

Synthèse de " sulfahydantoïnes " chirales . Aspects stéréochimiques et protection régiospécifique .

Georges DEWYNTER ^J, Nourreddine AOUF [§], Marc CRITON ^J et Jean-Louis MONTERO ^{J*}

^J. Laboratoire de Chimie bio-organique (UA 488 CNRS)
Université de Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc -
place E. Bataillon 34 095 Montpellier cedex 5 . FRANCE.
[§]. Laboratoire de chimie organique. Institut de chimie
Université de ANNABA. BP 12 El Hadjar. ALGERIE.

(Received in Belgium 1 October 1992)

Key words: chlorosulfonyl isocyanate, carboxylsulfamides, Mitsunobu reaction , sulfahydantoins

abstract

The enantiospecific synthesis of N^2 -benzyl-1-thia-2,5-diazolidin-3-one dioxides (sulfa-analogues of hydantoins) was carried out through two convergent pathways starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI) and chiral α amino- and hydroxyesters. The intermediate carboxylsulfamides (containing "activated sulfamoyl group") react easily in the *Mitsunobu* conditions to give ultimately the N-protected *sulfa-hydantoins* , or symmetric and dissymmetric sulfones of bis-N-aminoesters. The non-racemization during the cyclization of N-sulfamylaminoesters in alkaline conditions was established by chemical and spectroscopic methods (nmr with chiral Eu(hfc)₃).

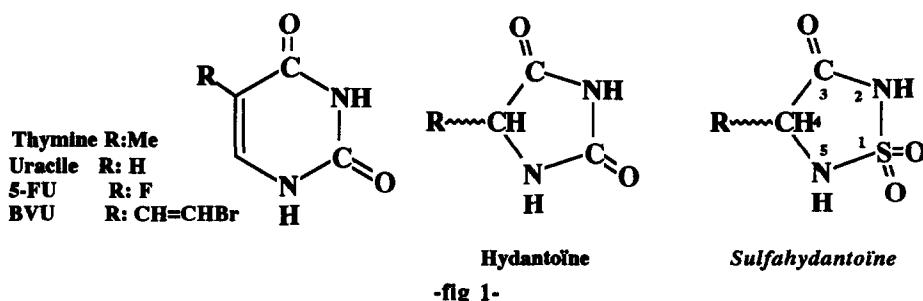
résumé

L'accès énantiospécifique aux dioxydes de N^2 -benzyl-1-thia-2,5-diazolidin-3-ones (analogues sulfonés d'hydantoïnes) est développé par deux voies réactionnelles convergentes à partir d'isocyanate de chlorosulfonyle (précurseur d'un "sulfamyle actif") et d'esters α -fonctionnalisés chiraux (aminoesters ou hydroxyesters). La réactivité particulière des carboxylsulfamides permet une protection régiospécifique de ces hétérocycles par une réaction de *Mitsunobu*, ainsi que la préparation de sulfones de bis-N-aminoesters symétriques et dissymétriques . L'absence de racémisation lors de la cyclisation alcaline de N-sulfamylaminoesters en *sulfahydantoines* est établie par spectroscopie de RMN en présence de Eu(hfc)₃ et confirmée par voie chimique

Dans le domaine de la préparation de nouveaux analogues nucléosidiques utilisables en chimiothérapie antivirale et/ou antitumorale, un champ d'investigation important porte sur la modification de la nature de l'aglycone azoté. Afin de pouvoir interférer avec les processus biologiques, la pseudonucléobase doit être susceptible, par exemple, d'inhiber les enzymes de la biosynthèse des nucléosides ou bien de s'hybrider sélectivement avec les nucléotides naturels et éventuellement d'être le siège d'une réaction qui entraîne, au sein des biopolymères nucléiques, la formation d'une liaison secondaire (faible ou covalente) qui perturbe les phénomènes de duplication ou de transcription. Ces modes d'action ont été reconnus pour des analogues ou des dérivés des pyrimidines comme le 5-FU, le bromovinyluracile et de nombreux autres noyaux du même type, porteurs de groupements fonctionnels ¹⁻³

L'homologie structurale entre les groupements carbonyle et sulfonyle peut être mise à profit pour la recherche de nouveaux hétérocycles entrant dans la structure de nucléosides modifiés, thérapeutiquement actifs. Nous avons envisagé de préparer une série de dioxydes de thiadiazolidinones,⁴ isostères sulfonés des hydantoines ⁵ et présentant une parenté structurale avec la thymine (fig 1), eu égard à l'encombrement stérique et la mobilité des protons azotés.⁶

* Auteur auquel toute correspondance doit être adressée



-fig 1-

Deux types de variation structurale et fonctionnelle peuvent être envisagés sur cette famille de composés: la chiralité du carbone en 4 et la nature du substituant greffé sur ce même carbone, dont le rôle escompté est précisément d'induire la formation *a posteriori* des liaisons secondaires citées ci-dessus. De plus, dans la perspective de réactions de glycosylation régiospécifique par des entités osidiques convenables, sur la position N⁵, il est impératif d'introduire une protection sur la position N². Nous décrirons ici l'accès par deux voies parallèles aux énantiomorphes des composés pour lesquels R=CH₃, N- substitués par un groupement benzyle hydrogénolysable .

