

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des sciences

Année 2008

Département de chimie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

**SYNTHESE D'UNE NOUVELLE SERIE DE
PEPTIDOMIMETIQUES A MOTIF
CYCLOSULFAMIDE. EVALUATION
BACTERIOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE**

Option
Chimie bioorganique

Par
Amel BENDJEDDOU

Soutenue le

DIRECTEUR DE THESE : Zine REGAINIA Professeur U. ANNABA

DEVANT LE JURY

PRESIDENT : Zine –Eddine DJEGHABA Professeur U. ANNABA

EXAMINATEURS : Abdelkrim GOUASMIA Professeur U. TEBESSA

Mohamed ABDAOUI Professeur U. GUELMA

Fouad FERKOUS Professeur U. ANNABA

Ryad DJERIBI M. C U. ANNABA

ملخص

تم تخليق سلسلتين من المركبات ثنائية البيبيتيد الحاوية على الإلعاقة من نوع حلقي السلفاميد ، كما وضعت ثلاثة طرق لتصنيع المركبات البيبيتيدية المتناهية و الغير متناهية.

- بالنسبة لثنائي البيبيتيدات المتناهية تم الحصول عليها في خطوتين ، مضاعفة الأستر الأميني ثم الأكلة في وسط قاعدي.

- بالنسبة لثنائي البيبيتيدات المختلطة تم تصنيعها بطريقتين .

○ مضاعفة نوعين من مركبات الأستر الأميني ثم إدخال الإلعاقة.

○ سلفنة الأستر الأميني و الأكلة ثم إدخال الإلعاقة.

بعض هذه المركبات خضعت للاختبارات الجرثومية و التسممية ، فأظهرت مفعولا إيجابيا مع البكتيريا ، فهي تعيق أو تحسن عملية التنفس عند الكائنات المجهرية ، وهذا مهم في المعالجات السرطانية.

ABSTRACT

Two sets of dipeptides constrained by the cyclical pattern sulfamide were synthesized according to the dipeptide is symitrique or mixed, three-way access has been described.

The symmetrical dipeptides were achieved in two stages : by aminoesters duplication of sulfuryl chloride followed by a double N-alkylation alkaline.

Dipeptides for mixed two lanes of synthesis have been described :

- Duplication of mixture of two aminoesters by sulfuryl chloride and introduction of coercion.

- Sulfamoylation of aminoesters and N-alkylation with ethyl lactate and introduction of duress.

Some of these compounds have been tested biological and toxicological properties, they presented a significant effect bacteriostatic with respect to certain bacteria. Some molecules inhibit the respiratory metabolism of the micro-organisms, on the other hand stimulates others what is interesting in anti-tumor therapy.

RESUME

Deux séries de dipeptides contraints par le motif sulfamide cyclique ont été synthétisées.

Selon que le dipeptide est symétrique ou mixte, trois voies d'accès ont été décrites.

Les dipeptides symétriques ont été obtenus en deux étapes : dédoublement d'aminoesters par le chlorure de sulfuryle suivi d'une double N-alkylation en milieu alcalin.

Pour les dipeptides mixtes, deux voies de synthèse ont été décrites :

- dédoublement d'un mélange de deux aminoesters par le chlorure de sulfuryle puis introduction de la contrainte.

- sulfamoylation d'aminoesters et N-alkylation par le lactate d'éthyle puis introduction de la contrainte.

Certains de ces composés ont subi des tests bactériologiques et toxicologiques, ils ont présentés un effet bactériostatique significatif vis-à-vis de certaines bactéries. Quelques molécules inhibent le métabolisme respiratoire des microorganismes, en revanche d'autres le stimule ce qui est intéressant dans la thérapie anti-tumorale.

A la mémoire de mon père

A ma mère

A mon mari et mes garçons

A tous les miens

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse de doctorat a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Bioorganique de l'université d'Annaba. Il a été dirigé par Monsieur le professeur **Zine REGAINIA**, qu'il reçoive ici l'expression de ma plus vive reconnaissance pour son attention, son apport scientifique, ses recommandations mesurées et tout le temps qu'il m'a donné pour mener à bien ces recherches. Je le remercie également pour la confiance qu'il m'a accordée et pour toutes ses qualités humaines.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements au professeur **Nour-Eddine AOUF** pour son accueil dans son laboratoire, pour toute l'aide précieuse qu'il m'a donné et pour toutes ses connaissances qui ont enrichi notre savoir dans le domaine de la chimie organique.

Je voudrais remercier Monsieur le professeur **Zine-Eddine DJEGHABA** pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider ce jury.

Je présente mes sincères remerciements et ma reconnaissance à Monsieur le professeur **Abdelkrim GOUASMIA**, Monsieur le professeur **Mohamed ABDAOUI**, Monsieur le professeur **Fouad FERKOUS** et Monsieur le docteur **R. DJIRIBI (M.C) Ryad DJERIBI** pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de critiquer ce travail. Qu'ils reçoivent ici l'expression de ma profonde gratitude.

J'associe également à ces remerciements le professeur **R. DJEBBAR** pour la réalisation des tests toxicologiques.

Je ne manquerai pas d'adresser mes remerciements à tout le personnel du laboratoire Mayoly-Spindler et des services d'analyse physique de l'école de chimie de Montpellier et de l'université Mantouri-Constantine pour l'enregistrement des spectres de RMN et de Masse.

Je suis heureuse d'adresser mes remerciements à Monsieur le professeur **A. GHEID** qui de diverses manières, m'a apporté son aide, soit assuré de ma reconnaissance.

Je tiens également à témoigner ma gratitude à tous mes camarades du laboratoire pour leur amitié, leur aide précieuse et les moments agréables que nous avons passés ensemble.

Que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	page
01	Caractéristiques physico-chimiques des composés 196-201	81
02	Caractéristiques physico-chimiques des composés 202-207	83
03	Caractéristiques physico-chimiques des composés 208-212	85
04	Caractéristiques physico-chimiques des composés 213-217	87
05	Caractéristiques physico-chimiques des composés 218-222	89
06	Caractéristiques physico-chimiques des composés 223-227	91
07	Caractéristiques physico-chimiques des composés 228-232	93
08	Caractéristiques physico-chimiques des composés 233-234	95
09	Caractéristiques physico-chimiques du composé 235	97
10	Caractéristiques physico-chimiques du composé 236	98
11	Caractéristiques physico-chimiques du composé 237	100
12	Caractéristiques physico-chimiques du composé 238	102

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	page
01	Analogues sulfonés d'urées cycliques	2
02	Contraintes possibles dans une séquence peptidique	5
03	Peptides contraints à motif sulfahydantoine et cyclosulfamide	6
04	Analogues sulfamidiques du DMP323	24
05	Urées cycliques à symétrie C2.	24
06	Cyclosulfamides à sept et huit chaînons	25
07	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1	26
08	Antidépresseur	26
09	Diurétiques	27
10	Dipeptide fluorométhyl cétone	34
11	Représentation des deux peptides les plus actifs	35
12	Enalapril et enalaprilate	36
13	Les deux aldéhydes les plus représentatifs	37
14	Les GE 20372 A et B	38
15	Représentation de MAPI	38
16	Les analogues les plus représentatifs	39
17	Présentation synoptique de la synthèse de peptide contraint à motif sulfahydantoine	48
18	Analogue sulfoné d'hydantoine	48
19	Motif sulfoné comme inhibiteur des séries protéases	49
20	Phénytoïne	50
21	Sulfahydantoines et analogues	51
22	Evolution du design des inhibiteurs (II)	57
23	Interaction entre la molécule synthétisée et les sites actifs dans l'HLE	57
24	Rétrosynthèse de dipeptides contraints selon la voie B ₁	92

LISTE DES SCHEMAS

N°	Titre	Page
01	1,1-Dioxydes de 1,2,5-Thiadiazolidine	11
02	Thiadiazolidines N, N' substitués	12
03	Obtention de cyclosulfamides symétriques et dissymétriques	12
04	Cyclosulfamides à cinq chaînons chiraux symétriques	13
05	Synthèse de cyclosulfamides à 6,7 et 8 chaînons	13
06	Cyclosulfamides à sept chaînons	14
07	Cyclosulfamides à 7 et 8 chaînons	14
08	Cyclosulfamides modifiés	15
09	Sulfamides aromatiques substitués	16
10	Sulfamides cycliques hétérocycliques	17
11	Sulfamides hétérocycliques	18
12	Synthèse de dioxyde de thiadiazépine	19
13a	Synthèse de pyridothiadiazépine dioxyde	20
13b	Synthèse de dipyridothiadiazépine dioxyde	20
14	Synthèse de cyclosulfamides à huit chaînons	21
15	Synthèse de dipeptides et d'aldols symétriques	28
16	Clivage des aldols symétriques	28
17	Synthèse de cyclosulfamides fonctionnalisés en position 3	29
18	Synthèse de sulfahydantoines	29
19	Synthèse des tryptamines	30
20	Synthèse de la bétaine	30
21	Utilisation de la bétaine dans le couplage acide- alcool	31
22	Synthèse de l'urée dipeptide symétrique	39
23	Synthèse de l'urée dipeptide dissymétrique	40
24	Synthèse de tétrapeptide	41
25	Première étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone	42
26	Deuxième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone	43
27	Troisième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone	43
28	Quatrième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone	44
29	Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Merck	45

30	Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Bayer	46
31	Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Dupont	46
32	Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Schire Biochem	47
33	Synthèse de sulfahydantoines selon le procédé de Hanewacker	50
34	Préparation des sulfahydantoines selon Strecker	51
35	Préparation de sulfahydantoines selon le procédé de Kohn	52
36	Préparation de sulfahydantoines selon Groutas	52
37	Synthèse de dipeptides contraints selon la voie A	53
38	Alkylation avec le lactate d'éthyle	54
39	Alkylation avec le 2-chloroéthanol	54
40	Alkylation avec les alcools allyliques	54
41	Synthèse de dipeptides contraints à motif sulfahydantoine selon la voie B	55
42	Cyclisation des sulfamides symétriques avec MeONa ou EtONa	55
43	Cyclisation des sulfamides dissymétriques avec MeONa ou EtONa	56
44	Cyclisation avec <i>t</i> BuOK	56
45	Synthèse de dipeptide contraint à motif cyclosulfamide	59
46	Différentes voies amenant aux dipeptides contraints	59
47	Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la première méthode (voie 1)	60
48	Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la première méthode (voie 2)	60
49	Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la deuxième méthode	61
50	Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la troisième méthode	62
51	Synthèse de dipeptides contraints dissymétriques	63
52	Synthèse de peptidomimétiques	66
53	Réaction de substitution nucléophile sur l'ICS	67
54	Obtention des sulfamides ou sulfamates protégés	68
55	α -Chloration des sulfoxydes	68
56	Chloration de <i>N</i> - (alkyl) sulfamoyle	69
57	Synthèse de sulfamides symétriques à partir d' α -aminoester non protégés	69
58	Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'amines	70
59	Effet de la température sur la décomposition des sulfamides	70
60	Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'aniline	71
61	Synthèse de sulfamides symétriques à partir d' α aminoesters	72
62	Synthèse de sulfamides dissymétriques	72

63	Utilisation des chlorures de <i>N</i> -alkylsulfamoyle pour la synthèse de sulfamides dissymétriques	73
64	Réaction de Mitsunobu	73
65	Mécanisme de la Réaction de Mitsunobu	74
66	Mécanisme révisé pour la réaction de Mitsunobu	75
67	Synthèse de dipeptides contraints selon la voie A	77
68	Synthèse de dipeptides contraints selon la voie B	78
69	Synthèse de dipeptides contraints selon la voie C	79
70	Synthèse de sulfamides symétriques selon la voie A	80
71	Obtention de dipeptides contraints selon la voie A	82
72	Synthèse des <i>N</i> -carboxylsulfamides	84
73	Alkylation de carboxylsulfamides avec le chloroéthanol	87
74	Cyclisation des composés chloroéthylés	88
75	Réaction de déprotection des cyclosulfamides	90
76	Synthèse de dipeptides contraints selon la voie B ₁	93
77	Synthèse de dipeptides contraints par alkylation	94
78	préparation des carboxylsulfamides	96
79	Préparation des alkylcarboxylsulfamides	96
80	Préparation des composés déprotégés	98
81	Réaction de cyclisation	99
82	Synthèse de sulfamides symétriques et dissymétriques (voie c)	100
83	Cyclisation de sulfamides dissymétriques	101

LISTE DES SYMBOLES

Bn	: benzyle
t.Bu	: tert-butyle
ICS	: Isocyanate de chlorosulfonyle
Boc	: tert-butyloxycarbonyle
Ph	: phényle
Ac	: acétyle
TEA	: triéthylamine
PPh ₃	: triphénylphosphine
DEAD	: diéthylazodicarboxylate
DIAD	: diisopropylazodicarboxylate
Ph ₃ PO	: oxide de triphénylphosphine
THF	: tetrahydrofurane
TFA	: trifluoroacide acétique (acide trifluoroacétique)
MeOH	: méthanol
AcOEt	: acétate d'éthyle
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DMAP	: diméthylaminopyridine
NOBA	: alcool nitro-benzylique:
R _f	: rapport frontal
Rd	: rendement
F	: point de fusion
M	: molaire
ml	: millilitre
g	: gramme
J	: constante de couplage
Hz	: hertz
RMN	: résonance magnétique nucléaire
IR	: infra rouge
VIH-1	: virus de l'imminodéficience humaine (le VIH-1 fut le premier identifié et c'est le plus découvert en Afrique occidentale).
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CMIm	: concentration minimale inhibitrice modale

PREAMBULE

Ce travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'université d'Annaba, a fait l'objet de deux publications :

1- Cyclosulfamides as constraint dipeptides : the synthesis and structure of chiral substituted 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde : Evaluation of the toxicity.

[Bendjeddou, A.](#) ; Djebbar, H. ; Berredjem, M. ; Hattab, Z. ; Regainia, Z. ; Aouf, N.E.

Phosphorus, Sulfur and Silicon. **2006**, 181, 1351-1362.

2- N,N' Substituted 1,2,5 Thiadiazolidine 1,1-Dioxydes. Synthesis, Spectral Propriety, Selected Chemistry and Antimicrobial Evaluation.

[Bendjeddou, A.](#) ; Djeribi, R. ; Regainia, Z. ; Aouf, N.E. *Molécules.* **2005**, 10,1387-1398.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale :	01
Chapitre I : Cyclosulfamides synthèse et propriétés :	
I : Synthèse de cyclosulfamides et analogues :	
I-1 : Cyclosulfamides à cinq chaînons :.....	11
I-1-1 : Synthèse de 1,1-Dioxydes de 1,2,5-Thiadiazolidine :.....	11
I-1-2 : Synthèse de thiadiazolidines N, N' substitués :.....	11
I-1-3 : Synthèse de cyclosulfamides chiraux symétriques :.....	12
I-2 : Cyclosulfamides à six et sept chaînons :.....	13
I-2-1 : synthèse selon le protocole synthétique décrit par M.Preiss :.....	13
I-2-2 : Synthèse de cyclosulfamides à sept chaînons :.....	13
I-2-3 : Synthèse de cyclosulfamides à sept et huit chaînons :.....	14
I-1-4 : Synthèse de cyclosulfamides modifiés :.....	15
I-2-4 : Synthèse de cyclosulfamides aromatiques hétérosubstitués :.....	16
I-2-6 : Nouveaux sulfamides hétérocycliques :.....	16
I-2-6-1 : Synthèse de sulfamides cycliques à partir de <i>N, N'</i> -bis (2-aryléthyl) sulfamide :.....	16
I-2-6-2 : Synthèse par combinaison des motifs urée-sulfamide :.....	17
I-2-7 : Synthèse des analogues de dioxyde de thiadiazépine :.....	18
I-2-7-1 : Synthèse de dioxydes de dibenzothiadiazépine :.....	18
I-2-7-2 : Synthèse des dioxydes de pyrido et dipyridothiadiazépine :	19
I-3 : Cyclosulfamides à huit chaînons :.....	21
II : Propriétés des cyclosulfamides :	22
II-1 : Sur le plan pharmacologique :.....	22
II-1-1 : Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 :.....	22
II-1-1-1 : Le DMP 323 et 450 :.....	23
II-1-2 : Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 :	26
II-1-2-1 : Antidépresseurs :.....	26
II-1-2-2 : Diurétiques :.....	27
II-2 : Sur le plan chimique :.....	27
II-2-1 : Auxiliaires chiraux dans la synthèse de dipeptides contraints :.....	27
II-2-2 : Comme précurseurs de dérivés d'intérêt biologique :.....	28
II-2-2-1 : précurseurs de sulfahydantoines :.....	28
II-2-2-2 : Tryptamines :.....	29

II-2-2-3 : Les bétaines :.....	30
Conclusion :.....	32

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur la synthèse et l'activité de peptides contraints	
I : synthèse et Propriétés pharmacologiques de peptides contraints à pont carbonyle :..	34
I-1 : Propriétés pharmacologiques :.....	34
I-1-1 : Dipeptide fluoromethyl cétone :.....	34
I-1-2 : Enalapril 1 :.....	35
I-1-3 : Dipeptide aldehyde :.....	36
I-1-4 : GE 20372 :.....	37
I-2 : Quelques exemples de synthèse de peptides contraints à pont carbonyle :.....	39
I-2-1 : Synthèse du GE 20372 :.....	39
I-2-2 : Synthèse de dipeptide fluoromethyl cétone :.....	42
II : Synthèse et propriétés pharmacologiques de peptides contraints à pont sulfonyle :.44	
II-1 : Propriétés pharmacologiques :.....	45
II -1-1 : Molécules développées par Merck :	45
II-1-2 : Molécules développées par Bayer :.....	45
II-1-3 : Molécules développées par Dupont :.....	46
II-1-4 : Molécules développés par Schire Biochem :.....	47
II-2 : Quelques exemples de synthèse de peptides contraints à pont sulfone :.....	47
II-2-1 : Peptides contraints à motif sulfahydantoine :.....	48
II-2-1-1 : Synthèse et propriétés des sulfahydantoines :.....	48
II-2-1-1-1 : propriétés :.....	48
II-2-1-1-2 : synthèse :.....	50
II-2-1-1-2-1 : Première méthode :	50
II-2-1-1-2-2 : Deuxième méthode :.....	51
II-2-1-1-2-3 : Troisième méthode :.....	52
II-2-1-2 : Synthèse de dipeptides contraints à motif sulfahydantoines	52
II-2-1-2-1 : Selon la voie A :.....	53
II-2-1-2-1-1 : Alkylation avec le lactate d'éthyle (alcool 1) :.....	53
II-2-1-2-1-2 : Alkylation avec le 2-chloroéthanol :.....	54
II-2-1-2-1-3 : Alkylation avec les alcools allyliques :.....	54
II-2-1-2-2 : Selon la voie B :.....	55
II-2-1-2-2-1 : Cyclisation en milieu MeONa ou EtONa :.....	55

II-2-1-2-2-1 : Cyclisation en milieu tBuOK :.....	56
II-2-2 : Peptides contraints à motif cyclosulfamide :.....	56
II-2-2-1 : Première méthode de synthèse :.....	59
II-2-2-2 : Deuxième méthode de synthèse :.....	61
II-2-2-3 : Troisième méthode de synthèse :.....	62
II-2-2-4 : Quatrième méthode de synthèse :.....	62
Conclusion :.....	63

Chapitre III : Synthèse de dipeptides contraints à motif cyclosulfamide

I : Rappel bibliographique sur l'ICS :	66
I-1 : Synthèse de motifs peptidomimétiques :.....	67
I-2 : Synthèse d'oxysulfonylurée et aminosulfonylurée par analogie avec l'aminosulfonyl carbamate et l'oxysulfonylcarbamate :.....	67
I-3 : Obtention des sulfamides ou sulfamates protégés :.....	67
II : Rappel bibliographique sur le chlorure de sulfuryle :	
II-1 : α -Chloration des sulfoxides.....	68
II-2 : Chloration de N-alkylsulfamoyle :.....	69
II-3 : A partir d'amines :.....	70
III : Rappel bibliographique sur la Synthèse de sulfamides symétriques :	70
III-1 : A partir de l'aniline :.....	70
III-2 : A partir d' α -aminoesters :.....	71
IV : Rappel bibliographique sur la synthèse de sulfamides dissymétriques :	72
V : Stratégie de la préparation de dipeptides contraints :	76
V-1 : Selon la voie A :.....	79
V-1-1 : Synthèse de sulfamides symétriques :.....	79
V-1-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	80
V-1-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	81
V-1-2 : Cyclisation :.....	82
V-1-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	83
V-1-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	83
V-2 : Selon la voie B :.....	84
V-2-1 : Selon la voie B ₁ :.....	84
V-2-1-1 : Synthèse des <i>N</i> -carboxylsulfamides :.....	84
V-2-1-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	85

V-2-1-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	85
V-2-1-2 : Alkylation (chloroéthylation) des carboxyl sulfamides :.....	86
V-2-1-2-2 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	87
V-2-1-2-3 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	87
V-2-1-3 : Cyclisation :.....	88
V-2-1-3-1 : Caractéristiques physico-chimiques :	89
V-2-1-3-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	89
V-2-1-4 : Déprotection :.....	90
V-2-1-4-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	91
V-2-1-4-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	91
V-2-1-5 : Obtention de dipeptides contraints :.....	92
V-2-1-5 -1 : Par propionylation :.....	92
V-2-1-5-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	93
V-2-1-5-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	93
V-2-1-5-2 : Par alkylation :.....	94
V-2-1-5-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	94
V-2-1-5-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	95
V-2-2 : Selon la voie B ₂ :.....	95
V-2-2-1 : Préparation des carboxylsulfamides :.....	95
V-2-2-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	96
V-2-2-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	96
V-2-2-2 : Alkylation des carboxylsulfamides :.....	96
V-2-2-2-1 Caractéristiques physico-chimiques :.....	97
V-2-2-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	97
V-2-2-3 : Déprotection :.....	97
V-2-2-3-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	98
V-2-2-3-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	98
V-2-2-4 Cyclisation :.....	99
V-3 : Selon la voie C :.....	99
V-3-1 : Préparation de sulfamides dissymétriques :.....	99
V-3-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	100
V-3-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	101
V-3-2 : Cyclisation :.....	101
V-3-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :.....	101

V-3-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :.....	102
Conclusion.....	103
Conclusion générale.....	105
Partie expérimentale.....	108
Annexes.....	152

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE :

L'introduction du motif sulfamide dans des structures hétérocycliques permet de fournir des molécules pouvant présenter des propriétés chimiques et/ou pharmacologiques intéressantes. Les cyclosulfamides **1** préparés sur le modèle de l'urée cyclique **2** sont utilisés en clinique comme inhibiteurs de protéase virale¹ (Fig. 1).

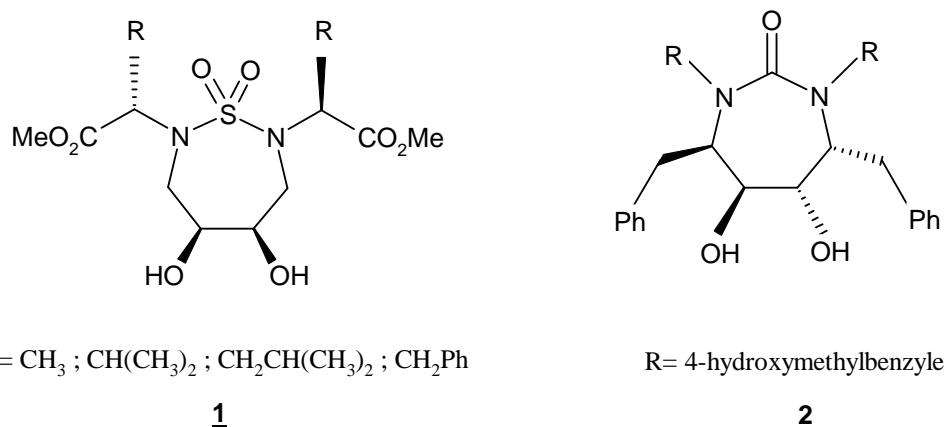


Figure 1 : Analogues sulfonés d'urées cycliques

Plusieurs peptidomimétiques présentant une analogie avec ces structures hétérocycliques ont été décrits dans la littérature, comme agents diurétiques², inhibiteurs potentiels de la protéase virale du VIH-1^{3,4}, antidépresseurs⁵, inhibiteurs de la transcriptase inverse⁶ et de la sérine protéase⁷.

Sur le plan chimique, ces cyclosulfamides ont suscité beaucoup d'intérêts en raison de leur réactivité. En effet, ils peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse de

1- P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, G. V. De Lucca, J. D. Rodgers, *Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 293367.

2- A. Goldstein, Aronow, L. S. M. Kalman, *Principles of Drug Action Pharmacology.*, **1968**, 786.

3- R. Kuang, R. Venkataraman, S. Ruan, W. C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 539.

4- W. C. Groutas, R. Kuang, S. Ruan, J. B. Epp, R. Venkataraman, T. M. Truong, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 661.

5- D. Gianoti, V. Giovani, P. Sbraci, V. Pastelini, G. Volterra, F. Borsini, A. Lecci, A. Meli, P. Dapporto, P. Paoli, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1356.

6- D. Gianoti, V. Giovani, R. Nannini, V. Pastelini, V. Bellarosa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 1461.

7- W. C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman, J. B. Epp, S. Ruan, O. Prakash, *Biochemistry.*, **1977**, 36, 4739.

molécules d'intérêt biologique. Le premier chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur la synthèse, les applications biologiques et chimiques des cyclosulfamides et de leurs analogues.

Les peptides jouent un rôle capital dans l'organisme, en tant qu'hormones, neurotransmetteurs et neuromodulateurs⁸. Une multitude de peptides biologiquement actifs ont été découverts et caractérisés durant ces trente dernières années⁹.

La plupart de ceux-ci ont été trouvés dans les tissus neuronaux et non neuronaux, comme par exemple la somatostatine, la cholecystokinine, l'endorphine, l'angiotensine II, etc. Après s'être liés aux récepteurs, ces peptides influent sur la communication intercellulaire et contrôlent une série de fonctions vitales telles que la défense immunitaire, la digestion, la respiration, la reproduction, etc. De ce fait, le nombre de peptides normaux modifiés utilisés en tant que médicaments est en constante augmentation. Dans cette optique, un aperçu bibliographique sur la synthèse et l'activité de dipeptides contraints sera détaillé dans le deuxième chapitre.

Des efforts majeurs ont été consacrés au développement d'agonistes et d'antagonistes¹⁰ de peptides pouvant être utilisés comme médicaments avec une grande spécificité et une faible toxicité. La grande diversité du rôle biologique joué par les peptides est due au nombre important de possibilités pour leurs structures primaires et tridimensionnelles. Désormais, la connaissance des conformations de peptides bioactifs est une étape majeure dans la compréhension de leur fonction biologique¹¹. La conception d'analogues de peptides bioactifs avec des conformations restreintes est la stratégie la plus communément utilisée au niveau des structures tridimensionnelles actives de ces analogues et

8- a- A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1244.

b- J. Gante, *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1699.

9- a- G. Schmidt, *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 136, 109.

b- D. T. Krieger, *Science.*, **1983**, 222, 975.

10- V. J. Hruby, S. D. Sharma, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1991**, 2, 599.

11- R. Rone, N. Manesis, M. Hassan, M. Goodman, A. T. Hagler, D. H. Kitson, V. A. Roberts, *Tetrahedron.*, **1988**, 44, 895.

Introduction générale

de développer de nouveaux agents pharmaceutiques avec un meilleur profil thérapeutique¹². Toutefois, le nombre de conformations possible des peptides peut être réduit en introduisant une contrainte¹³⁻¹⁴.

A l'image de la nature qui utilise plusieurs types de contraintes pour réduire la flexibilité des chaînes polypeptidiques comme l'incorporation de la proline (acide aminé cyclique) et la formation de macrocycles à travers des ponts disulfures (que l'on trouve dans l'oxytocine¹⁵, la vasopressine¹⁶ et l'insuline¹⁷), les chimistes organiciens ont appris à réduire le degré de liberté conformationnelle par la cyclisation¹⁸⁻¹⁹.

L'introduction des contraintes dans les polypeptides se fait à travers des modifications chimiques impliquant des liaisons covalentes. Ces contraintes peuvent être globales telle que la formation de liaisons covalentes entre des parties distantes de la séquence (Fig. 2).

La formation d'une liaison amide ou disulfure est la méthode la plus simple pour introduire une cyclisation de ce type²⁰.

-
- 12- P. Rizo, L. M. Gierash, *Annu. Rev. Biochem.*, **1992**, 61, 378.
- 13- a- V. J. Hruby, *Trends Pharm. Sci.*, **1985**, 6, 295.
b- D. F. Veber, R. M. Freindinger, D. S. Perlow, W. J. Paleveda, F.W. Holly, R. G. Strachan, R. F. Nutt, B. H. Arison, C. Homnik, W. C. Randall, M. S. Slitzer, R. Hirschmann, *Nature.*, **1981**, 292, 55.
- 14- a- R. Schwyzer, U. Luescher, *Helv. Chim. Acta.*, **1969**, 52, 2033.
b- H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 512.
c- C. Gilson, D. Halle, M. Chrev, Z. Selinger, G. Byk, *Biopolymers.*, **1991**, 31, 745.
d- C. Toniolo, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1990**, 35, 287.
- 15- V. du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C.W. Roberts, P. O. Katsoyannis, S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 4879.
- 16- C. W. Smith, *Dev. Endocrin.*, **1981**, 13, 23.
- 17- V. J. Hruby, in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, B. Weinstein, Ed., *Marcel-Dekker, Inc.*, New York, **1974**, 3, 1.
- 18- I. Ernest, J. Kalvoda, G. Rihs, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4011.
- 19- a- D. L. Boger, J. B. Myers, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5385.
b- A. Diaz, J. R. Espina, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8316.
c- S. K. Wilson, W. K. Tam, M. J. Di Grandi, W. Cui, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3655.
d- W. C. Ripka, G. V. De Lucca, A. C. Bach, R. S. Pottorf, J. M. Blaney, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3609.
- 20- N. J. Manesis, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5331.

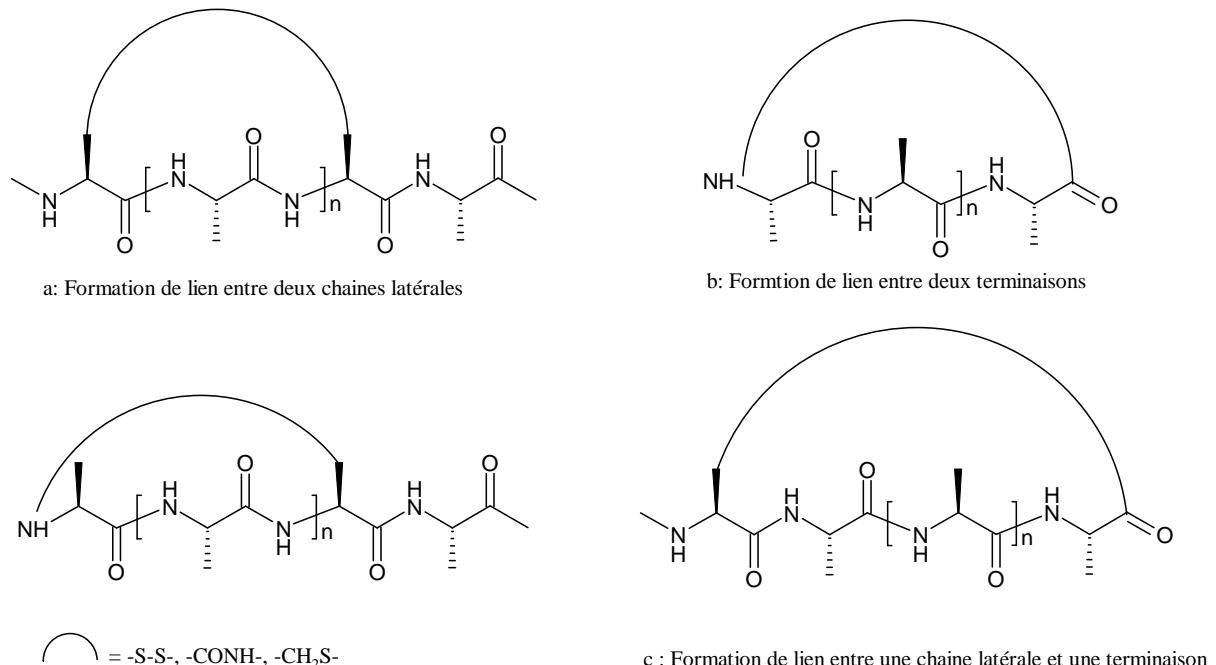


Figure 2 : Contraintes possibles dans une séquence peptidique

Les contraintes cycliques et, plus précisément, les cyclisations à courte distance offrent la possibilité d'établir des contraintes bien définies. Notre but s'insère dans ce cadre ; nous souhaitons préparer par analogie avec les peptide constraints à motif sulfahydantoine des peptides contraints à motif sulfamide formé de deux acides aminés reliés par un groupement sulfonyle (Fig. 3), introduit par l'insertion de cyclosulfamides issus de l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle ou le chlorure de sulfuryle dont la réactivité et la nécessité de leur utilisation en synthèse de composés d'intérêt biologiques sont traités dans le troisième chapitre.

