

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 Du Couplage De La Rongalite Avec Divers Composes Amines

Fabien Leurquin^a; Michel Mulliez^a

^a E.R. n° 76 du C.N.R.S, Université Paul Sabatier, 118 Route de Narbonne, Toulouse Cédex, France

To cite this Article Leurquin, Fabien and Mulliez, Michel(1994) 'Etude Du Couplage De La Rongalite Avec Divers Composes Amines', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 92: 1, 201 — 211

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509408021473

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408021473>

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 DU COUPLAGE DE LA RONGALITE AVEC DIVERS COMPOSES AMINES

FABIEN LEURQUIN et MICHEL MULLIEZ

E.R. n° 76 du C.N.R.S., Université Paul Sabatier, 118 Route de Narbonne,
 31062 Toulouse Cédex, France

(Received July 19, 1994)

Coupling in a basic medium of rongalite **1a** with various amino derivatives **4**, leads with difficulties to *N* substituted or protected α amino methane sulfinates **5** (Figure 2; Table II). The limitations of this synthesis are discussed in terms of pseudopeptide synthesis and mechanism (Mannich reaction). The rather unstable unprotected α amino methane sulfinates **5q** could be obtained in solution without bis and tris sulfinates **5r** and **5s** and trapped *in situ*.

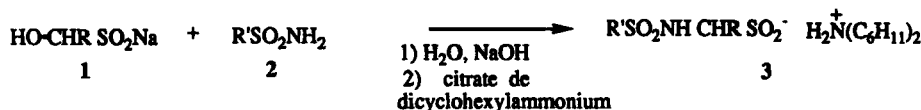
Le couplage, en milieu basique, de la rongalite **1a** avec divers composés aminés **4** conduit difficilement à des dérivés *N* substitués ou protégés de l'acide α aminométhane sulfinique, **5** (Figure 2; Tableau II). Les limitations de cette synthèse sont discutées en termes de synthèse de pseudopeptides et de mécanisme (réaction de Mannich). L'acide α amino méthyl sulfinique non protégé **5q**, peu stable, est obtenu en solution sans les dérivés bis et tris sulfinates **5r** et **5s** et peut être piégé *in situ*.

Key words: Transition state analogs, α amino acids analogs, pseudopeptides, metastable equilibrium, Mannich reaction.

INTRODUCTION

Nous avons rapporté très récemment¹ la réaction de couplage (Figure 1) d' α hydroxysulfinates **1** avec des sulfonamides **2**, qui conduit à la synthèse de dérivés **3**, inconnus jusqu'alors, d' α amino acides sulfiniques *N* protégés (par un groupe sulfonyl).

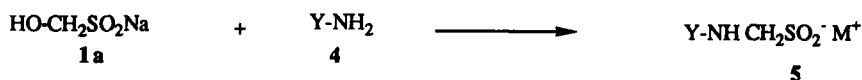
Ces sulfinates **3** présentent l'avantage de pouvoir mener à deux types de dérivés intéressants: par amination électrophile² du soufre ($-\delta$), à l'aide de dérivés O sulfonylés de l'hydroxylamine, on peut accéder³ aux premiers modèles connus de sulfonopeptides (enchaînement des acides α aminosulfonyliques); en inversion de polarité, par activation ($+\delta$) du soufre et aminolyse on doit obtenir des dérivés de sulfinopeptides (enchaînement des acides α aminosulfiniques). Ces pseudopeptides sont l'un et l'autre^{4,5} des analogues de l'état de transition de l'hydrolyse de la liaison peptidique et devraient donc être de bons inhibiteurs de protéases-pour autant que celles-ci les reconnaissent,⁶ ou des matrices d'abzymes.⁷



R = H, Me, Ph, CF₃ ...

R' = Me, pMeC₆H₄

FIGURE 1 Synthèse de *N* sulfonyl α aminosulfinates.



Y = Ph, Ph₂CH, Me₃OCO, PhNHCO ...

M = Na, H₂N(C₆H₁₁)₂, K

FIGURE 2 Couplage de la rongalite **1a** avec divers composés aminés.

Avec les groupes tosylo ou mésyle introduits, pour libérer la fonction amine de ces pseudopeptides, il faudrait utiliser des conditions drastiques⁸ destructrices de l'ensemble de ces molécules. Nous avons ainsi été conduits à étudier la généralisation (Figure 2) de la synthèse (Figure 1) afin de disposer d'un large choix de groupes protecteurs Y plus facilement clivables.

Comme α hydroxysulfinate nous avons utilisé la rongalite **1a**, (1 R = H); dihydrate), facilement disponible.⁹ Les premiers travaux avec celle-ci remontent au début du siècle¹⁰ et il n'apparaît pas que ce sel ait été utilisé pour la synthèse d' α aminométhane sulfonates N protégés.¹¹ Par contre les dérivés N substitués **5a,b** ont été décrits.^{12,13} Nous avons repris leur synthèse afin de vérifier la cohérence de leurs valeurs spectrales, en particulier pour le méthylène α , avec celle des dérivés N protégés. Ceux ci sont de trois types suivant que la fonction amine de **5** peut être libérée en une (**5 d, e, f, g, h, i, j, k**) ou plusieurs¹⁴ (**5 l, m**) étapes ou en fin de synthèse¹⁵ (**5 n, o, p**).

RESULTATS

Les acides sulfiniques étant instables¹⁶ on opère en milieu toujours alcalin de façon à n'être en présence que des sels stables. En outre pour éviter l'oxydation des sulfonates, on utilise, sous atmosphère inerte, des solvants dégazés, en général l'eau dans laquelle la rongalite **1a** est très soluble. Lorsque la solubilité des composés aminés **4** s'avère trop faible on y ajoute des quantités variables d'alcool ou de dioxanne jusqu'à solubilisation en totalité des réactants (sauf dans le cas de **4p**).