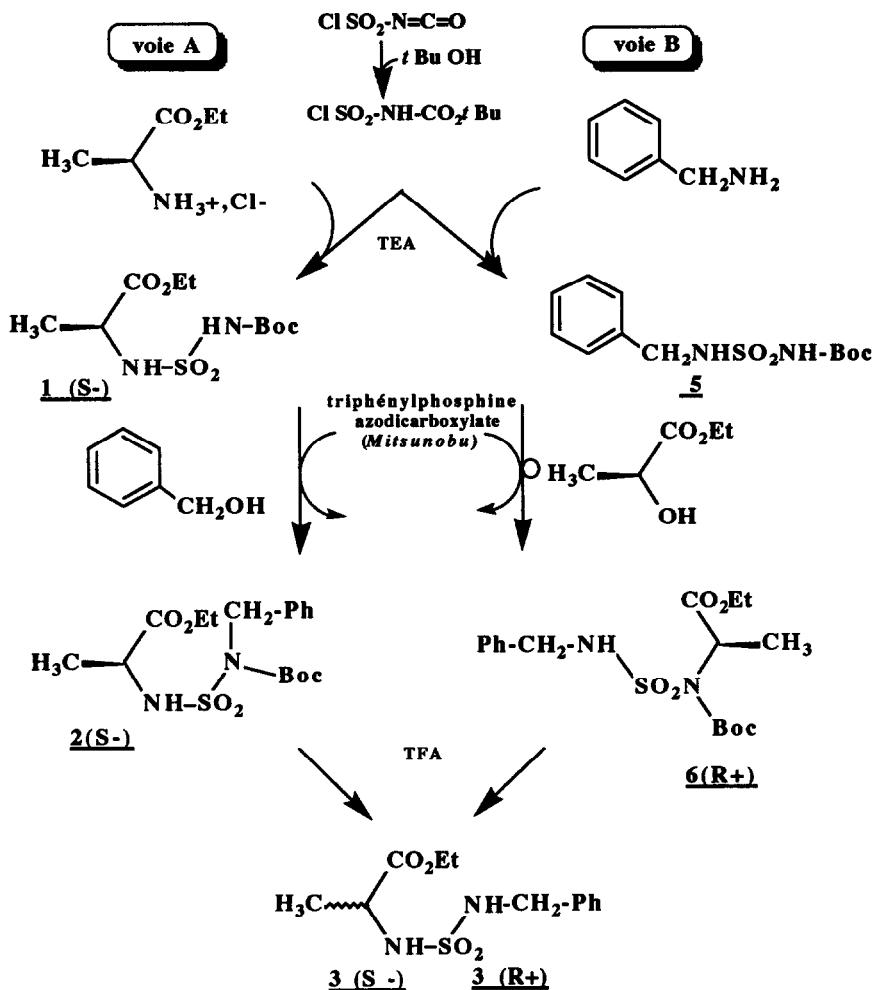
SYNTHESE

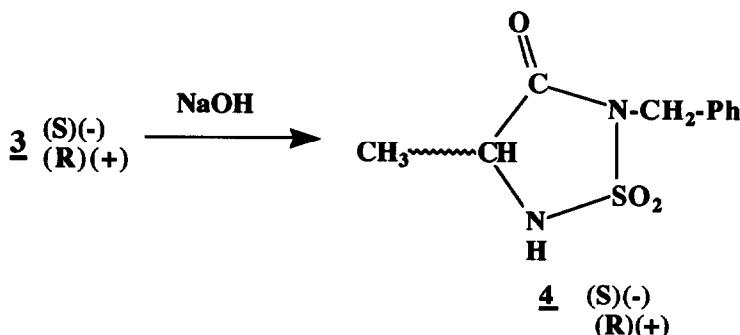
L'accès aux sulfahydantoïnes chirales a été préalablement envisagé par une suite réactionnelle à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle ^{7,8} et des aminoesters naturels, qui présentent, par nature, les variabilités structurales et fonctionnelles évoquées plus haut. (schéma 1, voie A). La condensation du (S-) alaninate d'éthyle avec le chlorosulfonylcarbamate de tertiobutyle conduit au carboxylsulfamide **1(S)** avec un rendement de 85 %. Le groupement *Boc* substituant l'azote exerce un effet électroattracteur qui augmente de façon remarquable la mobilité du proton associé par rapport à celle de l'autre azote ⁹. La différence de caractère nucléophile est très marquée et permet une benzylation régiospécifique dans les conditions de la réaction de Mitsunobu ¹⁰, en utilisant l'alcool benzylique. La substitution fournit le dérivé **2(S)** avec un bon rendement (82%) et un temps de réaction de quelques minutes dans le THF, sans formation de produits secondaires . Nous avons attribué cette remarquable réactivité au caractère non-délocalisé de l'anion carboxylsulfamide, en regard de celui des nucléophiles habituellement utilisés dans le couplage SN2-redox (carboxylates, phosphates, phtalimides, carbamates, etc..) ¹¹⁻¹². Le groupement *Boc*, devenu à ce stade un groupement protecteur, est facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique dilué, et le N-benzylsulfamide **3(S)** est recueilli avec un rendement quantitatif. Le traitement par la soude aqueuse 4N conduit à la cyclisation sans racémisation (*cf infra b*), en sulfahydantoïne **4(S)**, N-benzylée sur la position souhaitée (schéma 2). Cette alkylation précédant la fermeture du cycle paraît préférable à une protection *in fine* de l'hétérocycle, sur lequel il a été observé des méthylations compétitives, en milieu alcalin, sur les deux azotes et le carbone 4. ⁶

Une alternative à cette synthèse (voie B), consiste à introduire, dès la première étape, le futur groupement hydrogénolysable par condensation entre la benzylamine et le carbamate de chlorosulfonyle. Le N-Boc, N'-benzylsulfamide **5** ainsi obtenu déplace ensuite, dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, l'hydroxyle secondaire du (S) lactate d'éthyle, synthon homochiral de lalanine naturelle. La réaction s'effectue avec une totale inversion de configuration (*cf infra a*) pour donner le régio- et stéréoisomère **6(R)** du composé **2**. Le

clivage du carbamate tertiobutylique en milieu acide conduit à l' antipode (R) du sulfamide **3**. La dernière étape (schéma 2) fournit le composé **4(R)** énantiomériquement pur.