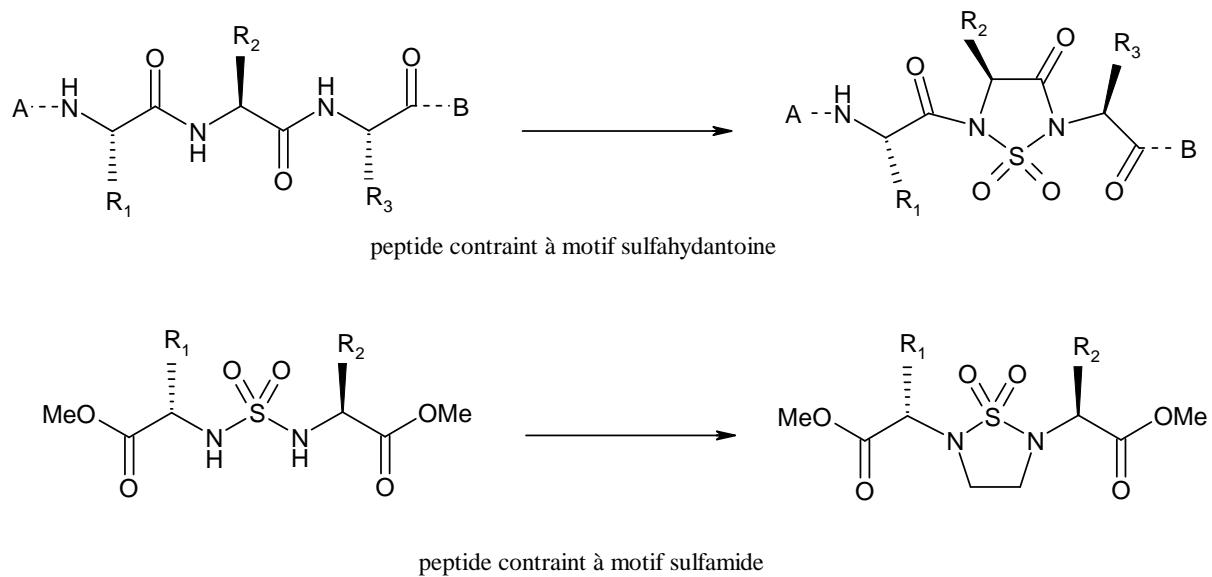


Figure 3 : Peptides contraints à motif sulfahydantoin et cyclosulfamide

Les protocoles expérimentaux sont rassemblés dans le quatrième chapitre. Et en annexes seront rassemblés les résultats des tests bactériologiques et toxicologiques.

Schéma synoptique de la voie A

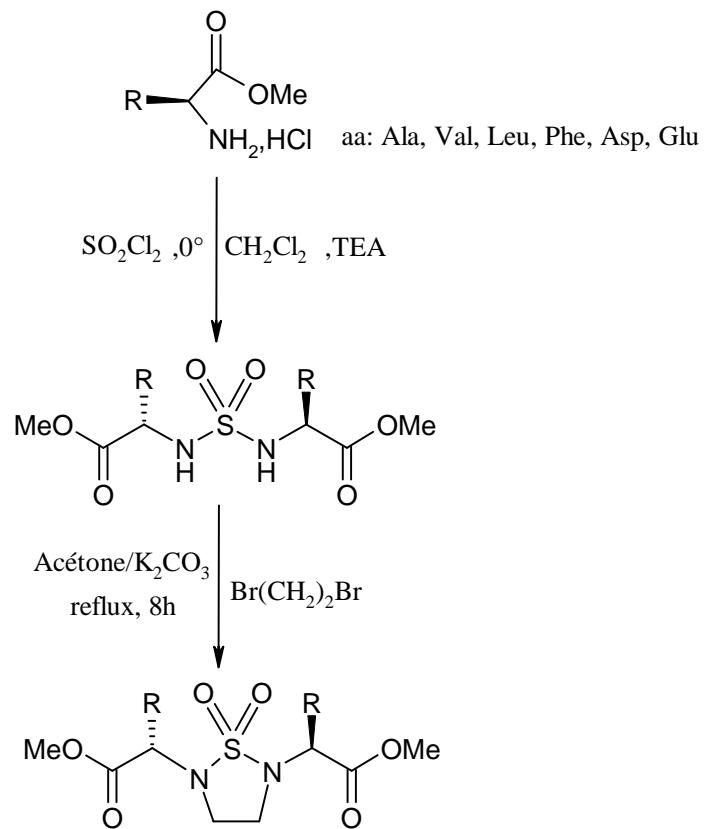


Schéma synoptique de la voie B

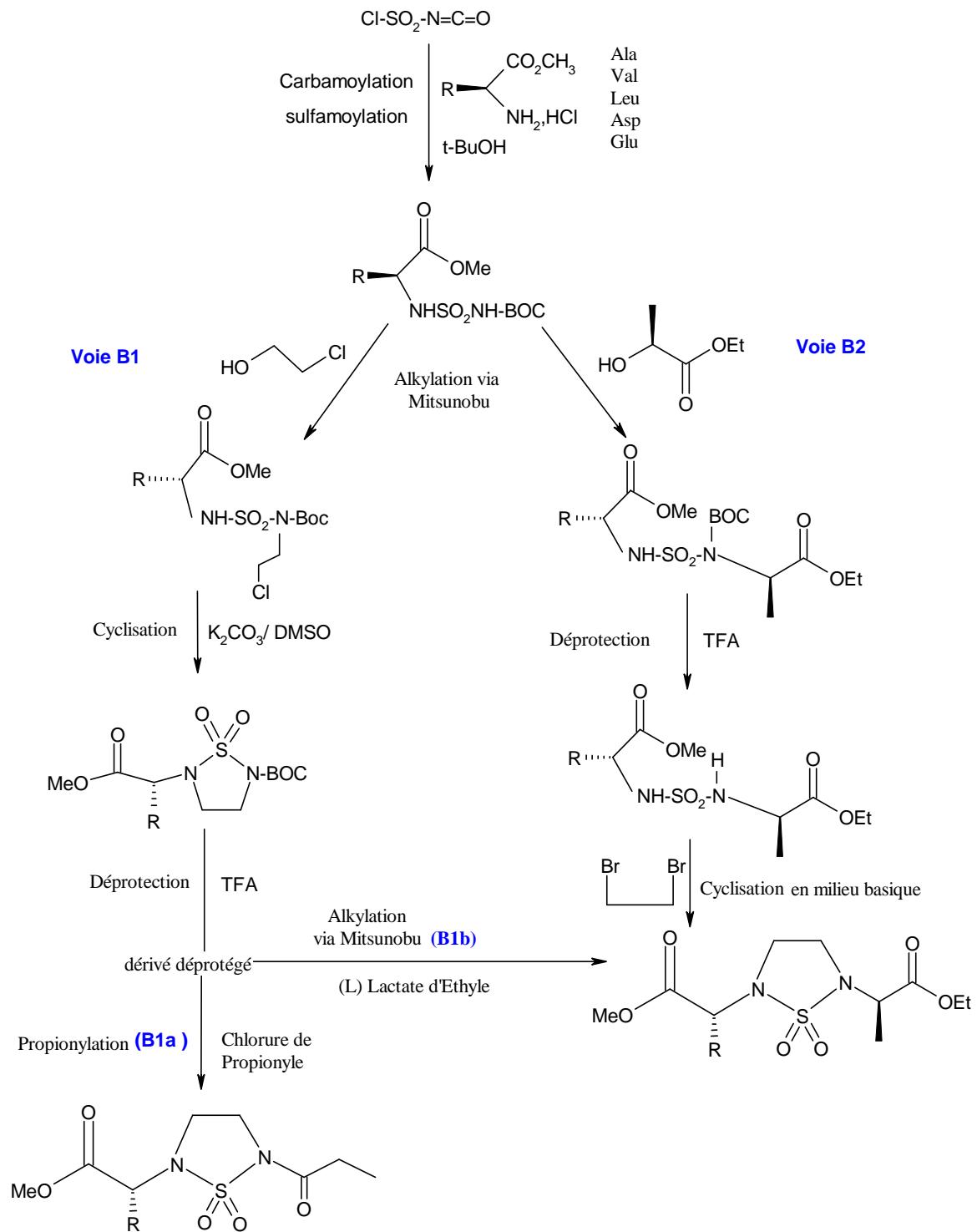
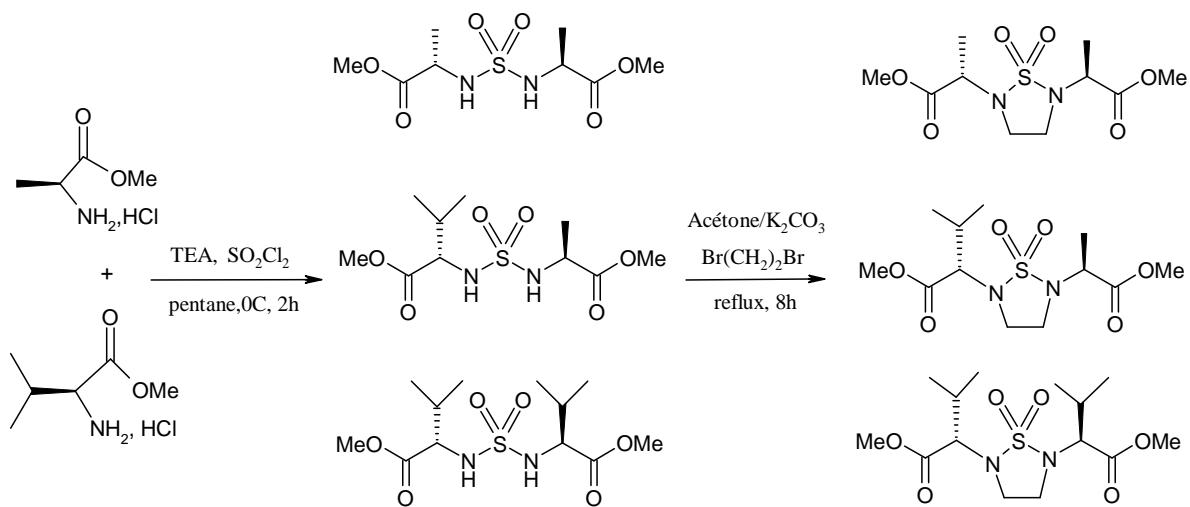


Schéma synoptique de la voie inédite C



chapitre I

cyclosulfamides

synthèse et propriétés

I : Synthèse de cyclosulfamides et analogues :

Ils sont appelés sulfamides cycliques, les hétérocycles constitués au moins d'un azote lié au soufre du sulfonyle (SO_2). Peu de cyclosulfamides ont été décrits dans la littérature, ils dérivent essentiellement du sulfamide ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) et de diaminoalkyles fonctionnalisés ou pas.

I-1 : Cyclosulfamides à cinq chaînons :

I-1-1 : Synthèse de 1,1-Dioxydes de 1,2,5-Thiadiazolidine :

Les 1,1-Dioxydes de 1,2,5-Thiadiazolidine **3** sont les premiers cyclosulfamides à cinq chaînons qui ont été décrits par Nara et al²¹ en 1964 et utilisés comme plastifiants. Leur méthode consiste à faire réagir le sulfamide sur l'éthyldiamine par chauffage dans le DMF. Après un an, Ciaperoni et al²² entreprennent la préparation des mêmes composés en modifiant légèrement les conditions opératoires : le sulfamide et l'éthyldiamine sont chauffés dans le DMSO (schéma 1).

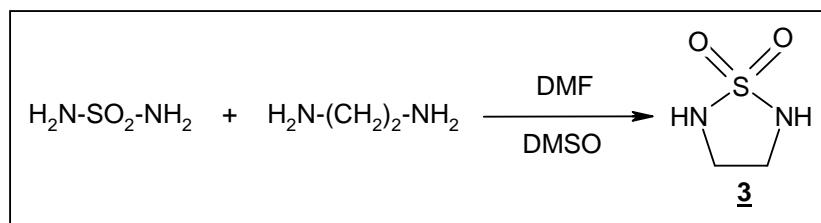


Schéma 1 : 1,1-Dioxyde de 1,2,5-Thiadiazolidine

I-1-2 : Synthèse de thiadiazolidines N, N' substitués :

Treize ans après, Preiss²³ fait réagir le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) sur le N,N'-(di-*tert*-butyl)éthylènediamine à -50°C pour obtenir les dioxydes de thiadiazolidines *N*² et *N*⁵ substitués **4** (schéma 2), mais avec des rendements ne dépassant pas 16% dans les conditions optimales.

21- K. Nara, H. Hiyama, O. Manabe, *Jap. Pat.*, 4666 [*chem. Abstr.* **1967**, *67*, 21919].

22- A. Ciaperoni, A. Vandi, G. B. Stea, B. Minasso, *Chim. Ind.*, (Milan) **1965**, *47*, 1200, [*Chem. Abstr.*, **1966**, *64*, 6645d].

23- M. Preiss, *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 1921.

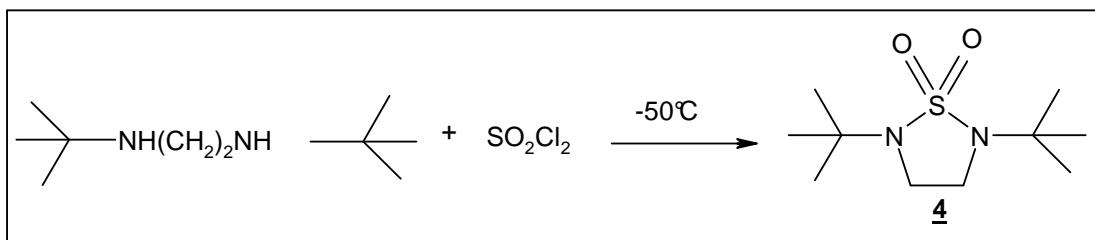


Schéma 2 : Thiadiazolidines N, N' substitués

Les radicaux *tert*-butyles substitués sur ce composé ont été totalement ou partiellement éliminés par l'acide trifluoroacétique (TFA). Les dérivés **5** et **6** obtenus par cette réaction offrent des alternatives de substitution nucléophile sur les azotes pour conduire à des cyclosulfamides symétriques et dissymétriques (schéma 3).

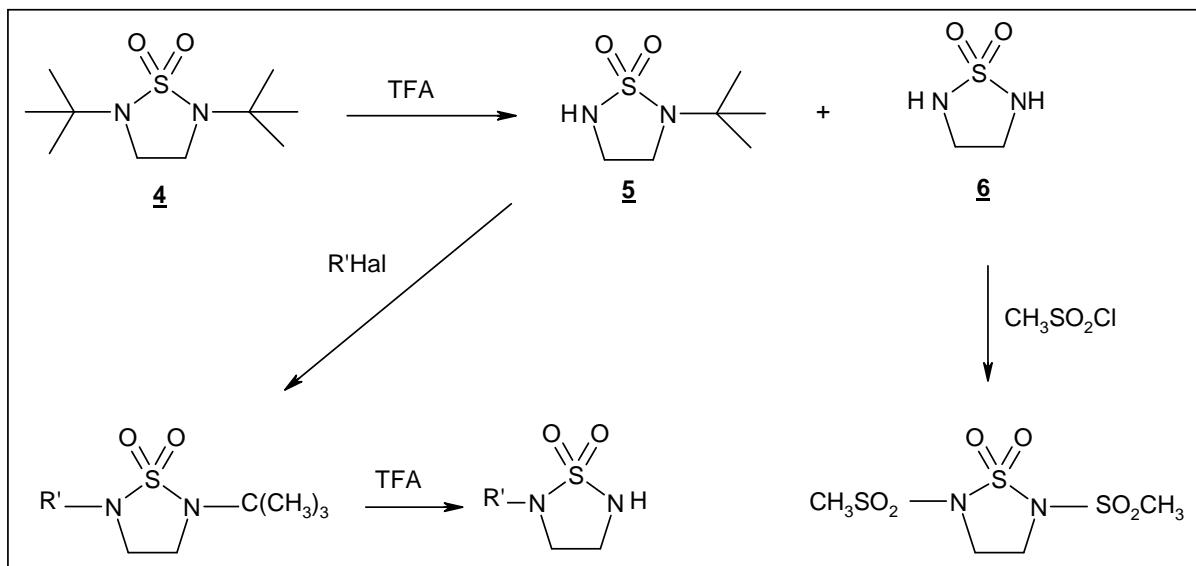


Schéma 3 : Obtention de cyclosulfamides symétriques et dissymétriques

I-1-3 : Synthèse de cyclosulfamides chiraux symétriques :

K.H.Ahn et al²⁴ ont exploité la méthode de Ciaperoni²² pour préparer des cyclosulfamides à cinq chaînons chiraux symétriques (schéma 4) : le chauffage du (1*R*, 2*R*)-diphényl-1,1-diaminométhane et du sulfamide ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) à 130°C à reflux pendant 18 heures dans le DMSO conduit au 1,1-dioxyde-3,4-diphényl-1,2,5-thiadiazolidine **7** à symétrie C2 avec un rendement de 60%.

24- A. H. Ahn, D. G. Yoo, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6664.

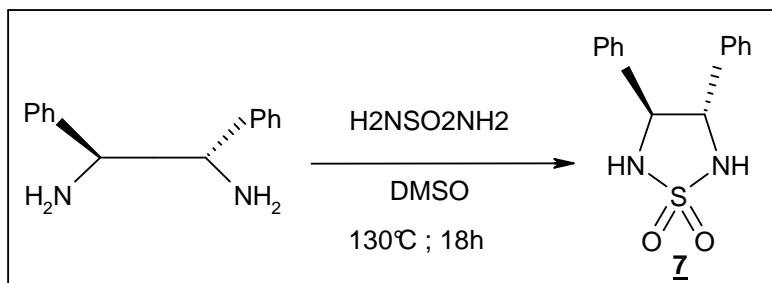


Schéma 4 : Cyclosulfamides à cinq chaînons chiraux symétriques

I-2 : Cyclosulfamides à six et sept chaînons :

I-2-1 : synthèse selon le protocole synthétique décrit par M.Preiss :

M.Preiss²³ a rapporté la synthèse des cyclosulfamides à 6,7, et 8 chaînons, des 1,2,6-thiadiazine-, 1,2,7-thiadiazépine-, et 1,2,8-thiadiazocine-1,1-dioxydes **8**, **9** et **10**. Ils sont obtenus après chauffage à 120°C dans l'éthanol absolu du sulfamide ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) utilisé en excès avec respectivement le triméthylénediamine (3 moles pour une mole de sulfamide), le tétra- et le pentaméthylénediamine (schéma 5). Les rendements respectifs sont 23,32 et 13%.

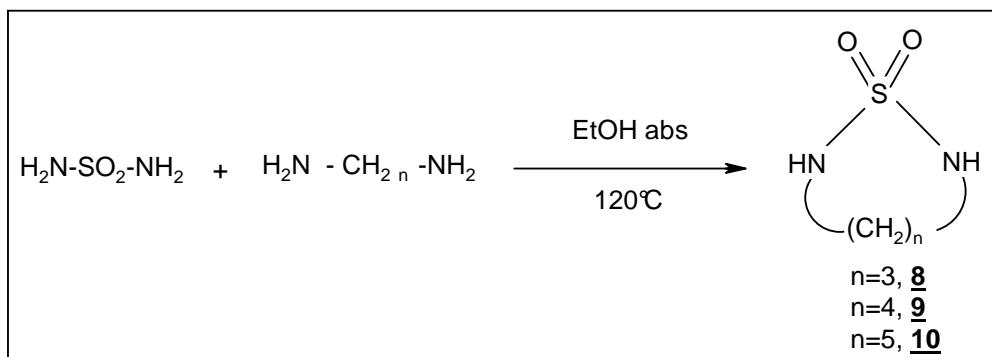


Schéma 5: Synthèse de cyclosulfamides à 6,7 et 8 chaînons

I-2-2 : Synthèse de cyclosulfamides à sept chaînons :

L'action du 1,4-diaminobutane sur le sulfamide ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$) par chauffage à reflux dans la pyridine fournit des cyclosulfamides à sept chaînons **11** avec un rendement de 91%²⁵ (schéma 6).

25- V. P. Arya, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **1976**, 14b, 766.

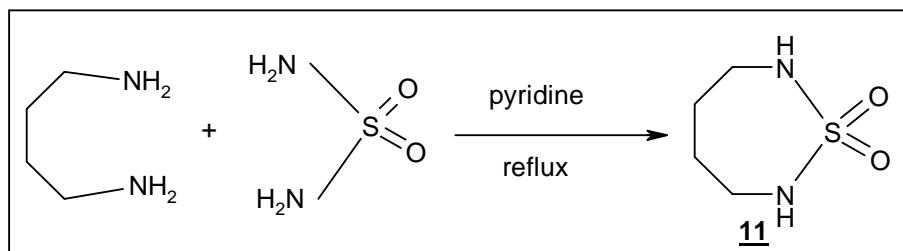


Schéma 6: Cyclosulfamides à sept chaînons

I-2-3 : Synthèse de cyclosulfamides à sept et huit chaînons :

Des cyclosulfamides à 7 ou 8 chaînons²⁶ **12** et **13** sont obtenus par action du N-phényl- ou benzylsulfamide sur les acétals diméthoxyméthyle ou diéthoxyacétate dans l'acide trifluoroacétique. L'intermédiaire réactionnel est un ion iminium.

Lorsque le sulfamide n'est pas substitué, l'ion iminium se dimérisé pour conduire au perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatétrazocine 1,1,5,5- téraoxydes **13** (schéma 7).

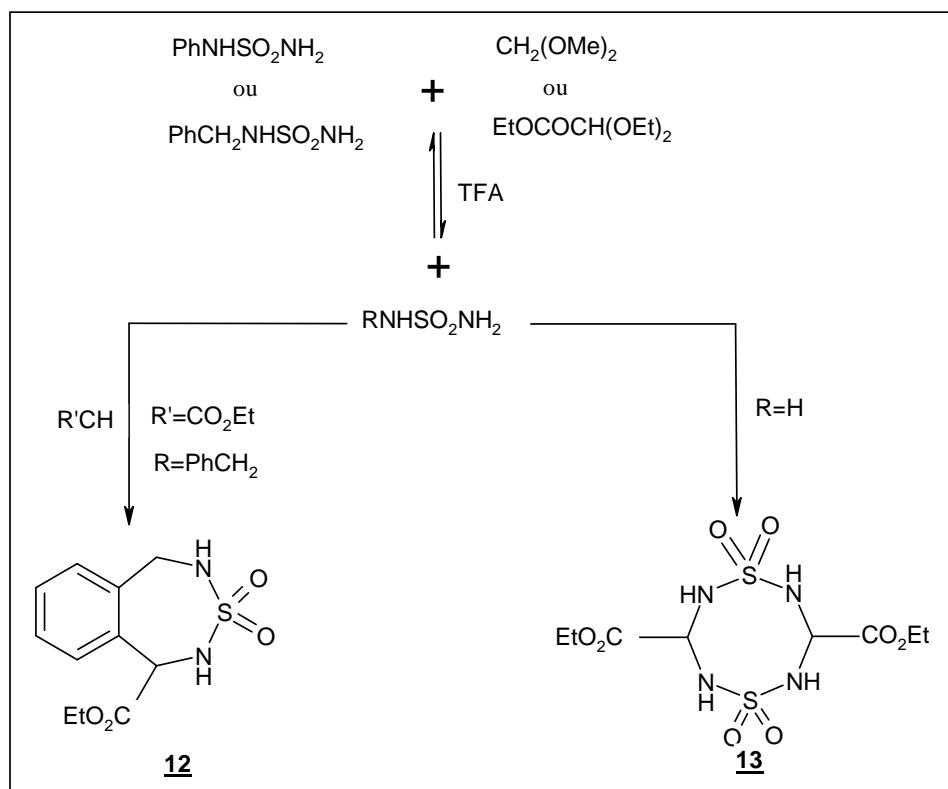


Schéma 7: Cyclosulfamides à 7 et 8 chaînons

26- C. H. Lee, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1991**, 55, 6098.

I-1-4 : Synthèse de cyclosulfamides modifiés :

Dans un travail antérieur de notre groupe, Z.Regainia et al²⁷. ont pu accéder à des cyclosulfamides à cinq chaînons **14** et **15** en mettant à profit la réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle et les motardes ou les acides aminés (schéma 8).

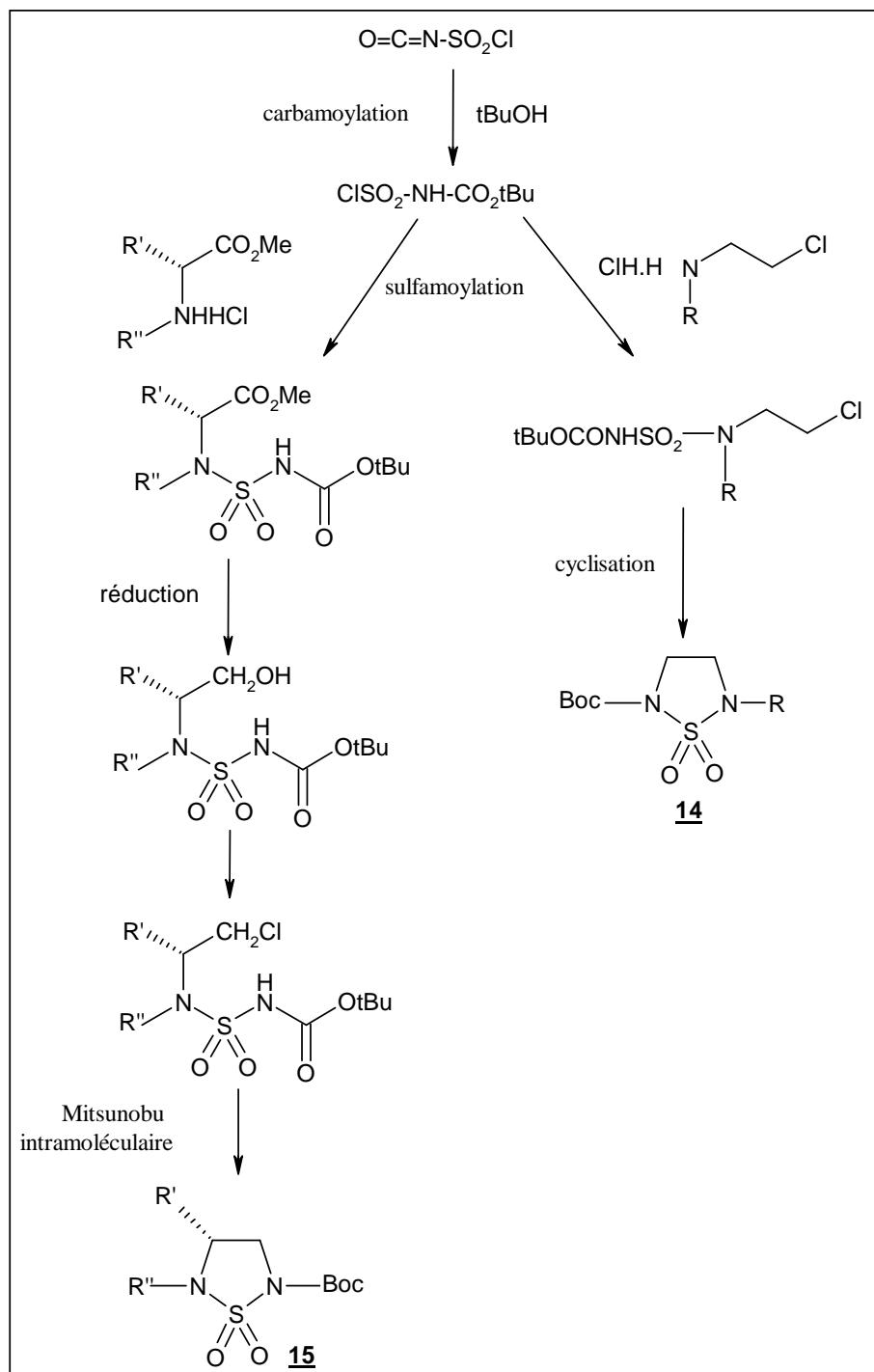


Schéma 8 : Cyclosulfamides modifiés

27- Z. Regainia, M. Abdaoui, N. E. Aouf, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron.*, 2000, 56, 381.

I-2-4 : Synthèse de cyclosulfamides aromatiques hétérosubstitués :

Le groupement fonctionnel sulfamide est important dans la chimie médicinale et supramoléculaire, cependant peu d'étapes synthétiques sélectives sont disponibles pour son élaboration. Fraser et al²⁸ ont développé une méthode douce et aisée pour la différenciation sélective des sulfamides aromatiques *N*-substitués **16** et **17** (schéma 9).

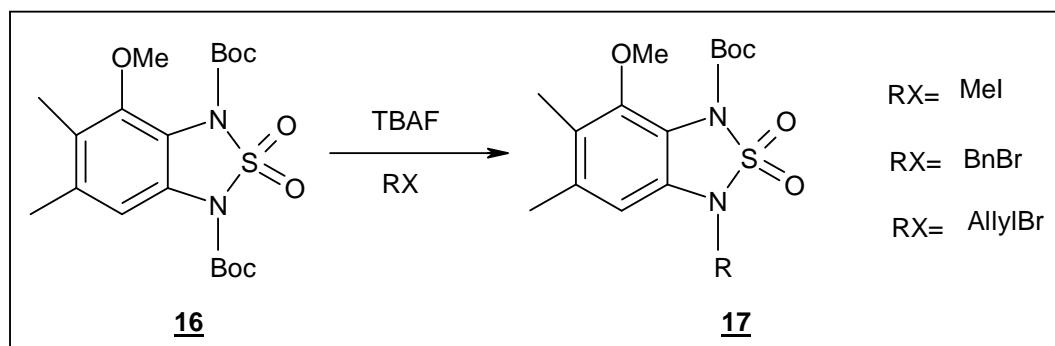


Schéma 9 : Sulfamides aromatiques substitués

I-2-6 : Nouveaux sulfamides hétérocycliques :

I-2-6-1 : Synthèse de sulfamides cycliques à partir de *N*, *N'*-bis (2-aryléthyl) sulfamide :

Récemment, Lee et al.²⁹ ont décrit la condensation de *N*, *N'*-bis (2-aryléthyl) sulfamide **19** avec le diacétals et le dialdéhyde dans l'acide formique pour la synthèse de sulfamides cycliques **18**, **20**, **21** et **22** (schéma 10). Les sulfamides de départ **19** ont été préparés par traitement de sulfamide avec le 2-aryléthylamine à reflux pendant 6 heures dans la pyridine anhydre selon un protocole synthétique décrit³⁰.

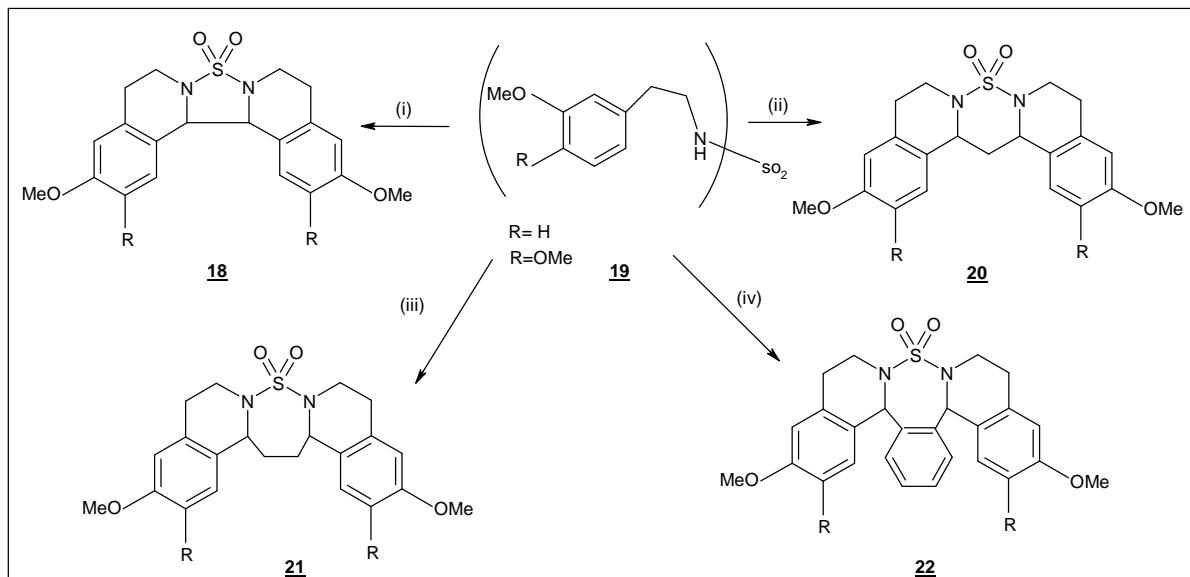
28- H. Fraser, M. I. Peter, W. J. Darren, J. Rebec, *J. Org. Lett.*, **2001**, 26, 4247.