Le couplage est suivi en RMN du proton par la disparition du singulet $\delta = 3,86$ ppm du méthylène de la rongalite et l'apparition de celui blindé de $\sim 0,2-0,5$ ppm du produit **5**. La réaction est lente, et en général se termine en plusieurs jours, même en l'accélération en opérant à température assez élevée (jusque 70°C). Dans ces conditions des réactions concurrentes en particulier d'hydrolyse (voir synthèses avortées notamment de **5h 5k** et **5p**) peuvent se produire. Ainsi avec le benzamide le produit **5k** n'est pas formé et on observe le couplage avec l'ammoniac libéré avec des taux fonction de la quantité de soude introduite. Avec le dérivé Boc **5j** ceci a pu être évité en opérant en milieu anhydre en présence de carbonate de potassium, en excès, dans l'isopropanol, sans que l'on observe de transestérification. Par contre, cette modification ne s'est pas avérée efficace avec le tertbutyl-carbazate qui aurait du conduire à **5m**. L'utilisation de systèmes biphasiques n'améliore pas le couplage (**5e**).

Compte tenu de l'hydrolyse de certains groupes Y-NH₂ nous avons été conduits à reconsidérer le couplage de la rongalite avec l'ammoniaque. Sur ce point des

résultats apparemment divergents ont été publiés: suivant Reinking *et al.*¹⁰ le produit de la réaction est le dérivé trissulfinate (sous forme dihydraté) **5s** alors que des travaux plus récents¹³ indiquent la formation du monosulfinate **5q**. En fait, dans les conditions décrites,¹³ ce composé n'est pas formé. Toutefois nous l'avons observé en solution en opérant avec un large excès d'ammoniaque et au dessus de $\sim 50^\circ\text{C}$. A cette température il s'établit un équilibre (Figure 3) entre les dérivés mono, bis et tris sulfinate dont les proportions sont évidemment fonction de la quantité d'ammoniaque introduite (Tableau I):

Le déplacement chimique de **5q** est cohérent avec ceux de **5a**, **5c** et **5e**, les déblindages observés avec **5r** et **5s** résultant de l'effet globalement électroattracteur du groupe $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$. En outre après retour à la température ambiante, l'équilibre est "gelé"¹⁷ et on peut éliminer l'excès d'ammoniaque sous pression réduite et substituer l'azote de **5q**: avec le phénylisocyanate on obtient ainsi le dérivé **5n** déjà préparé à partir de la phénylurée et de la rongalite.

En relation avec le dernier équilibre il est intéressant de noter que le δCH_2 de **5a** est fortement dépendant de la température et que le dérivé **5n**, libéré du cation dicyclohexylammonium s'est révélé parfaitement stable en présence de tosylamide 4 jours à 80°C (pas d'échange de groupe Y).

En raison de la présence du groupe $-\text{CH}_2\text{SO}_2^-$ la solubilité dans l'eau des produits **5** est considérablement augmentée¹⁸ vis-à-vis de celle des composés **4**. Comme ces derniers, sauf **4o**, sont solubles dans des solvants organiques non miscibles dans l'eau, on opère avec un excès de ceux-ci qui est facilement éliminé en fin de réaction par extractions; inversement, avec un excès de rongalite, on obtiendrait un mélange de sels difficiles à séparer et l'on risquerait de synthétiser

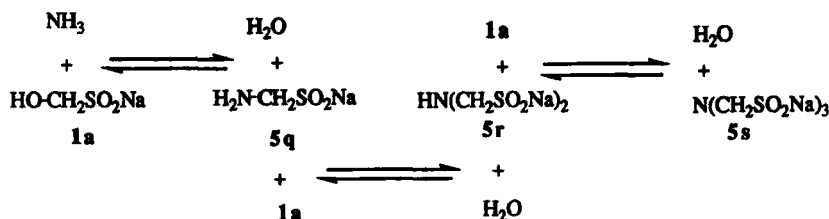


FIGURE 3 Equilibres lors de la réaction de la rongalite **1a** avec l'ammoniaque.

TABLEAU I

Réaction de la rongalite **1a** avec l'ammoniaque; produits formés à l'équilibre fonction de la quantité d'ammoniaque introduite

Ammoniaque /rongalite	1a	5s	5r	5q
0,33	7%	88%	4%	-
1	-	12%	52%	36%
3	-	5%	31%	65%
12	-	-	5%	95%

TABLEAU II
Couplage et produits 5 Y-N(H)CH₂SO₂ M⁺

N°	Substituant Y	Solvant(s)	Temp. °C	Durée heures jours	δ CH ₂ (D ₂ O) à 32°C	Cation M ⁺	Solvant de cristallisation	Fusion °C	Rdt %
a	Me ₂	H ₂ O	50	1 h	3,10 ; 3,70 a	Na		> 250	qtif b, 89
b	Ph	H ₂ O-EtOH (5/3)	60	4 j	3,67	Na			qtif b, 91
c	tBu	H ₂ O	60	1 h	3,18	Na	H ₂ O	> 250	94
d	Ph ₃ C	H ₂ O-EtOH (1/4)	60	11 j		pas de réaction			
e	Ph ₂ CH	H ₂ O-EtOH (1/1)	60	1 j	3,15	Na			qtif b, 77
e'	Ph ₂ CH	H ₂ O-EtOH (1/1)	60	1 j		H ₂ ⁺ N(C ₆ H ₁₁) ₂	MeOH-H ₂ O (1/1)	132-133	qtif b, 40
f	Ph ₂ CH	H ₂ O-EtOH (5/3)	50	1 j	2,98 (q, J = 6,55)	H ₂ ⁺ N(C ₆ H ₁₁) ₂	EtOH 95	147-150	qtif b, 15
g	oNO ₂ C ₆ H ₄ S	H ₂ O- dioxanne (1/4)	50	11 j		hydrolyse et couplage avec l'ammoniac			
h	(PhCH ₂ O) ₂ P(O)	H ₂ O-EtOH (1/1)	65	16 h		hydrolyse de groupes benzylesters			
i	PhCH ₂ OCO	H ₂ O-EtOH (1/1)	50	6 j	3,71	couplage minoritaire ; hydrolyse majoritaire et couplage avec l'ammoniac			
j	Bu ^t O-CO	Me ₂ CHOH	65	18 j	3,58	K ⁺			75
k	PhCO	H ₂ O	65	4 j		hydrolyse et couplage avec l'ammoniac			
l	PhCH ₂ O	H ₂ O-EtOH (1/1)	55	8 j		décomposition avec libération d'alcool benzylique			
m	Bu ^t COONH	Me ₂ CHOH	65	6 j	3,35	couplage non sélectif			
n	PhNHCO	H ₂ O	70	4 j	3,7	H ₂ ⁺ N(C ₆ H ₁₁) ₂	EtOH 95	187-189	82
o	MeNHCO	H ₂ O	60	3 j	3,58	Na ⁺			qtif b
p	H ₂ NCOCO	H ₂ O	70	3 h		hydrolyse et couplage avec l'ammoniac			
q	H	H ₂ O	60	2 j	3,18	voir tableau I			
r	NaO ₂ SCH ₂	H ₂ O	60	2 j	3,43				
s	(NaO ₂ SCH ₂) ₂	H ₂ O	60	2 j	3,75				