- schéma 1-



-schéma 2-**ETUDE STRUCTURALE**

Les principales caractéristiques physicochimiques et spectrales des composés sont consignées dans le tableau 1.

En spectroscopie infrarouge, les esters carbamiques ($\nu_{C=O}$: 1710-1695 cm⁻¹) et α -carboxyliques ($\nu_{C=O}$: 1755-1745 cm⁻¹) sont facilement différenciés dans les dérivés **1,2** et **6**; l'alkylation sur l'azote carbamique entraîne un déplacement bathochrome sur l'absorption du carbonyle adjacent et la déprotection acide, sa disparition. Pour les produits cyclisés, l'absorption du carbonyle est observé à 1720 cm⁻¹. En résonance magnétique nucléaire, le signal AB du méthylène benzylque, ($J_{\text{gem}}=15,5$ Hz ; $\Delta\delta$: 42 Hz) traduit les contraintes conformationnelles induites par la présence du volumineux groupement Boc, qui exaltent, pour le composé **2**, l'anisochronie des protons diastéréotropiques. En spectrométrie de masse, on observe des fragmentations avec pertes du Boc pour les composés non alkylés, d'isobutylène pour les dérivés substitués et de benzyle pour les sulfahydantoines.

Tableau 1

ref	F °C	$[\alpha]_D$ (c:1,chl)	Rf *	IR(KBr,v C=O)	Masse(FAB)
1S	82-83	-9°	0,46	1748/1717	[M+H] ⁺ 297
2S	88-89	-12 °	0,72	1752/1697	[M+H] ⁺ 387
3S (3R)	108-110	-28,5(+28)	0,55	1712	[M+H] ⁺ 287
4S(4R)	96-97	-19 (+19,5)	0,65	1721	[M+H] ⁺ 241
5	113	/	0,48	1708	[M-H] ⁻ 285
6R	72	+13,5	0,68	1740/1709	[M+H] ⁺ 387

(* dichlorométhane : méthanol 95:5)

ASPECTS STEREOCHIMIQUES**a. Substitution du lactate d'éthyle par les carboxylsulfamides**

L'inversion de configuration d'alcools secondaires par la réaction de Mitsunobu est décrite dans la littérature. Elle est confirmée ici par les valeurs des pouvoirs rotatoires, identiques et opposés, des composés **3** issus des voies A et B. Une confirmation par voie chimique de cette stéréospécificité est apportée par la synthèse des dérivés **8** *méso* et **(RR)** issus de la substitution du (-) lactate d'éthyle par les formes (S) et racémique du carboxylsulfamide **1**, après déprotection de l'azote sulfamique sur les deux formes épimères **7RS** et **RR** (schéma 3)

A partir de la (S) alanine, on recueille un produit unique, identique au diastéréoisomère chromatographiquement le moins polaire issu de la même suite réactionnelle au départ de lalanine racémique. Les "bis-N(alanyl)sulfones" **8** *méso* et dissymétrique dextrogyre ont été isolées stéréochimiquement pures par chromatographie sur plaque préparative et caractérisées après la déprotection des isomères **7**. Des composés de ce type seraient susceptibles de constituer la partie centrale de peptides synthétiques présentant un axe de symétrie C₂, inhibiteurs d'enzymes dimériques tels que les aspartylprotéases **13**.

