

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>

### Synthese et N-Acylation Regiospecifique de 1,2,5-Thiadiazolidines 1,1-Dioxydes Chirales

Malika Berredjem<sup>a</sup>; Houria Djebbar<sup>a</sup>; Zine Regainia<sup>a</sup>; Nour-Eddine Aouf<sup>b</sup>; Georges Dewynter<sup>b</sup>; Jean-Yves Winum<sup>b</sup>; Jean-Louis Montero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie <sup>b</sup> Université Montpellier II, Montpellier, France

Online publication date: 27 October 2010

**To cite this Article** Berredjem, Malika , Djebbar, Houria , Regainia, Zine , Aouf, Nour-Eddine , Dewynter, Georges , Winum, Jean-Yves and Montero, Jean-Louis(2003) 'Synthese et N-Acylation Regiospecifique de 1,2,5-Thiadiazolidines 1,1-Dioxydes Chirales', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178: 4, 693 – 705

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426500307811

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426500307811>

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 N-ACYLATION REGIOSPECIFIQUE DE 1,2,5-THIADIAZOLIDINES 1,1-DIOXYDES CHIRALES

Malika Berredjem,<sup>a</sup> Houria Djebbar,<sup>a</sup> Zine Regainia,<sup>a</sup>  
Nour-Eddine Aouf,<sup>a</sup> Georges Dewynter,<sup>b</sup> Jean-Yves Winum,<sup>b</sup>  
et Jean-Louis Montero<sup>b</sup>  
Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie<sup>a</sup> and Université  
Montpellier II, Montpellier, France<sup>b</sup>

(Received December 11, 2001; accepted March 26, 2002)

*The regiospecific synthesis of chiral N-acyl cyclosulfamides (sulfanalogues of cyclic ureas) was carried out starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI), 1-substituted N-benzyl-2-chloroethylamine hydrochloride and acyl chloride. Chiral N-acyl-thiadiazolidines 1,1-dioxides have been prepared in high yield starting from the corresponding cyclosulfamides acyl chloride, triethylamine and a catalytic amount of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.*

*L'accès régiospécifique aux cyclosulfamides chiraux N-acylés (analogues sulfonés d'urées cycliques) a été développé à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, de N-benzyl-2-chloroéthylamine chirale substituée en position 1 et de chlorure d'acide. Les N-acyl thiadiazolidines 1,1-dioxydes chirales ont été préparées avec des rendements élevés à partir du cyclosulfamide correspondant par traitement avec un chlorure d'acide en présence de triéthylamine et une quantité catalytique de 4-(N,N-diméthylamino)pyridine.*

**Keywords:** Acylation; chiral auxiliary; chlorosulfonyl isocyanate; cyclo-sulfamides; thiadiazolidine 1,1-dioxide

L'introduction du motif sulfamide NH–SO<sub>2</sub>–NH dans des structures hétérocycliques permet de concevoir des molécules pouvant présenter des propriétés chimiques et/ou pharmacologiques intéressantes.

Les auteurs remercient le Ministère Français des Affaires Etrangères (projet CMEP Franco-Algérien, 99 MEN 433), l'Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé (ANDRS-Algérie) et le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (Fond National de la Recherche FNR 2000-Algérie) pour leur soutien financier.

Address correspondence to N. E. Aouf, Laboratoire de Chimie Bioorganique, Université Badji Mokhtar, BP 12, Annaba, Algérie. E-mail: neaouf@yahoo.fr

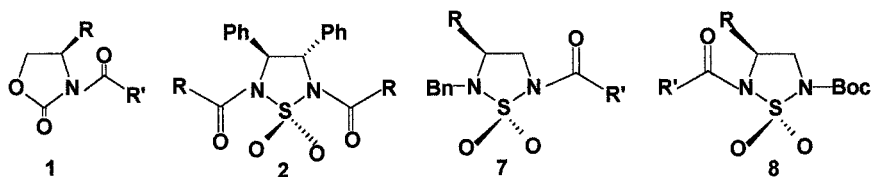


FIGURE 1 Structure des composés **1**, **2**, **7**, et **8**.