a : a 77 °C ; b : déterminé par RMN en fin de réaction ; c : couplage avec HOCHMeSO₂Na²⁰ ; sel de DCHA du sulfonate.

des dérivés bis sulfinates de type Y-N ($\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Na}$)₂. Finalement les sels **5** sont cristallisés de façon à éliminer les contaminants inorganiques (soude ou sels introduits). Dans les cas les plus favorables (groupes Y très apolaires) ceci peut être réalisé avec les sels de sodium par simple concentration de la phase aqueuse. Mais généralement il est nécessaire d'introduire un cation réduisant la solubilité de **5**: le potassium s'est révélé moins favorable que le dicyclohexylammonium (introduit sous forme de citrate et en présence d'un excès de dicyclohexylamine pour maintenir un pH basique). Toutefois la cristallisation reste difficile et certains produits n'ont pu qu'être caractérisés en solution.¹⁹ L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le Tableau II.

L'identité des produits a été établie par microanalyse élémentaire,²¹ pour les produits cristallisés, et pour l'ensemble, par l'analyse de leurs spectres, qui sont cohérents. En particulier le signal du méthylène en RMN protonique est, comme attendu, d'autant plus blindé que l'effet électroattracteur du groupe Y est plus faible. Les valeurs les plus déblindées 3,7 ppm, sont à rapprocher de celles¹ des dérivés mésyle: 3,6 ou tosylo: 3,4.

Les indications données pour les spectres IR sont par contre ambiguës,¹ les bandes d'absorption observées à $\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ pouvant être attribuées pas uniquement au vibreur >S=O . Notons finalement que trois preuves chimiques de la structure peuvent être apportées: par l'oxydation (par H_2O_2 , réaction fortement exothermique) en sulfonates dont le δCH_2 en RMN protonique est déblindé de $\sim 0,5$ ppm par rapport à celui des sulfinates¹; par l'amination électrophile² conduisant aux dérivés sulfonopeptidiques³; qualitativement suivant Balzen^{22,13} par décoloration de l'indigo carmin.

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de sélectionner au moins un dérivé **5** dont le groupement protecteur Y puisse être facilement éliminable, permettant à la fois la synthèse *intermoléculaire* de sulfono- et de sulfino-peptides. Parmi tous les groupes dont nous avons tenté l'introduction directe (**5d**, **e**, **f**, **g**, **h**, **i**, **j**, **k**) ou indirecte (**5l**, **m**) seul le groupe benzhydryl (**5e**, **f**) remplit ces conditions. En effet il peut être clivé par acidolyse douce²³ mais aussi par hydrogénolyse,²⁴ ce second traitement étant adapté au cas des sulfinopeptides dont la liaison $\text{SO}-\text{N}$ ne résisterait pas à l'acidolyse. En outre, alors qu'avec la tritylamine le couplage (**5d**) ne s'effectue pas, avec la benzyldrylamine la gêne stérique moindre n'empêche pas l'introduction de ce groupement protecteur sur un α hydroxylsulfinate substitué au niveau du carbone α (**5f**). Le groupement Boc (**5j**) éliminable seulement par acidolyse, ne pourrait²⁵ être utilisé que pour la synthèse de sulfonopeptides.²⁶

En ce qui concerne la synthèse peptidique *intramoléculaire* la matrice oxalyle^{15b} ne peut être utilisé, le couplage devant conduire à **5p** étant trop lent vis-à-vis de l'hydrolyse de l'oxamide. La matrice carbonyle, avec **5n**, **o** ne peut être envisagée que pour la synthèse de sulfinopeptides puisqu'il a été démontré^{15c} qu'elle ne pourrait permettre la synthèse de sulfonopeptides.

Outre la gêne stérique la difficulté principale rendant difficile le couplage (Figure 2) est, comme on pouvait s'y attendre, la susceptibilité des dérivés **4** ou **5** à l'hydro-

lyse dans les conditions basiques nécessairement utilisées. Tactiquement l'utilisation de milieux non aqueux (voir synthèse de **5j**) est limitée comme le montre l'échec de la préparation **5m**.²⁷ Stratégiquement, il convient plutôt d'utiliser des dérivés **4** résistants à l'hydrolyse. Tel doit être le cas de dérivés phosphorés à liaison P-C et non P-O comme pour **5h**), *i.e.* pour la synthèse peptidique *intermoléculaire* le phosphinamide Ph_2PONH_2 , le groupe Ph_2PO étant facilement acidolysable²⁸ et pour la synthèse *intramoléculaire*^{15a} des phosphondiamides.

Une autre approche stratégique se réfère au mécanisme du couplage (Figure 4).