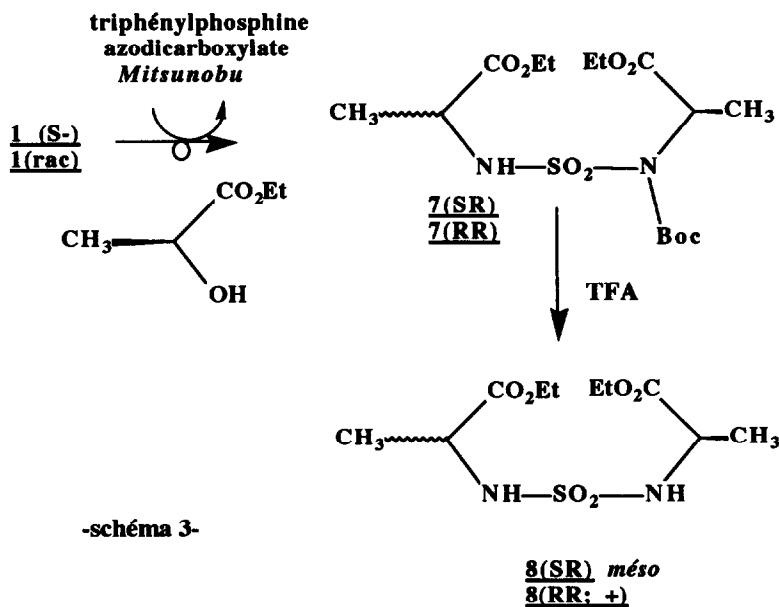


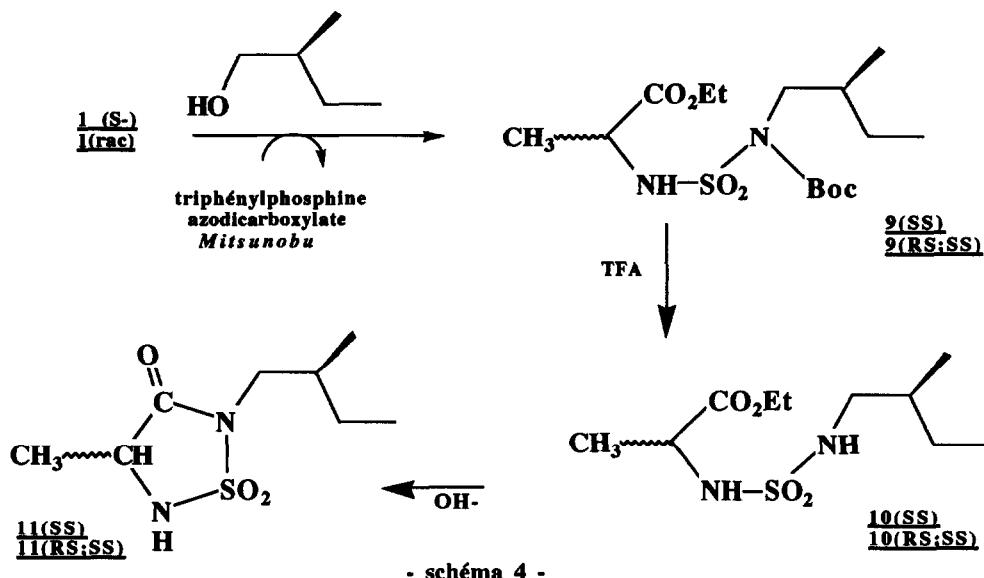
tableau 2

ref	F °C	[α]D(c:1,chl)	Rf	IR(ν C=O)	Masse (FABpos)
7 SR	huile	+106	0,74	1740/1718	[M+H] ⁺ 397
7 RR	huile	-125	0,70	"	[M+H] ⁺ 397
8 méso	64	0	0,53	1739	[M+H] ⁺ 297
8 RR	huile	+37	0,48	1742	[M+H] ⁺ 297

b. Cyclisation alcaline en sulfahydantoïnes

Le phénomène de racémisation totale ou partielle des dérivés d'aminoacides dans des conditions de traitement basique ou acide est fréquemment observé tant au niveau des enchaînements linéaires que pour les structures hétérocycliques dérivées d'aminoacides; il constitue un facteur limitant pour les méthodes de synthèse d'édifices chiraux, particulièrement en relation avec la diminution ou la perte de l'activité biologique. Pour cette raison, il était intéressant de confirmer l'absence de racémisation dans la réaction de cyclisation **3** -> **4** en milieu basique.

L'alkylation des dérivés **1(S)** et racémique par le $(-)(2S,2\text{-méthylbutan-1-ol}$, dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 4 et tableau 3) fournit respectivement le composé alkylé **9** (SS) et le mélange équimoléculaire des deux diastéréoisomères (SS) et (RS). Après la déprotection en composés **10** (SS) et (SS;RS), le traitement basique conduit respectivement au composé **11** (SS) et au mélange équimoléculaire d'épimères (SS) et (RS). Ce dernier n'est pas séparé mais on observe en RMN un dédoublement des signaux



des protons C4*H et du méthyle adjacent. Pour le diastéréoisomère issu de la suite réactionnelle au départ de l'enantiomère pur, aucune trace de l'épimère RS n'est observable. L'analyse comparée par CLHP en phase inverse confirme l'absence de produit de racémisation: le chromatogramme des diastéréoisomères issus de lalanine racémique montre deux pics séparés à 820 et 835 s, tandis qu'à des temps de rétention comparables, le chromatogramme du composé issu de la cyclisation de **10(SS)** ne montre qu'un seul pic d'élation. Ces résultats

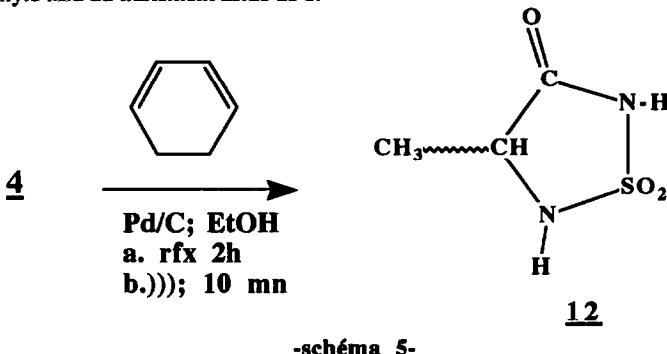
homologue issu du racémique en présence de complexes chiraux d'europeum¹⁴. L'addition d'une quantité équimoléculaire de Eu(hfc)₃ sur le racémique montre un déplacement chimique vers les champs faibles ($\approx +1,8$ ppm) du doublet du groupement méthyle et son dédoublement en deux composantes d'intensité égale avec un $\Delta\Delta\delta$ de 4Hz ; dans des conditions identiques, le signal homologue pour le composé optiquement actif reste inchangé sous forme de doublet.

-tableau 3-

ref	F °C	$[\alpha]_D$ (c:1,chl)	Rf	IR(v C=O)	Masse
9SS(RS)	huile	+3,5 (+28)	0,71	1745/1720	$[M+H]^+$ 367
10SS(RS)	huile	-32(+45)	0,56	1735	$[M]^+$ 266
11SS(RS)	50	-21,5(+23)	0,51	1722	$[M+H]^+$ 221

DEPROTECTION

Dans un but prospectif, nous avons procédé à l'hydrogénolyse de la N-benzyl-thiadiazolidinone 4. Cette déprotection a été conduite par transfert d'hydrogène du cyclohexadiène en présence de palladium sur charbon en milieu éthanolique, avec un temps de réaction remarquablement abrégé en opérant sous activation ultrasonique (conditions b; schéma 5). Le produit 12 recueilli est identique au produit de cyclisation du sulfamide décarbamylé issu du traitement acide de 1.