Récemment, nous avons rapporté la synthèse et l'étude structurale de 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxydes chirales.<sup>1</sup> Dans la continuité de ce travail, et dans la perspective de développer de nouveaux auxiliaires chiraux, nous avons étendu notre étude à la préparation et à l'acylation régiosélective de cyclosulfamides chiraux.

Sur le plan pharmacologique, ces cyclosulfamides modifiés **7** et **8** sont des analogues sulfonés d'urées cycliques susceptibles de manifester des propriétés multiples. Plusieurs composés présentant une analogie avec ces structures hétérocycliques ont été décrits dans la littérature, comme agents diurétiques,<sup>2</sup> inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1<sup>3,4</sup> antidépresseurs,<sup>5</sup> inhibiteurs de la transcriptase inverse<sup>6</sup> et de la sérine protéase<sup>7</sup> (Figure 1).

Dans la perspective d'élaboration des tests biologiques appropriés, une évaluation toxicologique de deux cyclosulfamides sur le métabolisme respiratoire des prostites ciliés sera étudiée en annexe.

Sur le plan chimique, ces hétérocycles ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de leur réactivité. En effet, ils peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme des nucléosides modifiés,<sup>8</sup> ou des peptides contraints.<sup>12-13</sup> De plus ils peuvent servir d'intermédiaires dans la préparation de bétaines<sup>9</sup> modifiées, utilisables dans des réactions de type Mitsunobu.<sup>10,11</sup>

L'analogie structurale présentée par ces hétérocycles peut aussi être mise à profit dans la recherche de nouveaux modèles apparentés aux oxazolidinones chirales d'Evans **1**,<sup>13-18</sup> utilisables en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité. Ahn et al.<sup>20</sup> ont ainsi décrit l'utilisation du cyclosulfamide **2** (3,3-diphényl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde) comme auxiliaire chiral dans la réaction d'aldolisation. Récemment, Lee et al.<sup>21</sup> ont rapporté la préparation et l'utilisation de cyclo-urées chirales (2-imidazolidinone) dérivées du L-valinol et du L-phénylalaninol dans la réaction d'aldolisation asymétrique. Sur la base de ces travaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse de cyclosulfamides chiraux du type **7** et **8**, dérivés d'acides aminés naturels. Ces composés pourraient constituer de potentiels auxiliaires chiraux dans divers types de réactions asymétriques.

Plusieurs types de variation structurale et fonctionnelle peuvent être envisagés sur cette famille de composés telles que la stéréochimie du carbone asymétrique en position 4, la nature du substituant porté par ce même carbone ainsi que la nature des groupements protecteurs.

Aussi dans le cadre de cet article, nous décrivons une voie de synthèse permettant l'accès à des sulfamides cycliques protégés sur l'azote en position 2 ou 5 par des groupements orthogonaux (soit un groupement benzyle hydrogénolisable, soit un groupement tert-butoxycarbonyl Boc acidolabile). L'acylation régiospécifique de ces cyclosulfamides chiraux est aussi décrite.

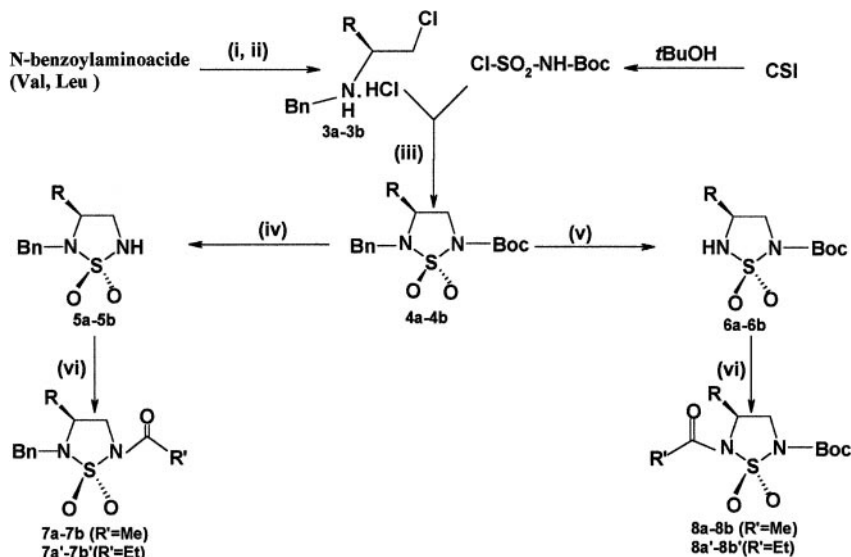
## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les cyclosulfamides chiraux N<sup>2</sup> et N<sup>5</sup> disubstitués par des protections orthogonales (**4a** et **4b**) ont été préparés par action du chlorure de N-Boc-sulfamoyle sur le chlorhydrate de N-benzyl-2-chloroéthylamine substitué sur la position 1 (**3a** et **3b**) en présence de triéthylamine. Le chlorure de N-Boc-sulfamoyle est obtenu ab initio par réaction de l'isocyanate de chlorosulfonyl.<sup>22</sup> sur le *tert*-butanol. Les N-benzyl-2-chloroéthylamines 1 substituées sont quant à elles préparées en 2 étapes par réduction sélective<sup>23</sup> avec (Hydruire de lithium aluminium) puis chloration par le chlorure de thionyle de l'acide aminé N-benzoylé correspondant.