29-J. S. Lee, I. D. Yang, S. H. Kim, S. I. An, C. H. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2003**, 24, 1.

30- a- C. H. Lee, H. Kohn, *Heterocycles*., **1988**, 27, 2581.

b- F. A. David, M. A. Gangriodano, W. E. Starmer, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3957.

c- G. E. Dubois, R. A. Stephenson, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5371.



(i) diméthoxyacétaldehyde, (ii) 1, 1, 3, 3-tetraéthoxypropane, (iii) diéthoxytetrahydrofurane, (iv) dicarboxaldehyde phthalique.

Schéma 10 : Sulfamides cycliques hétérocycliques

I-2-6-2 : Synthèse par combinaison des motifs urée-sulfamide :

La combinaison des motifs (urée-sulfamide) au sein d'une même molécule peut influer sur l'index thérapeutique. Partant de cette approche pharmacologique, A. Galina et al³¹. ont décrit la synthèse des composés **25**, **26** et **27** par la condensation des sulfamides avec le 1, 3-dialkyl-4, 5-dihydroxyimidazolidinon-2-ones (schéma 11)

31- G. A. Galina, A. N. Kravchenko, K. Y. Chegaev, Yu. A. Strelenko, O. V. Lebed, *Mendeleev Communication.*, 2000, 28.

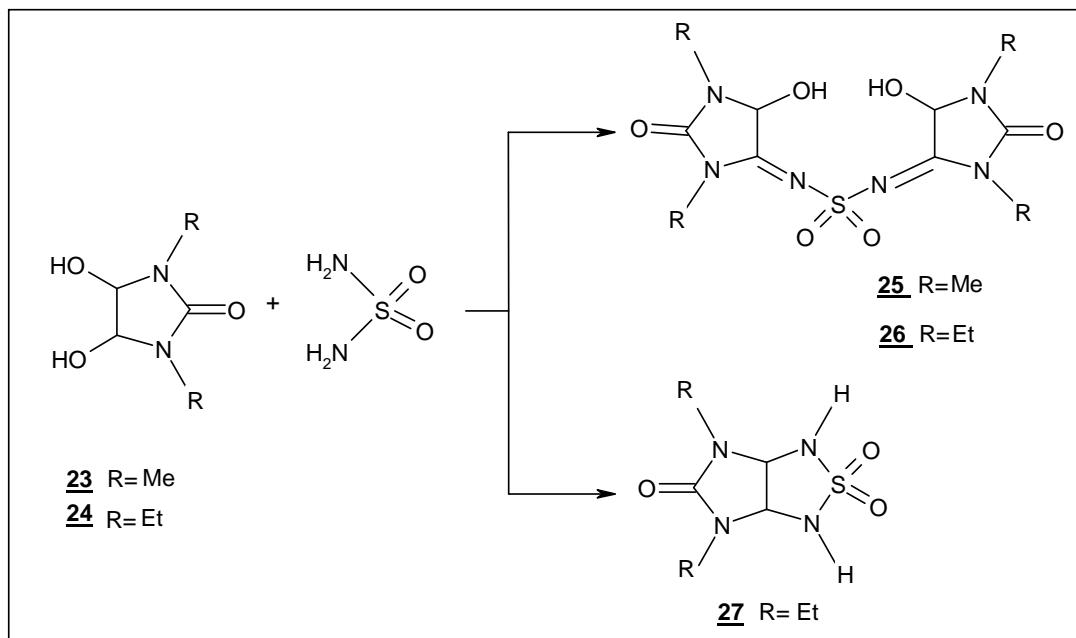


Schéma 11 : Sulfamides hétérocycliques

I-2-7 : Synthèse des analogues de dioxyde de thiadiazépine :

Des hétérocycles heptaatomique, analogues de sulfamides cycliques ont été synthétisés.

I-2-7-1 : Synthèse de dioxydes de dibenzothiadiazépine :

Les dioxydes de dibenzothiadiazépine **32** sont obtenus par la réaction des 2-nitrobenzensulfonyles chlorhydrates **28** avec les 2-haloanilines **29** pour conduire aux N-(2'-halophényl)-2-nitrobenzensulfonamides **30**; la réduction par le fer métallique de ce dernier par chauffage dans l'acide acétique suivie d'une acétylation *in situ* par l'anhydride acétique (Ac_2O), forme les N-(2-halophényl)-2-(acétylamino)benzene-sulfonamides **31** qui sont alkylés puis cyclisés par la méthode de Goldberg³² (schéma 12).

32- a- I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**, 39, 1961.

b- I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Res.* **1907**, 40, 4541.

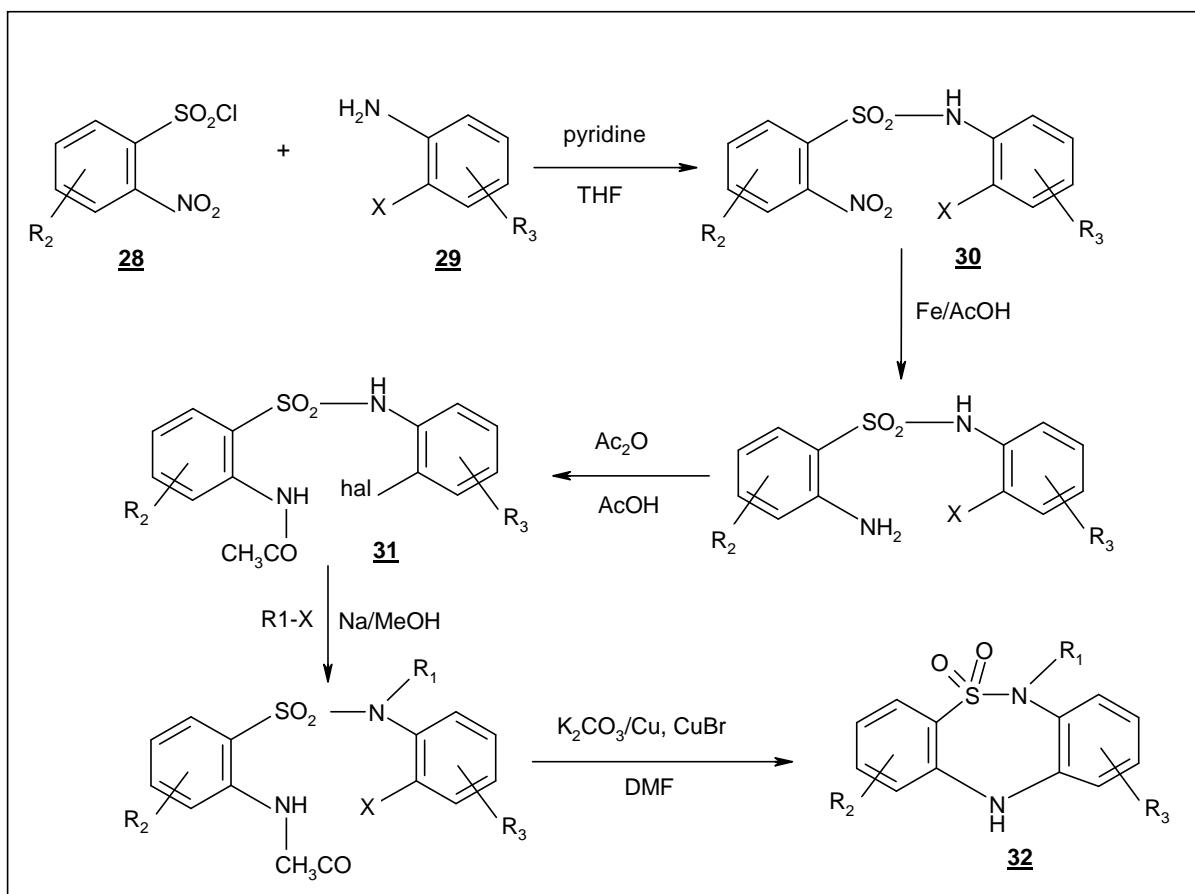


Schéma 12: Synthèse de dioxyde de thiadiazépine

La synthèse de ces hétérocycles (analogues benzodiazépiniques) a été décrite par Gionnoti et al⁵³. Les dibenzothiadiazépinedioxydes **32** ont été utilisés par les mêmes auteurs comme intermédiaires dans la préparation d'antidépresseurs potentiels par insertion de groupements adéquats sur l'azote.

I-2-7-2 : Synthèse des dioxydes de pyrido et dipyridothiadiazépine :

Sur le même modèle Gionnoti et al⁵³ avaient décrit la synthèse des dioxydes de pyrido et dipyridothiadiazépine **33** et **34** (schémas 13a, 13b).

Lorsque R= H, la réaction de cyclisation est menée par chauffage à reflux dans du DMF en présence de K₂CO₃. Si R= COCH₃, une quantité équivalente de CuBr est rajoutée au mélange réactionnel.

53- D. Giannotti, V. Giovanni, R. Nannini, V. Pestelleni, D. Bellarosa, *Bioorg. And Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 1461

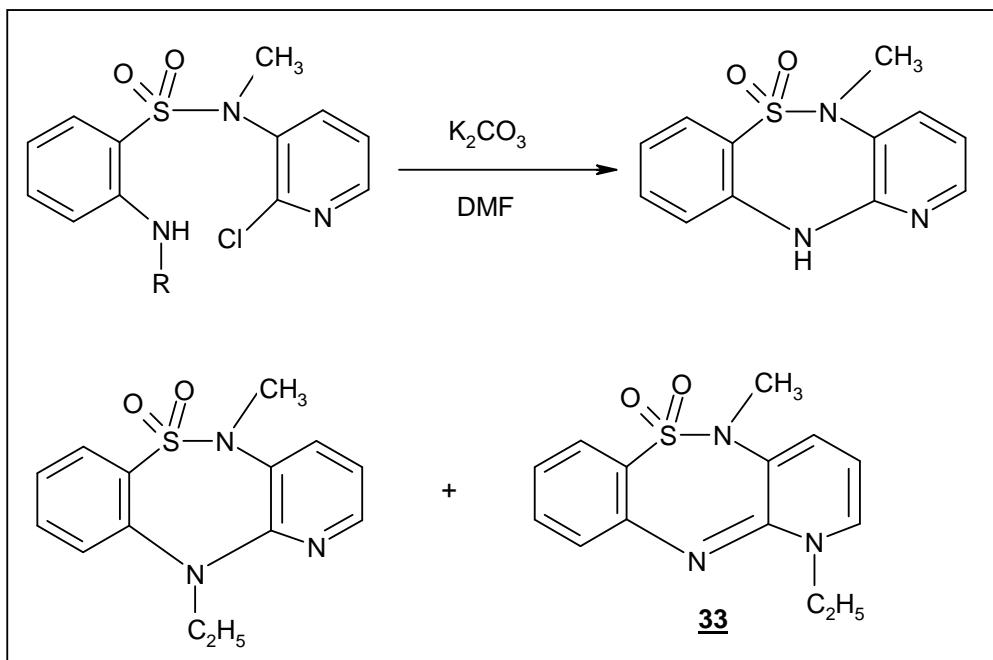


Schéma 13a: Synthèse de pyridothiadiazépine dioxyde

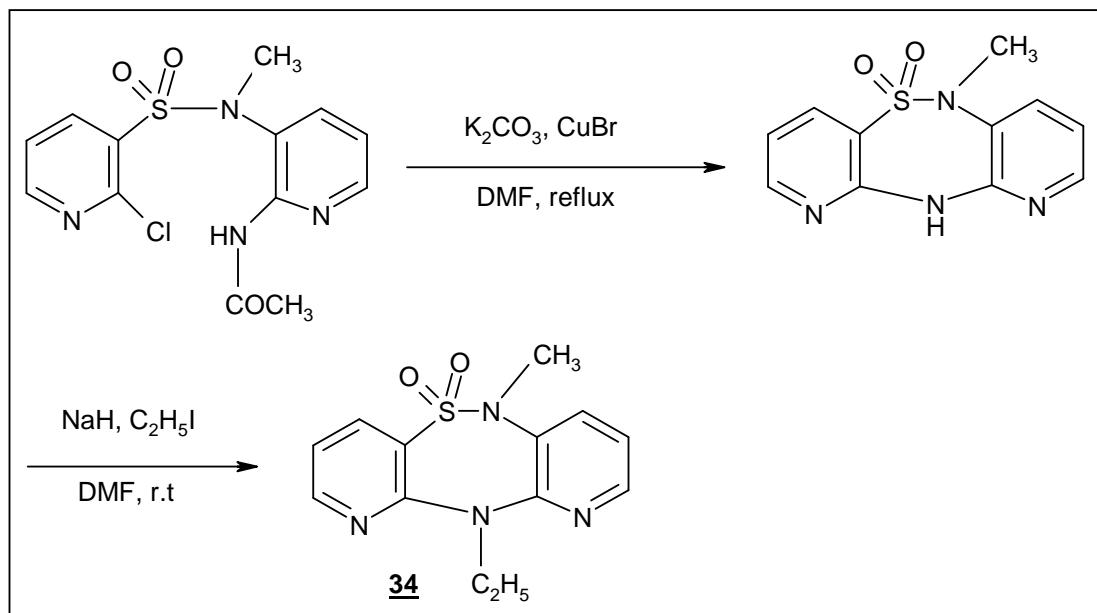


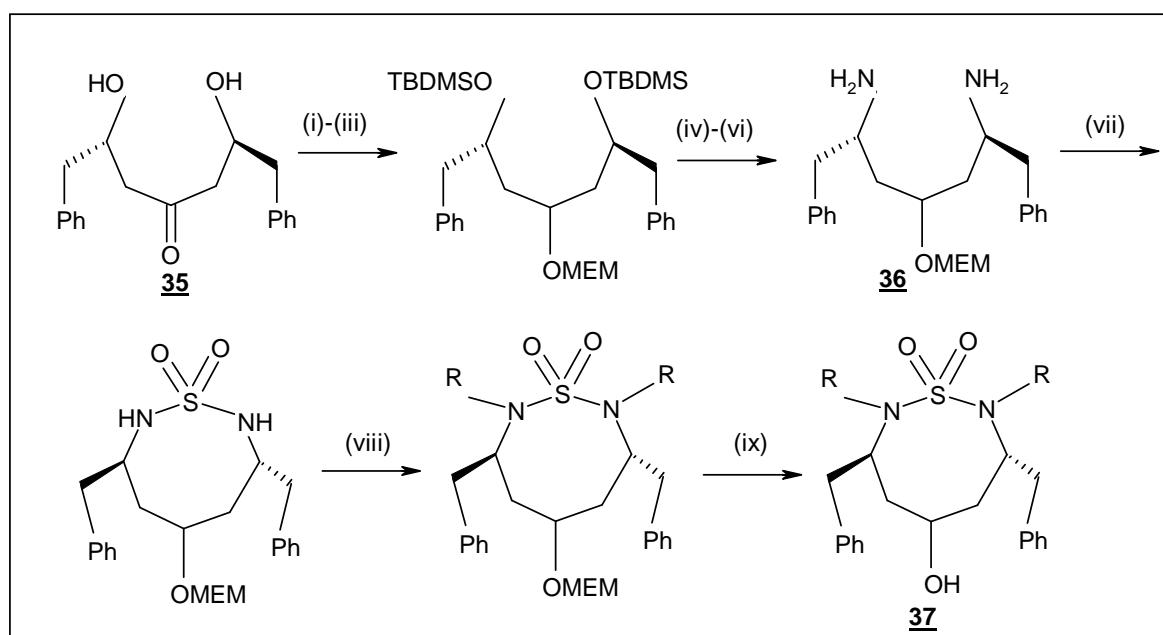
Schéma 13b: Synthèse de dipyrithiadiazépine dioxyde

I-3 : Cyclosulfamides à huit chaînons :

Jadhav, P.K et Woerner, F.J³⁴ ont décrit la synthèse de cyclosulfamides à huit chaînons à partir du (2S, 6S)-2,6-dihydroxy-1,7-diphénylhept-4-one à symétrie C₂ **35**.

Après quatre étapes, le dérivé **35** fournit le dérivé diamino **36** qui se condense sur le sulfamide (H₂N-SO₂-NH₂) par chauffage à reflux dans la pyridine et conduit au cyclosulfamide **37** par suite d'une alkylation sur les deux azotes et d'une déprotection de la fonction hydroxyle (schéma 14).

Le composé **37** a montré un potentiel d'inhibition très faible sur la protéase du VIH-1; il s'est révélé 1000 fois moins efficace que le DMP323.



(i) TBDMSCl, imidazole, DMF, 25°C, 18h, 92% ; (ii) NaBH₄ ; MeOH ; 25°C ; 1h, 90% ; (iii) MEMCl,diisopropylamine, dans CH₂Cl₂, reflux, 18°C, 79% ; (iv) TBAF, THF, 25°C, 18h, 95% ; (v) PPh₃, DEAD, diphénylphosphoryl azide, THF, 0°C, et 25°C, 78% ; (vi) 20% Pd(OH)₂ sur charbon ; H₂, EtOH, 25°C, 18h, 91% ; (vii) H₂N-SO₂-NH₂, pyridine, reflux, 18h, 65% ; (viii) 4-(tétrahydropyranyloxyméthyl)chlorobenzyle, NaH, DMF, 25°C, 18h, 90%, (ix) HCl 2N, dans MeOH-Dioxane 1 : 1 25°C, 18h, 85%.

Schéma 14: Synthèse de cyclosulfamides à huit chaînons

34- P. K. Jadhav, F. J. Woerner, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6383.

L'introduction du motif sulfamide NH-SO₂-NH dans des structures hétérocycliques permet de concevoir des molécules pouvant présenter des propriétés chimiques et/ou pharmacologiques intéressantes.

Sur le plan pharmacologique, les cyclosulfamides sont des analogues sulfonés d'urées cycliques, ils ont été décrits dans la littérature, inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1^{3,4}, inhibiteurs de transcriptase inverse⁶ et de la sérine protéase⁷.

Sur le plan chimique, les cyclosulfamides ont suscité beaucoup d'intérêts en raison de leur réactivité. En effet, ils peuvent être utilisés comme précurseurs dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique comme des nucléosides modifiés³⁵, ou des peptides contraints de plus ils peuvent servir d'intermédiaires dans la préparation de bétaines³⁶ modifiées, utilisables dans des réactions de type Mitsunobu^{37, 38}.

II : Propriétés des cyclosulfamides :

II-1 : Sur le plan pharmacologique :

II-1-1 : Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 :

Actuellement, les dérivés cycliques d'urées et de sulfamides ont été introduits dans les essais cliniques comme inhibiteurs potentiels de protéases. La protéase du virus d'immunodéficience humaine de type1(**VIH-1**) qui est le principal agent du syndrome d'immunodéficience acquise (**SIDA**)³⁹, transforme les polyprotéines virales (Pr55_{gag} et Pr160_{gag-pol}) en protéines et enzymes (y compris la protéase elle-même). Son rôle est essentiel dans l'assemblage et la maturation du virus infectieux⁴⁰.

35- G. Dewynter, N. E. Aouf, Z. Regainia, J. L. Montero, *Tetrahedron.*, **1996**, 52, 993.

36- J. L. Castro, V. G. Matassa, R. G. Ball, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2289.

37- O. Mitsunobu, *Synthesis.*, **1981**, 1.

38- D. L. Hughes, *Org. React.*, **1992**, 42, 335.

39- a- F. Barré-Sinoussi, *Science.*, **1983**, 220, 868.

b- R. C. Golo, *Science.*, **1983**, 220, 865.

c- F. Clavel, *Science.*, **1986**, 233, 343.

40- N. E. Kohl, E. A. Emini, W. A. Schleif, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1988**, 85, 4686.

Par conséquent, la protéase est une cible importante en chimiothérapie⁴¹.

II-1-1-1 : Le DMP 323 et 450 :

Plusieurs travaux avaient décrit des séries d'urées cycliques modifiées (symétriques et dissymétriques) comme étant des inhibiteurs potentiels de la protéase VIH-1. Le DMP323 et le DMP450 sont les plus présentatifs.

Depuis la découverte du DMP323, un grand nombre de ces dérivés ont été synthétisés et examinés, et par conséquent des études approfondies ont été effectuées dans le but de moduler leurs activités.

Dans une étude indépendante réalisée par les chercheurs de la firme DuPont Merck⁴², Hallberg et al⁴³. et Karlén et al⁴⁴. ont prouvé que les analogues sulfamidiques du DMP323 montrent également une activité inhibitrice élevée de la protéase du VIH-1 (Fig. 4).

41- a- A. G. Tomasselli, W. J. Howe, T. K. Sawyer, A. Whodawer, R. L. Heinrikson, *Chim. Oggi.*, **1991**, 9, 6.

b- C. Debouck, *Aids Res. Human Retroviruses.*, **1992**, 8, 153.

c- P. L. Darke, J. R. Huff, *In Advances in Pharmacology* ; J. T. August, M. W. Anders, F. Murad, *Eds. Academic Press* : San Diego. CA., **1994**, 25, 3990.

42- a- P. K. Jadhav, F. J. Woerner, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6383.

b- C. V. De Lucca, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4755.

c- M. Patel, J. D. Rodgers, R. J. McHugh, J. B. L. Johnson, B. C. Cordova, R. M. Klabe, L. T. Bachelier, S. Erickson-Viitanen, S. S. Ko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 3217.

d- J. D. Rodgers, J. H. Sun, US. Patent., **1996**, 5, 532 ; *Chem Abstr.*, **1995**, 125, 168034.

e- P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, G. V. De Lucca, J. D. Rodgers, *US Patent.*, **1997**, 5,610 ; *Chem Abstr.*, **1997**, 126, 293367.

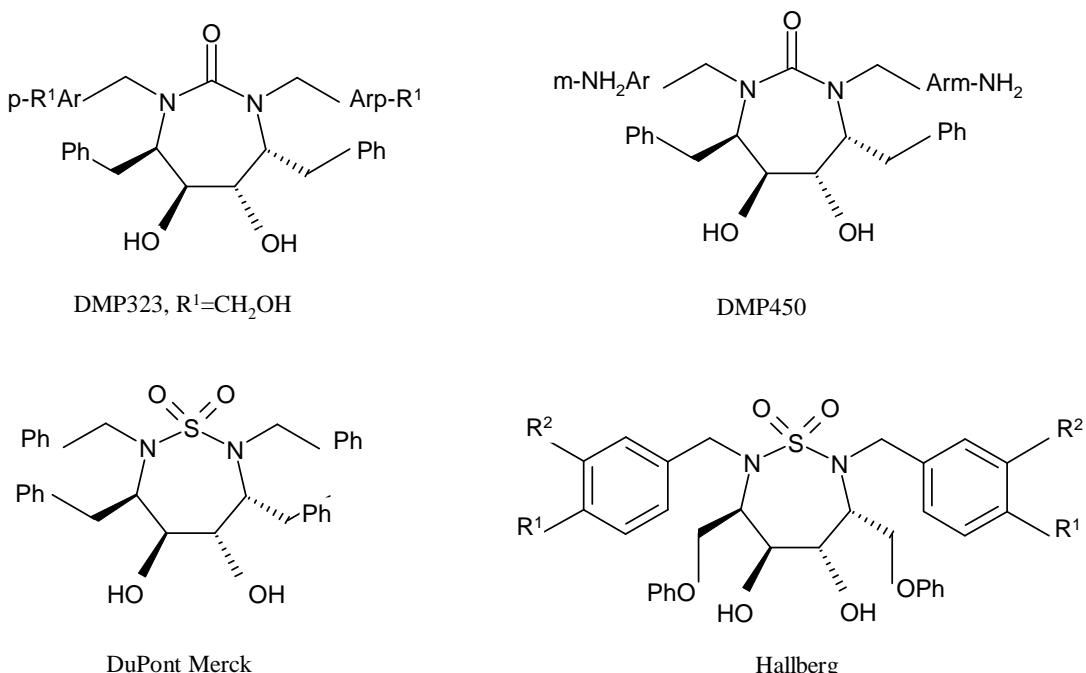
43- a- J. Hultén, N. M. Bonham, U. Nillroth, T. Hansson, G. Zuccarello, A. Bouzide, J. Aqvist, B. Classon, U. H. Danielson, A. Karlén, I. Kvarnstrom, B. Samuelsson, A. Hallberg, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 885.

b- K. Baeckbro, S. Loewgren, K. Oesterlund, J. Atepo, T. Unge, J. Hultén, N. M. Bonham, W. Schaal, A. Karlén, A. Hallberg, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 898.

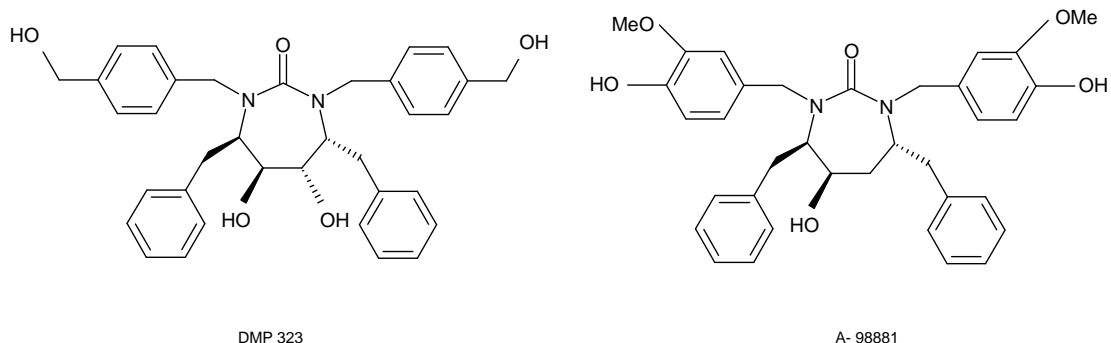
c- J. Hultén, H. O. Andersson, W. Schaal, H. U. Danielson, B. Classon, I. Kvarnstrom, A. Karlén, T. Unge, A. Hallberg, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4054.

d- P. O. Markgren, W. Schaal, M. Hamalainen, A. Karlén, A. Hallberg, B. Samuelsson, U. H. Danielson, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5430.

44- W. Scaal, A. Karlsson, G. Ahlsen, J. Lindberg, H. O. Andersson, B. Samuelsson, U. H. Danielson, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5430.

**Figure 4 :** Analogues sulfamidiques du DMP323

Sham et al⁴⁵ avaient aussi décrit le DMP323 et le A-98881 comme étant des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (Fig. 5).

**Figure 5 :** Urées cycliques à symétrie C2.

45- H. L. Scham, C. Zhao, K. D. Stewart, *J. Med. Chem.*, **1996**, 36, 392.

L’isomère RSSR du DMP323⁴⁶ inhibe la protéase du VIH-1 de manière spécifique. Sur le plan de l’homologie structurale entre les groupements carbonyle et sulfonyle, des cyclosulfamides analogues, à symétrie C2 ont été préparé^{47,48} et leur activité potentielle d’inhibition de la protéase du VIH-1 a été évaluée sur le même modèle que le DMP323.

Le sulfamide cyclique à sept chaînons de symétrie C2 et de configuration RSSR (Fig. 6) a présenté la même activité sur l’enzyme virale que le DMP323.

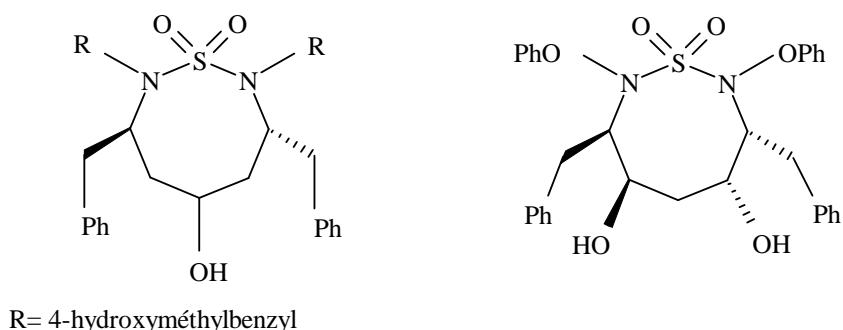


Figure 6: Cyclosulfamides à sept et huit chaînons

46- a- P. Y. S. Lam, C. J. Eyermann, C. N. Hodje, P. K. Jadhav, G. V. De Lucca, *Patent WO.*, **1993**, 93, 07128 ;

Patent WO., **1994**, 94, 19329.

b- P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bacheler, J. Meek, M. J. Otto, M. L. Rayner, N. Y. Wong, C. H. Chang, P. C. Weber, A. Jackson, T. R. Schrp, S. Erickson-Vitanen, *Science.*, **1994**, 263, 380.

47- P. K. Jadhav, F. J. Woerner, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6383.

48- J. Hultén, N. M. Bonham, U. Nillroth, T. Hansson, G. Zuccarello, A. Bouzide, J. Aqvist, B. Classon, U. H. Danielson, A. Karlén, I. Kvarnstrom, B. Samuelsson, A. Hallberg, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 885.

II-1-2 : Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 :

La transcriptase inverse du VIH-1 s'avère aussi une cible importante dans le traitement du SIDA⁴⁹. Récemment, des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 comme la névirapine et les bis(hétéroaryl)pipérazine ont été introduits dans les essais cliniques⁵⁰. Les dioxyde de bis(hétéroaryl)thiadiazépines (Fig. 7) des iosostères sulfonés de la névirapine ont été préparés par Giannotti et al³³ puis testés *in vitro* sur une lignée de cellules CD4+ lymphoblastoïde infectées avec une souche de VIH / IIIB.

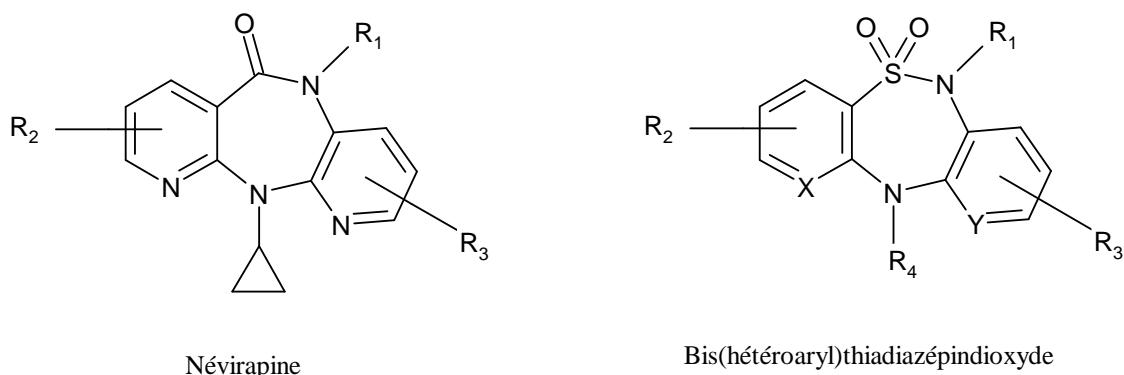


Figure 7 : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1

II-1-2-1 : Antidépresseurs :

Le dioxyde de 11-(aminoalkyl)carbonyl dibenzothidiazépine (Fig. 8) (analogues thidiazépiniques) a été décrit par Giannotti et al⁵ comme un antidépresseur potentiel.

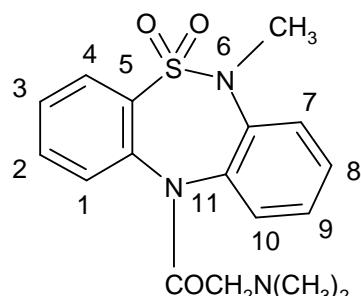


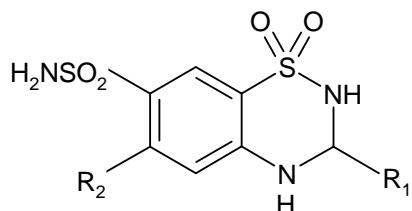
Figure 8 : Antidépresseur

49- M. I. Johnston, D. F. Hoth, *Science.*, **1993**, 260, 1286.