-tableau 4-

ref	F °C	$[\alpha]_D$ (c:1,chl)	Rf	IR(KBr, vC=O)	Masse(FABpos)
12	104	rac	0,61	1719	[M+H] ⁺ 151

CONCLUSION

L'accès énantiospécifique à des analogues sulfonylés d'hydantoïnes N-benzylées est développé par deux voies réactionnelles convergentes à partir d'isocyanate de chlorosulfonyle (précurseur d'un "sulfamyle activé") et d'esters α -fonctionnalisés chiraux (aminocesters ou hydroxyesters). La voie B n'est applicable qu'à un nombre de cas plus restreint (lactate, phényllactate, glycolate, malate, mandélate, hydroxyisovalérate, par exemple) que la voie A (où la filiation est conduite à partir d'aminoacides naturels ou de leurs antipodes), mais elle pourrait présenter l'avantage d'accéder à des hétérocycles protégés de façon différente. La réactivité particulière des carboxylsulfamides dans la réaction d'alkylation selon Mitsunobu peut être reliée au caractère non-délocalisé de l'anion carboxylsulfamide; la rétention de configuration lors de la cyclisation alcaline à l'absence de formes mésomères suffisamment probables pour entraîner la racémisation du carbone asymétrique. La confirmation par voie chimique de la totale inversion de configuration du lactate a permis en outre de préparer des dérivés symétriques et dissymétriques de type "bis N-aminoacyl-sulfones", ce qui peut ouvrir des perspectives intéressantes pour la synthèse de peptides modifiés présentant un axe ou un plan de symétrie. Les développements concernant la généralisation de la synthèse de ces composés à une série d'aminoacides di- et trifonctionnels, ainsi que leur glycosylation , sont en cours d'étude et feront l'objet d'une prochaine publication.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion -non corrigés- ont été relevés en capillaire avec un appareil Gallenkamp. Les ccm ont été effectuées sur feuilles d'aluminium recouvertes de silicagel Merck 60 F254 ; éluion : dichlorométhane à 5% de méthanol (UV, ninhydrine). Les spectres de RMN ont été relevés sur spectrographe Bruker AC-250 (250 MHz), dans le chloroforme ou le diméthylsulfoxyde deutériés. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil JEOL JMS D 100 (Fab positif, négatif et impact électronique). Les spectres infrarouge ont été relevés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-1600. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 241. Les analyses CLHP ont été conduites avec un appareillage Waters-Millipore (colonne C18-nucleosil, éluion isocratique : acétonitrile à 5 % d'eau, détection réfractométrique). L' analyse élémentaire de C,H,N,S a été réalisée par le service de microanalyse de l'ENSCM.

Mode opératoires généraux

1. Réaction de sulfamylation

A une solution de 0,05mole d'amine ou d'aminoester dans 125 ml de dichlorométhane, est ajouté 1,1 Eq de chlorosulfonylcarbamate de tertiobutyle, préparé extemporanément par addition de tertiobutanol (8,8 ml dans 25 ml de dichlorométhane anhydre) à une solution de 7,1 g d'isocyanate de chlorosulfonyle dans 50 ml du même solvant.. La sulfamylation est conduite en présence de 1,2 Eq de triéthylamine pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé; elle est suivie par ccm , qui montre l'apparition d'un composé révélé à la ninhydrine. La réaction est complète en 30 à 60 mn. Le milieu réactionnel est dilué au dichlorométhane, lavé par trois fractions d'HCl 0,1 N, puis à l'eau. La solution est séchée, concentrée et chromatographiée sur colonne de gel de silice éluee au dichlorométhane.

2. Substitution-rédox

Une solution de Boc-sulfamide (0,01 mole) et d'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle (0,01 mole) dans le minimum de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution de quantités équimoléculaires d'alcool primaire ou secondaire à substituer et de triphénylphosphine dans le minimum du même solvant. La valeur de la concentration influence très directement le temps de réaction, qui se situe entre 30 mn et 2 heures. Le traitement consiste en une précipitation à l'éther et filtration des produits secondaires de l'oxydoréduction (oxyde de triphénylphosphine et hydrazinobiscarbamate de dialkyle), suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice éluee au dichlorométhane, qui apporte successivement le produit substitué puis les traces éventuelles du sulfamide qui n'a pas réagit.

3. Déblocage des carbamates tertiobutyliques

Le N-Boc-sulfamide trisubstitué (0,005 mole) est placé sous agitation magnétique dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, au bain de glace. Une solution à 50 % d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte jusqu'à disparition de l'ester carbamique et apparition en ccm d'un composé de Rf inférieur. Le déblocage est total avec une solution à 25 % au bout de deux heures. Le milieu réactionnel est distillé sous pression réduite et le résidu est coévaporé plusieurs fois à l'éther diéthylique anhydre. Le sulfamide disubstitué est éventuellement recristallisé.

4. Cyclisation

Le carboxylsulfamide d'aminoester N-substitué (0,005M) est traité par une solution hydroalcoolique de soude 4 N pendant une heure. Le dérivé cyclisé apparaît en ccm à un Rf légèrement inférieur à son précurseur linéaire; il est accompagné d'un produit très polaire identifiable au dérivé saponifié. Le traitement de la réaction consiste en une acidification et précipitation par l'acide chlorhydrique (à pH1), un essorage et une recristallisation dans le dichlorométhane.

(-)(2S)N'(tertiobutyloxycarbonyl)-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 1S

(mode opératoire 1, à partir de l'ester éthylique de la L-alanine, dont le chlorhydrate est traité *in situ* par un équivalent de triéthylamine supplémentaire).
Rendement 85 %.

F= 82-83 °C (CH₂Cl₂:éther) ; Rf = 0,46 ; [α]_D = -9,5 °(CHCl₃, c=1)
C₁₀H₂₀O₆N₂S , M= 296.

Anal. *Calc.* C 40,54 H 6,76 N 9,46 S 10,81 *Tr.* C 40,48 H 6,80 N 9,40 S 10,73

IR (KBr; v cm⁻¹) : 3302, 3240 (NH), 1748 et 1717 (CO); 1377 et 1166 (SO₂).