De même qu'avec les sulfonamides¹ celui-ci peut être considéré comme une variante de la réaction à trois composants de Mannich.²⁹ Ceux-ci sont alors le dérivé aminé **4** ("donneur"), le formol **6** et l'hydrosulfite **7** ("accepteur"), les deux derniers devant provenir de la rongalite **1a**. On voit que si la dissociation de celle-ci est limitante et trop lente, ou que si la nucléophilie de l'azote de **4** est insuffisante (mais qui peut être augmentée par catalyse basique), rendant compétitives des réactions parasites, particulièrement d'hydrolyse, on pourra éviter celles-ci en opérant la synthèse à partir des dérivés méthylols **8** voire des imines **9** substituées ou protégées **9'** qui en dérivent.

Le substituant ou groupe protecteur **Y** présent dans **4** peut influencer évidemment de façon très différente sur l'importance—et la réversibilité—de chacune des étapes dans le processus global. Ainsi avec des groupes **Y** non acyles la formation d'un intermédiaire immonium **9'** peut, et doit dans le cas de **5a** et **5s** être envisagée alors qu'elle est très peu probable (en milieu basique) avec les dérivés acylés ($\text{R}=\text{H}$); on conçoit qu'alors, comme avec les sulfonamides,¹ la formation de dérivés bisulfonates, encore défavorisée par le mode opératoire, ne soit pas observée. De même l'addition d'hydrosulfite **7** (4^{ème} étape) sur l'imine **9**, en compétition d'ailleurs avec celle de l'eau (réverse de la 3^{ème} étape) sera plus favorisée avec les groupes **Y** acyles. De même on peut rationaliser l'absence de réaction d'échange de **5n** avec le tosylamide, pour autant que le dérivé connu¹ de celui-ci soit thermodynamiquement plus stable, alors que **5a** ou **5s** apparaissent être partiellement dissociés en solution.

En conclusion, par l'étude de la réaction de l'hydrosulfite **7**, généré²⁰ par saponification du dithionite, avec des dérivés **8** d' α aminoalcools **N** protégés, nous comptons à la fois améliorer et étendre les synthèses de dérivés **5** et avancer dans

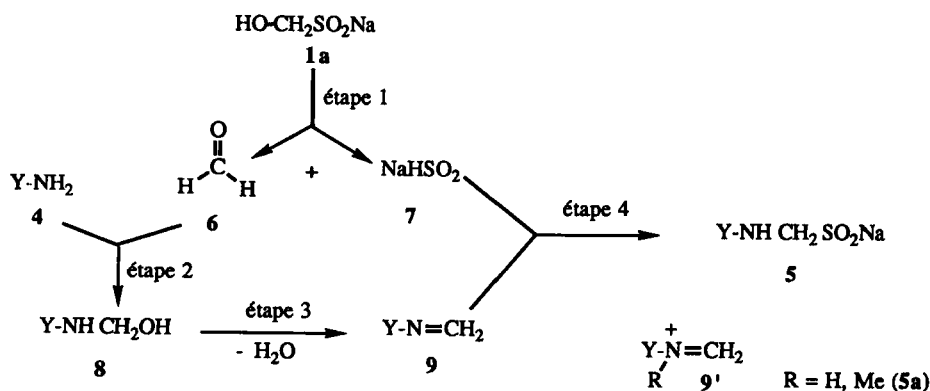


FIGURE 4 Considérations de mécanisme.

la compréhension du mécanisme de la réaction de sulfinométhylation (Figure 4). D'autre part la généralisation de la réaction de piégeage de **5q** doit permettre de synthétiser de façon classique les dérivés **5 N** protégés, par réaction sur l'azote.³⁰

PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles décrites^{1,20} auparavant. En particulier on opère sous argon et avec des solvants dégazés et en contrôlant le pH maintenu alcalin par addition éventuelle de soude. Lorsque les spectres de RMN sont enregistrés avec des solutions ammoniacales, il est apparu nécessaire de ne pas utiliser de l'eau deutériée en référence interne mais *externe*, sinon l'ensemble des δ du spectre apparaît déblindé artificiellement. Les données de RMN de ¹H concernant le méthylène α (2H), apparaissant dans le Tableau II, ne sont pas reproduites dans cette partie.

5a¹³: A 5 g (32,4 mmol) de rongalite on ajoute 10 g (1,37 eq.) d'une solution de Me₂NH à 20%. La solution obtenue en quelques minutes est chauffée 1h à 50°C et concentrée "à sec" (30 mn à 60°C sous ~15 mn). Le produit qui a cristallisé est séché, en le pulvérisant, en présence P₂O₅ jusque poids constant (3 jours). RMN ¹H (D₂O): 2,40; 2,91 (à 77°C) (6H, CH₃). RMN ¹³C (D₂O): 88,76 (CH₂); 47,32 (CH₃). IR (KBr): 3422 (H₂O); 2823 (CH); 1034, 986 (SO₂) cm⁻¹. Analyse: C₃H₈NNaO₂S. 2H₂O M = 181,187. Calculé: C: 19,88; H: 6,68; N: 7,73. Trouvé: 19,9; 4,6; 7,5.

0,1 g de produit décolorent en quelques minutes à température ordinaire 1 cm³ d'une solution à 0,8% d'indigo carmin (soluble).

Après 2 semaines à l'air libre le spectre de RMN de ¹H de **5a** montre ~30% d'oxydation. Après addition, par petites fractions, de 1 eq. de produit à une solution neutralisée au K₂CO₃ de 1,1 eq. d'H₂O₂ α ~30%, à 4°C, sous agitation magnétique, le sulfonate est formé quantitativement le temps de l'addition (qq mn). RMN ¹H (D₂O): 3,78 (s, 2H, CH₂); 2,55 (s, 6H, CH₃). RMN ¹³C (D₂O): 76,37 (CH₂); 46,39 (CH₃). Les valeurs sont identiques à celles d'un échantillon authentique préparé par une autre voie³¹. IR (KBr): 3447 (H₂O); 1200,1033 (C-S) cm⁻¹. Avec un excès d'H₂O₂ la réaction, très exothermique, conduit à la décomposition du produit.