Les cyclosulfamides **4a** et **4b** ont été déprotégés sélectivement soit en milieu acide pour conduire aux dérivés **5a** et **5b**, soit par hydrogénolyse pour obtenir les composés **6a** et **6b** avec des rendements élevés.

Une méthode simple et performante d'acylation d'oxazolidinone chirale décrite par Ager et al.<sup>24</sup> a ensuite été mise à profit pour accéder aux cyclosulfamides chiraux N<sup>2</sup> ou N<sup>5</sup> acylés. L'action du chlorure d'acétyle ou de propionyle sur les cyclosulfamides **5a**, **5b**, **6a**, ou **6b** en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP, fournit avec de très bons rendements les composés **7a, b, a', b'** et **8a, b, a', b'**. Les rendements élevés observés lors des réactions d'acylation s'expliquent par l'acidité prononcée de l'hydrogène porté par l'azote adjacent au groupement sulfonyl fortement électroattracteur.

La structure des différents composés préparés a été confirmée sans ambiguïté par les méthodes spectroscopiques usuelles. La spectroscopie IR permet de bien mettre en évidence la fonction ester carbamique avec une bande de vibration de valence de la liaison C=O à  $1710 \pm 5\text{cm}^{-1}$ . Cette bande disparaît lors de la déprotection acide, puis réapparaît après acylation à  $1720 \pm 5\text{cm}^{-1}$ . La RMN du proton des composés chiraux **4a-4b** et **5a-5b** montrent un système AB dû aux protons



- (i):  $\text{LiAlH}_4$ , THF; (ii):  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (iii):  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  
 (iv): TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (v):  $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$ , Pd/C 10%, EtOH,  $0^\circ\text{C}$ ;  
 (vi):  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{R}'\text{COCl}$ , DMAP, THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ .

### SCHEMA 1

benzyliques diastéréotopiques. L'anisochronie observée est exaltée par la présence du groupement *tert*-butoxycarbonyl. Les composés acylés sont facilement mis en évidence par le signal du  $\text{CH}_3$  du groupement acétyle résonnant à 2,1 ppm sous forme de singulet, et les signaux du  $\text{CH}_2\text{—CH}_3$  du groupement propyle qui résonnent sous la forme de triplet et de quadruplet à 2,7 et 1,1 respectivement.

## CONCLUSION

L'accès régiospécifique à des N-acyl cyclosulfamides chiraux a été développé en utilisant une stratégie de synthèse aisée et performante dans des conditions douces à partir d'isocyanate de chlorosulfonyl et d'acides aminés (Leucine et Valine).