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 1,3 (t,3H, CH_3 Et); 1,50 (d,3H,Me-C*); 1,55 (s,9 H,tBu); 4,22 (m,3H, C*H+ CH_2 Et); 5,8 (d,1H,NH α ,éch); 7,25 (s,1H,NH carb,éch).
 Spectrométrie de Masse (FABpos) : 297 ([M+H] $^+$, 10 %), 241 (perte tBu , 80%), 187 (perte Boc, 55 %).

(2S)N'(tertiobutyloxycarbonyl)-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 1RS

La forme racémique est obtenue par un traitement identique à partir de la DL alanine. F= 84 °C.

(-) (2S)N'(tertiobutyloxycarbonyl),N'(benzyl),-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 2S (mode opératoire 2, à partir du composé 1S et d'alcool benzylique) Rendement 82 % .

F= 88-90 °C; Rf = 0,72 ; $[\alpha]_D = -12^\circ$ (CHCl_3 , c=1)
 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$; M=386 .

Anal. Calc. C 52,85 H 6,74 N 7,25 S 8,29 Tr. C 52,85 H 6,89 N 7,30 S 8,38

IR (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3320 (NH); 1753 (COOEt); 1697 (COOtBu); 1376 et 1158 (SO₂).

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 1,3 (t,3H, CH_3 Et); 1,4 (d,3H,Me-C*); 1,55 (s,9H,tBu); 3,7 (q,1H, C*H); 4,15 (q,2H, CH_2 Et); 4,85 (ddAB, 2H, CH_2 Bn); 6,0 (d,1H, NH,éch); 7,4 (m,5H,ArH).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 387 ([M+H] $^+$) ; 331 (perte tBu); 287 (100 %,perte Boc); 91

(-) (2S) N'(benzyl),-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 3S

(mode opératoire 3 à partir du dérivé 2S)
 Rendement 95 %.

F= 108-110 °C ; Rf = 0,55 ; $[\alpha]_D = -28,5^\circ$ (CHCl_3 , c=1) ;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$, M=286 .

Anal. Calc. C 50,35 H 6,29 N 9,79 S 11,19Tr. C 50,40 H 6,41 N 9,71 S 11,11

IR (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3300 et 3250 (NH), 1712 (CO), 1334 et 1155 (SO₂).

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 1,3 (t,3H, CH_3 Et); 1,45 (d,3H,Me-C*); 3,7 (q,1H,C*H); 4,1 (d,2H, CH₂ Bn); 4,15 (q,2H, CH_2 Et); 4,55 (s,1H, NH-Bn,éch); 5,1 (d,1H,NH-C*); 7,4 (s,5H,ArH).
 Spectrométrie de Masse (FAB pos) : 387 [M+H] $^+$; 331 (perte tBu); 287 (100 %,perte Boc) ; 91 .

(+)(2R) N'(benzyl),-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 3R

(mode opératoire 3 à partir du dérivé 6R)
 Rendement 97 %.

F= 109°C ; Rf = 0,55 ; $[\alpha]_D = +29,5^\circ$ (CHCl_3 , c=1) ;

(-) (4S) dioxyde de N-2-benzyl-4-méthylthia-2,5-diazolidin-3-one 4S

(mode opératoire 4 à partir du dérivé 3S)
 Rendement 72 %.

F= 96-97°C ; Rf = 0,65 ; $[\alpha]_D = -19^\circ$ (chl; c=1).
 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ M=240.

Anal. Calc. C 50,00 H 5,00 N 11,67 S 13,33Tr. C 50,46 H 5,11 N 11,30 S 13,13

IR (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3300 (NH); 1720,8 (CO); 1339 et 1185 (SO₂).

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 1,55 (d,3H,Me-C*); 4,30 (q,1H,CH*); 4,7 (s,2H, CH_2 Bn); 4,8(s,1H, NH,éch); 7,4 (m,5H,ArH).

Spectrométrie de Masse (FAB pos) : 241([M+H] $^+$; 60%)

N-t butyloxycarbonyl,N'-benzylsulfamide 5

(mode opératoire 1 à partir de la benzylamine)

Rendement 88 %

F = 111-113 °C ; Rf = 0,48
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$, M=286.

Anal. Calc. C 50,35 H 6,29 N 9,79 S 11,19Tr. C 50,02 H 6,25 N 10,04 S 11,32

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3298 (NH), 1708 (CO), 1355 et 1150 (SO₂)

RMN (CDCl₃, δ ppm) : 1,45 (s, 9H, tBu); 4,25 (d, 2H, CH₂ Bn); 5,45 (t, 1H, NH-Bn, éch); 7,17 (s, 1H, NH-Boc, éch); 7,25 (m, 5H, ArH).

Spectrométrie de Masse (FABneg) : 285 ([M-H]⁻ 100%); 241 (M-tBu⁻, 90%).

(+)(2R)N-(tertiobutyloxycarbonyl),N'(benzyl)-2-sulfamido propanoate d'éthyle 6R

(mode opératoire 2, à partir du composé 5 et de lactate d'éthyle)
Rendement 78 %

F=72 °C ; Rf = 0,68 ; $[\alpha]_D$ = +13,5 ° (CHCl₃, c=1).

C₁₇H₂₆O₆N₂S, M=386.

Anal. Calc. C 52,85 H 6,74 N 7,25 S 8,29 Tr. C 53,08 H 6,72 N 7,27 S 8,19

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3312 (NH), 1740 (COOEt), 1709(COOtBu), 1360 et 1160 (SO₂)

RMN (CDCl₃, δ ppm) : 1,3 (t, 3H, CH₃ Et); 1,5 (s, 9H, tBu); 1,6 (d, 3H, Me-C^{*}); 4,20 (ddd ABX, 2H, CH₂Bn); 4,30 (q, 2H, CH₂ Et); 4,95 (q, 1H, C^{*}H); 5,65(t, 1H, NH-Bn, éch); 7,4 (s, 5H, ArH).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 387 ([M+H]⁺, 6%); 331 (perte tBu, 15%); 287 (perte Boc, 13%).