50- M. Baba, Z. Bebyzer, S. Shigeta, E. De Clercq, *Drugs of the Future.*, **1992**, 17, 891.

II-1-2-2 : Diurétiques :

Les thiadiazides² (Fig. 9) hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydroflumethiazide réagissent comme diurétiques par inhibition de l'anhydrase carbonique.



Hydrochlorothiazide : R₁ = H, R₂ = Cl

Hydrofluméthiazide : R₁ = H, R₂ = CF₃

Benzhydrofluméthiazide : R₁ = Bn, R₂ = CF₃

Figure 9 : Diurétiques

II-2 : Sur le plan chimique :

II-2-1 : Auxiliaires chiraux dans la synthèse de dipeptides contraints :

Le dipeptide contraint **39** est obtenu après traitement du cyclosulfamide **38** par le chlorure de propionyle en présence de triéthylamine en milieu CH₂Cl₂/THF à 0°C. Ce dérivé **39** a servi d'intermédiaire dans la préparation du dialdol⁵¹ **40** avec un rendement de 91% (schéma 15). La sélectivité syn/anti de la réaction d'aldolisation (>97 :3) a été déterminée par la RMN¹H et du ¹³C.

51- H. A. Kyo, J. Y. Dong, S. K. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6661.

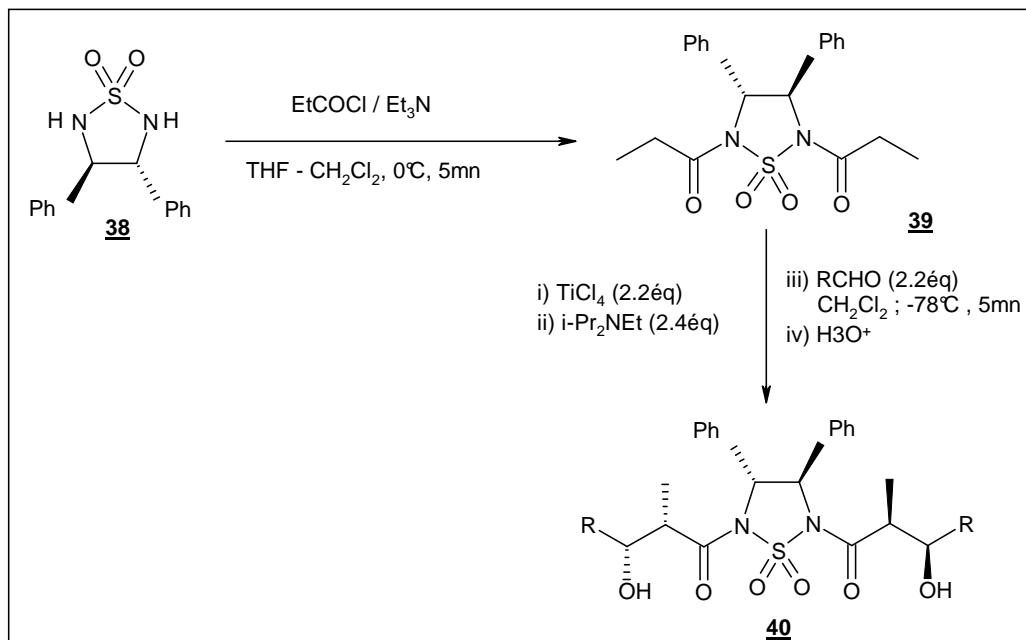


Schéma 15 : Synthèse de dipeptides et d'aldols symétriques

Le clivage de **40** par du méthanolate de sodium à température inférieure ou égale à 0°C, conduit à la formation de l'hydroxyester **41** et l'aldol **42** (schéma 16).

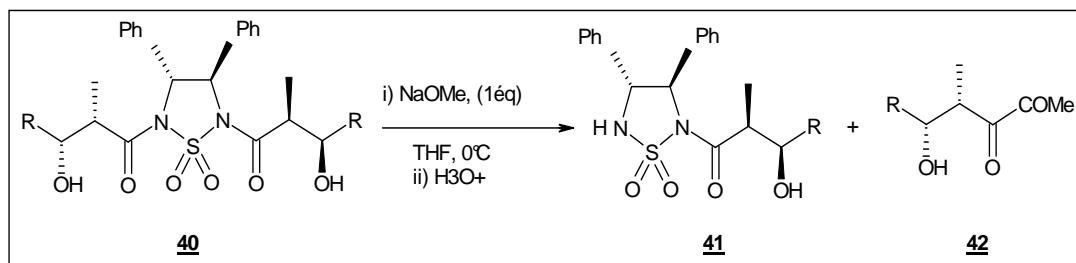


Schéma 16 : Clivage des aldols symétriques

II-2-2 : Comme précurseurs de dérivés d'intérêt biologique :

II-2-2-1 : précurseurs de sulfahydantoines :

Lee et al⁵² ont rapportée la synthèse de cyclosulfamides fonctionnalisés sur le carbone 3 et substitués sur le carbone 4. L’aldehyde, le cyanure de potassium (sodium) et un excès de sulfamide chauffés à reflux dans le mélange eau-éthanol conduisent à la formation des 1,1-dioxyde-3-imino-1,2,5-thiadizolidines **43** (schéma 17) avec des rendements variables (12-16%) selon la nature du substituant.

52- C-H. Lee, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3077.

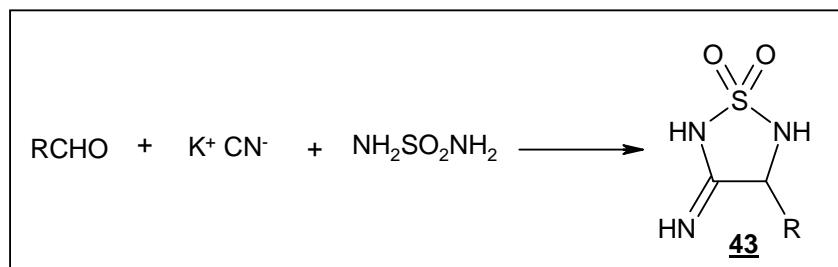


Schéma 17 : Synthèse de cyclosulfamides fonctionnalisés en position 3

Les 1,1-dioxyde-3-imino-1,2,5-thiadiazolidines **43** ont été utilisés comme intermédiaire dans la synthèse des 1,1-dioxydes-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine **44** (sulfahydantoines) (schéma 18) pouvant avoir des propriétés pharmacologiques diverses (anticonvulsants, hypoglycémiants, récepteurs antagonistes d'hystamine-H₂, herbicides...).

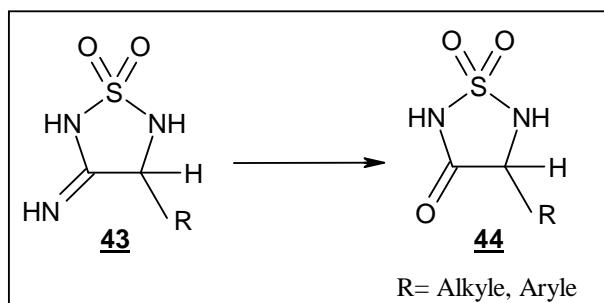


Schéma 18 : Synthèse de sulfahydantoines

II-2-2-2 : Tryptamines :

Les cyclosulfamides à cinq chaînons ont servi d'intermédiaires dans la préparation d'autres produits d'intérêt pharmacologique. En effet, le couplage des 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes **45** avec le dérivé hydroxylé **46** dans les conditions de la réaction de Mitsunobu a conduit aux tryptamines **47** (schéma 19) utilisées dans le traitement de la migraine⁵³.

53- a- J. L. Castro, V. G. Matassa, H. B. Broughton, R. T. Mosley, L. J. Stert, R. Baker, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 993.

b- J. L. Castro, V. G. Matassa, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4705.

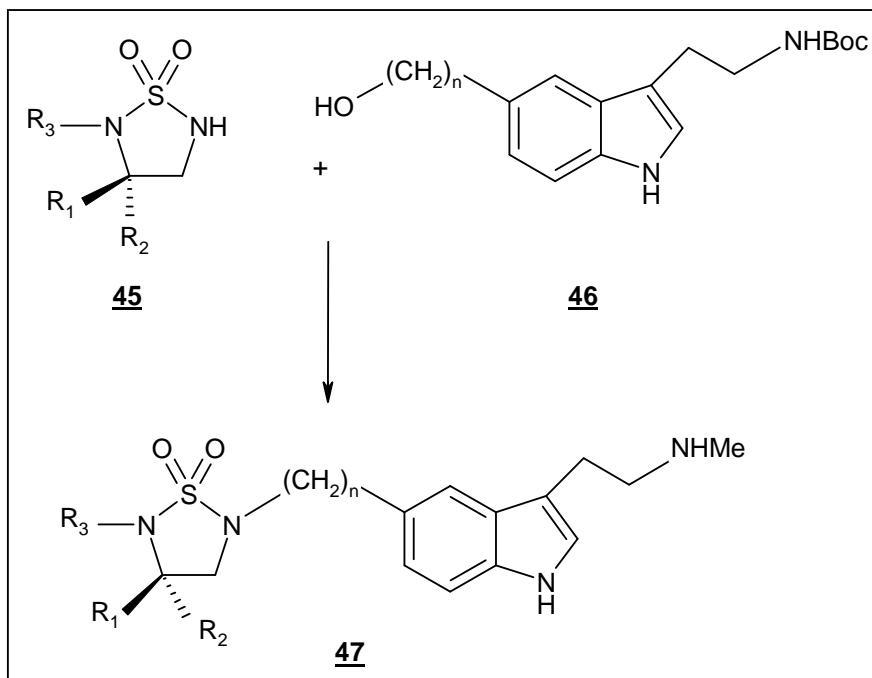


Schéma 19 : Synthèse des tryptamines

II-2-2-3 : Les bétaines :

La préparation des bétaines **48** a été rapportée par Castro, J.L. et Matassa, V.J⁵⁴. ils ont condensé la triphénylphosphine sur le sulfamide cyclique (dioxyde de 3,3-diméthyl-1,2,5-thiadiazolidine) dans le THF anhydre en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) (schéma 20).

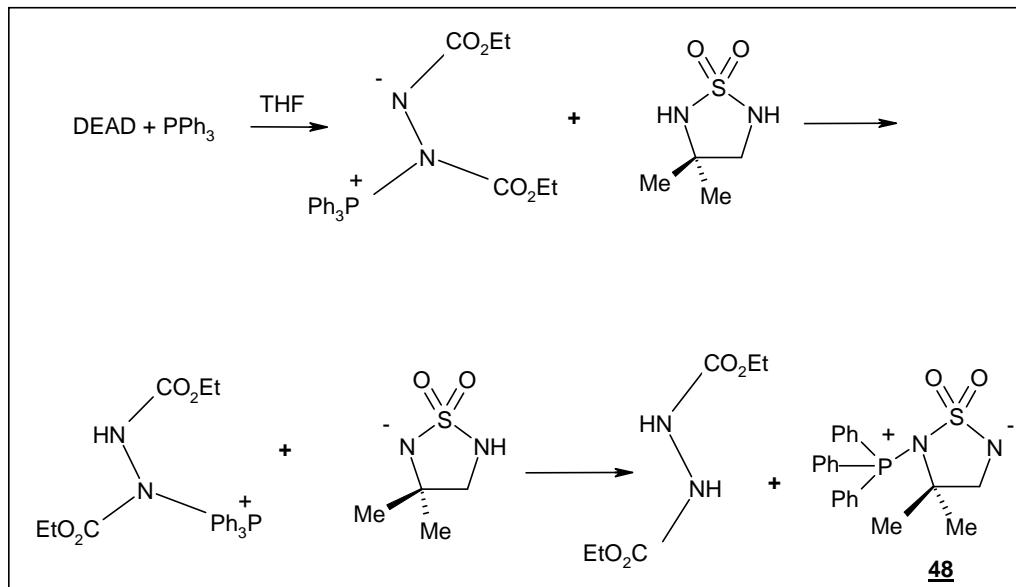
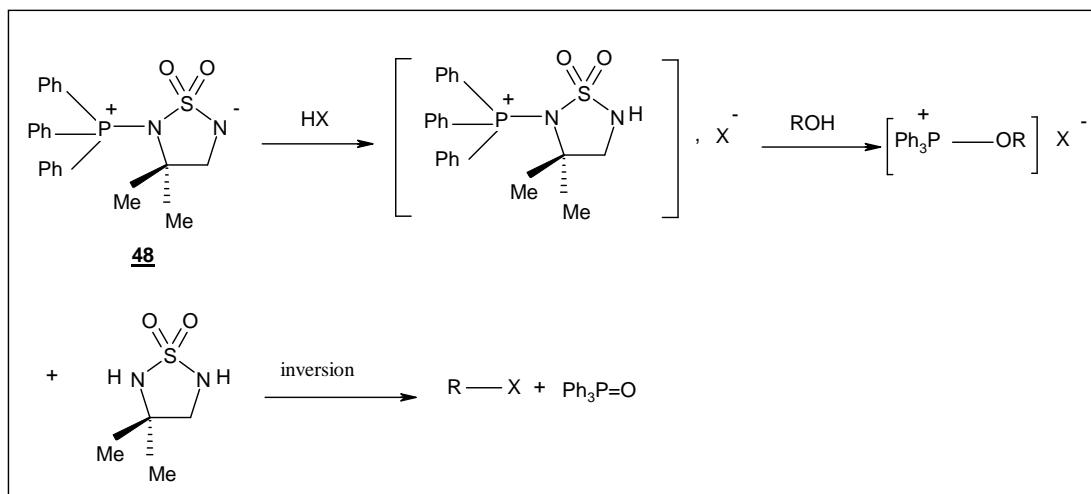


Schéma 20 : Synthèse de la bétaine

54- J. L. Castro, V. G. Matassa, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2289.

Les mêmes auteurs ont utilisé la même bétaine **48** dans le couplage d'acides HX (acides carboxyliques ou autres dérivés acides -NH-) et d'un alcool R-OH remplaçant le couple rédox dans la réaction de Mitsunobu³⁷. Le produit de la réaction est obtenu avec une totale inversion de configuration (inversion de Walden) dans le cas des alcools secondaires chiraux (schéma 21).



Conclusion :

L'essentiel de synthèse et de propriétés des cyclosulfamides a été reporté dans ce chapitre où l'insertion des motifs sulfamide et sulfonamide a généré dans ces hétérocycles des propriétés pharmacologiques intéressantes ; et que l'analogie structurale de ces motifs avec celui de l'ureido (N-CO-N) dans les urées cycliques dont les propriétés biologiques sont préétablies, a suscité des activités pharmacologiques similaires.

Chapitre II

Aperçu bibliographique sur la synthèse et l'activité de peptides contraints

Dans ce chapitre seront détaillées la synthèse et les propriétés pharmacologiques des peptides contraints à pont carbonyle et des peptides contraints à pont sulfone.

I : synthèse et Propriétés pharmacologiques de peptides contraints à pont carbonyle :

L'engouement relatif aux peptides et à leurs analogues est né dès la fin des années 70, quand est apparue la possibilité de synthétiser chimiquement des peptides en grande quantité. En effet, l'identification de peptides à activité biologique est à la base de développement de nombreuses thérapies : de nombreux peptides naturels ont été caractérisés et ont présenté des activités biologiques très diverses. Citons par exemples les hormones, les inhibiteurs d'enzymes, les facteurs de croissance, les neurotransmetteurs, les immunomodulateurs etc.... Le peptide de synthèse est promis à un bel avenir, c'est un outil de choix pour des applications aussi diverses que nombreuses dans le domaine de la biologie moléculaire, de la biochimie, de la médecine et du développement de nouveaux médicaments.

I-1 : Propriétés pharmacologiques :

I-1-1 : Dipeptide fluorométhyl cétone :

Les Calpains I et II sont des protéases appartenant à la famille des protéases cytoplasmiques intracellulaires de cystéine. Le Calpain I peut être le plus actif lors des états pathologiques du tissu nerveux. Il a été impliqué dans plusieurs désordres du système nerveux telles que la maladie d'Alzheimer et l'épilepsie⁵⁵.

Sankar Chatterjee et al⁵⁶. ont décrit une série de dipeptide fluorométhyl cétone comme inhibiteurs potentiels et sélectifs du calpain I (Fig. 10).

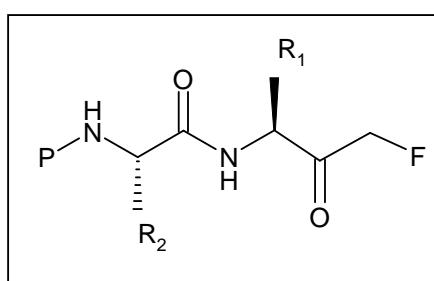
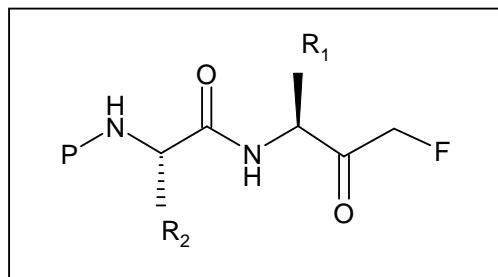


Figure 10: Dipeptide fluorométhyl cétone

55- M. Barinage, Finding New Drugs to Treat Stroke, *Science*, **1996**, 272, 664.

56- S. Chatterjee, A. M. Ator, D. B. Coyne, J. Kurt, G. Wells, R. Tripathy, M. Iqbal, E. S. Senadhi, S. Mallya, M. T. O'Kane, M. B. Ann, J. P. Mallamo, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3820.

Ils ont trouvé que le compose **A** est le dipeptide fluorométhyl cétone le plus efficace ($K=276000\text{ms}$) dans cette série (Fig. 11), il a montré une excellente sélectivité (>670 heures) pour le calpain I que la cathepsine B (cysteine protéase), pareillement le composé **B** a montré une activité inhibitrice potentielle avec une excellente sélectivité (>680 heures) pour le calpain I que la cathepsine L.



A: $\mathbf{P}=(1,2,3,4\text{-tetrahydroisoquinolin-2-yl})$ carbonyl, $\mathbf{R}_1=\text{Bn}$, $\mathbf{R}_2=\text{iBu}$

B: $\mathbf{P}=t\text{-Boc}$, $\mathbf{R}_1=\text{Bn}$, $\mathbf{R}_2=\text{iBu}$

Figure 11: Représentation des deux peptides les plus actifs

I-1-2 : Enalapril 1 :

Il y a eu beaucoup de rapports⁵⁷ au sujet de la conception et de la synthèse des inhibiteurs de l'ACE (Angiotensin Converting Enzyme) dont la structure générale est $\mathbf{R-X}_1\text{-X}_2\text{-OH}$ (ou \mathbf{X} étant un α -acide aminé)⁵⁸.

Des études structure-activité ont prouvé que l'affinité la plus élevée pour le ACE a été conférée quand le groupe \mathbf{R} était 1-carboxy-3-phenylpropyl, \mathbf{X}_2 était la Proline, \mathbf{X}_1 était Lys et la stéréochimie était S,S,S^{59,60}. tel que l'Enalapril clinique **A** agent antihypertensif et son métabolite actif l'Enaprilate **B**⁶¹ (Fig. 12).

57- G. Iwasaki, R. Kimura, N. Numao, K. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37, 280.

58- Abbreviations ; *J. Biol. Chem.*, **1972**, 247, 977.

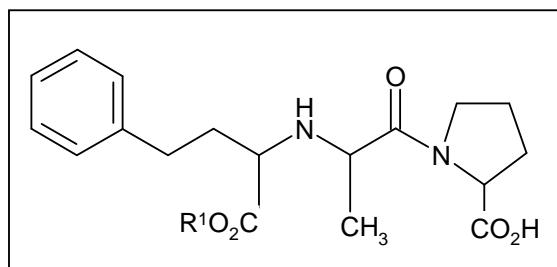
59- M. T. Wu, A. W. Douglas, D. L. Ondeyka, L. G. Payne, T. J. Ikeler, H. Joshua, A. A. Patchett, *J. Pharm. Sci.*, **1985**, 74, 352.

60- A. Patchett, E. Harris, E. W. Tristram, M. J. Wyvratt, M. T. Wu, D. Taub, E. R. Peterson, T. J. Ikeler, L. G. Payne, D. L. Ondeyka, E. D. Thorsett, W. J. Greenlee, R. D. Hoffsommer, H. Joshua, J. W. Rothrock, F. M. Robinson, R. Hirschmann, *Nature.*, **1980**, 288, 280.

61- M. Murphy, J. R. Schullek, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7029.

Christopher Blackburn et al⁶² ont mis en évidence une synthèse efficace en phase solide d'enalapril et d'enalaprilate ainsi que leurs diastéréoisomères (Fig. 12).

La réaction en phase solide est plus propre et elle se fait avec de bons rendements comparativement avec celle en solution.



A, R¹ = Et ; enalapril

B, R¹ = H ; enalaprilate

Figure 12: Enalapril et enalaprilate

I-1-3 : Dipeptide aldehyde :

L'un des cachets pathologiques de la maladie d'Alzheimer est la présence des plaques amyloïdes dans le tissu de cerveau des individus atteints. Une investigation plus détaillée des plaques amyloïdes a indiqué la présence d'un peptide de 39 à 43 acides aminés appelé β -amyloïde, produit par le traitement protéolytique d'un précurseur de 695 à 770 acides aminés appelé protéine, précurseur de β -amyloïde (β APP)⁶³.

Dans un effort d'identifier rapidement des inhibiteurs efficaces de la production de β -amyloïde et de connaître la spécificité d'ordre d'acides aminés de la protéase responsable de la production de ce peptide, un grand nombre de dipeptides d'aldehyde a été synthétisé et évalué. Le carbobenzoxyl-valinyl-phenylalanal est le plus représentatif dans des études antérieures.

62- C. Blackburn, A. Pingali, T. Kehoe, W. L. Herman, H. Wang, S. A. Kates, *Bioorg and Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 823.

63-D. J. Selkoe, *Ann. Rev. Neurosci.*, **1994**, 17, 489.

Jeffry et al⁶⁴. ont adopté une approche combinatoire pour identifier des dipeptides d'aldehydes capables d'empêcher la production de β -amyloïde. Ils ont constaté que les dipeptides d'aldehydes les plus actifs sont ceux qui ont possédés des acides aminés hydrophobes en position P1 et P2. Le composé le plus efficace identifié dans cette étude est le 3,5 diméthyoxy-cinnamide-isoleucinyl-leucinal avec IC50 de 9.6 μ , approximativement 10 fois plus actif que le carbobenzoxyl-valinyl-phenylalanal (Fig. 13).

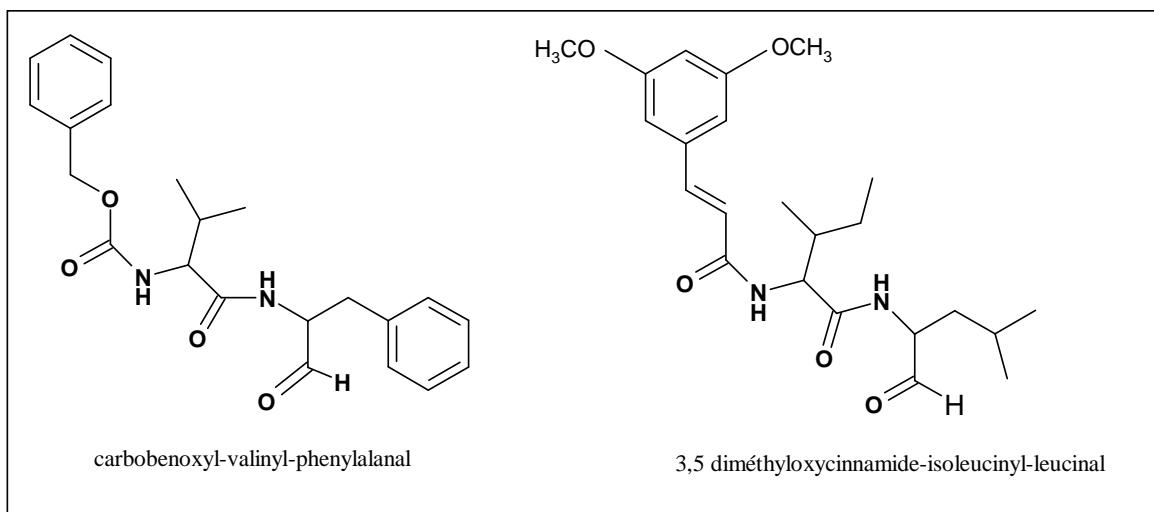


Figure 13 : Les deux aldéhydes les plus représentatifs

I-1-4 : GE 20372 :

Les GE 20372 A et B (Fig. 14) sont des tétra peptides qui ont été récemment isolés comme des inhibiteurs de la protéase du HIV décrit par Stefanelli et al⁶⁵.

64- N. H. Jeffrey, S. Chakravarty, C. M. Bryant, L. R. Cowart, P. Harden, J. M. Scardina, B. Mavunkel, G. R.

Luedtke, B. Cordell, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3889.

65- S. Stefanelli, L. Cavaletti, E. Ragg, L. Colombo, E. J. Selva, *Antibiot.*, **1995**, 48, 332.

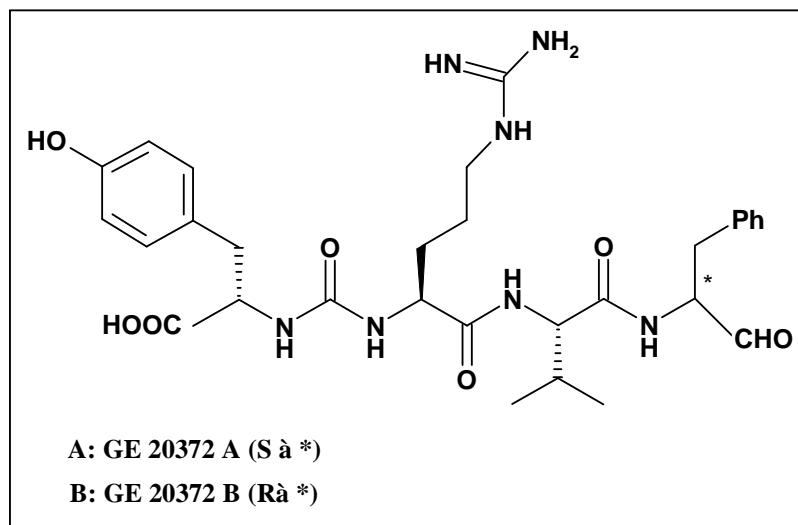


Figure 14 : Les GE 20372 A et B

Étroitement liés au GE 20372, les tétrapeptides décrits en tant qu'inhibiteurs alcalins microbiens de protéase, également nommé (S)- α et (R)- β -MAPI (Fig. 15) ont montré des activités semblables.

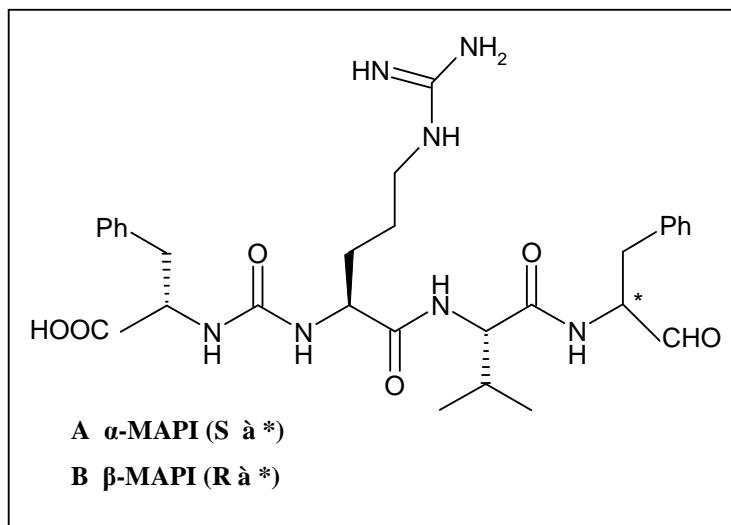


Figure 15 : Représentation de MAPI

Par analogie, Xiaowei Zhang et al.⁶⁶ ont préparé une série de composés en incorporant un dispositif principal du produit naturel afin de faciliter la synthèse de certains GE 20372 et de MAPI. Les deux aldehydes reproduits dans la figure 16 sont les plus représentatifs.

66- X. Zhang, J. Rodrigues, E. Lawrence, B. Hinkle, L. Ballantyne, M. Pena, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6420.

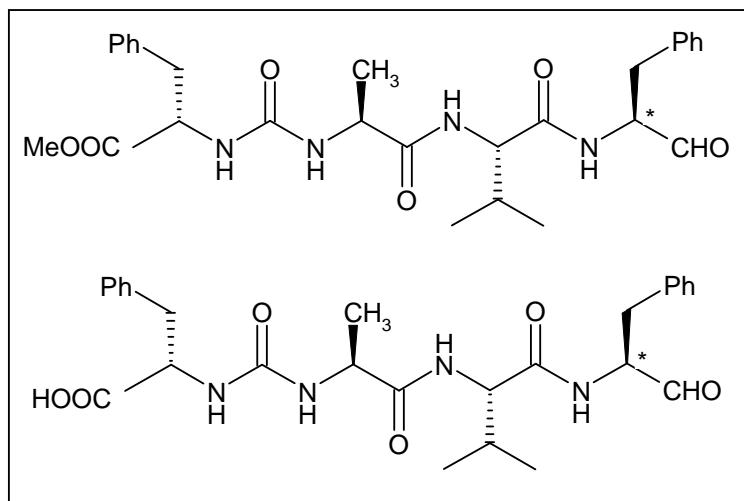


Figure 16 : Les analogues les plus représentatifs

I-2 : Quelques exemples de synthèse de peptides contraints à pont carbonyle :

I-2-1 : Synthèse du GE 20372 :

Xiaowei Zhang et al.⁶⁶ ont utilisé dans leur étude le *N, N'-carbodiimidazole* (CDI) pour la synthèse de l'urée dipeptide (symétrique) **49**. Ils ont fait réagir le CDI avec un aminoester chlorhydrate en présence d'une base aminé (schéma 22).

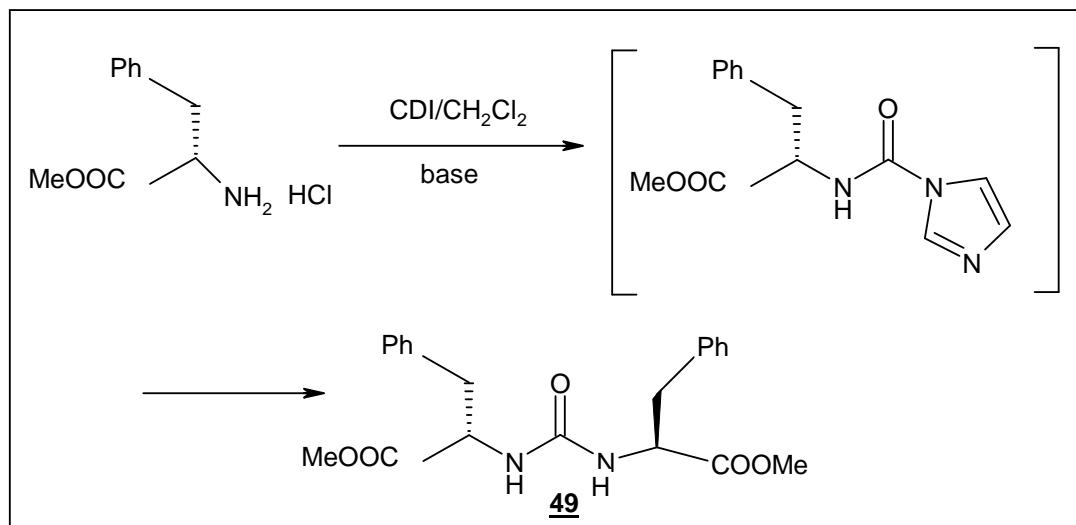
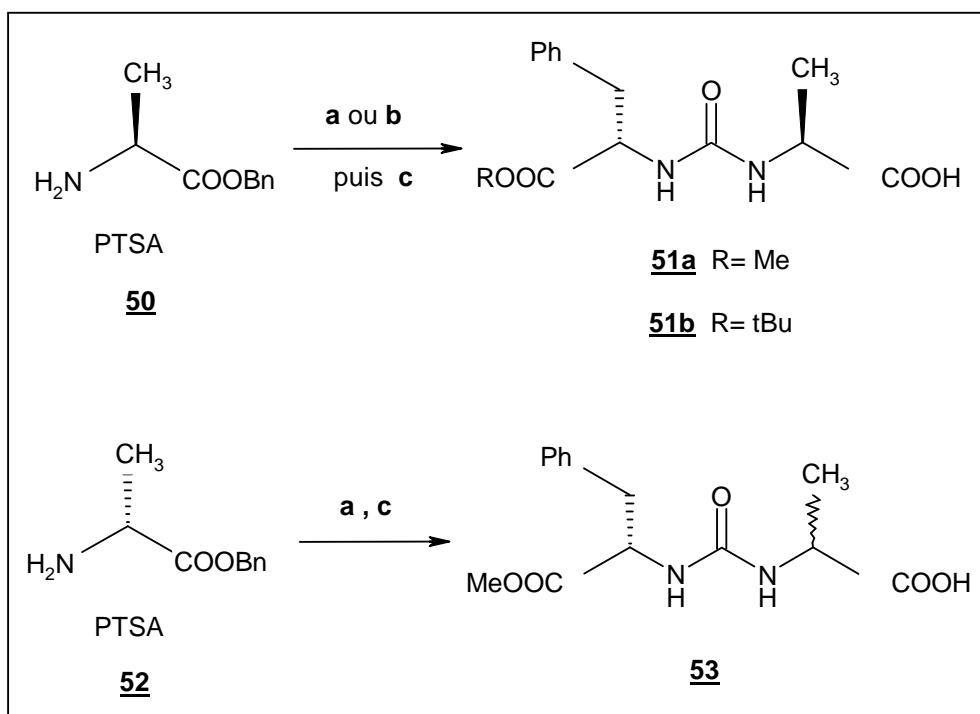


Schéma 22: Synthèse de l'urée dipeptide symétrique

Dans un effort de synthétiser l'urée dipeptide dissymétrique, la même équipe a utilisé les deux imidazoles de l'CDI avec deux différents aminoesters. Ils ont condensé le sel de l'alanine benzyl ester et l'acide *p*-toluène sulfonique (PTSA) avec le CDI

(la carbodiimidazole) et la phénylalanine méthyl ester sous forme chlorhydrate en présence de N-méthylmorpholine pour aboutir au dipeptide à pont carbonyle **53** (schéma 23).