L'introduction dès les premières étapes de synthèse des différents groupements protecteurs conduit aux cyclosulfamides protégés orthogonalement sur les atomes d'azote 3 et 5. Après une déprotection spécifique de l'un ou l'autre de ces atomes, ces composés sont facilement acylés de façon régiospécifique dans des conditions douces, avec des rendements élevés. La réactivité particulière des cyclosulfamides dans la réaction d'acylation (temps très courts: 5 min et rendements

quantitatifs) peut être reliée au caractère nucléophile de l'azote due au groupement électroattracteur sulfonyle adjacent. Cette voie de synthèse peut ouvrir des perspectives intéressantes pour la synthèse de cyclosulfamides modifiés. Des développements concernant la généralisation de la synthèse de ces composés à une série d'acides aminés, et l'utilisation de ces cyclosulfamides chiraux comme inducteurs asymétriques potentiels dans la réaction d'aldolisation sont en cours de finalisation et feront l'objet d'une prochaine publication.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Conditions Générales

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur feuilles d'aluminium recouvertes de silicagel Merck 60 F<sub>254</sub> (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 (Art. 9385).

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 en utilisant le NOBA (alcool 3-nitrobenzylique) comme matrice. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 360 WB ou AC 250 (Brüker). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du CDCl<sub>3</sub> fixé à 7,24 ppm pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minuscule(s): (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet dédoublé, (m) multiplet. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-600.

### *Préparation des Cyclosulfamides N,N' Protégés*

La synthèse du composé **4a** a déjà été reportée.<sup>1</sup>

#### ***N<sup>2</sup>-Boc-4-iso-propyl-N<sup>5</sup>-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-Dioxyde 4a***

Rdt = 75%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH, 95-5); F = 82–84°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –18 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

M = 354 [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]

Anal % Cal: C = 57,62; H = 7,34; N = 6,55

Tr: C = 57,55; H = 7,41; N = 6,45

IR (KBr,  $\nu$ ): 1715 (C=O); 1340 et 1160 (SO<sub>2</sub>).

SM (NOBA, FAB > 0): 355 [M+H]<sup>+</sup>, 91, 255.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,40 (m, 5H, ArH), 4,30 (dd,  $J$  = 15.2. Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3,40–3,65 (m, 2H, CH<sub>cyc</sub> + \*CH), 3,20 (dd,  $J$  = 6.3, 6.6 Hz, 1H, CH<sub>cyc</sub>), 2,00 (m, 1H, CH), 1,50 (m, 9 H, *t*Bu), 0,85 (2d,  $J$  = 6.9, 6.7 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

### ***N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-butyl-*N*<sup>5</sup>-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-Dioxyde 4b**

Rdt = 72%; Rf = 0,69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH, 95-5); F = 87–89°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –3 (c = 1, EtOH).

M = 388 [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]

Anal % Cal: C = 57,55; H = 7,41; N = 6,45

Tr: C = 57,47; H = 7,52; N = 6,55

SM (NOBA, FAB > 0): 369 [M+H]<sup>+</sup>; 91, 269.

IR (KBr,  $\nu$ ): 1708 (C=O) 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,35 (m, 5H, ArH); 4,30 (dd, 2H,  $J$  = 15.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>); 3,80 (m, 1H, \*CH); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub> *i*Bu); 1,35 (m, 1H, CH); 1,50 (m, 2H, *t*Bu); 0,90 (d, 6H,  $J$  = 6,1 Hz, 2CH<sub>3</sub>).

## **Préparation des Cyclosulfamides « Boc-Déprotégé » Élimination du Boc**

### **Mode Opératoire Général**

Le N-Boc cyclosulfamide disubstitué **4a** ou **4b** (5 mmol) est dissous à 0°C dans 10 mL de dichlorométhane anhydre. Une solution d'acide trifluoroacétique à 50% dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajoutée goutte à goutte jusqu'à disparition de l'ester carbamique et apparition en CCM d'un composé plus polaire. La réaction est totale au bout d'une heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est co-évaporé trois fois avec du toluène. Le cyclosulfamide obtenu est recristallisé dans l'éther éthylique.

*N*<sup>5</sup>-Benzyl-4-iso-propyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **5a**.