(+)(2S,2'R)[N'(tertiobutyloxycarbonyl),2'-(N'-éthoxypropanoyl)]-2-sulfamido propanoate d'éthyle 7SR

(mode opératoire 2, à partir du composé 1S et de L(-) lactate d'éthyle)

Rendement 75 %; Rf = 0,74 ; $[\alpha]_D$ = +106 ° (CHCl₃, c=1) ;
C₁₅H₂₈O₈N₂S, M=396.

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3250 (NH), 1735-1720 (CO), 1360 et 1165 (SO₂).

RMN (CDCl₃, δ ppm) : 1,2 (2t, 6H, CH₃ Et); 1,40 (s, 9H, tBu); 1,55(d, 2H, Me-C^{*}); 4,15 (q, 2H, CH₂ Et); 4,4(m, 1H, C^{*}H); 5,8 (d, 1H, NH, éch).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 397 ([M+H]⁺); 341 (perte tBu); 297 (perte Boc) .

Le mélange des épimères (2S,2'R) et (2R,2'R) est obtenu par une réaction analogue à partir de lalanine racémique. Le pouvoir rotatoire calculé de l'isomère 7(RR) est de - 125°.

méso bis-2,2'-(N,N'-sulfamido)propanoate d'éthyle 8(SR)

(mode opératoire 3 à partir du composé 7(SR))

Rendement 95 % ; Rf = 0,53; F = 64 °C.

C₁₀H₂₀O₆N₂S, M=296 .

Anal. Calc. C 40,54 H 6,76 N 9,46 S 10,81 Tr. C 40,70 H 6,74 N 9,40 S 10,60

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3288-3308 (NH), 1739 (CO), 1358 et 1146 (SO₂).

RMN (CDCl₃, δ ppm) : 1,3 (t, 6H, CH₃ Et); 1,38 (d, 6H, Me-C^{*}); 4,05 (q, 2H, C^{*}H); 4,2(q, 4H, CH₂ Et); 5,2(d, 2H, NH, éch).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 297 (MH⁺; 60%) .

La forme dextrogyre 8(RR) est isolée par chromatographie en couche épaisse du mélange issu du traitement par l'acide trifluoroacétique des épimères 7(SR,RR)

Rf = 0,48; huile. $[\alpha]_D$ = +37° (CHCl₃, c=1)

C₁₀H₂₀O₆N₂S, M=296 .

RMN (CDCl₃, δ ppm) : 1,25 (t, 6H, CH₃ Et); 1,44 (d, 6H, Me-C^{*}); 4,05 (q, 4H, CH₂ Et); 4,2 (q, 2H, C^{*}H); 5,8 (d, 2H, NH, éch).

(+)(2S,2'S)[N'(tertiobutyloxycarbonyl),N'(2'-méthylbut-1'-yl)]-2-sulfamido propanoate d'éthyle 9(SS)

(mode opératoire 2, à partir du composé 1S et de (2S) 2-méthylbutan-1-ol)

Rendement 78% ; huile ; Rf = 0,71 ; $[\alpha]_D$ = +3,5 ° (CHCl₃, c=1) .

C₁₅H₃₀O₆N₂S, M=366 .

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3270 (NH), 1745 (CO OEt), 1715 (CO OtBu), 1355 et 1152 (SO₂)

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 0,9 (d+t,6H, méthyles chaîne alkyle); 1,15 (m,2H, CH_2 alkyle), 1,3 (t,3H, Me ester), 1,5 (d,3H,Me-C*), 1,55 (s,9H,tBu), 1,7 (m,1H, CH^* alkyle), 3,5 (ddd, 2H,N-CH₂), 4,05 (q,1H, $\text{CH}^*\alpha$), 4,2 (q,2H, CH_2 ester), 6,15 (d,1H,NH,éch).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 367 ([M+H]⁺); 311 (perte tBu); 267 (perte Boc).

On recueille, selon un mode opératoire identique, à partir de lalanine racémique, le mélange des épimères **9(SS;RS)**. Le pouvoir rotatoire du mélange est de +16, ce qui permet de déduire une valeur $[\alpha]_D = +28$ pour le diastéréoisomère RS

(-)(2S,2'S) [N'(2'-méthylbut-1'-yl)]-2-sulfamidopropanoate d'éthyle 10
(mode opératoire 3, à partir du composé **9S**)

Rendement 96% ; huile ; Rf = 0,56 ; $[\alpha]_D = -32^\circ$ (CHCl_3 , c=1) ;
 $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$, M=266

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3280-3295 (NH), 1734 (CO), 1365 et 1148 (SO₂)

RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 0,9 (d+t,6H, méthyles chaîne alkyle), 1,1 (m,2H, CH_2 alkyle), 1,25 (t,3H,Me ester), 1,35 (d,3H,Me-C*), 1,55 (m,1H, CH^* alkyle), 2,7 (ddd,2H,N-CH₂), 4,05 (q,1H, $\text{CH}^*\alpha$), 4,15 (q,2H, CH_2 ester), 4,5 (q,1H,NH-C*); 5,0 (signal étalé,1H,NH-CH₂).

Spectrométrie de Masse (EI) : 266 ([M]⁺; 50 %); 208 (35 %), 192 (100%), 179 (azasulfène).