(a)carbonyliimidazole, CH₂Cl₂, N-méthylmorpholine, puis phénylalanine méthyl ester HCl ; (b) carbonyliimidazole, CH₂Cl₂, N-méthylmorpholine, puis phénylalanine *tert*-butyl ester HCl ; (c) H₂, Pd-C.

Schéma 23 : Synthèse de l'urée dipeptide dissymétrique

Toujours dans la continuité de ces travaux et dans le but de préparer des analogues du GE 20372, cette équipe a préparé un tétrapeptide d'aldehyde **56b** à partir du *N*-(benzyloxycarbonyl)valine⁶⁷ **54**. L'analogue du GE 20372 a été préparé à partir de l'urée dipeptide **51b** où l'acide carboxylique de la phénylalanine a été bloqué par le *tert*-butyl ester⁶⁸ (schéma 23), l'acide **51b** a été préparé par la condensation de CDI de l'alanine benzyl ester avec la phénylalanine *tert*-butylester suivie par hydrogénéation. Le couplage du **51b** avec le composé **56b** (DPPA/DMF/TEA)⁶⁹ a donné le dérivé **58**. La déprotection simultané de l'ester et l'acétal (TFA) offre le tétrapeptide **59** qui s'est avéré instable (schéma 24).

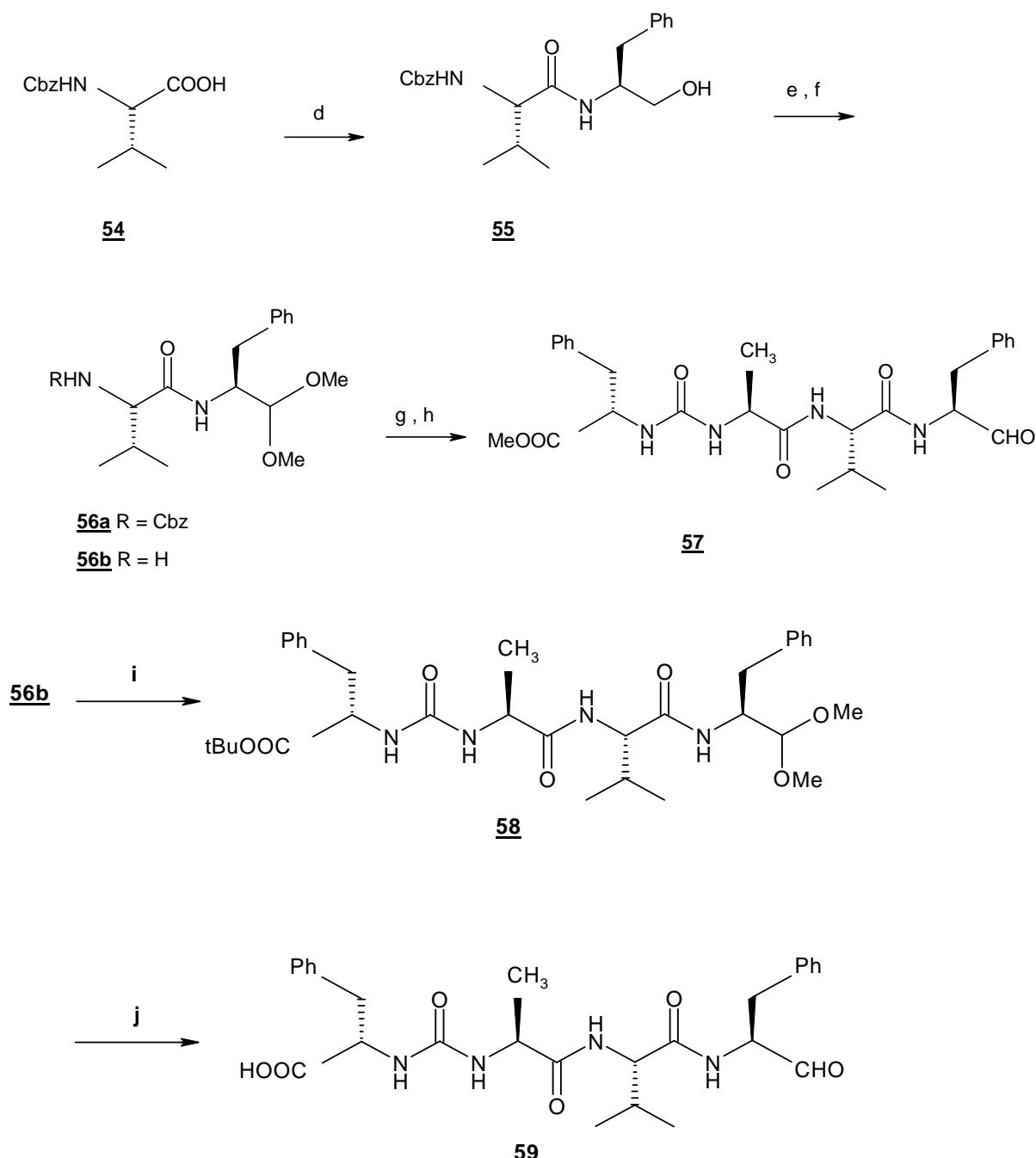
67- a- C. Kruse, K. G. Holden, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2792.

b- F. M. F. Chen, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 1224.

68- a- R. J. Roeske, *J. Org. Chem.*, **1962**, 28, 1251.

b- M. Thorsen, T. P. Andersen, U. Pedersen, B. Yde, S. O. Lawesson, *Tetrahedron.*, **1985**, 41, 5633.

69- T. Shiori, K. Ninomiya, S. I. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6203.



(d) DCC, HOBr, (S)-phenylalaninol, CH_2Cl_2 , (85%) ; (e) i. Dess-Martin, CH_2Cl_2 , (88%), ii. $\text{HC}(\text{OMe})_3$, PTSA,

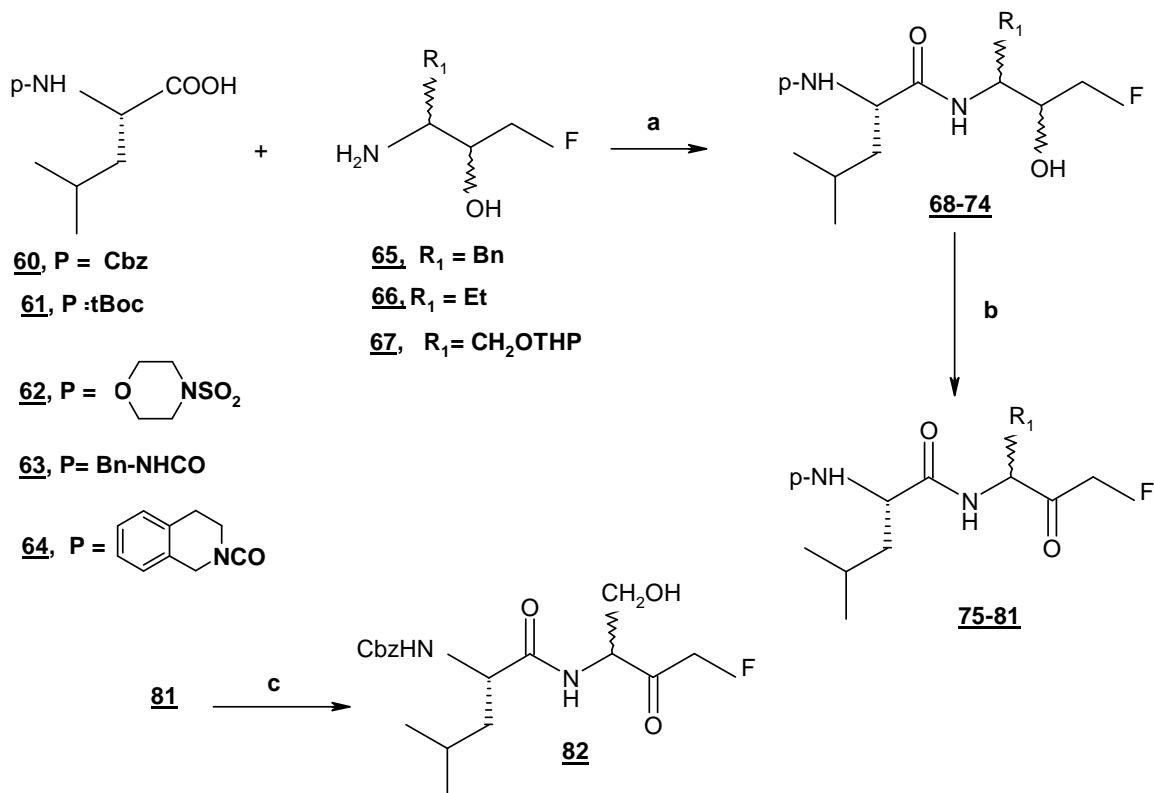
MeOH (61%) ; (f) $H_2/Pd-C$ (97%) ; (g) diphenyl phosphorazidate, **51a**, DMF, TEA (60%) ; (h) TFA (88%).

(i) diphenylphosphorazidate, **51b**, DMF, TEA (60%) ; (j) TFA (53% comme 2,4-DNP).

Schéma 24 : Synthèse de tétrapeptide

I-2-2 : Synthèse de dipeptide fluoromethyl cétone :

La condensation de la Leucine acylée ou sulfonylée **60-64** avec les alcools aminofluorés **65-67** donne les fluorohydroxydipeptides **68-74**, l'oxydation de Dess-Martin de ces derniers génère les fluorométhylcétones **75-81**, une déprotection du groupe THP du **81** offre le produit **82** avec de bon rendement (schéma 25).



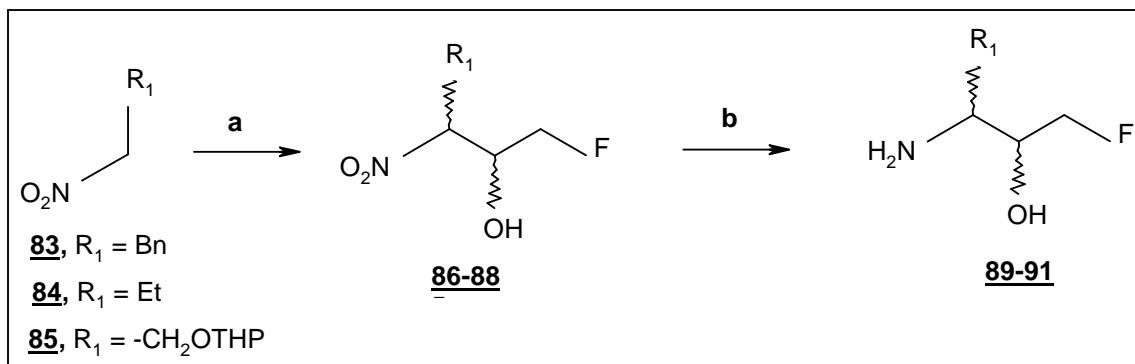
(a) méthode générale A : (IBCF, NMM, CH₂Cl₂ ou THF, -20° à 23°C) ou méthode générale B : (BOP, HOEt, NMM, DMF, 0-23°C) ; (b) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 23°C ; (c) acide p-tolènsulfonique monohydraté, CH₃OH, 23°C

Schéma 25: Première étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone

Le produit obtenu après la réduction du trans-β-nitrostyrène est condensé (*in situ*)⁷⁰⁻⁷¹ avec le fluoroacétaldéhyde **83** pour donner le composé **86**, l'hydrogénéation de ce dernier conduit au produit **89** (schéma 26).

70- B. Imperiali, R. H. Abeles, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 135.

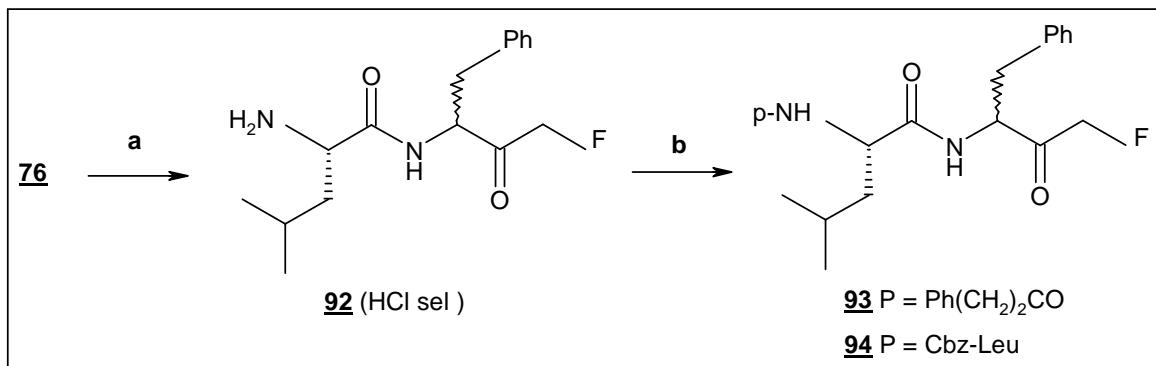
71- L. Revesz, C. Briswalter, R. Heng, A. Leutwiler, R. Mueller, H. J. Wuethrich, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9693.



(a) *in situ* FCH_2CHO ; (b) H_2 (60psi), éthanol absolu, Nickel Raney (50% dans l'eau, quantité catalytique).

Schéma 26 : Deuxième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone

L'hydrolyse du groupement *t*-*Boc* du composé **76** (schéma 25) génère le sel **92**, où il est couplé avec l'acide hydrocinnamique et le Cbz-Leu pour donner respectivement les composés **93** et **94** (schéma 27).

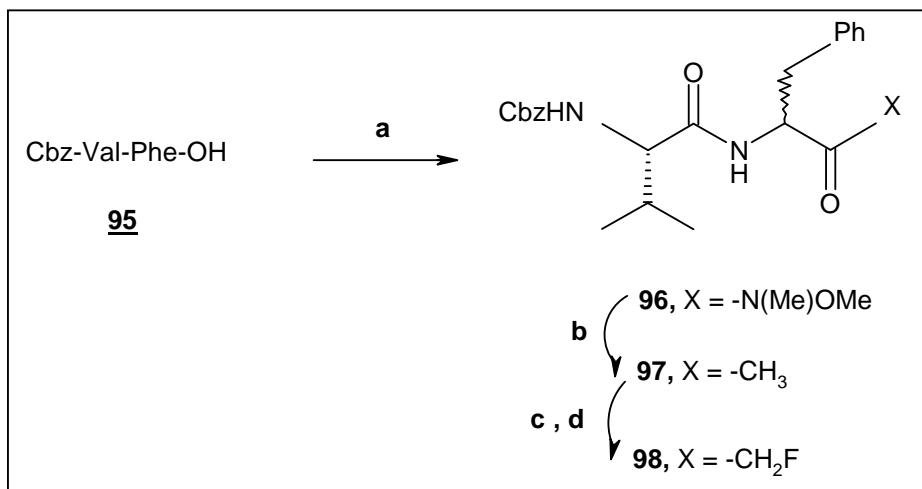


(a) HCl(g) , éther ; (b) BOP, HOBT, DMF, 0-23°C.

Schéma 27 : Troisième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone

Le composé **95** est converti en méthyle cétone **97** correspondant; ce dernier est converti en éther d'éole silyle correspondant où un traitement avec 1-(chloroethyl)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane bis (tetrafluoroborate) (F-TE-DA.BF₄)⁷² génère le dipeptide fluorométhyle cétone **98** (schéma 28).

72- G. S. Lal, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2791.



(a) *N,O*-dimethylhydroxylamine chlorhydrate, Et_3N , BOP, CH_2Cl_2 , 23°C ; (b) 3M $MeMgBr$, THF, 0-23°C ; (c) TBDMsOTF, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (d) 0°C ; F-TEDA- BF_4 , DMF, 23°C.

Schéma 28 : Quatrième étape pour la synthèse de dipeptides fluorométhyle cétone

II : Synthèse et propriétés pharmacologiques de peptides contraints à pont sulfonyle :

La recherche de nouvelles molécules biologiquement actives, d'importantes investigations portent sur des modification structurales, tel que le passage d'un carbone C=O à son isostère sulfoné SO_2 , que l'on peut apporter à des molécules modèles tels que les biomolécules et les médicaments synthétiques, et qui peut donner naissance à des analogues peuvent servir de précurseurs pour l'obtention d'une large variété de composés ayant une analogie avec les biomolécules tels que les peptides contraints qui sont le facteur clé dans la régulation d'une large variété de fonctions biologiques ; ils sont également utilisés comme nouveaux agents pharmaceutiques⁷³, hormones⁷⁴, neurotransmetteurs⁷⁵ et inhibiteurs enzymatiques.

73- J. N. Higaki, S. Chakravarty, C. M. Bryant, L. R. Cowart, P. Harden, J. M. Scardina, B. Mavunkel, G. R.

Luedtke, B. Cordell, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3889.

74- a- K. Burgess, D. S. Linthicum, H. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 907.

b- A. Boeijen, R. M. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2127.

75- J. R. Galembo, B. L. Wells, K. A. Rossi, R. S. Alexander, C. Dominguez, T. P. Maduskuie, P. F. W.

Stouten, M. R. Wright, B. J. Aungst, P. C. Wong, R. M. Knabb, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 301.

II-1 : Propriétés pharmacologiques :

Dans le cadre de la recherche d'antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, beaucoup de peptidomimétiques à pont sulfonyle ont été développés dans différents laboratoires dont nous citerons quelques exemples.

II-1-1 : Molécules développées par Merck :

Le Tirofiban **99** est un des composés utilisés dans le traitement de désordres liés à l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$. Partant de sa structure, les chercheurs de Merck ont développé une famille de peptidomimétiques⁷⁶ **100**. Celle-ci se base sur la formation d'un second cycle lié à la tyrosine (schéma 29).

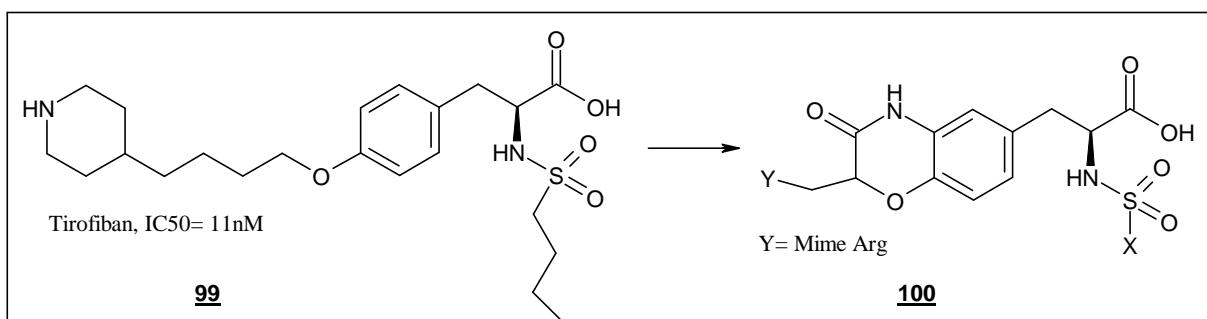


Schéma 29 : Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Merck

II-1-2 : Molécules développées par Bayer :

Dans le groupe de recherche Bayer, plusieurs composés potentiellement actifs ont été découverts. Ceux-ci sont conçus sur un noyau rigide biphenyle⁷⁷ **101** et **102** (schéma 30).

76- H. M. Bender, L. Ulrich, M. Wiesner, M. Friedlander, *Brevet WO.*, 2003, 068253.

77- K. Urbahns, M. Harter, M. Albers, D. Schmidt, B. S. Ludwig, U. Bruggmeier, A. Vaupel, C. Gerdes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12, 205.

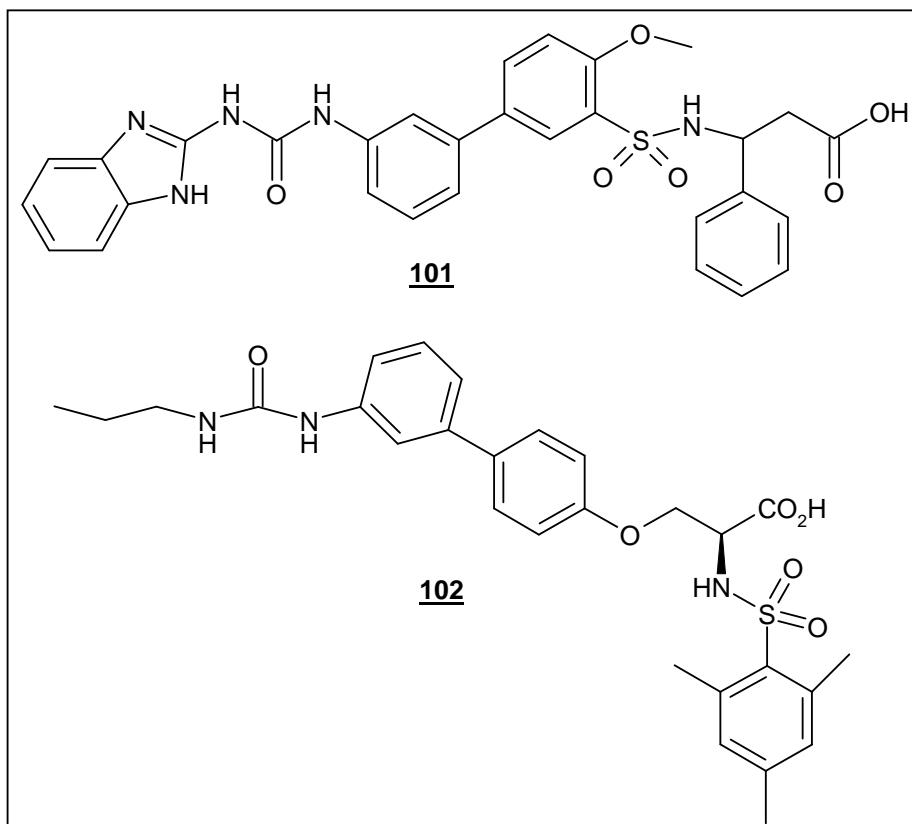


Schéma 30 : Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Bayer

II-1-3 : Molécules développées par Dupont :

Le noyau isoxazole a servi de template rigide pour le développement d'antagonistes $\alpha_{IIIb}\beta_3$ ⁷⁸ par la firme Dupont **103**. Une étude appropriée de leur noyau lead⁷⁹ a conduit à un nouveau gabarit basé sur l'indazole **104** (schéma 31).

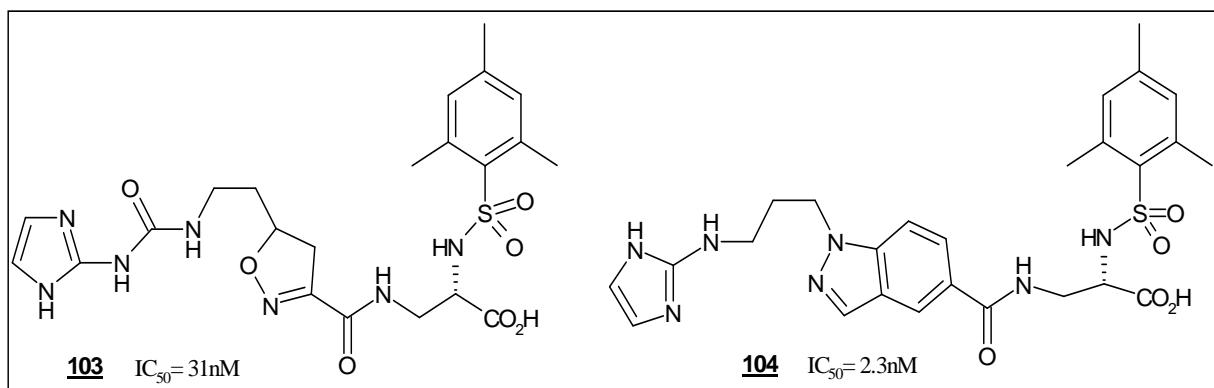


Schéma 31: Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Dupont

78- D. G. Batt, J. J. Petraitis, G. C. Houghton, D. P. Modi, P. K. Jadhav, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 41.

79- W. J. Pitts, J. Wityak, J. M. Smallheer, A. E. Tobin, J. W. Jetter, P. K. Jadhav, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 27.

II-1-4 : Molécules développées par Biochem :

Pour le groupe Schire Biochem, la présence d'un motif sulfonamide **105** et **106** augmente le potentiel actif mais parallèlement diminuerait la sélectivité (schéma 32).

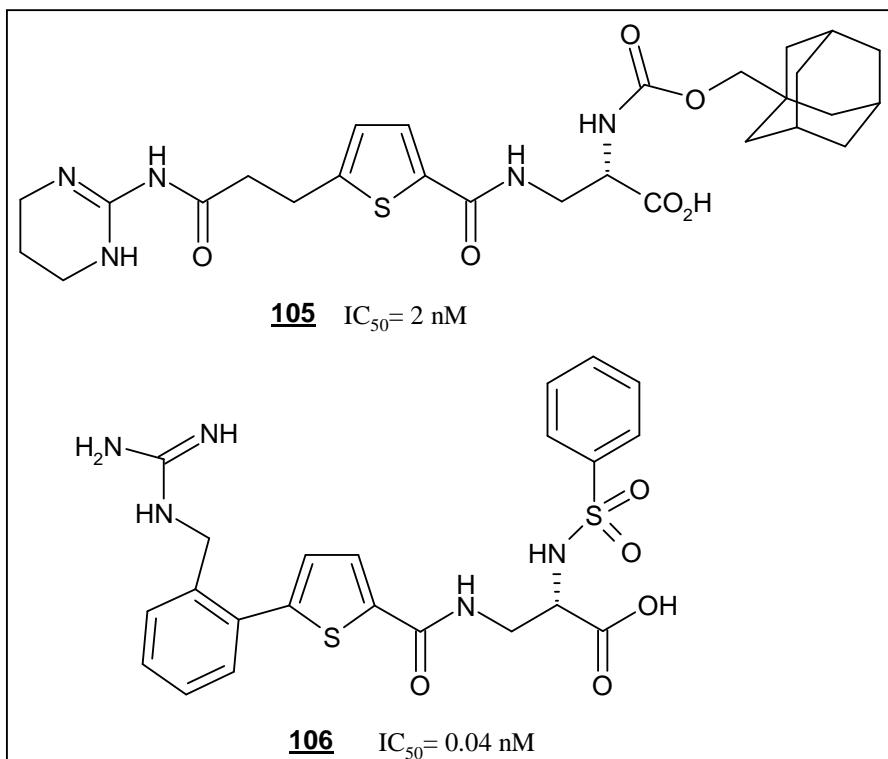


Schéma 32 : Peptidomimétiques antagonistes de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ développés par Schire Biochem

II-2 : Quelques exemples de synthèse de peptides contraints à pont sulfonyle :

II-2-1 : Peptides contraints à motif sulfahydantoine :

La conception d'analogues de peptides bioactifs avec des conformations restreintes est la stratégie la plus communément utilisée par les chimistes dans le but de développer de nouveaux agents pharmaceutiques avec un meilleur profil thérapeutique.

Les contraintes cycliques, plus précisément, les cyclisations à courte distance offrent la possibilité d'établir des contraintes bien définies.

Vu l'intérêt des cyclisations à courte distance, Boudjabi. S et al⁸⁰. ont développé un nouveau type de contrainte locale qui conserve le squelette peptidique tout en incluant un plissement rigide orientant les chaînes latérales de l'unité tripeptidique dans une conformation spatiale spécifique.

80- S. Boudjabi, G. Dewynter, N. Voyer, L. Toupet, J. L. Montero, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2275.

Ils ont envisagé le pontage de deux amides consécutifs par un groupement SO_2 afin de créer un peptide contraint à motif sulfahydantoiné⁸¹ (Fig. 17).

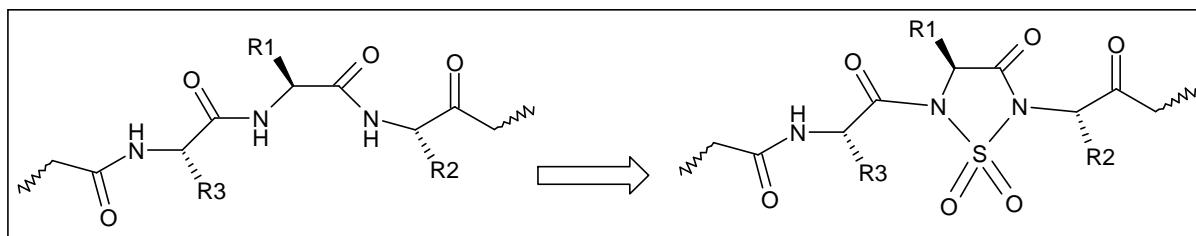


Figure 17 : Présentation synoptique de la synthèse de peptide contraint à motif sulfahydantoiné

La principale caractéristique de ce modèle tripeptidique contraint est la coplanarité des deux liaisons pseudopeptidiques consécutives.

Le motif clé dans cette étude est la sulfahydantoiné, l'insertion de ce motif a été réalisé par alkylation sur N^2 et acylation sur N^5 du motif 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine dioxyde (sulfahydantoiné) chirales.

Dans ce cadre, il nous semble important de présenter l'intérêt pharmacologique et quelques synthèses de sulfahydantoiné.

II-2-1-1 : Synthèse et propriétés des sulfahydantoines :

II-2-1-1-1 : propriétés :

Les sulfahydantoines sont apparentées aux hydantoines (Fig. 18), qui sont connues pour leurs propriétés biologiques multiples.

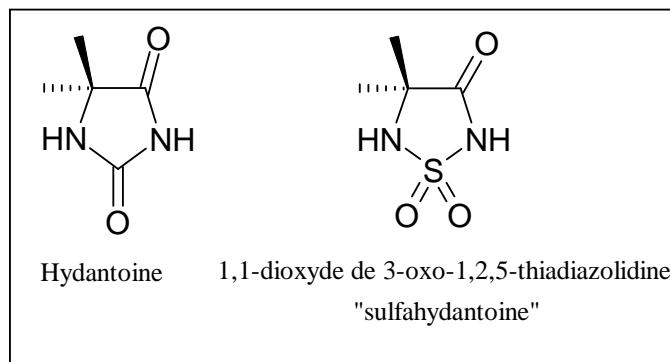


Figure 18 : Analogue sulfoné d'hydantoiné

81- a- C. H. Lee, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3077.

b- C. H. Lee, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6098.

c- N. Aouf, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6546.

L'analogie carbonyle-sulfonyle laissait présager des propriétés biologiques pour les sulfahydantoin⁸² et de leurs analogues. En effet, Groutas et al⁴ ont rapporté les propriétés inhibitrices envers les séries protéases, des composés contenant le motif 1,1-dioxyde 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine (Fig. 19).