5b: 10,79 g (70 mmol) de rongalite, 7,44 g (1,14 eq.) d'aniline et 1,1 g (0,4 eq.) de soude (en absence de celle-ci et avec un fort excès d'aniline **5b** n'est pas *seul* formé) sont chauffés dans un mélange de 25 cm³ d'eau et de 15 cm³ d'EtOH. L'avancement de la réaction est suivi en RMN de ¹H, par des prélèvements concentrés à sec et dont le résidu est repris par D₂O, jusqu'à disparition du signal de la rongalite. On concentre alors à un petit volume, dilue dans ~30 cm³ d'eau et extrait avec 3 \times ~25 cm³ de CHCl₃. La phase aqueuse est concentrée à sec et séchée en présence de P₂O₅ jusque poids constant (produit + soude). Le produit est recristallisé avec pertes (*cf.* réf. 12) dans ~20 cm³ d'eau. RMN ¹H (D₂O): 7,24–7,15–6,90–6,81 (mf, 5H, Ph).

A une solution dans 30 cm³ d'eau de 6,80 g du résidu précédent on ajoute, sous forte agitation magnétique et à 4°C, 6 g (1,1 eq.) de dicyclohexylamine (ab.: DCHA) qui surnage puis par petites fractions, en ~3 mn, 3,15 g 15 mmol) d'acide citrique monohydraté. La DCHA se dissout et bientôt le sel précipite. Après 2 h on essore, rince à l'eau et sèche. Le produit ne peut être recristallisé dans l'EtOH à 95 (après dissolution dans 20 cm³ bouillants) sans décomposition.

5c: On procède comme pour la préparation de **5a**, mais avec, 1,2 eq. d'amine. RMN ¹H (D₂O): 1,10 (s, 9H, Me₃). Analyse: C₃H₁₂NNaO₂S 1,5 H₂O M = 200,229. Calculé: C: 29,99; H: 7,55; N: 6,99. Trouvé: 30,4; 7,1; 6,9.

L'addition d'1 eq. d'acide acétique ne conduit pas à la formation du zwitterion; il y a libération d'H₂S. Après addition d'une solution d'1 eq. de citrate de DCHA, le sel de DCHA ne cristallise pas.

5d: On procède comme pour la préparation de **5b**. La tritylamine est préparée (Rdt 96%) par ammoniolyse (2,7 eq., une nuit dans l'isopropanol) et cristallisée dans l'eau (F 100–102°C; litt³² F: 103°C). Après 11 jours le spectre de RMN de ¹H du résidu soluble dans D₂O d'un prélèvement ne montre que le CH₂ de la rongalite. Après concentration à sec et cristallisation on récupère 80% de la tritylamine F: 105–107°C.

5e; **5e'**: On opère comme pour la préparation de **5a** (1,5 eq. d'amine) ou **5b** (0,5 eq. de soude). Le sel de sodium **5e** est parfaitement stable. RMN ¹H (D₂O): 7,22–7,0–6,87 (mf, 10H, Ph₂); 4,99 (s, 1H, CH). Le sel de DCHA **5e'** est peu stable en solution. RMN ¹H CDCl₃: 7,50 (mf, 12H, Ph₂ + N⁺H₂); 5,18 (s, 1H, CH); 3,13 (s, 2H, CH₂ α); 2,9 (mf, 3H, 2 CH cycle + NH); 1,97–1,61–1,31 (mf, 20H, CH₂ cycle). RMN ¹H CD₃SOCD₃: 2,76 (s, 2H, CH₂ α). RMN ¹³C CDCl₃: 143,76 (C ipso); 127,03 (C para); 128,40 et 127,42 (C ortho ou méta); 75,18 (C α); 65,65 (NHCH); 52,57 (CH cycle); 25,10 (CH₂ γ cycle); 29,08 et 24,82 (CH₂ α ou β cycle). IR (KBr): 2937, 2859 (CH); 2528, 2442, 2360 (N⁺H₂);

1003, 958 (SO_2) cm^{-1} . Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ M = 442,644. Calculé: C: 70,54; H: 8,65; N: 6,33. Trouvé: 70; 8,6; 6,11.

En absence d'EtOH (ou de dioxanne) on n'observe pas de réaction. En milieu biphasique (H_2O , CHCl_3) le couplage est plus lent ($\sim 60\%$ après 20h).

5f: On procède comme pour la préparation de **5b**. RMN ^1H D_2O : 7,36–6,76 (mf, 10 H, Ph_2); 5,12 (s, 1H, CH); 1,06 (d, 3H, Me). Le sel de sodium est stable en solution mais très oxydable conduisant au sulfonate (δ CH_2 3,56 dans D_2O). Le sel de DCHA est préparé en le laissant à l'air libre 1 mois. RMN ^1H CD_3SOCD_3 : 7,28 (mf, 10H, 2 Ph); 5,63 (s, 1H, CH); 3,13 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH_α); 3,05 (mf, 2H, CH cycle); 1,97–1,69–1,35 (mf, 20 H, CH_2 cycle) 1,18 (d, 3H, Me). Analyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ M = 472,674. Calculé: C: 68,60; H: 8,53; N: 5,93. Trouvé: 67,7; 8,5; 5,7.

5g: On procède avec le sulfénamide³³ comme pour la préparation de **5b**. Les spectres de la partie soluble dans D_2O du résidu des prélèvements ne montrent pas de signaux HAR et uniquement le CH_2 de la rongalite puis de **5s**. Après concentration presque à sec et cristallisation dans l'eau on récupère 42% du sulfénamide.

5h: On procède avec le phosphoramide³⁴ comme pour la préparation de **5b**. Les spectres de RMN de la partie soluble dans D_2O du résidu des prélèvements, dont le pH s'établit finalement à 7–8, ne montrent en ^1H aucun doublet dans la zone de 3–4 ppm et en ^{31}P le phosphoramide³⁴ δ 11,8 (51%) et 3 signaux principaux blindés (hydrolyse de benzylesters) δ 8,6 (15%), 6,32 (23%) et 0,2 (1%).