Rdt = 86%; Rf = 0,62 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 95-5); F = 104–106°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –23 (c = 1, EtOH)

M = 254 [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]

Anal % Cal: C = 56,69; H = 7,08; N = 11,02

Tr: C = 56,47; H = 7,14; N = 10,95

SM (FAB > 0, NOBA): 255 [M+H]<sup>+</sup>, 91.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 3252 (NH); 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,40 (m, 5H, H-Ar); 4,85 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H, NH); 4,40 (m, 1H, \*CH); 3,60 (ddd,  $J = 6,2, 6,0, 6,1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,35 (2d,  $J = 15,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3,20 (ddd,  $J = 6,2, 5,9, 6,3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,25 (m, 1H, CH*i*Pr); 0,95 (2d,  $J = 6,9$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>5</sup>-Benzyl-4-iso-butyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **5b**.

Rdt = 87%; Rf = 0,60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 117-119°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +3 (c = 1, EtOH)

**IR** (KBr,  $\nu$  en cm<sup>-1</sup>): 3245 (NH); 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>).

M = 268 [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S].

Anal % Cal: C = 58,21; H = 7,46; N = 10,47

Tr: C = 58,31; H = 7,53; N = 10,45

**SM** (FAB > 0, NOBA): 269[M+H]<sup>+</sup>, 91.

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,35 (m, 5H, ArH); 4,75 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H, NH); 3,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 1H, \*CH); 3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 3,15 (m, 2H, *i*Bu); 1,35 (m, 1H, CH *i*Bu), 0,90 (d, 6H,  $J = 6,2$  Hz, 2CH<sub>3</sub>).

## Préparation des Cyclosulfamides 6a-6b: Hydrogénolyse du Groupement Benzyl

### Mode Opératoire Général

1g de cyclosulfamide **4a** ou **4b** est dissous dans 10 mL d'éthanol absolu. 3 équivalents de formiate d'ammonium (8,47 mmol, 0,53 g) et 0,5 g de palladium sur charbon sont alors ajoutés. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 2 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est ensuite refroidit et filtré sur un filtre de célite. Le filtrat est concentré sous vide pour conduire au composé attendu.

*N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-propyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **6a**.

Rdt = 75%; Rf = 0,70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 82-84°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +27 (c = 1, EtOH)

M = 264 [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S].

Anal % Cal: C = 45,45; H = 7,57; N = 10,61

Tr: C = 45,51; H = 7,63; N = 10,55

**SM** (FAB>0, NOBA): 265 [M+H]<sup>+</sup>, 165, 209.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 3250 (NH), 1704 (CO), 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,24 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H, NH); 3,90 (m, 1H, \*CH); 3,42 (dd,  $J = 5,1, 4,9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>,  $\delta$ ); 3,57 (dd,  $J = 5,1, 4,9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); 1,75 (m, 1H, CH); 1,53 (s, 9H, *t*Bu); 0,97 et 1,06 (2d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).



*N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-butyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **6b**.

Rdt = 74%; Rf = 0,65 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 95-5); F = 96–98°C; [α]<sub>D</sub> = +6 (c = 1, EtOH).

M = 278 [C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S].

Anal % Cal: C = 47,48; H = 7,91; N = 10,61

Tr: C = 47,51; H = 7,93; N = 10,55

**SM** (FAB > 0, NOBA): 279 [M+H]<sup>+</sup>, 179, 191

**IR** (KBr, ν): 3260 (NH); 1702 (CO), 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4,90 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, NH); 4,50 (m, 1H, \*CH); 3,38 (dd, *J* = 6.1, 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,90 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,60 (m, 1H, CH); 1,45 (s, 9H, *t*Bu); 0,90 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

## Préparation des N ou N'-acyl Thiadiazolidines 1,1-Dioxydes

### Mode Opératoire Général

A une solution de thiadiazolidine 1,1-dioxyde (cyclosulfamide) **5a**, **5b**, **6a**, ou **6b** (3,78 mmol), dans 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF, sont ajoutés 1,1 équivalents de triéthylamine, et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP). A ce mélange, sont ajoutés gouttes à gouttes à 0°C, 1,5 équivalents de chlorure d'acide (chlorure d'acétyle ou de propionyle) (5,67 mmoles, 0,64 g) dilués dans 10 mL du même solvant. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 5 min, l'évolution de la réaction étant suivie par CCM (apparition d'un produit moins polaire que le précurseur). Le mélange est lavé deux fois avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9/1). Le produit obtenu peut être recristallisé dans l'éther.