Ils ont mis en évidence que les dérivés sulfonés représentés ci-dessous sont de très bons inhibiteurs des séries protéases et plus particulièrement de l'élastase humaine, de la cathepsine G et de la protéase 3.

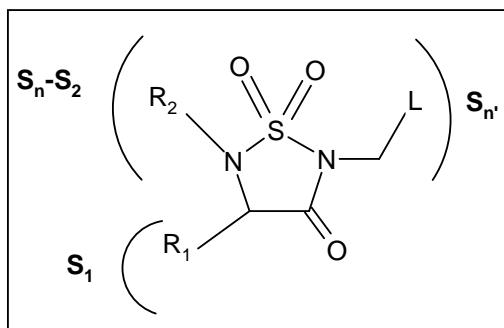


Figure 19 : Motif sulfoné comme inhibiteur des séries protéases

Ces séries protéases jouent un rôle important dans les maladies inflammatoires telles que la bronchite⁸³, l'emphysème pulmonaire⁸⁴, le psoriasis⁸⁵, etc..., et par conséquent des études étendues et approfondies ont été menées sur ce sujet dans le but de moduler leurs activités.

Groutas et al⁴ ont montré que la sélectivité vis-à-vis de l'enzyme est dictée par la nature des groupements R₁ et R₂ ; le groupement R₁ interagissant avec le site S₁, et R₂ avec le site S_n-S₂ de l'enzyme. Ces chercheurs ont trouvé que, quand R₁ est constitué d'une chaîne latérale hydrophobe de petite taille, ils obtenaient de bons inhibiteurs de l'élastase ; alors que dans le cas d'une chaîne latérale aromatique, ils formaient de bons inhibiteurs de la cathepsine G. Ils ont aussi démontré l'importance de la nature du groupement R₂ car ils ont observé une nette augmentation du potentiel inhibiteur de ces composés dans le cas où R₂ est un benzyle.

82- L. Chai Ho, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3077.

83- J. Fujita, N. L. Nelson, D. M. Daughton, C. A. Dobry, J. R. Spurzen, S. Irino, S. I. Rennara, *An. Rev. Resp. Dis.*, **1990**, 142, 57.

84- R. G. Crystal, *J. Clin. Invest.*, **1990**, 85, 1343.

85- O. Wiedow, F. Wiese, E. Christophers, *Arch. Dermatol. Res.*, **1995**, 287, 632.

II-2-1-1-2 : synthèse :

II-2-1-1-2-1 : Première méthode :

Hanewacker et al⁸⁶ ont mis au point une méthode de synthèse d'une série de 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidin-3-ones 1,4,4-trisubstitués. Ils ont choisi l'acide α -aminoisobutyrique comme acide aminé constituant le motif sulfahydantoine, dans le but d'obtenir les composés **111-115** à potentialité antiépileptique analogues à la phénytoine **107** (Fig. 20).

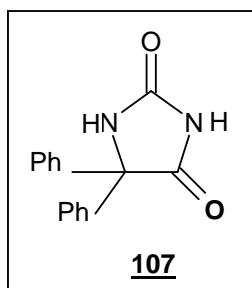


Figure 20 : Phénytoine

Les sulfahydantoines **111-115** ont été synthétisés par cyclisation en milieu basique (NaOH) des sulfamides **110** (schéma 33).

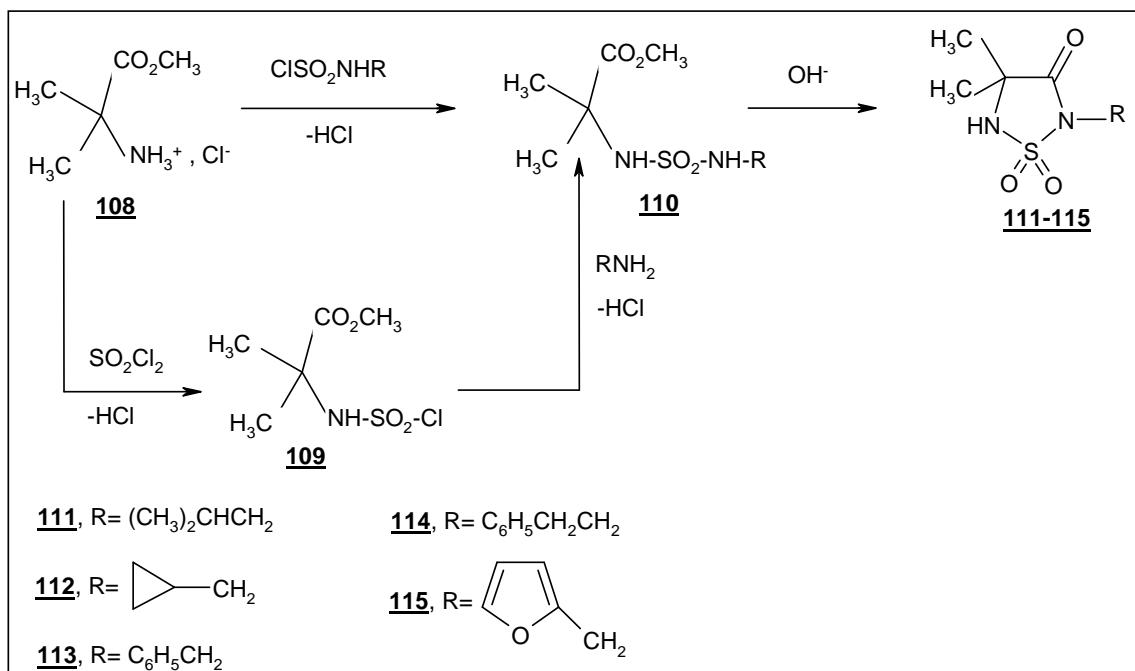


Schéma 33 : Synthèse de sulfahydantoines selon le procédé de Hanewacker

86- G. A. Hanewacker, Z. Mester, B. Unterhalt, *Arch. Pharm.*, **1993**, 326, 497.

II-2-1-1-2-2 : Deuxième méthode :

Kohn et al⁸² décrivent la préparation des 1,1-dioxydes-1,2,5-thiadiazolidin-3-ones **118**, à partir des 1,1-dioxyd-3-imino-1,2,5-thiadiazolidines **116** (Fig. 21).

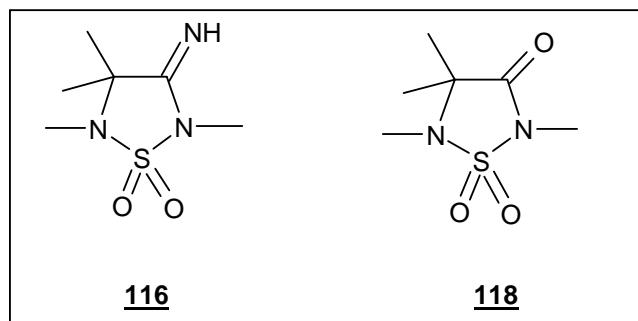


Figure 21 : Sulfahydantoines et analogues

La préparation des composés **116** se fait à partir d'une solution éthanolique constituée d'un aldéhyde, de cyanure de potassium et d'un excès de sulfamide chauffé à reflux (voir schéma 17 p 29). Kohn et al⁸² se sont inspirés de la synthèse des hydantoines **118** selon Strecker⁸⁷ pour synthétiser des sulfahydantoines (schéma 34).

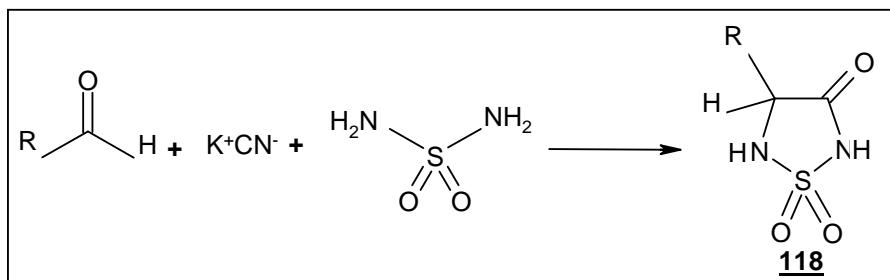


Schéma 34 : Préparation des sulfahydantoines selon Strecker

Par la suite, le traitement du composé **116** par HCl éthanolique conduit à l'ester éthylique intermédiaire **117**, qui permet après traitement basique d'accéder aux dioxydes de thiadiazolidinones **118** (schéma 35).

87- a- J. N. Coker, W. L. Kohlhase, T. F. Martens, A. Rogers, G. G. Allan, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3201.

b- Y. Maki, T. Masugi, K. Oziki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 2466.

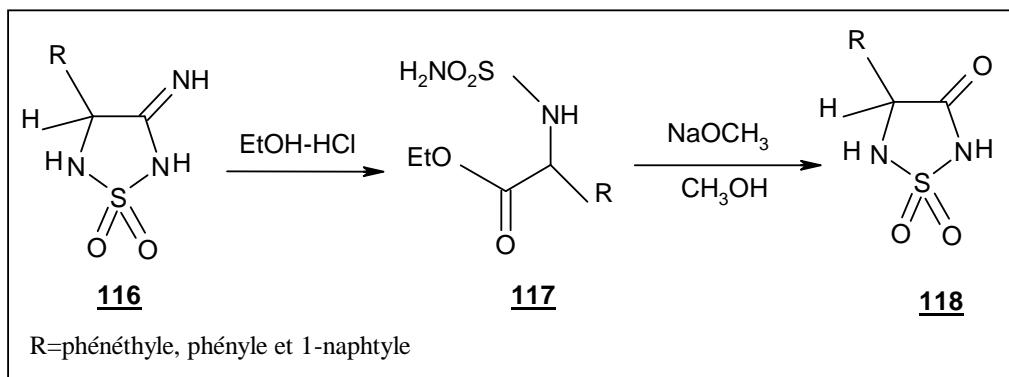


Schéma 35 : Préparation de sulfahydantoines selon le procédé de Kohn

II-2-1-1-2-3 :Troisième méthode :

Une méthode récente, décrite par Groutas⁷ permet d'accéder à des sulfahydantoines chirales en deux étapes.

L'ICS, traité par l'acide formique à 95% sous azote à 0°C fournit le chlorure de sulfamoyle. Ce dernier, réagit sur l'aminoester en présence de triéthylamine pour conduire au sulfamide monosubstitué **119**, traité par l'hydrure de sodium (NaH) en milieu THF anhydre conduit aux mêmes dioxydes de thiadiazolidinones précédemment décrits **118** (schéma 36).

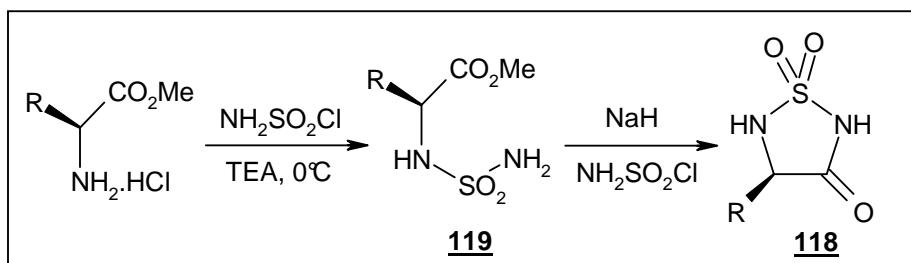


Schéma 36 : Préparation de sulfahydantoines selon Groutas

II-2-1-2 : Synthèse de dipeptide contraint à motif sulfahydantoine :

Boudjabi et al⁸⁰ ont préparé des dipeptides contraints à motif sulfahydantoine par deux voies de synthèse (voie A et B). Seule la voie B a permis d'arriver au résultat souhaité. Celle-ci est régiosélective et est basée sur la cyclisation en milieu basique de sulfamides symétriques et dissymétriques.

II-2-1-2-1 : Selon la voie A :

Les *N*-carboxylsulfamides **120** sont obtenus, à partir de chlorhydrates d'aminoesters, après les étapes de carbamylation et de sulfamoylation en présence de *tert*-butanol et d'isocyanate de chlorosulfonyle (schéma 37).

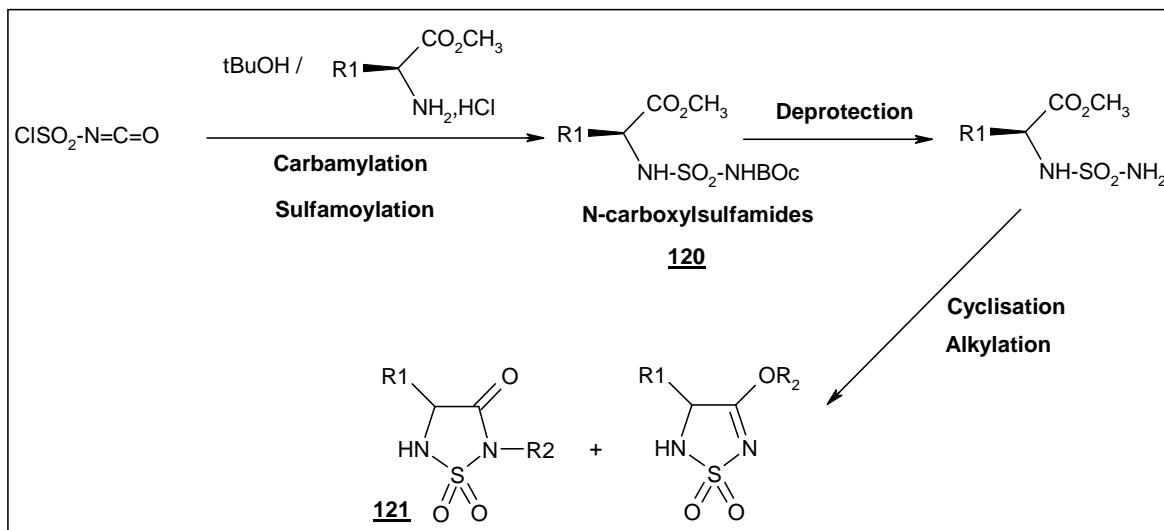


Schéma 37 : Synthèse de dipeptides contraints selon la voie A

Par la suite ces derniers sont déprotégés par l'acide trifluoroacétique, puis cyclisés en milieu basique et finalement alkylés dans les conditions de la réaction de Mitsunobu³⁷ par divers alcools. Malheureusement cette équipe a observé que, en plus de l'alkylation sur l'azote N² (alkylation souhaitée pour l'obtention de dipeptide contraint **121**), l'alkylation se fait aussi sur l'oxygène du groupement carbonyle en position 3 sur le cycle.

II-2-1-2-1-1 : Alkylation avec le lactate d'éthyle (alcool 1) :

L'alkylation sur le motif sulfahydantoiné **122-124** en présence du lactate d'éthyle, conduit uniquement au produit *O*-alkylé **125-127** avec conservation de la stéréochimie de l'alcool⁸⁸ (schéma 38).

88- G. Dewynter, S. Ubaldi, N. Voyer, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 7435.

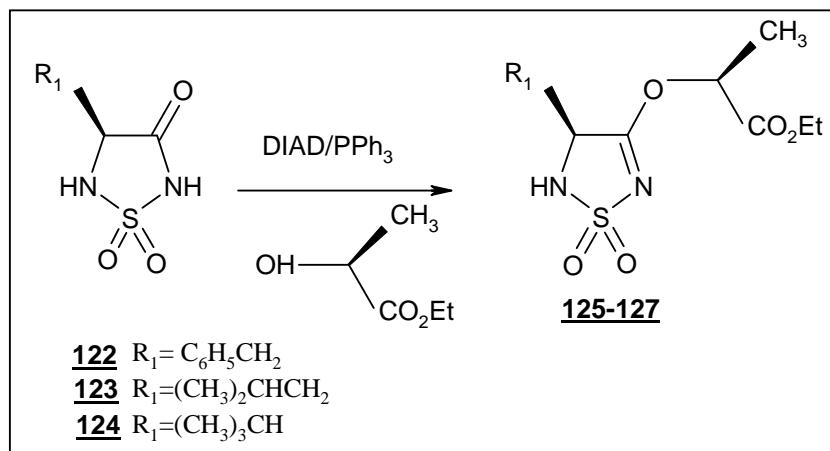


Schéma 38 : Alkylation avec le lactate d'éthyle

II-2-1-2-1-2 : Alkylation avec le 2-chloroéthanol :

L'alkylation sur le motif sulfahydantoine en présence du 2-chloroéthanol conduit majoritairement au produit *O*-alkylé **128** (schéma 39).

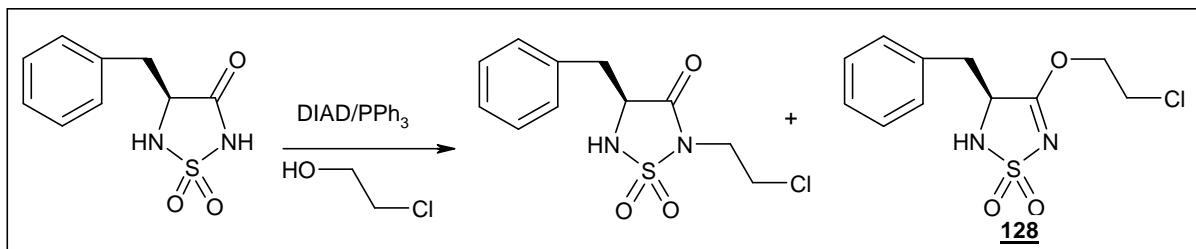


Schéma 39 : Alkylation avec le 2-chloroéthanol

II-2-1-2-1-3 : Alkylation avec les alcools allyliques :

L'alkylation des sulfahydantoine avec les alcools allyliques conduit, contrairement aux deux autres alcools utilisés, uniquement aux produits N-alkylés **129** (schéma 40).

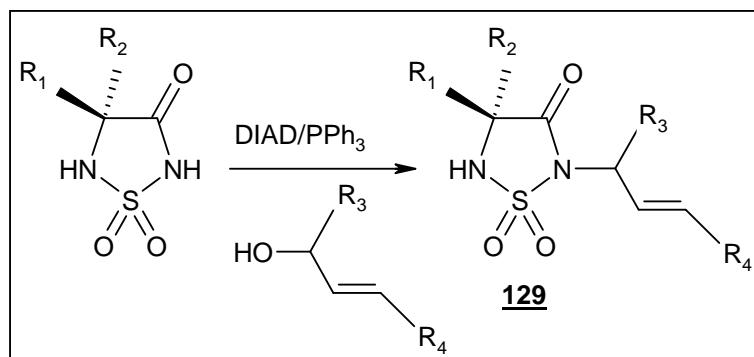


Schéma 40 : Alkylation avec les alcools allyliques

II-2-1-2-2 : Selon la voie B :

La voie B a permis d'arriver au résultat souhaité (schéma 41).

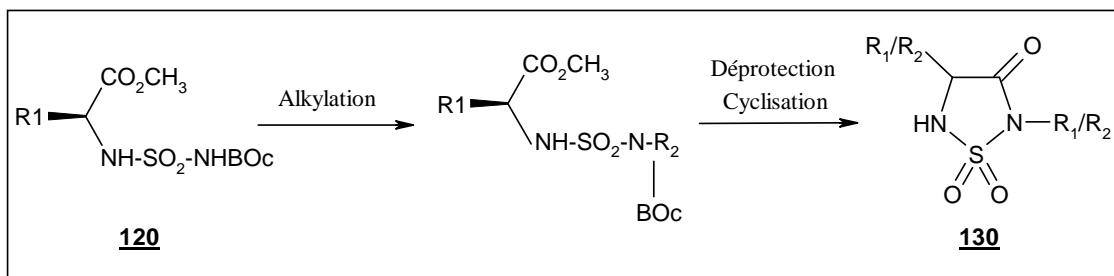


Schéma 41 : Synthèse de dipeptides contraints à motif sulfahydantoine selon la voie B

Les *N*- carboxylsulfamides obtenus **120** sont d'abord alkylés dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, puis déprotégés par le TFA et finalement cyclisés en milieu basique pour fournir les dipeptides contraints **130**.

Cette équipe a procédé à la synthèse d'une série de dipeptides contraintes par cyclisation en milieu basique de sulfamides symétriques et de sulfamides dissymétriques. La cyclisation des sulfonodipeptides se fait dans des conditions basiques fortes (MeONa ou EtONa et *t*BuOK).

II-2-1-2-2-1 : Cyclisation en milieu MeONa ou EtONa :

La cyclisation des sulfamides symétriques conduit aux sulfonopeptides **131** à l'exception du sulfamide dérivé de la glycine où la fermeture a été impossible (schéma 42).

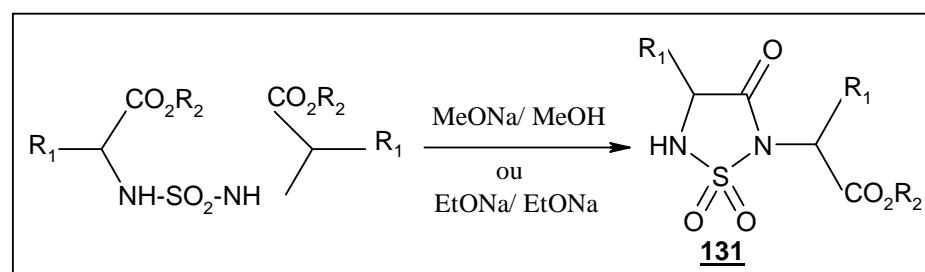


Schéma 42 : Cyclisation des sulfamides symétriques avec MeONa ou EtONa

Dans le cas des sulfamides dissymétriques **132**, la fermeture peut se faire d'après cette équipe sur l'acide aminé de substituant R₁ et/ ou de R₂. De ce fait la réaction n'est pas totalement régiosélective (schéma 43).

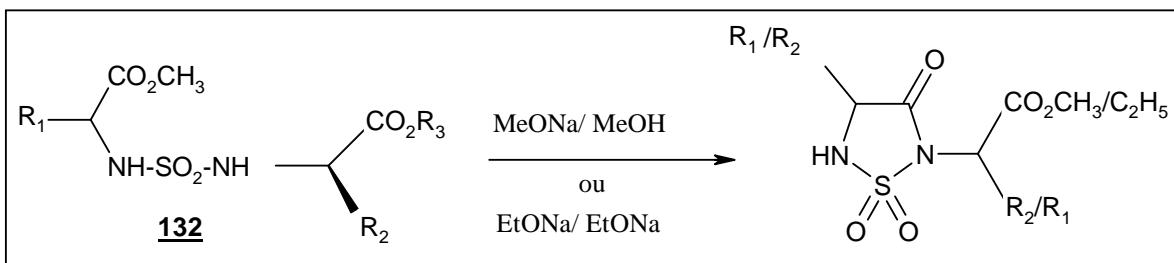


Schéma 43 : Cyclisation des sulfamides dissymétriques avec MeONa ou EtONa

Ils ont constaté, lors de la cyclisation des sulfamides symétriques et dissymétriques, l'épimérisation du dipeptide contraint sur le carbone asymétrique exocyclique et la conservation de la configuration du carbone asymétrique endocyclique. Et que la fermeture sur les sulfamides dissymétriques se fait sur l'acide aminé de plus grosse taille.

II-2-1-2-2-2 : Cyclisation en milieu tBuOK :

Le produit cyclisé **134** est obtenu par cyclisation de sulfamide dissymétrique **133** est réalisée en présence de *tert*-butylate de potassium dans le *tret*-butanol. Le milieu est chauffé entre 40 et 60°C (schéma 44).

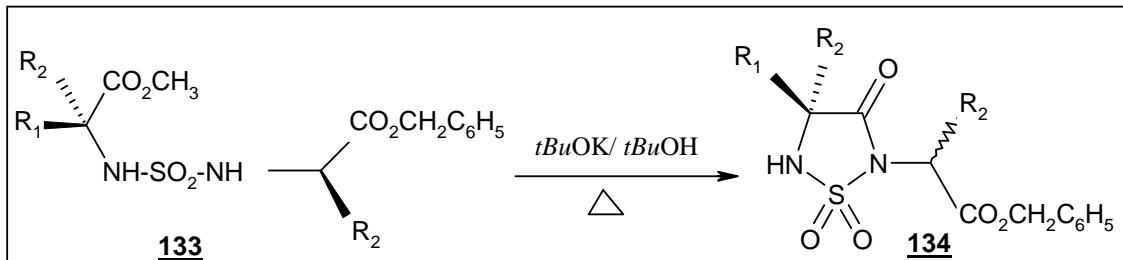


Schéma 44 : Cyclisation avec tBuOK

La cyclisation en présence de *tert*-butylate de potassium est totalement régiosélective car la fermeture se fait uniquement sur l'acide aminé de plus grosse taille. La stéréoselectivité de la réaction est totale sur le CH* endocyclique, et la perte de configuration du CH* exocyclique est toujours observée.

II-2-2 : Peptides contraints à motif cyclosulfamide

J.Zhong et al⁸⁹. ont montré que le remplacement du groupement carbonyle dans (I), avec un CH₂, peut fonctionnaliser la structure cyclosulfamidique (II), qui pourrait fonctionner comme inhibiteur potentiel de la sérine protéase (Fig. 22).

89- Z. Jiaying, G. Xiangdong, R. Kevin, W. C. Groutas, *Bioor. Med. Chem.*, 2004, 12, 589.

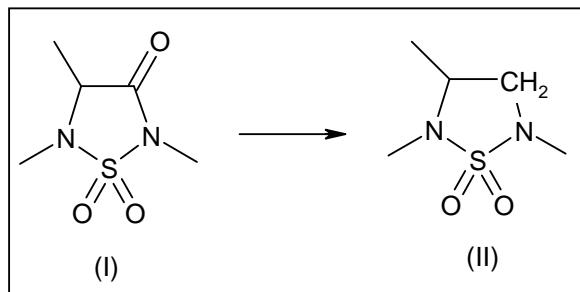


Figure 22 : Evolution du design des inhibiteurs (II)

Cette équipe a fait de l'élastase leucocyte humaine (HLE) l'objet d'une investigation de nouveaux inhibiteurs en raison de son implication probable dans un grand nombre de maladies, notamment les maladies pulmonaire^{90,91}, le cancer^{92,93} et autres^{94,95}. La molécule représentée dans la figure 23 a été examinée comme inhibiteur de l'HLE.

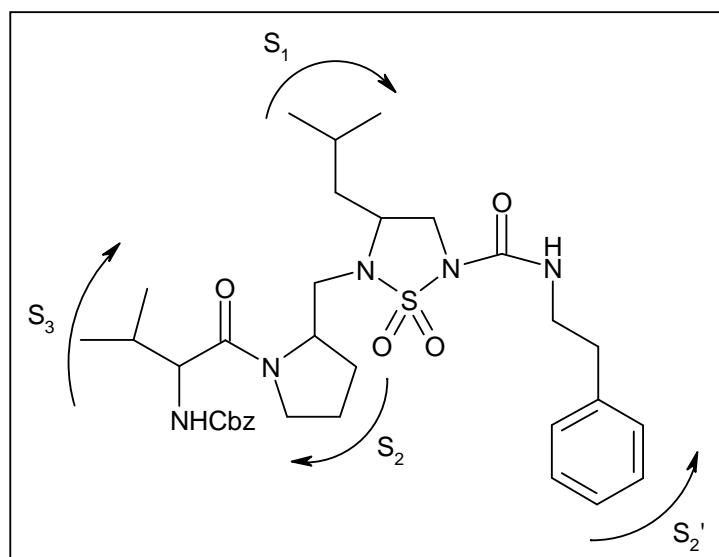


Figure 23: Interaction entre la molécule synthétisée et les sites actifs dans l'HLE

90- H. Ohbayashi, *Expert Opin. Investig. Drugs.*, **2002**, 11, 965.

91- B. G. Zeiher, S. Matsuoka, K. Kawabata, J. E. Repine, *Crit. Care. Med.*, **2002**, 30, S281.

92- P. Shamanian, B. J. Z. Pocock, J. D. Schwartz, S. Monea, N. Chuang, D. Whiting, S. G. Marcus, a. C. Galloway, P. Mignatti, *Surgery.*, **2000**, 126, 142.

93- J. A. Fockens, C. Ries, M. P. Look, J. G. Klijn, M. Jochum, *Cancer Res.*, **2003**, 63, 337.

94- W. A. Metz, N. P. Peet, *Exp. Opin. Ther. Pat.*, **1999**, 9, 951.

95- J. P. Anderson, K. Shinagawa, *Curr. Opin. Antiinflamm. Immunom. Invest. Drugs.*, **1999**, 1, 29.

Ces chercheurs ont montré que la sélectivité vis-à-vis de l'enzyme est dictée par la nature des groupements P1 et R2 ; le groupement P1 interagissant avec le site S1 et R2 avec le site S3 de l'enzyme. Les résultats trouvés après l'incorporation des groupements appropriés dans ces structures en particulier, les groupements valine-proline dans R2, la chaîne aliphatique de la leucine dans P1 et un cycle aromatique dans R3 pour interagir respectivement avec les sites S3-S2, S1 et S2⁹⁶ de l'enzyme renforcent l'idée que le modèle cyclosulfamidique peut être utilisé dans la conception d'inhibiteurs (HLE) et éventuellement des sérines protéase.

L'équipe Dupont-Merck, a développé un certain nombre d'inhibiteurs cycliques de la protéase du VIH-1 en incorporant des urées⁹⁷ et des sulfamides⁹⁸. Les sulfamides ont également servi de peptidomémitiques nonhydrolysables et se sont avérées des inhibiteurs potentiels et sélectifs de la serine protéase^{99,100}.

96- I. Schechter, A. Berger, *J. Biol. Chem.*, **1962**, 12, 2940.

97- a- P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bacheler, J. L. Meek, M. J. Otto, M. M. Rayner, Y. N. Wong, C. H. Chang, P. C. Weber, D. A. Jackson, T. R. Sharpe, S. Erickson-Viitanen, *Science.*, **1994**, 263, 380.

b- G. V. De Lucca, P. Y. S. Lam, *Drugs of the Future.*, **1998**, 23, 987.

98- P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, G. V. De Lucca, J. D. Rodgers, *US Patent*, 5, 610, **1997** ; *Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 293367.

99- P. K. Jadhav, F. J. Woerner, P. Y. S. Lam, C. N. Hodge, C. J. Eyermann, H. W. Man, W. F. Daneker, L. T. Bacheler, M. M. Rayner, J. L. Meek, S. Erickson-Viitanen, C. H. Chang. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1446.

100- J. J. Chen, X. Lin, M. F. Browner, *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, Calif, March 1999*, 21, MEDI-198.

Dougherty et al¹⁰¹ ont mis au point la synthèse d'une série de dipeptides contraints à motif cyclosulfamide (schéma 45)

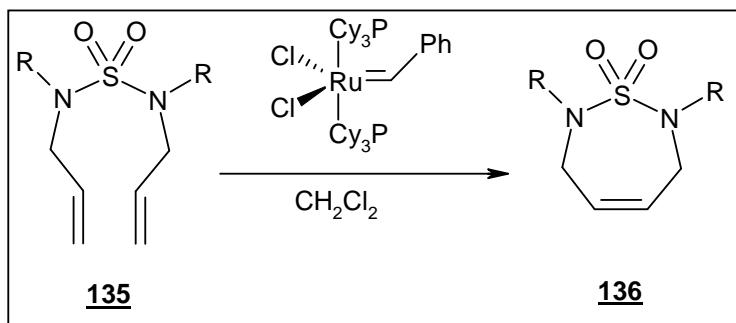


Schéma 45 : Synthèse de dipeptide contraint à motif cyclosulfamide

Quatre protocoles expérimentaux ont été utilisés par cette équipe pour la synthèse de sulfamides symétriques **137** et **138** et de sulfamides dissymétriques **139** (schéma 46).