5i: On procède comme pour la préparation de **5b**. Après 6 jours le spectre de RMN de ^1H de la partie soluble dans D_2O du résidu montre $\sim 50\%$ de rongalite, $\sim 30\%$ de **5s** et $\sim 20\%$ de **5i**. Après amination électrophile² on isole³ le sulfonamide décrit.^{35,25}

Dans une autre expérience (9 jours à 60°C ; dans l'eau: dissolution presque complète à la fin) on observe la formation de **5s** (52%) et **5r** (9%) (coinjection) à côté de **1a** (35%). Après refroidissement on récupère 65% du carbamate et, par extraction au CHCl_3 , 15% d'alcool benzylique (facilement distingué du carbamate en RMN de ^{13}C). Dans une expérience témoin, sans rongalite, on récupère 65% de carbamate et 20% d'alcool benzylique.

5j: 2,93 g (19 mmol) de rongalite, 2,47 g (1,1 éq.) de Boc-NH_2 et 27,6 g (10 éq.) de K_2CO_3 anhydre sont chauffés sous agitation magnétique dans 25 g d'isopropanol. Finalement on centrifuge 10 mn à 6000 tours/mn. Le culot est suspendu pendant ~ 30 mn dans ~ 25 g d'isopropanol et on centrifuge de même (2 fois). L'ensemble des surnageants est concentré à sec. On redissout dans 30 g d'eau et extrait avec $3 \times \sim 15$ cm^3 de CH_2Cl_2 . Par concentration à sec on récupère 6,74 mmol de Boc-NH_2 . RMN de ^1H de la phase aqueuse (+ D_2O): 1,48 (s, 9H, tBu). RMN ^{13}C : 168,53 (CO_2); 160,24 (CO); 84,18 (C quat.) 69,24 (CH_2); 30,2 (Me_3).

Après addition de citrate de DCHA le sel correspondant ne précipite pas. Après amination électrophile² on isole³ le sulfonamide.

Dans une autre expérience, dans les conditions de préparation de **5b**, la RMN de ^1H du résidu soluble D_2O d'un prélèvement montre après 4 jours à $\sim 60^\circ\text{C}$ 60% de rongalite, $\sim 30\%$ de **5s** et $\sim 10\%$ de **5b**.

5k: On procède comme pour la préparation de **5b**, avec 0,37 éq. de soude. Le pourcentage de **5k** formé (70%) n'évolue pas après 4 jours. Après refroidissement et filtration du benzamide restant et addition au filtrat de citrate de DCHA on isole 0,3 éq. (89%) de benzoate de DCHA. RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 9,02 (s, 2H, NH_2^+ ; 8 + 7,36 (2 mf, 2 + 3H, Ph); 3 (mf, 2H, CH cycle); 2,16–1,62–1,16 (mf, 20H, CH_2 cycle). IR (KBr): 2998, 2882 (CH); 2700–2400 nombreuses bandes (H_2N^+); 1621 (CO) cm^{-1} .

Dans une autre expérience, en absence de soude, après 7 jours à 80°C dans un mélange H_2O -EtOH (1; 1,5) (solubilisation complète) on isole après recristallisation à température ambiante 85% de benzamide.

5l: On procède comme pour la préparation de **5b**. La O benzylhydroxylamine est préparée (Rdt. q.tif.) par neutralisation (NaOH 1 N, 1,3 éq.) et extractions au CH_2Cl_2 . Les spectres du résidu des prélèvements montrent la disparition progressive du signal de la rongalite sans apparition de méthylènes sulfonates. En fin de réaction on récupère par extraction 51% d'alcool benzylique (identifié par coinjection).

5m: On procède comme pour la préparation de **5j**, l'insoluble étant finalement extrait 3 fois au MeOH. L'hydrazide, brut, est récupéré à $\sim 70\%$. le spectre de RMN de ^1H de la phase aqueuse montre le signal tBu δ 1,38 (4,5 H) (bissulfinate); celui du culot dissout dans D_2O montre par contre uniquement le méthylène δ 3,35 (hydrolyse).

Lorsqu'on procède comme pour **5b** mais en dessous de 40°C on n'observe pas de réaction. L'addition progressive, en 90 mn, d'une solution de rongalite, à 80°C , en présence de 0,4 éq. de soude conduit à l'observation après 3 h 30 de 2 signaux CH_2 en rapport 1/1 δ 3,45 et 3,23 et plus de tBu après 20 h. Dans une expérience témoin à 60°C et en présence de 0,4 éq. de soude on observe l'hydrolyse du

carbamate (60% après 20 h; terminée après 3 jours) avec libération de tertibutanol (coinjection et volatilité).

5n: On procède comme pour la préparation de **5b**. ^1H RMN CD_3SOCD_3 : 9,45 (s, 1 H, ArNH); 8,48 (s, large, 2H, NH_2^+); 7,49–6,75 (mf, 6 H, H ar + $\text{NHC}\alpha$); 3,36 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\alpha$); 3,07 (mf, 2H, CH cycle); 1,98–1,06 (mf, 20 H, CH_2 cycle). RMN ^{13}C CD_3OD : 157,8 (CO); 140,94 (C ipso); 129,8 et 120,29 (C ortho ou méta); 123,53 (C para); 67,84 (C α); 54,46 (CH cycle); 30,54, 25,59 ($\text{CH}_2\alpha$ ou β cycle); 26,18 (CH_2 γ cycle). IR (KBr): 3316 (NH); 2938, 2858 (CH); 2556–2456 (N^+H_2); 1698 (CO); 1023 (SO_2) cm^{-1} . Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ M = 395,55. Calculé: C: 60,73; H: 8,41; N: 10,62. Trouvé: 60,5; 8,5; 10,6.

Le sel de sodium préparé³⁶ à partir du sel de DCHA est chauffé 6 jours en présence de 0,2 éq. de soude et 1 éq. de tosylamide, dans l'eau à 80°C (dissolution). Les spectres de RMN de ^1H ne montrent aucune réaction. Après refroidissement on récupère par filtration 69% de tosylamide F 134–139°C.