Le mélange **10(SS;RS)** est obtenu par traitement acide (mode opératoire 3) des épimères **9(SS;RS)** Le pouvoir rotatoire du mélange est de +6,5 soit $[\alpha]_D = +45^\circ$ (CHCl_3 , c=1) pour l'isomère RS

[(-)(4S,2'S)] dioxyde de N2-(2'méthylbut-1'-yl)-4-méthylthia-2,5-diazolidin-3-one 11(SS)
(mode opératoire 4 à partir du dérivé **10(SS)**)

Rendement 78 %.

F = 51 °C. Rf = 0,51; $[\alpha]_D = -21,5^\circ$ (CHCl_3 , c=1) ;
 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$, M=220.

Anal. Calc. C 43,63 H 7,27 N 12,73 S 14,55 Tr. C 43,91 H 7,41 N 12,59 S 14,61

IR (KBr; ν cm⁻¹) : 3295 (NH); 1722 (CO); 1344 et 1172 (SO₂).

RMN (DMSO d6, δ ppm) : 0,9 (d+t,6H,méthyyles de la chaîne); 1,2 (m,2H, CH_2 alkyle), 1,4 (d,3H,Me-C*), 1,9 (m,1H, CH^*), 4,35 (q,1H, $\text{CH}^*\alpha$); 8,5 (s,1H, NH,éch).

Spectrométrie de Masse (FABpos) : 221 ([M+H]⁺), 147 (perte d'isopentyle)

Le mélange des diastéréoisomères **11(SS;RS)** est recueilli par traitement basique (mode opératoire 4) de **10(SS;RS)**. L'analyse par RMN montre un dédoublement des signaux du motif CH₃-CH₂^{*}. Temps de rétention HPLC : 820 et 835 s; débit : 1 ml/mn.

Dioxyde de 4-méthylthia-2,5-diazolidin-3-one 12

A une solution de la sulfahydantoïne **4RS** (24 mg; 0,1 mM), dans 3 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés 15 mg de palladium sur charbon à 5 % et 50 μl de cyclohexadiène (5 Eq). La suspension est placée sous agitation magnétique à 50° C pendant deux heures, après lesquelles la ccm montre la disparition totale du composé benzylé, et l'apparition d'un dérivé plus polaire. La transformation peut être conduite dans des conditions d'activation ultrasonique (émetteur Vibracell 600W équipé d'une microsonde), à 10 °C pendant 15 mn. Le milieu réactionnel est dilué trois fois puis filtré sur célite avant d'être évaporé. La thiadiazolidine déprotégée obtenue (13,8 mg; 92 %) est recristallisée dans le méthanol. Ce composé a été obtenu également au départ du carboxylic sulfamide **1RS** (30 mg) par déblocage (mode opératoire 3) puis cyclisation (mode opératoire 4) avec un rendement global de 66 % (10 mg)

A une solution de la sulfahydantoïne **4RS** (24 mg, 10^{-4}M), dans 3 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés 15 mg de palladium sur charbon à 5 % et 50 μl de cyclohexadiène (5 eq).

F=104 °C. Rf = 0,61
 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$, M=150.

Anal. Calc. C 24,00 H 4,00 N 18,67 S 21,33 Tr. C 23,81 H 4,08 N 18,80 S 20,98

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3300 et 3245 (NH), 1722 (CO), 1350 et 1160 (SO₂).

RMN (DMSO d₆, δ ppm) : 1.50 (d,3H, Me-C*) , 4.2 (q,1H,CHα*); 4,85-5,2 (m+s,2H, NH,éch).

Spectrométrie de Masse (FAB pos) : 151(75%, [M+H]⁺).

Bibliographie

- 1.a.Harmon E.H, Robins R.K, Townsend L.B. *Chemistry and Biology of nucleosides and nucleotides* Academic Press N.Y. **1978**.
b.Périgaud C., Gosselin G., Imbach J-L. *Nucleosides Nucleotides* ; **1992** ; **11** ; 903.
2. J.A. Montgomery, T.P.Johnston, Y.F.Schealy *Burger's Medicinal Chemistry 4th ed*, Part 2, chap XXII ; M.E. Wolff Ed; J.Wiley-Interscience , N-Y, **1979**.
3. Blackburn G.M, Gait M.J, *Nucleic acids in chemistry and Biology*; IRL Press , Oxford **1990**
4. Aouf N., Dewynter G., Montero J-L.; *Tetrahedron Lett.*; **1991**; **32**; 6545.
5. Lopez C.A , Trigo G.G ; *Adv. Heterocycl. Chem.*; **1985** , **38** , 177 .
6. Lee C-H., Korp J.D.,Kohn H.;*J.Org.Chem.*; **1989** ; **54** ; 3077 .
7. Dhar D.N., Murthy K.S.; *Synthesis* ; **1986**; 437.
8. Dewynter G, Montero J-L, Agoh B, Leydet A, Doukhan G ; *Phosph.Sulf.*; **1991**; **61**, 223.
9. Agoh B,Dewynter G, Montero J-L, Delaunay B, Imbach J-L; *Bull.Soc.Chim.*; **1987**; **5** ; 867 .
10. Mitsunobu O.; *Synthesis* ; **1981** ; 1 .
- 11.Henry J.R., Marcin L.R., McIntosh M.C., Scola P.M., Harris Jr G.D., Weinreb S.M.; *Tetrahedron Lett.*; **1989** ; **30** ; 5709 .
12. Koppel I., Degerbeck F., Grehn L., Ragnarsson U.; *J.Org.Chem* ; **1991** ;**56** ; 7172
13. Kotska V.*Aspartic proteinase and their inhibitors*, . de Gruyter : New York ; **1985**.
14. Calmes M., Cavelier F.,Daunis J., Jacquier R., Paladino J., Verducci J. ; *Bull.Soc. Chim.Fr.*; **1989**; **5** ; 683.