### *N*<sup>2</sup>-acetyl *N*<sup>5</sup>-benzyl-4-iso-propyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **7a**.

Rdt = 90%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 95-5); F = 117–118°C; [α]<sub>D</sub> = –34 (c = 1, EtOH).

M = 296 [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]

Anal % Cal: C = 56,73; H = 6,80; N = 9,45

Tr: C = 56,88; H = 6,81; N = 9,42

**SM** (FAB > 0, NOBA): 297 [M+H]<sup>+</sup>, 197, 254.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1780 (CO), 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,40 (m, 5H, H-Ar); 4,40 (m, 1H, \*CH); 3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,25 (m, 1H, CH); 1,55 (s, 9H, *t*Bu); 0,95 (2d,  $J = 6.8, 6.9$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Propionyl-*N*<sup>5</sup>-benzyl-4-iso-propyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **7a'**.

Rdt = 96%; Rf = 0,68 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 132-134°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +45 (c = 1, EtOH).

M = 310 [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]

Anal % Cal: C = 58,06; H = 7,09; N = 8,19

Tr: C = 58,08; H = 7,08; N = 8,15

**SM** (FAB > 0, NOBA): 321[M+H]<sup>+</sup>, 221, 264.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1717 (CO), 1355 et 1175 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,35 (m, 5H, H-Ar); 4,45 (m, 1H, \*CH); 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 2,75 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,25 (m, 1H, CH); 1,15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,90 (2d,  $J = 6.9, 6.8$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Acetyl *N*<sup>5</sup>-benzyl-4-iso-butyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **7b**.

Rdt = 90%; Rf = 0,75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 82-84°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -18 (c = 1, EtOH).

M = 310 [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]

Anal % Cal: C = 58,06; H = 7,09; N = 8,19

Tr: C = 58,08; H = 7,08; N = 8,15

**SM** (FAB > 0, NOBA): 311[M+H]<sup>+</sup>, 211, 91.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1720 (CO) 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,40 (m, 5H, H-Ar); 4,40 (m, 1H, \*CH); 3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,25 (m, 1H, CH); 1,60 (m, 2H, *i*Bu), 1,55 (s, 9H, *t*Bu); 1,45 (m, 1H, *i*Pr); 0,90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Propionyl-*N*<sup>5</sup>-benzyl-4-iso-butyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **7b'**.

Rdt = 72%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 82-84°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -18 (c = 1, EtOH).

M = 324 [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]

Anal % Cal: C = 59,26; H = 7,41; N = 8,64

Tr: C = 59,38; H = 7,61; N = 8,67

**SM** (FAB > 0, NOBA): 325 [M+H]<sup>+</sup>, 268, 91.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1705 (CO) 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,30 (m, 5H, H-Ar); 4,50 (m, 1H, \*CH); 3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-cyc); 3,35–3,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 2,75 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,60 (m, 2H, *i*Bu), 1,45 (m, 1H, *i*Pr), 1,15 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) 0,90 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-propyl-*N*<sup>5</sup>-acetyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **8a**.

Rdt = 80%; Rf = 0,76 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 82–84°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –43 (c = 1, EtOH)

M = 306 [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]

Anal % Cal: C = 47,06; H = 7,19; N = 9,15

Tr: C = 47,11; H = 7,33; N = 9,02

**SM** (FAB > 0, NOBA): 307[M+H]<sup>+</sup>, 207, 265, 251.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 3260 (NH) 1780, 1708 (CO) 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,40 (m, 1H, \*CH); 3,90–3,70 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,25 (m, 1H, CH); 1,55 (s, 9H, *t*Bu); 0,95–1,05 (2d,  $J$  = 6.8, 6.9 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-propyl-*N*<sup>5</sup>-propionyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **8a'**.

Rdt = 95%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 98–100°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –61 (c = 1, EtOH).

M = 320 (C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).

Anal % Cal: C = 48,75; H = 7,50; N = 8,75

Tr: C = 48,61; H = 7,53; N = 8,62

**SM** (FAB > 0, NOBA): 321[M+H]<sup>+</sup>, 221, 265, 641.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1780, 1705 (CO), 1348 et 1168 (SO<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,35 (m, 1H, \*CH); 3,75 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,75 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,25 (m, 1H, CH); 1,50 (s, 9H, *t*Bu); 1,15 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,90 (2d,  $J$  = 6.9, 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Boc-*N*<sup>5</sup>-acetyl-4-iso-butyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **8b**.