5o: On procède comme pour la préparation de **5b**. RMN $^1\text{H}/\text{D}_2\text{O}$: 2,61 (3H, CH_3). Le sel de DCHA très soluble dans l'eau ne cristallise pas.

5p: On procède comme pour la préparation de **5b**, avec 0,43 g de soude. Les spectres de RMN de ^1H de prélèvements filtrés montrent la formation quasi exclusive de **5s** et **5r** en rapport 85:15, identifiés par coinjection.

5q, 5r, 5s: réaction de la rongalite avec l'ammoniaque. 5 g (32,44 mmol) de rongalite sont dissous dans 23 g de solution à ~30% d'ammoniaque (~12 éq.) dans un récipient que l'on ferme hermétiquement et que l'on chauffe (en absence de chauffage on n'observe pas de réaction, après 8 jours). On concentre, à ~7 g, à température ambiante sous le vide de la trompe à eau puis sous ~2 mm. Les spectres de RMN de ^1H et ^{13}C (δ 70,7) montrent pratiquement le seul signal de **5q**. On complète à 10 g pour un titre de 3 mmol/g (la solution étant utilisée pour le couplage ci-après). Une partie aliquote est concentrée sous ~2 mm, sans chauffage, et le résidu est laissé à sécher, jusque poids constant en présence de P_2O_5 . Après 8 jours on obtient une poudre blanche analysée en RMN (63% de **5r** (RMN ^{13}C : δ : 78,5) et 37% de **5q**). Analyse: Calculé pour le mélange dihydraté: C: 8,88; H: 4,21; N: 6,87. Trouvé: 8,7; 3,1; 6,8.

Lorsque la concentration de la solution de **5q** est effectuée à 60°C, après 1 h, on observe par RMN de ^1H un mélange de 6% rongalite, 39% de **5s**, 50% de **5r** et 5% de **5q**.

5 g de rongalite sont dissous dans 7 g d'eau additionnée de 0,66 g de même solution d'ammoniaque (0,35 éq.). Après chauffage, séchage et concentration comme précédemment on obtient finalement 3,4 g de poudre blanche dont le spectre de RMN de ^1H montre qu'elle est composée 8% de produit d'oxydation (δ 4,36) 5% de rongalite, 84% de **5s** (RMN ^{13}C : δ 85,7) et 1% de **5r**. Analyse: Calculé pour le mélange dihydraté C: 9,83; H: 2,88; N: 3,68. Trouvé: 9,5; 1,9; 3,4.

A 1 g (3 mmol) de solution de **5q** on ajoute 3 g d'eau et 8 g de dioxanne et, à la solution obtenue, à 4°C, sous forte agitation magnétique, 0,40 g (3,36 mmol) de PhNCO . Après 1 h 30 la suspension laiteuse est concentrée jusqu'à sec, diluée avec ~5 g d'eau, filtrée de la diphenylurée (séchée: 0,08 g, F 237–239°C) et on rajoute 1 éq. de citrate de DCHA. L'huile formée cristallise bientôt et on recueille le produit (séchée 0,70 g Rdt. ~70%) identique, à **5n** (F. spectres).

Lorsqu'on opère la réaction avec une solution d'un mélange de **5**, **q**, **r**, **s** contenant ~40% de **5q** le Rdt. s'abaisse à ~30%.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les prof. B. Roques et M. Mikolajczyk les Dr. C. Blonski et L. Lopez pour d'enrichissantes discussions (respectivement réf. 7, 10, 6, 17) et Mme A. Colomer pour l'enregistrement des spectres IR.

REFERENCES ET NOTES

1. C. Naudy et M. Mulliez, *Tetrahedron*, **50**, 5401 (1994).
2. voir notamment: S. L. Graham et T. H. Schlotz, *Synthesis*, 1031 (1981).
3. M. Mulliez, résultats non publiés.
4. W. J. Moree, L. C. Van Gent, G. A. Van der Marel et R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron*, **49**, 1133 (1993).
5. D. Merriks, P. G. Sammes, E. R. H. Walker, K. Henrik et M. M. McPartlin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2169 (1991).
6. Pour ceci le plus simple est d'intégrer la fonction sulfo(i)namide correspondant à la liaison peptidique

