res.*, **32**, 1023 (1972).
13. A. Bloch, D. Dutschman, B. L. Currie, R. K. Robins et M. J. Robins, *J. Med. Chem.*, **16**, 294 (1973).
14. G. L. Neil, P. F. Wiley, R. C. Manak et T. E. Moxley, *Cancer Res.*, **30**, 1047 (1970).
15. K. Sasaki, H. Yasuda et coll., *J. Antibiot.*, **32**, 849 (1979).
16. I. J. Glapin, A. E. Hanock et coll., *Tetrahedron*, **35**, 2791 (1979).
17. Y. I. Viklyaev, O. V. Ul'yanava et coll., *Khim. Farm. Zh.*, **14**, 59 (1980).
18. L. C. Clark Jr, Eur. Pat. Ep. 91.820 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 91336 (1983).
19. W. Wesemann, *Funkt. Biol. Med.*, **2**, 137 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 150480 (1983).
20. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2791 (1972).
21. M. Hedayatullah et J. C. Hugueny, *Phosphorus and Sulfur*, **19**, 167 (1984).