Rdt = 82%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5); F = 87–89°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –14 (c = 1, EtOH).

M = 320 C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S].

Anal % Cal: C = 48,75; H = 7,50; N = 8,75

Tr: C = 48,61; H = 7,53; N = 8,62

**SM** (FAB > 0, NOBA): 321 [M+H]<sup>+</sup>, 235, 279.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 1719 et 1705 (CO) 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,45 (m, 1H, \*CH); 3,60–3,80 (dd,  $J$  = 6.3, 1.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 1,65 (m, 1H, CH *t*Bu); 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub> *i*Bu); 1,52 (s, 9H, *t*Bu); 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 0,90 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

*N*<sup>2</sup>-Boc-4-iso-butyl-*N*<sup>5</sup>-propionyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde **8b'**.

Rdt = 96%; Rf = 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 95-5); F = 83–85°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –26° (c = 1, EtOH).

M = 334 (C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).

Anal % Cal: C = 50,30; H = 7,78; N = 8,38

Tr: C = 50,36; H = 7,81; N = 8,22

**SM** (FAB > 0, NOBA): 335 [M+H]<sup>+</sup>, 235, 279.

**IR** (KBr,  $\nu$ ): 3260 (NH) 1780 (CO) ; 1345 et 1165 (SO<sub>2</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,35 (m, 1H, \*CH); 3,70 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,75 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>); 1,50 (s, 9H, *t*Bu); 1,15 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>); 0,90 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

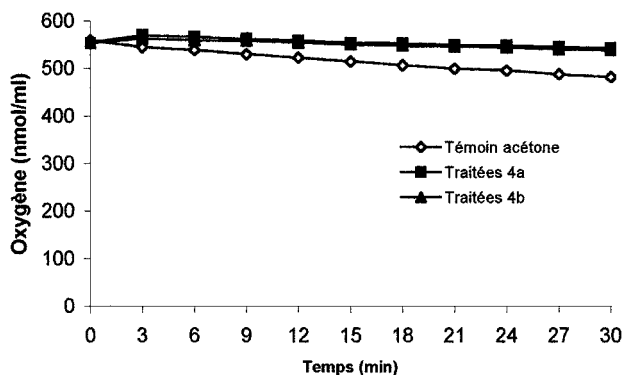
## ANNEXE

Evaluation de l'effet toxique des molécules **4a** et **4b** sur le métabolisme respiratoire des Prostités Ciliés.

Afin de déterminer rapidement le pouvoir toxique des molécules nouvellement synthétisées, nous avons développé au Laboratoire de Toxicologie et de Bioénergétique de l'Université d'Annaba (Algérie) un test dit "de cinétique respiratoire."<sup>25</sup>

Le matériel cellulaire utilisé est une algue unicellulaire biflagellée: *Tetraselmis suecia*. Une des caractéristiques de ce prostite cilié est qu'il possède le même genre d'exigence nutritive que les cellules de mammifères, mais sa culture est beaucoup plus aisée. Ce protozoaire est un outil simple et peu onéreux pour évaluer la toxicologie de molécules.

Dans cette étude, nous avons employé une méthode polarographique qui utilise une électrode à oxygène (oxygraphe: Hansatech LTD). Les deux molécules étudiées sont dissoutes dans de l'acétone (0,2%). La concentration testée pour chaque molécule est de 100 mM. L'étude concerne uniquement la toxicité à court terme. Chaque molécule est ajoutée directement dans le milieu de culture. Un témoin acétone est toujours réalisé parallèlement aux échantillons traités.