- subjecte à l'hydrolyse dans un peptide suffisamment long. Celui-ci, si l'on considère le cas de la protéase du V. I. H. peut être court (3 résidus d' α aminoacides): N. A. Roberts *et al.* (19 cosignataires), *Science*, **248**, 358 (1990). Ensuite, à l'aide de la modélisation, on peut définir des substituants non peptidiques non dégradables et plus lipophiles.
7. Dans ce cas *a priori* l'intégration dans une chaîne peptidique paraît moins nécessaire.
 8. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry," p. 284, Wiley, Interscience (1981).
 9. La rongalite est notamment vendue par les sociétés Fluka, Janssen, Prolabo. En outre si au cours de la réaction une imine (*cf.* Figure 4) est formée celle-ci ne peut s'isomériser en α -amine.
 10. voir notamment: K. Reinking, E. Dehnelt et H. Labhardt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **38**, 1069 (1905); A. Binz et coll. ont publié une série d'articles consacrés à la "connaissance des dérivés sulfoxylés," particulièrement un traitant du couplage avec l'acide anthranilique: A. Binz et E. Holzapfel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **53**, 2017 (1920). Ces dernières années Dittmer et coll. notamment ont utilisé la rongalite comme possible source masquée de HSO_2^- ou SO_2^{2-} (le produit étant appelé sulfoxylate; suivant le Merk Index 10^{ème} éd., page 8460, nous préférons le terme d'hydrosulfite plus explicite) mais pas pour la faire réagir avec des amines: voir B. J. Brady et D. C. Dittmer, *J. Fluorine Chem.*, **50**, 151 (1990) et références citées.
 11. voir dans référence 1 références 8 à 16.
 12. W. J. C. Dyke et H. King, *J. Chem. Soc.*, 1707 (1934).
 13. S. V. Makarov, I. N. Sokolova et V. V. Budanov, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* (traduction en anglais de *Zh. Obsch. Khim*), **55**, 645 (1985).
 14. **51**: après hydrogénolyse (*cf.* M. Akiyama, K. Iesaki, A. Katoh et K. Shimizu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 851 (1986)) le groupe HONH- peut être sélectivement O phosphorylé (*cf.* M. Klotzer, H. Baldinger, E. M. Karpitschka et J. Knoefloch, *Synthesis*, 592 (1982)) et le produit résultant peut aminer électrophiliquement un autre dérivé **51**, dans une synthèse récurrente de sulfonopeptide. **5m**: après élimination du groupement t-butyloxycarbonyl (Boc) la fonction hydrazine peut être facilement transformée en azide et de là en amine.
 15. Synthèse intramoléculaire en matrice (servant à la fois de groupe protecteur et activateur): a) matrice phosphorée: M. Mulliez, *Tetrahedron*, **37**, 2021 (1981); peut s'appliquer aux sulfonopeptides: voir c); b) matrice oxalyle (pour ici **5p**: voir M. Mulliez et J. Royer, *Tetrahedron*, **40**, 5143 (1984); c) matrice carbonyle (ne s'applique pas aux sulfonopeptides) voir: M. Mulliez et B. Garrigues, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **57**, 203 (1991).
 16. J. Hoyle dans "The Chemistry of Sulfinic Acids Esters and Their Derivatives," p. 469-470, S. Patai Ed., John Wiley and Sons, New York (1990).
 17. En effectuant la concentration à une température supérieure à $\sim 60^\circ\text{C}$ on rétrograde vers **5s**. Une situation comparable, inverse, a été observée au laboratoire lors de la réaction des amines sur les triazaphospholes: M. T. Boisdon, L. Lopez, C. Malavaud, J. Barrans, A. Chabanne et R. Mathis, *Can. J. Chem.*, **64**, 1725 (1986).
 18. Historiquement cette propriété a été utilisée pour améliorer l'accessibilité du médicament arspenamine: *cf.* références citées dans réf. 12.
 19. D'autant que la multiplication des opérations avec ces sels fragiles en particulier les sels de dicyclohexylammonium des dérivés d'amine **4** (échange de proton possible entre le cation et le groupe sulfinate) conduit souvent à leur décomposition. Il faut noter toutefois que l'amination électrophile² s'effectue en solution aqueuse et que les dérivés sulfonopeptidiques³ obtenus, insolubles dans l'eau, sont facilement séparés.
 20. M. Mulliez et C. Naudy, *Tetrahedron*, **49**, 2469 (1993).
 21. Comme noté auparavant avec les α hydroxysulfonates,²⁰ il est difficile d'éviter l'oxydation; en outre la présence d'eau d'hydratation, particulièrement avec les sels de sodium (*cf.* références 10,12; **1a** aussi est dihydraté) modifie également les valeurs attendues.
 22. M. Balzen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **42**, 4634 (1909).
 23. R. W. Hanson et H. D. Law, *J. Chem. Soc.*, 7285 (1965).
 24. W. König et R. Geiger, *Chem. Ber.*, **103**, 2041 (1970). L'hydrogénolyse, pour autant que le soufre n'empoisonne pas le catalyseur employé, apparaît être le mode de déprotection le plus approprié; c'est pourquoi nous avons tenté d'introduire le groupe dibenzylphosphate (dans **5h**): A. Cosmatos, I. Photaki et L. Zervas, *Chem. Ber.*, **94**, 2644 (1961).
 25. W. F. Gilmore, M. M. Yeih et R. B. Smith, *J. Org. Chem.*, **43**, 4784 (1978): l'acide trifluoroacétique sur le dérivé $\text{BocNHCH}_2\text{SO}_2\text{NHBu}^t$ conduit à l'isolement seulement du trifluoroacétate de tert-butylamine.
 26. Sur la base de nos travaux¹⁻³ celle-ci peut être réalisée de façon progressive (prolongation vers le côté terminal acide) et un seul groupe protecteur est alors nécessaire pour masquer la fonction amine terminale du premier acide aminé de la séquence. Par contre, celle de sulfonopeptides, comme celle classique de peptides, sera récurrente, chaque acide aminé étant introduit avec un groupe protecteur.

27. Pourtant le couplage de l'isonicotinoyl hydrazide avec la rongalite est décrite dans un brevet: A. German, Trans-Ba-Loc et P. M. Painvin brevet français M 3742 du 10-3-1962. *Chem. Abst.*, **66**, 88654 (1967). Dans une expérience témoin on montre que le t.butylcarbazate est rapidement hydrolysé avec libération de tertiobutanol. Le fait que le dérivé Boc **5j** soit sélectivement préparé n'est pas dû à une précipitation de celui-ci qui empêcherait sa décomposition subséquente mais probablement à la formation moins facile d'un isocyanate qu'avec le dérivé hydrazide (effet α) et l'impossibilité de synthétiser le dérivé bissulfinate.
28. R. Ramage, D. Hopton, M. J. Parrott, G. W. Kenner et G. A. Moore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1357 (1984).
29. Particulièrement celle d' α amidoalkylation: H. E. Zaugg, *Synthesis*, 85 (1984).
30. M. Mulliez, en préparation.
31. H. J. Backer et H. Mulder, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **52**, 454 (1933).
32. W. Hemilian et H. Silberstein, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **16**, 741 (1883).
33. J. H. Billman et E. O'Mahony, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2340 (1939).
34. F. R. Atherton, H. T. Openshaw et A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 660, (1945).
35. A. Etienne, A. Le Berre, G. Lonchanbon, G. Lochey et B. Cucumel, *Bull. Soc. Chim. France*, 1580 (174).
36. B. Garrigues et M. Mulliez, *Synthesis*, 810 (1988).