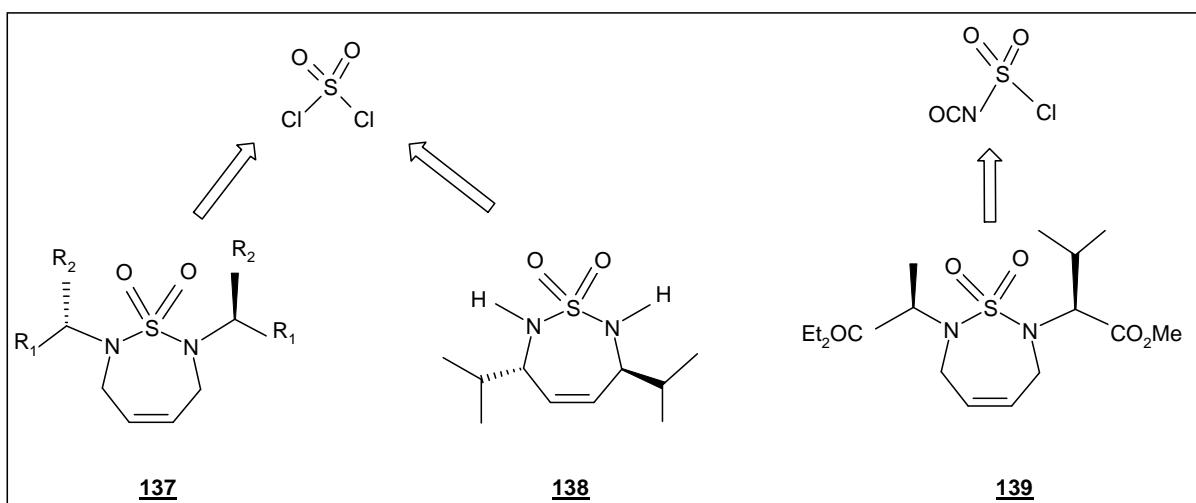


Schéma 46 : Différentes voies amenant aux dipeptides contraints

II-2-2-1 : Première méthode de synthèse :

La voie menant aux sulfamides symétriques (C_2) **137a-d** est illustrée dans le schéma 47. La condensation d'un léger excès des esters aminés **140a-d** avec le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) donne les sulfamides **141a-d** avec de bons rendements. Une dialylation consécutive conduit aux sulfamides **142a-d**. La stratégie RCM (Ring-Closing Metathesis) génère les sulfamides symétriques cycliques **137a-d** avec d'excellents rendements.

101- J. M. Dougherty, D. A. Probst, R. E. Robinson, J. D. Moore, T. A. Klein, K. A. Snelgrove, P. R. Hanson,
Tetrahedron, **2000**, *56*, 9781.

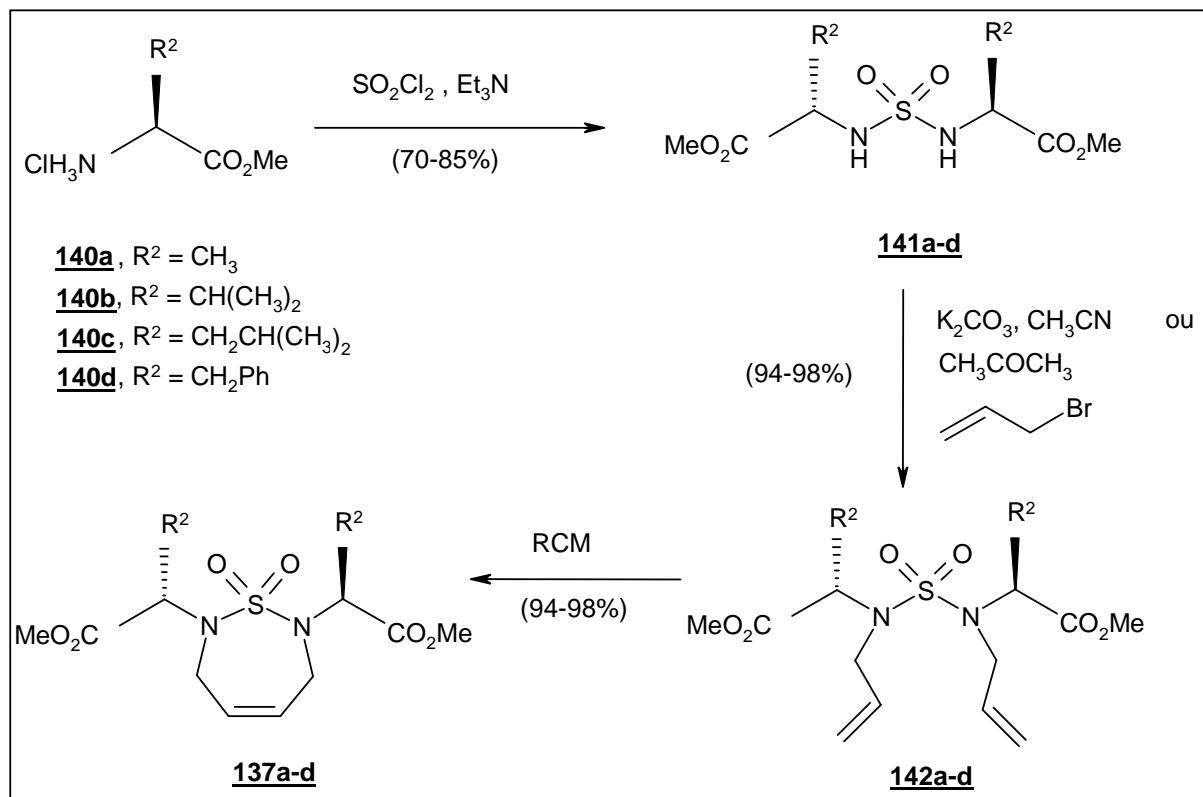


Schéma 47 : Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la première méthode (voie 1)

Des tentatives pour préparer de la même manière des sulfamides dissymétriques ont donné de faibles rendements. De plus, des essais pour coupler des amines secondaires directement au chlorure de sulfuryle n'ont pas réussi. Ces chercheurs ont donc adopté une autre procédure utilisant la réaction de Mitsunobu. Un couplage direct avec d'autres amines non racémiques telle que (R) – (-)- α -méthyl benzylamine 143 a donné le sulfamide symétrique cyclique non racémique 144 (schéma 48).

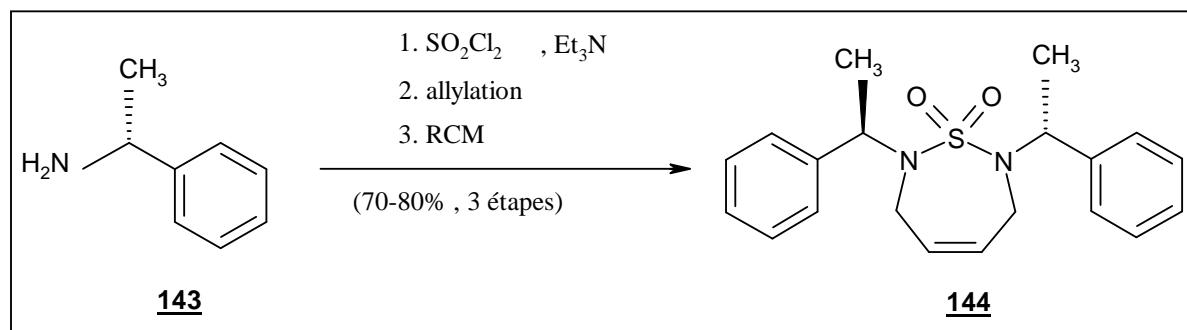


Schéma 48 : Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la première méthode (voie 2)

Globalement, la méthode développée par ces chercheurs dans les schémas (47) et (48) pourrait être applicable pour un nombre important d'autres amines non racémiques et s'avèreront utiles pour la synthèse de différents sulfamides cycliques.

Le pouvoir de subir des réactions multiples, dans des conditions différentes est un autre dispositif intéressant du groupe sulfamide; dans un effort d'augmenter sa souplesse, cette équipe a effectué un certain nombre de transformations sur les dipeptides **137a-d** comme il est illustré dans la deuxième méthode.

II-2-2-2 : Deuxième méthode de synthèse :

Le sulfamide **145c** est obtenu après deux étapes successives de réduction et de benzylation. Le traitement des composés **137a-d** avec $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ à température ambiante donne le produit **146c** avec des rendements acceptables. La dihydroxylation des sulfamides cycliques **137a-d** génère les dioles **147a-d** avec d'excellents rendements (schéma 49).

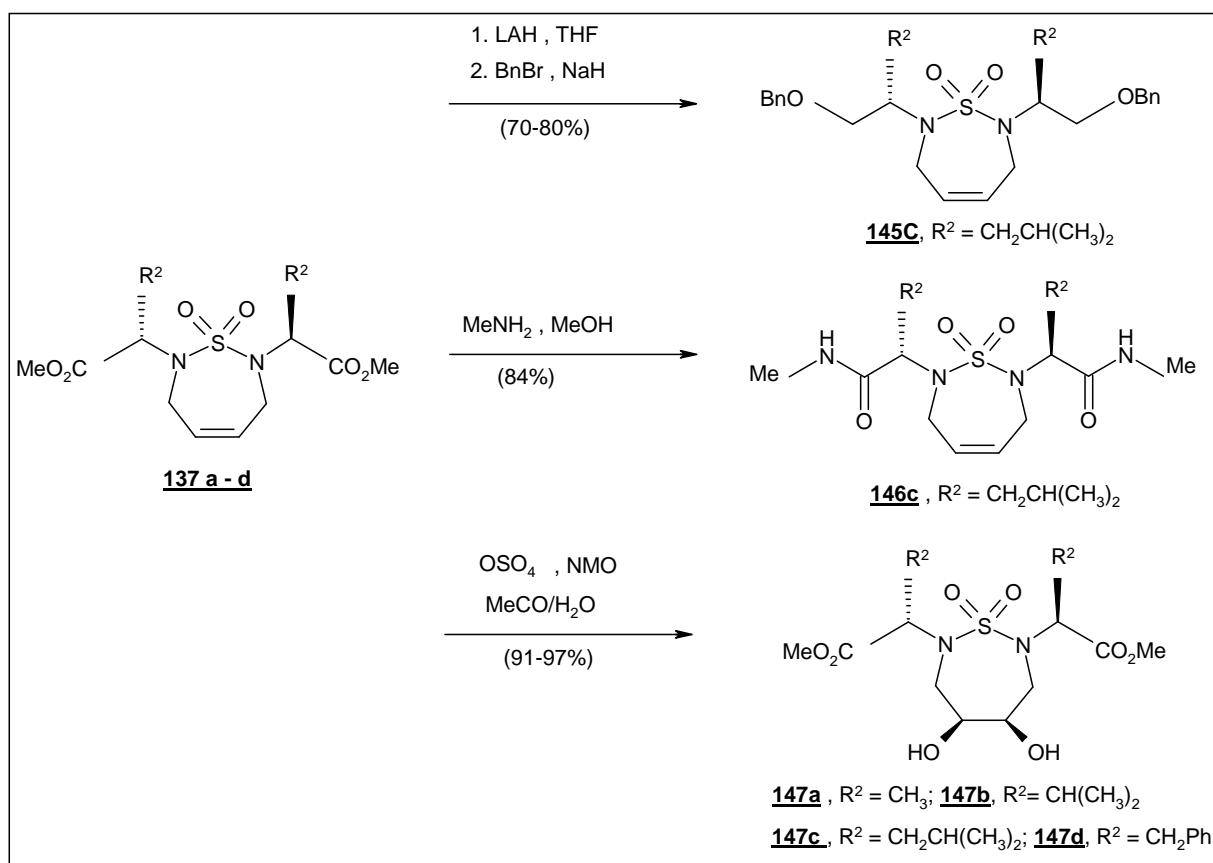


Schéma 49 : Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la deuxième méthode

II-2-2-3 : Troisième méthode de synthèse :

La voie conduisant au sulfamide cyclique à symétrie (C_2) **138** incorporant la chaîne latérale de la valine en positions internes (p1/p1') du sulfamide **136** est décrite dans le schéma 50.

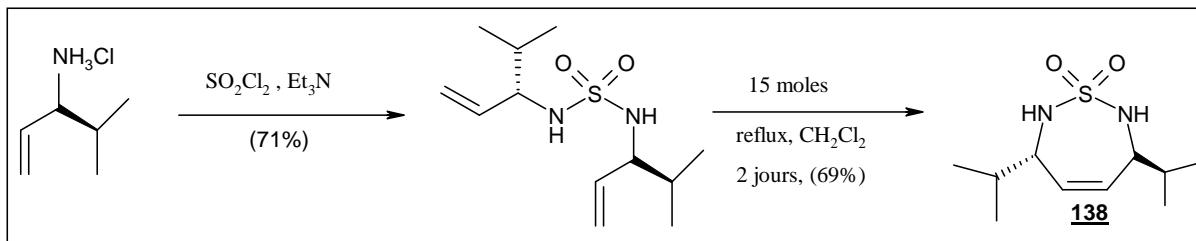


Schéma 50 : Synthèse de dipeptides contraints symétriques selon la troisième méthode

II-2-2-4 : Quatrième méthode de synthèse :

Les sulfamides dissymétriques ont montré aussi une activité inhibitrice potentiel de la protéase du VIH, la stratégie développée par cette équipe pour l'obtention de ces derniers repose dans un premier temps sur la différence de réactivité entre les deux azotes dans les sulfamides précurseurs, le NH carbamique subit un double effet électro-attracteur dû aux groupements SO_2 et de l'ester carboxylique ; ce qui augmente considérablement la mobilité de l'hydrogène associé par rapport à l'autre, après une dialylation/RCM ; l'azote carbamique est déprotégé puis alkylé pour donner le produit **149** (schéma 51).

Dans un deuxième temps, ils ont utilisé la différence du pKa de l'azote carbamique et l'azote sulfamidique dans une réaction de Mitsunobu/déprotection (développée par Montero¹⁰² et plus tard exploitée par Groutas¹⁰³) pour générer le dipeptide dissymétrique **150** avec d'excellents rendements, une dialylation (81%), et RCM (99%) fournissent le sulfamide cyclique dissymétrique **139** avec de bons rendements.

102-a- G. Dewynter, J. L. Montero, *C. R. Acad. Sci., Ser II.*, **1992**, 315, 1675.

b- G. Dewynter, N. Aouf, M. Criton, J. L. Montero, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 65.

103-a- J. L. Montero, G. Dewynter, B. Agoh, B. Delaunay, J. L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3091.

b- C. H. Lee, J. D. Korp, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3077.

c- W. C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1994**, 198, 341.

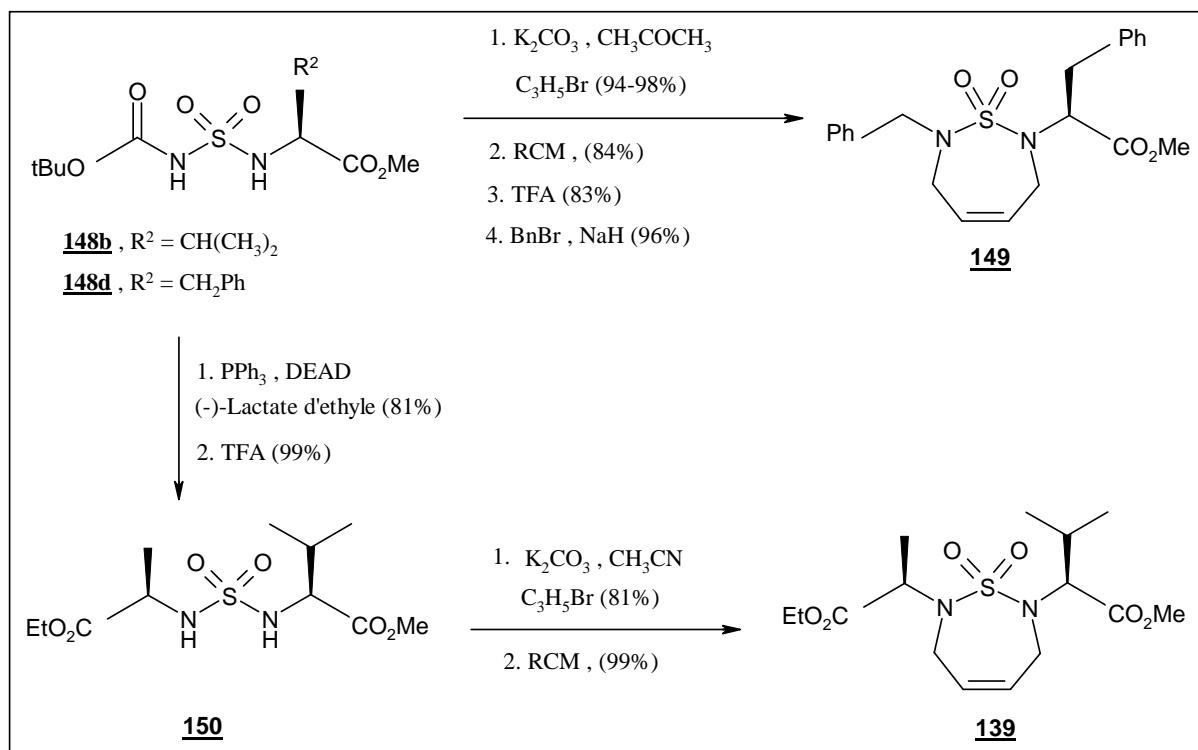


Schéma 51 : Synthèse de dipeptides contraints dissymétriques

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons reporté l'essentiel de peptides contraints à pont carbonyle et à pont sulfonyle où nous avons montré deux types de contraintes.

Contrairement à la première méthode (Boudjabi et al) qui utilise le motif sulfahydantoin (1,1-dioxyde-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine) comme contrainte afin de réduire le nombre de conformations possible, il y a eu une deuxième méthode utilisant le motif cyclosulfamide.

La première méthode utilise deux voies de synthèse afin de synthétiser des dipeptides contraints dérivés d'acides aminés naturels.

La voie A était basée sur l'alkylation par divers alcools en position N^2 du motif sulfahydantoin. Les sulfahydantoin sont préparés par cyclisation en milieu basique des N-sulfamides. Cependant, l'alkylation de la position N^2 n'a pas été l'unique réaction obtenue car selon la nature de l'alcool utilisé, l'alkylation de l'oxygène du carbonyle en position 3 est aussi obtenue.

Devant ce résultat, une autre voie de synthèse de dipeptides contraints régiosélective et basée sur la cyclisation en milieu basique de sulfamides symétriques et dissymétriques a été envisagée.

Trois bases permettant la cyclisation ont été utilisées :

La cyclisation avec les alcoolates de sodium se fait avec formation de produits secondaires, la fermeture en dipeptide concerne majoritairement l'acide aminé de plus grosse taille et s'accompagne d'une perte de configuration du carbone asymétrique exocyclique. L'utilisation d'une base plus forte et moins nucléophile que l'alcoolate de sodium a amélioré la chimio- et la régiosélectivité.

L'utilisation du *tert*-butylate de potassium a permis la conservation de l'ester de départ. La fermeture en dipeptide devient totalement régioselective ; elle concerne uniquement l'acide aminé de plus grosse taille.

La deuxième méthode, plus simple est applicable à la synthèse d'une variété de sulfamides symétriques et dissymétriques et de dipeptides contraints.

Cette méthode s'agit de deux stratégies :

La première concerne la préparation par métathèse (RCM) des peptides contraints symétriques à motif cyclosulfamide à partir de sulfamides allylés avec des rendements élevés.

La deuxième stratégie utilisée par cette équipe permet l'obtention de des peptides contraints dissymétriques à motif cyclosulfamide par métathèse à partir des carboxylsulfamides en quatre étapes d'aménagement fonctionnels.

Dans le chapitre suivant nous représentons notre contribution dans la synthèse de dipeptides contraints.

CHAPITRE III

Synthèse de dipeptides contraints à motif cyclosulfamide

La stratégie que nous avons développée pour la synthèse de dipeptides contraints repose sur l'utilisation d'acides aminés naturels et sur l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

Nous avons choisi ce réactif soufré au lieu du chlorure de sulfamoyle ClSO_2NHR (utilisé par Hanewacker¹⁰⁴) et du sulfamide $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ (utilisé par Kohn⁸¹) car, contrairement à ces derniers, il présente deux sites électrophiles qui nous ont permis son aménagement fonctionnel.

I : Rappel bibliographique sur l'ICS :

La majorité des molécules décrites dans ce mémoire font appel à la chimie de l'ICS, notamment pour le biais des additions nucléophiles d'alcools ou d'amines sur les sites électrophiles de l'ICS. Ce dernier montre une réactivité très particulière puisqu'il permet d'effectuer également des réactions de cycloadditions ou encore des réactions de substitution électrophiles aromatiques. Enfin, l'ICS s'avère être un composé indispensable pour intégrer des motifs sulfamates ou sulfamides sur de nombreuses molécules à visées thérapeutiques, ou biologiques.

I-1 : Synthèse de motifs peptidomimétiques :

L'ICS peut servir à la synthèse de motifs peptidomimétiques (schéma 52). Cette synthèse fait appel à des réactions de carbamoylation, sulfamoylation des acides aminés puis une cyclisation intermoléculaire¹⁰¹. Les pseudo-peptides obtenus, non hydrolysables grâce à la fonction sulfamide, peuvent servir à la conception de médicaments stables. Ils ont montré une activité inhibitrice sur différentes protéases notamment sur la protéase du VIH.

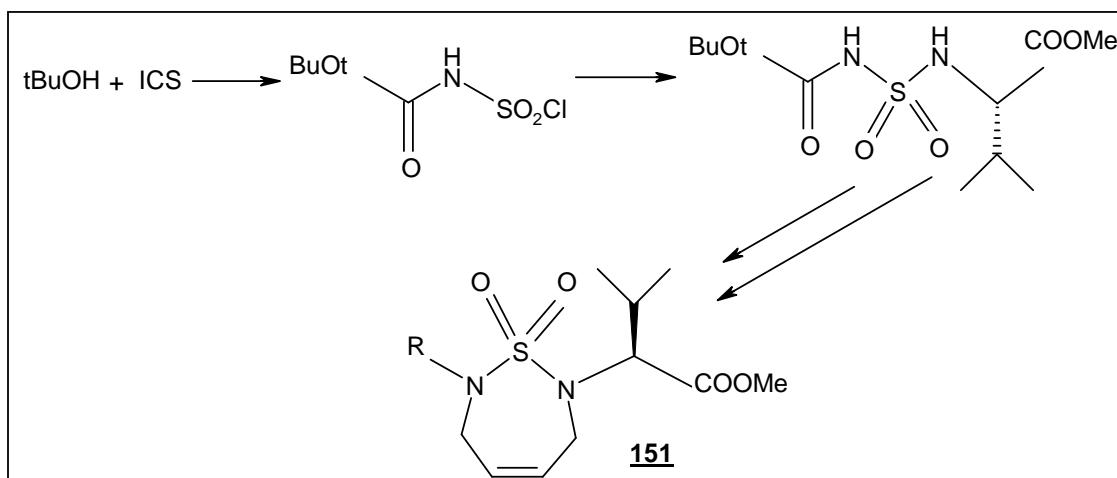


Schéma 52 : Synthèse de peptidomimétiques

104- a- B. Unterhalt, G. A. Hanewacker, *Arch. Pharm.*, **1988**, 321, 749.

b- G. A. Hanewacker, Z. Mester, B. Unterhalt, *Arch. Pharm.*, **1993**, 326, 497.

I-2 : Synthèse d'oxysulfonylurée et aminosulfonylurée par analogie avec l'aminosulfonylcarbamate et l'oxysulfonylcarbamate :

L'addition d'alcools ou amines sur la fonction isocyanate de l'ICS, puis sulfamoylation *in situ* de ces mêmes réactifs par substitution du chlore du chlorure de sulfamoyle l'intermédiaire conduit aux aminosulfonylurées **152**, oxysulfonylurées **153**, aminosulfonylcarbamates **154** et oxysulfonylcarbamates **155** (schéma 53)¹⁰⁵, certains de ces produits possèdent des propriétés antihypercholéstérolémiques.

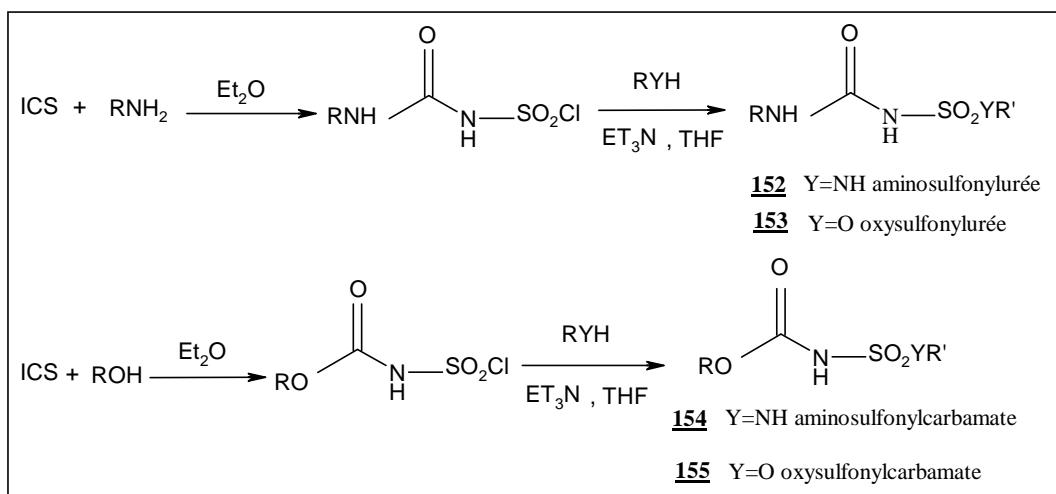


Schéma 53 : Réaction de substitution nucléophile sur l'ICS

I-3 : Obtention des sulfamides ou sulfamates protégés :

La réaction initiale de l'ICS avec le *tert*-butanol suivie de sulfamoylation d'alcools ou d'amine conduit respectivement aux sulfamates ou aux sulfamides protégés par un groupement Boc **156** (schéma 54). Cette protection peut être éliminée facilement par l'acide trifluoroacétique pour donner les sulfamates ou les sulfamides libres¹⁰⁶. Les composés protégés peuvent toutefois être alkylés dans les conditions de Mitsunobu. Certains de ces produits **157** ont montré des propriétés antitumorales¹⁰².

105- J. Picard, P. M. Obrien, D. R. Sliskovic, M. K. Anderson, R. F. Bousley, K. L. Hamelehr, B. R. Krause, R. L. Stanfield, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1234.

106- W. Pitts, J. Wityak, J. M. Smallheer, A. E. Tobin, J. W. Jetter, J. S. Buynitsky, P. P. Harlow, K. A. Solomon, M. H. Corjay, S. A. Mousa, R. R. Wexler, P. Jadhav, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 27.

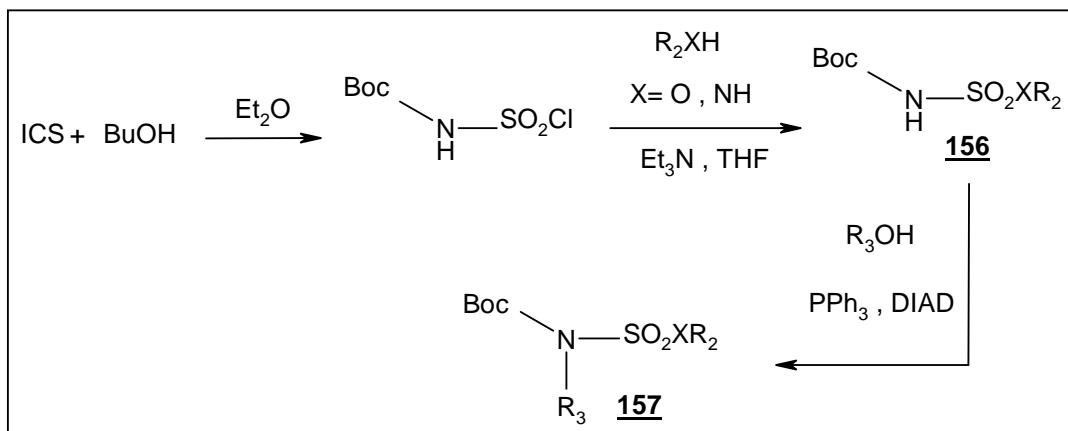


Schéma 54 : Obtention des sulfamides ou sulfamates protégés

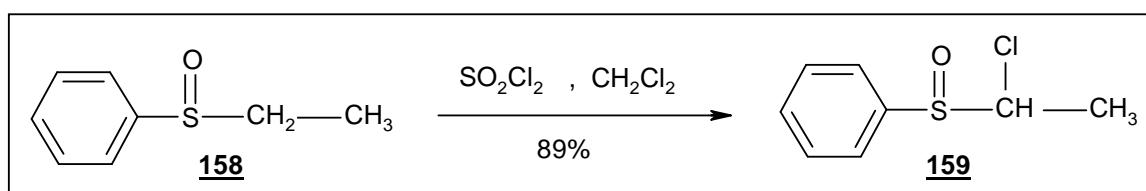
II : Rappel bibliographique sur le chlorure de sulfuryle :

Le chlorure de sulfuryle est le deuxième réactif clé aussi utilisé dans notre travail comme générateur de la fonction sulfonyle SO_2 isostère du motif carbonyle CO existant dans les biomolécules. Il possède deux sites électrophiles identiques pouvant subir des réactions de substitution. La réactivité exceptionnelle de ce réactif permet son utilisation dans beaucoup de transformations synthétiques, dont nous citerons quelques exemples.

II-1 : α -Chloration des sulfoxides :

En général, les sulfoxides réagissent rapidement avec le chlorure de sulfuryle pour donner les sulfoxides chlorés correspondants.

Ainsi l'éthylphényl sulfoxide **158** est converti en α -chloroéthylphénylsulfoxide **159** avec un rendement de 89%¹⁰⁷ (schéma 55).

Schéma 55 : α -Chloration des sulfoxides

Le produit obtenu peut servir de précurseur pour la préparation des sulfoxides fonctionnalisés en position α .

107- K. C. Tin, T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4643.

II-2 : Chloration de N-alkylsulfamoyle :

Le procédé consiste en la réaction d'alkylamine ou de chlorhydrate de dialkylamine avec le chlorure de sulfuryle. Les chlorures de N-alkylsulfamoyle **160** ont été préparés par Ziegler et Orchim¹⁰⁸ et par Binkley et Degering¹⁰⁹ (schéma 56). Ces composés sont les plus souvent utilisés dans la préparation de sulfamides ou sulfamates, par fonctionnalisation sur leur site chlorosulfonyle.

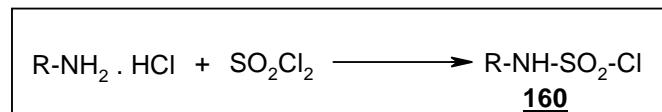


Schéma 56 : Chloration de *N*- (alkyl) sulfamoyle

Dannek et al¹¹⁰. ont décrit la synthèse des sulfamides symétriques *N,N'*-disubstitués à partir d' α -aminoesters aromatiques non protégés **161-163** (schéma 57). Ces composés peuvent être des intermédiaires réactionnels, pouvant subir facilement des attaques nucléophiles (bis-méthoxycarbonylazoalcanes, sulfahydantoines).

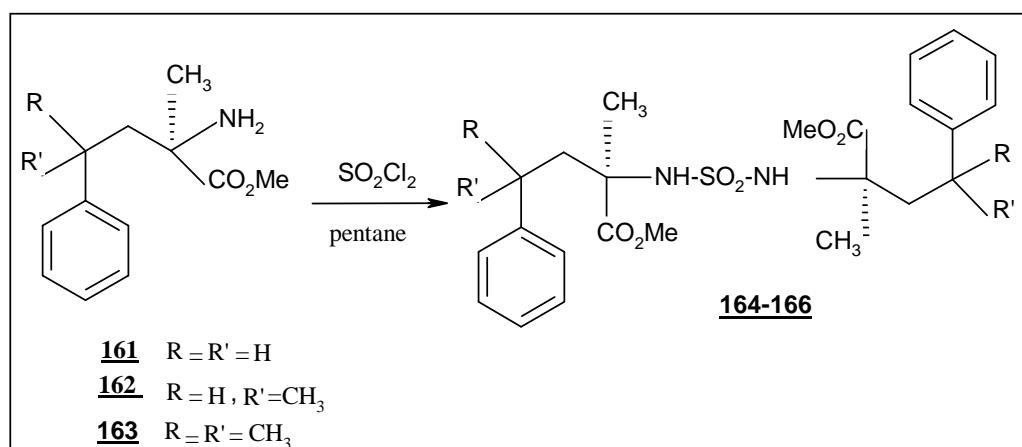


Schéma 57 : Synthèse de sulfamides symétriques à partir d' α -aminoester non protégés

108- P. F. Ziegler, M. Orchim, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 443.

109- W. W. Binkley, E. F. Degering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3250.

110- S. K. Dannek, D. P. Kelly, P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2031.

III-3 : A partir d'amines :

Bermann et al¹¹¹ ont décrit la synthèse de N,N'-dialkylsulfamides **167** à partir d'amines en présence de chlorure de sulfuryle dans l'éther de pétrole à -78°C. Ils ont préparé des N,N'-diméthyl et diméthylsulfamides en faisant réagir 4 équivalents d'amine en présence de chlorure de sulfuryle (schéma 58). Les rendements sont de l'ordre de 60% pour les diméthylsulfamides et de 70% pour les N,N'-diméthylsulfamides.