**FIGURE 2** Cinétique d'action des molécules **4a** et **4b** sur l'activité respiratoire de *Tetraselmis suecia*.

Le matériel biologique est composé de cultures d'algues utilisées en fin de phase exponentielle de croissance (7<sup>ième</sup> jour de culture). Elles sont conservées à 20°C avec une illumination continue. Pour chaque concentration une cinétique d'action est réalisée pendant 30 minutes. Chaque expérience est répétée 4 fois. Les résultats obtenus sont représentés sur la Figure 2. Ils montrent que les molécules **4a** et **4b** exercent une légère inhibition de l'activité respiratoire de *Tetraselmis suecia*, et ce dès les trois premières minutes de contact. Cette faible inhibition, constante en fonction du temps, est de l'ordre de 20% par rapport aux cellules témoins traitées avec de l'acétone.

Ces résultats préliminaires montrent qu'une légère perturbation de la respiration cellulaire de *Tetraselmis suecia* est observée avec **4a** et **4b**. Ceci pourrait ouvrir des perspectives intéressantes quant à l'utilisation de cyclosulfamides chiraux comme agents cytotoxiques potentiels.

## RÉFÉRENCES

- [1] Z. Regainia, M. Abdaoui, N. Aouf, G. Dewynter, and J.-L. Montero, *Tetrahedron*, **56**, 381 (2000).
- [2] A. Goldstein, L.-S. Aronow, and M. Kalman, *Principles of Drug Action Pharmacology*, 786 (1968).
- [3] R. Kuang, R. Venkataraman, S. Ruan, and W.-C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 539 (1998).
- [4] W.-C. Groutas, R. Kuang, S. Ruan, J.-B. Epp, R. Venkataraman, and T. M. Truong, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 661 (1998).
- [5] D. Gianoti, V. Giovani, P. Sbraci, V. Pastelini, G. Voltera, F. Borsini, A. Lecci, A. Melli, P. Daporto, and P. Paoli, *J. Med. Chem.*, **34**, 1356 (1991).
- [6] D. Gianoti, V. Giovani, R. Nannicini, V. Pastelini, and V. Bellarosa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1461 (1995).

- [7] W.-C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman, J.-B. Epp, S. Ruan, and O. Prakash, *Biochemistry*, **36**, 4739 (1977).
- [8] G. Dewynter, N. Aouf, Z. Regainia, and J.-L. Montero, *Tetrahedron*, **52**, 993 (1996).
- [9] J.-L. Castro, V.-G. Matassa, and R.-G. Ball, *J. Org. Chem.*, **59**, 2289 (1994).
- [10] O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1** (1981).
- [11] D.-L. Hughes, *Org. React*, **42**, 335 (1992).
- [12] S. Boudjabi, G. Dewynter, N. Voyer, and L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.*, **9**, 2275 (1999).
- [13] J.-M. Dougherty, D.-A. Probst, R.-E. Robinson, J.-D. Moore, T.-A. Klein, K.-A. Snegrove, and P.-R. Hanson, *Tetrahedron*, **56**, 9781 (2000).
- [14] D.-J. Ager, I. Prakach, and D.-A. Shaad, *Aldrichimica Acta*, **3**, 30 (1997).
- [15] D.-J. Ager, I. Prakach, and D.-A. Shaad, *Chem. Rev. Acta*, **96**, 835 (1996).
- [16] D.-A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **15**, 23 (1982).
- [17] D.-A. Evans and R.-L. Dow, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1007 (1986).
- [18] D.-A. Evans, J. Bartroli, and T.-L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2127 (1981).
- [19] D.-A. Evans, J.-R. Gage, J.-L. Leighton, and A.-S. Kim, *J. Org. Chem.*, **15**, 57 (1961).
- [20] K.-A. Ahn, D.-J. Yoo, and J.-S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6661 (1992).
- [21] T.-H. Kim and G.-J. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1505 (2000).
- [22] (a) K.-J. Rassmusen and A. Hassner, *Chem. Rev.*, **76**, 389 (1976); (b) W.-A. Szabo, *Aldrichimica Acta*, **10**, 23 (1977); (c) D.-N. Dhar and K.-S. Murty, *Synthesis*, 437 (1986).
- [23] L. Nielsen, L. Brehm, and P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, **33**, 71 (1990).
- [24] D.-J. Ager, D.-R. Allen, and D.-R. Shaad, *Synthesis*, 1283 (1996).
- [25] M.-R. Djebbar and F.-C.-R. Moreau, *Acad. Sci. Paris, Ser. III*, **307**, 736 (1991).