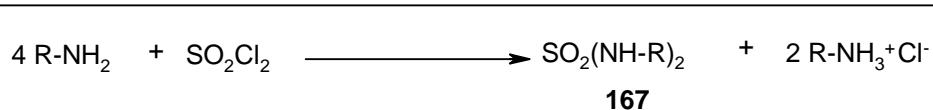


Schéma 58 : Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'amines

Cette équipe a mis en évidence que les rendements des sulfamides symétriques **168** dépendent de la température à laquelle était maintenu le milieu réactionnel. En effet, à une température supérieure à -78°C, on pouvait craindre la décomposition de ces sulfamides **169** (schéma 59).

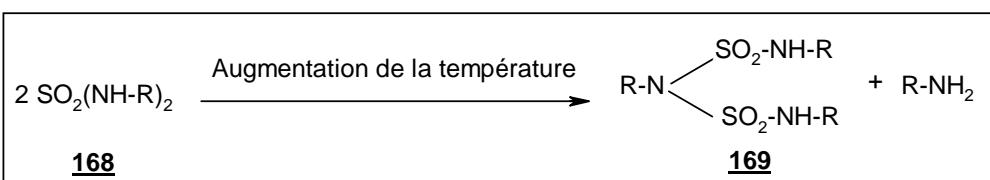


Schéma 59 : Effet de la température sur la décomposition des sulfamides

III : Rappel bibliographique sur la Synthèse de sulfamides symétriques :

III-1 : A partir de l'aniline :

Dubois¹¹² a rapporté la synthèse du N,N'-diphénylsulfamide **171** à partir de l'aniline en présence de sulfate de catechol **170** (schéma 60).

111- M. Bermann, R. Van Wazer, *Synthesis*, 1972, 576.

112- G. E. Dubois, R. A. Stephenson, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5371.

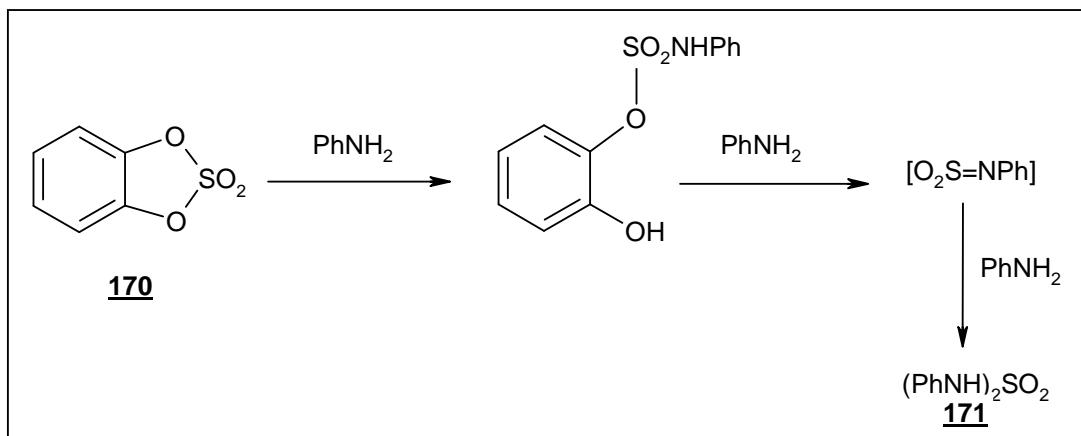


Schéma 60 : Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'aniline

La réaction se fait en 68h à 42°C avec un rendement de 28% pour le sulfamide obtenu.

III-2 : A partir d' α -aminoesters :

Dannek et al.¹¹⁰ ont mis au point une méthode de synthèse de sulfamides symétriques à partir d' α -aminoesters en présence de chlorure de sulfuryle dans le pentane (schéma 61). Les aminoesters ont été d'abord préparés par hydrolyse d' α -amino-nitriles puis par estérisation des chlorhydrates d'aminoacides 173.

Le traitement de 4 équivalents d' α -aminoesters 174 par SO₂Cl₂ dans le pentane a conduit aux sulfamides 175 et dans certains cas (pour R₁= CH₃ ; R₂= H et R₁= R₂ = CH₃) à la formation d'une petite quantité (2 à 4%) de N-chloroamines 176.

Cette équipe a montré que l'utilisation de 2 équivalents d'aminoesters comme base pour neutraliser HCl libéré au lieu de la pyridine, permettait d'obtenir les produits avec une meilleure pureté. Cet excès d'aminoester peut être récupéré après traitement acide de la réaction.

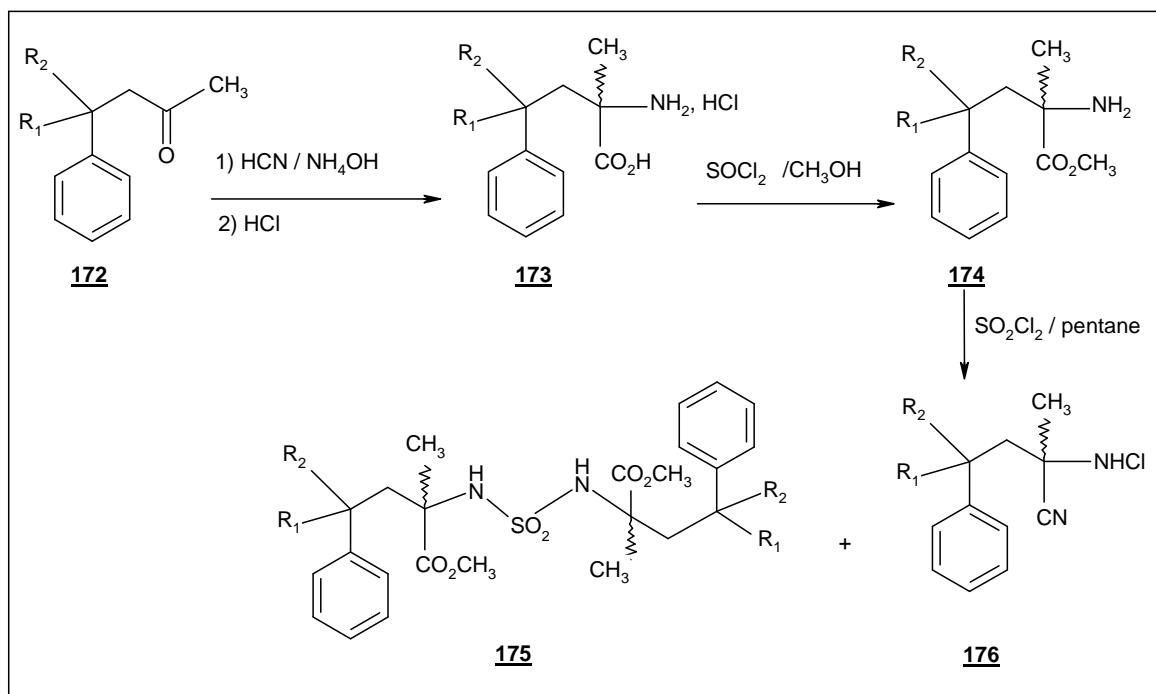


Schéma 61 : Synthèse de sulfamides symétriques à partir d'α aminoesters

IV : Rappel bibliographique sur la synthèse de sulfamides dissymétriques :

Lee et al¹¹³. ont préparé des sulfamides dissymétriques **178** à partir du 2-hydroxyphényl-*N*-alkylsulfamates **177**. Ce dernier est facilement obtenu à partir du sulfate de catéchol (réactif de Dubois) et d'alkylamine (schéma 62). La réaction du sulfamate **177** avec différents α-aminoalkylesters en présence de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP), à reflux dans le dioxane, a conduit aux sulfamides dissymétriques **178** avec de très bons rendements (environ 70%).

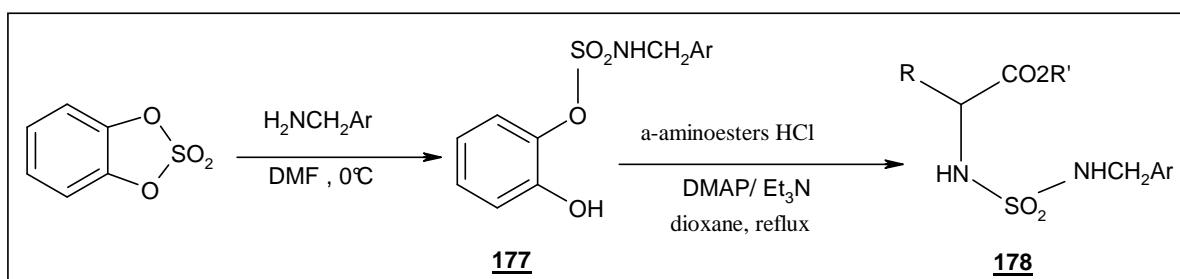


Schéma 62 : Synthèse de sulfamides dissymétriques

113- C. H. Lee, J. S. Song, Y. H. Lee, W. S. Choi, B. Y. Chung, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **1993**, 14, 763.

Cependant les réactifs les plus souvent utilisés pour la préparation de sulfamides et de sulfamates sont les chlorures de *N*-alkylsulfamoyle (schéma 63)¹¹⁴. Toute fois les composés **179** et **180** sont obtenus avec des rendements limités (10%) par réaction d'une alkylamine (ou de son chlorhydrate) sur le chlorure de sulfuryle.

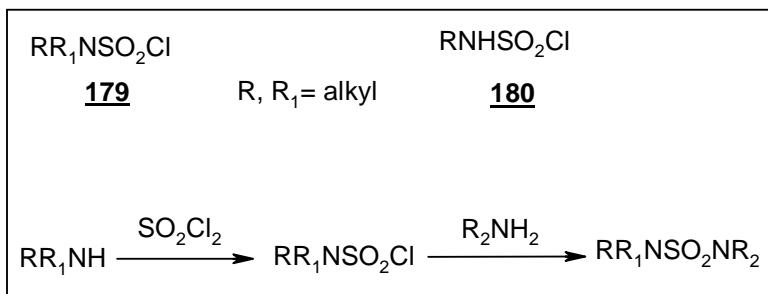


Schéma 63 : Utilisation des chlorures de *N*-alkylsulfamoyle pour la synthèse de sulfamides dissymétriques

❖ : Réaction de Mitsunobu :

La réaction de Mitsunobu (schéma 64) est une méthode efficace permettant de coupler un alcool ROH **181** à un composé présentant un hydrogène acide (H-A) **182**. Pour activer les substrats, cette réaction fait intervenir un couple rédox tel qu'une triaryl (ou trialkyl phosphine et un azodicarboxylate de dialkyle en proportions stoechiométriques, le couple classique étant la triphénylphosphine **183** et l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) **184**.

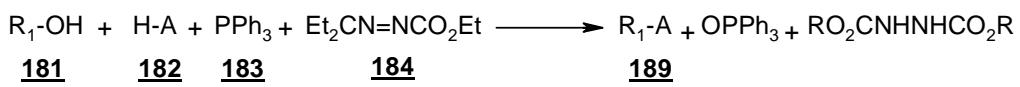


Schéma 64 : Réaction de Mitsunobu

Considérant le bilan de la réaction, il apparaît qu'un groupement hydroxyle est remplacé par un nucléophile A **189**, avec perte d'une molécule d'eau. Cette dernière est en réalité partagée entre la phosphine (qui accepte l'oxygène pour former l'oxyde correspondant) et l'azodicarboxylate (qui accepte les deux hydrogènes pour former le dérivé d'hydrazine correspondant). Le mécanisme de cette réaction est décrit en trois étapes (schéma 65).

114- a- G. A. Benson, W. Spillane, *J. Chem. Rev.*, **1980**, 80, 151.

b- G. Hamprecht, K. H. Koning, G. Stubenrauch, *Angew. Chem. Ed. int. Engl.*, **1981**, 20, 151.

115- a- D. L. Hugues, *Org. React.*, **1992**, 42, 335.

b- D. L. Hugues, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, 28, 127.

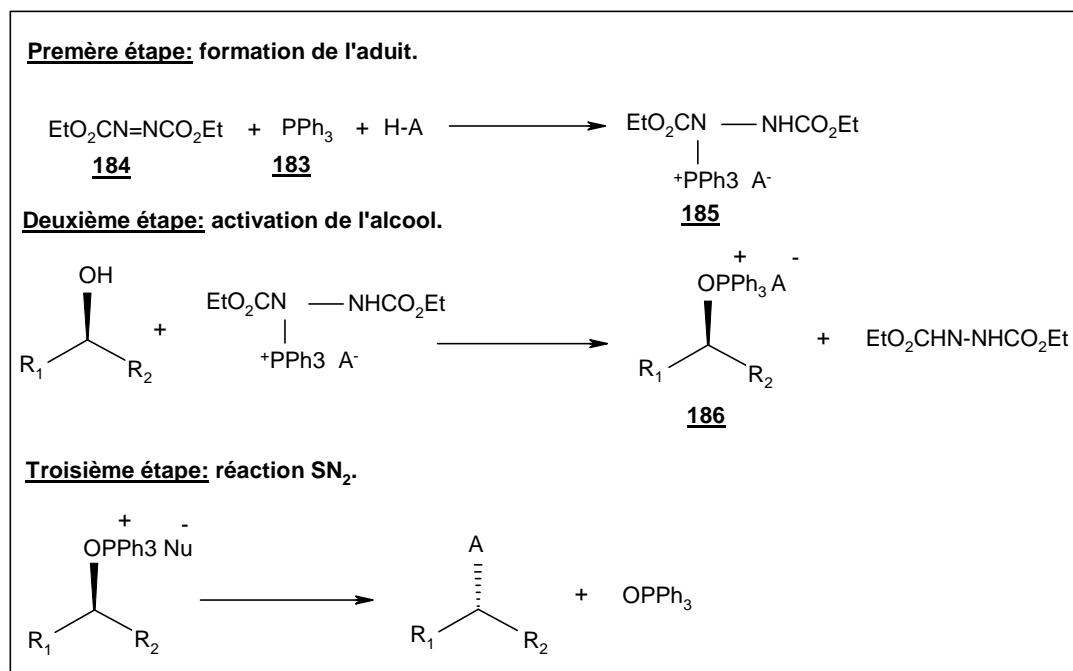


Schéma 65 : Mécanisme de la Réaction de Mitsunobu

Lors de la première étape, la phosphine **183** réagit de manière irréversible sur l'azodicarboxylate **184**, en présence du partenaire acide (quelquefois appelé pronucléophile), pour former le réactif de Mitsunobu **185**.

Il s'agit d'une bétaine zwittrionique, incolore et solide, pouvant être recristallisée dans certains solvants anhydres (THF par exemple), mais s'hydrolysant rapidement à l'air.

L'alcool est activé au cours de la deuxième étape. La structure de cet intermédiaire activé **186** dépend de la nature du partenaire acide et des conditions de réaction.

* Dans sa revue de 1981, Mitsunobu propose un mécanisme dans lequel l'alcool est activé sous forme de sel d'oxyphosphonium. De tels intermédiaires ont été isolés et caractérisés, notamment lors de réactions mettant en jeu des alcools encombrés sur des structures glucidiques¹¹⁶.

116- H. Kunz, P. Schimdt, *Liebig Ann. Chem.*, **1982**, 1245.

* Un autre intermédiaire a été mis en évidence, par des études RMN de la réaction, entre la triphénylphosphine, le DEAD et divers alcools. Il s'agit d'un dialkoxyphosphorane **187** (intermédiaire pentavalent) qui peut être dans certains cas isolé et cristallisé¹¹⁷. Un mécanisme révisé a alors été proposé pour la réaction de Mitsunobu (schéma 66)¹¹⁸.

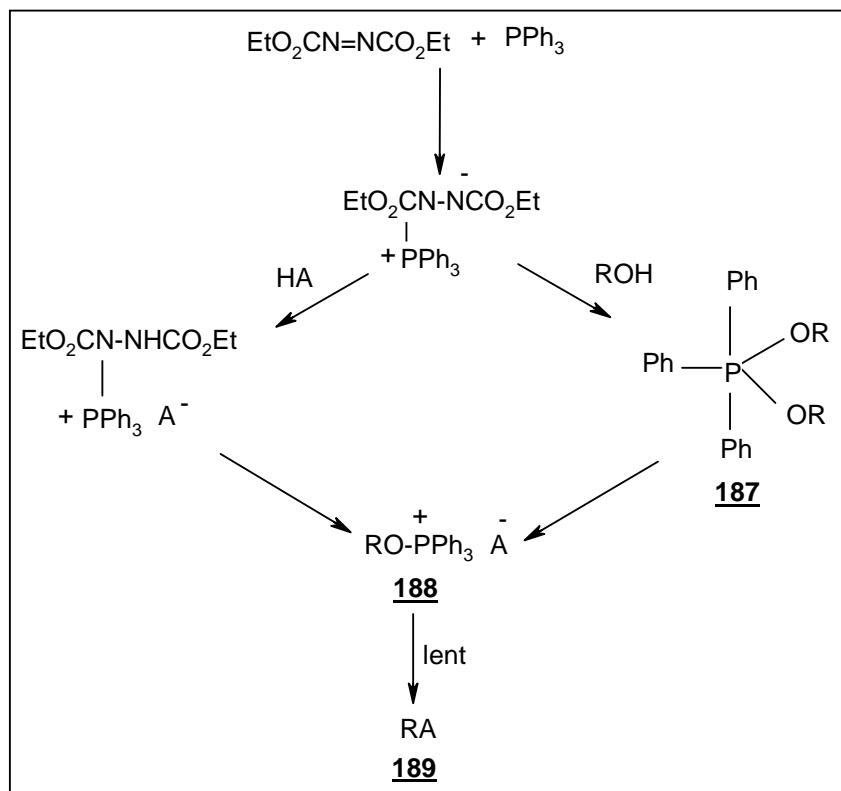


Schéma 66 : Mécanisme révisé pour la réaction de Mitsunobu

En présence du partenaire acide (pronucléophile), la réaction se déroule selon le mécanisme proposé par Mitsunobu. En l'absence de ce dernier, le dialkoxyphosphorane **187** est formé. Il réagit dans un deuxième temps avec l'acide, pour former à ce moment le sel d'oxyphosphonium **188** qui subira la $\text{S}_{\text{N}}2$. Il existe un équilibre entre les deux espèces, dépendant de la nature de l'alcool, de l'acide et du solvant.

117- E. Grochowski, B. D. Hilton, R. J. Kupper, C. J. Michejda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6876.

118- M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4235.

L'existence d'une troisième structure impliquée dans la réaction de Mitsunobu a aussi été mise en évidence par RMN du Phosphore . Il s'agit encore d'un composé pentavalent : un acyloxyalkoxyphosphorane¹¹⁹ .

Bien que trois espèces d'alcools activés aient été caractérisées, le sel d'oxyphosphonium reste l'intermédiaire clé de cette réaction, puisque c'est lui qui permettra l'obtention du produit final, par déplacement de l'oxyde de triphénylphosphine au cours de l'étape de substitution. Cette substitution a lieu au cours de la troisième et dernière étape de la réaction. Elle est effectuée avec inversion de configuration sauf dans quelques cas particuliers¹²⁰ : avec des alcools très encombrés, ou s'il y a participation de groupements voisins.

Une grande variété de partenaires acides (pronucléophiles) a été utilisée pour substituer le groupement hydroxyle, tels que des acides carboxyliques, des thioacides, des phénols, des thiols, des imides, des oximes, des sulfamides , des composés hétérocycliques, des esters phosphoriques, des halogénures, des composés avec des méthylènes activés, etc. En général, la formation de nouvelles liaisons : carbone-oxygène (C-O), carbone-azote (C-N), carbone-halogène (C-X), ou carbone-carbone (C-C). la création de liaison C-C par cette réaction reste toutefois limitée à cause de la faible acidité des hydrogènes liés à des carbones. La réaction est néanmoins possible dans le cas où la liaison C-H du partenaire acide est activée comme dans les β -dicétones, les β -cétoesters, ou les α -cyanoesters par exemple¹²¹ .

V : Stratégie de la préparation de dipeptides contraints :

Afin de synthétiser les dipeptides contraints, nous avons adopté trois méthodes.

La première concernant la préparation de sulfamides symétriques en utilisant le réactif clé le chlorure de sulfuryle au lieu de l'isocyanate de chlorosulfonyle, car il nous a permis d'accéder facilement au sulfamides symétriques (sulfonodipeptides)¹²² en une seule étape.

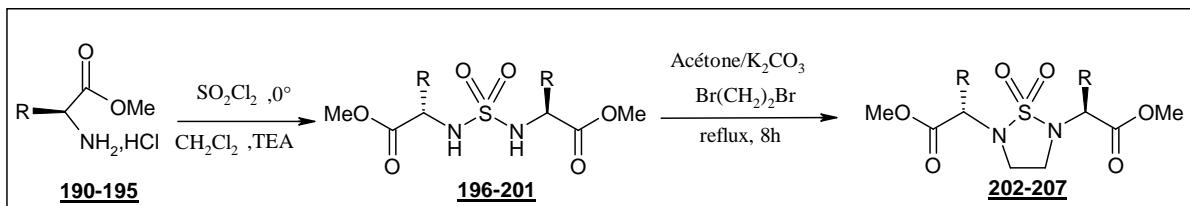
En raison de la structure symétrique de ces derniers, le problème de la régiosélectivité de la cyclisation ne se pose évidemment pas (schéma 67).

119- D. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3049.

120- S. Lawrence, *PharmaChem.*, **2002**, 12.

121- *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 2107.

122- A. Bendjeddou, H. Djebbar, M. Berredjem, Z. Hattab, Z. Regainia, N. E. Aouf, *Phosphorus. Sulfur. And Silicon.*, **2006**, 181, 1351.



aa = Ala, Val, Leu, Phe, Asp, Glu.

Schéma 67 : Synthèse de dipeptides contraints selon la voie A

Contrairement aux sulfamides symétriques, la deuxième approche que nous avons adopté pour la synthèse de sulfamides dissymétriques nécessite plusieurs étapes. Les *N*-carboxylsulfamides sont obtenus, à partir de chlorhydrates d'aminoesters, après les étapes de carbamoylation et de sulfamoylation en présence de *tert*-butanol et d'isocyanate de chlorosulfonyle. Nous avons choisi le *tert*-butanol car il participe, après carbamoylation, à la formation du groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle « Boc ». Ce dernier contribue à augmenter la réactivité de l'azote adjacent, et l'isocyanate de chlorosulfonyle comme réactif soufré pour la synthèse des sulfamides dissymétriques car il présente deux sites électrophiles qui ont été mis à profit pour son aménagement fonctionnel. Par la suite les *N*-carboxylsulfamides sont alkylés dans les conditions de Mitsunobu soit par :

1- Le chloroéthanole¹²³, suivie par cyclisation en milieu basique, puis on a tenté de fonctionnaliser la position *N*² après déprotection, par alkylation d' α hydroxyesters ou par acylation (voie **B**₁) (schéma 68).

2- Des α -hydroxyesters, puis ces derniers sont déprotégés par l'acide trifluoroacétique (TFA) et en fin cyclisés en milieu basique (voie **B**₂).

Cette voie de synthèse est limitée par le manque de disponibilité commerciale d'une large gamme d' α -hydroxyesters, voire parfois par la réactivité inappropriée de ces derniers comme par exemple la déshydratation du malate en fumarate au cours de la réaction d'alkylation (schéma 68).

123- A. Bendjedou, R. Djeribi, Z. Regainia, N. E. Aouf, *Molecules*, 2005, 10, 1387.

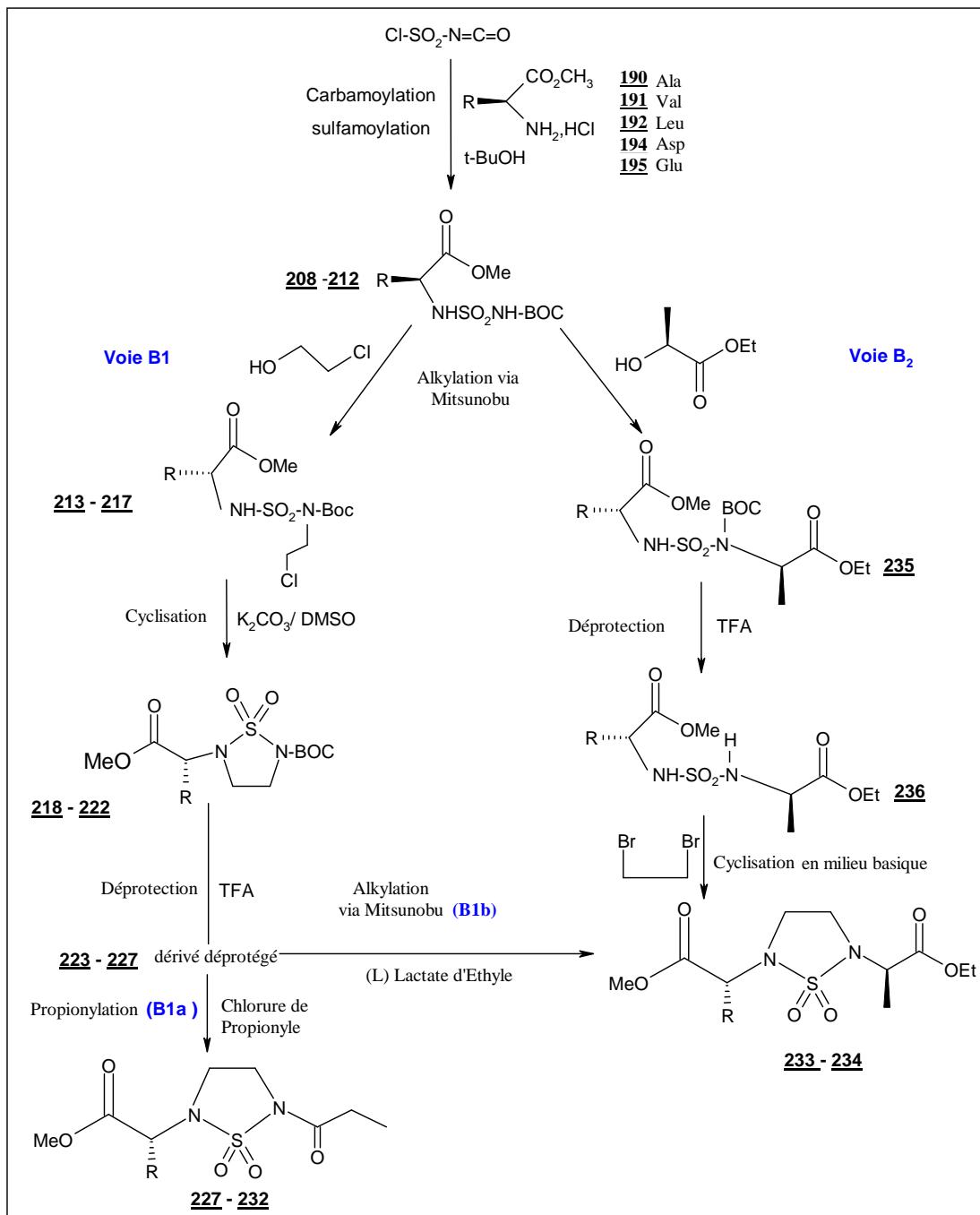


Schéma 68: Synthèse de dipeptides contraints selon la voie B

Nous avons mis au point une troisième approche originale pour la synthèse de sulfamides dissymétriques¹²², se faisant en une seule étape et avec de rendements satisfaisants. Cette méthode consiste à réagir deux aminoesters différents avec le chlorure de sulfuryle en milieu basique (TEA) dans le pentane ou le dichlorométhane.

La chromatographie sur couche mince montre l'apparition de trois produits. En comparant la polarité des composés obtenus avec celle des composés symétriques, on obtient un produit nouveau dont la polarité est située entre les deux composés symétriques.

Cette méthode présente l'avantage d'accéder en une seule étape aux sulfamides symétriques et dissymétriques. Les sulfamides dissymétriques obtenus sont cyclisés en milieu basique afin d'aboutir aux dipeptides contraints à motif cyclosulfamide (schéma 69).

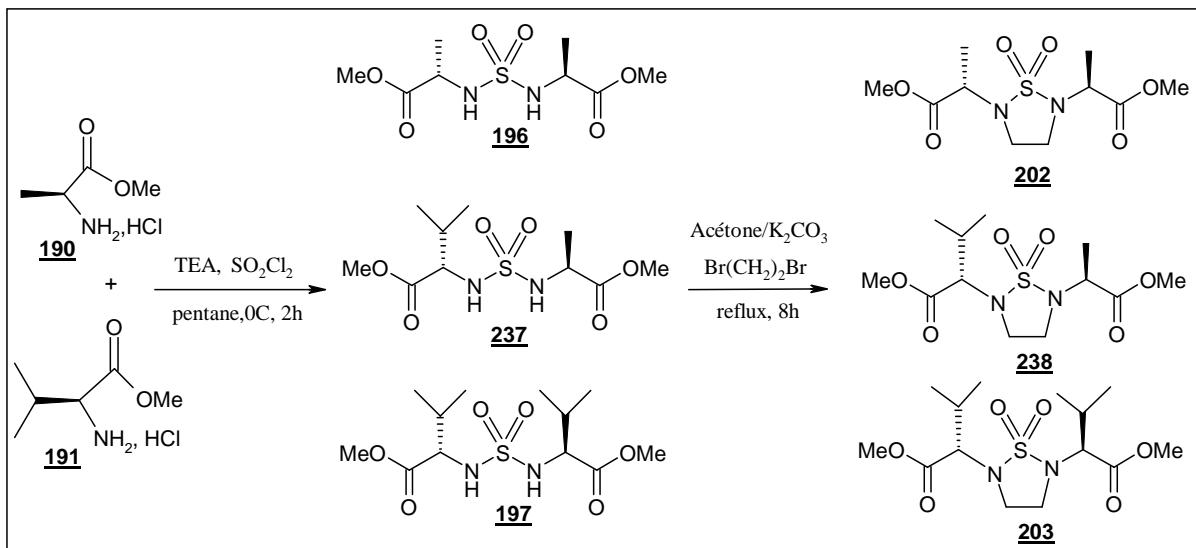


Schéma 69 : Synthèse de dipeptides contraints selon la voie C

Dans ce qui suit sera détaillée la synthèse de dipeptides contraints par cyclisation en milieu basique de leurs précurseurs (sulfamides symétriques et dissymétriques) selon trois voies de synthèses différentes.

V-1 : Selon la voie A :

Cette méthode présente l'avantage d'obtenir des dipeptides contraints en deux étapes clés : la condensation et la cyclisation avec des rendements acceptables.

V-1-1 : Synthèse de sulfamides symétriques :

Nous avons préparé une série de sulfamides symétriques à partir d' α -aminoesters par application de la méthode de Dannek. L'utilisation du dichlorométhane au lieu du pentane nous a permis d'obtenir de meilleurs rendements (schéma 70).

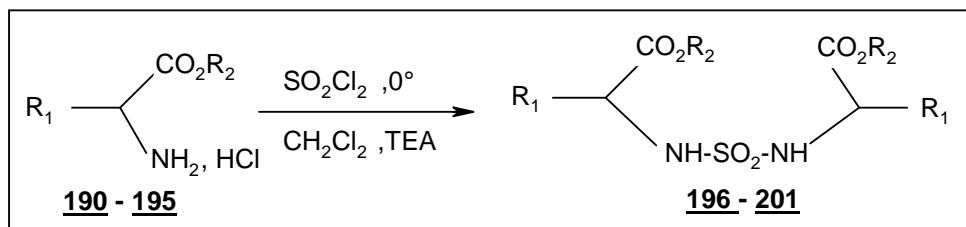
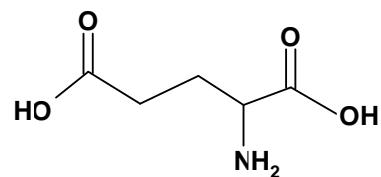
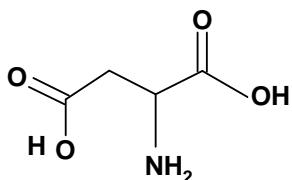


Schéma 70 : Synthèse de sulfamides symétriques selon la voie A

Six α -aminoesters ont été utilisés après estérification de l'acide aminé correspondant selon la méthode décrite par Bernner et Habert¹²⁴ pour la synthèse d'une série de sulfamides symétriques.

R ₁	R ₂	configuration	aa	ae
CH ₃	CH ₃	S	Ala	190
CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	S	Val	191
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₃	S	Leu	192
CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	S	Ph	193

aa : acide aminé, ae : aminoester.



Ces sulfamides symétriques se présentent sous forme de poudre avec des rendements d'environ 75-85%.

V-1-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau 1.

124- M. Brenner, W. Hubber, *Hev. Chim. Acta.*, **1953**, 36, 1114.

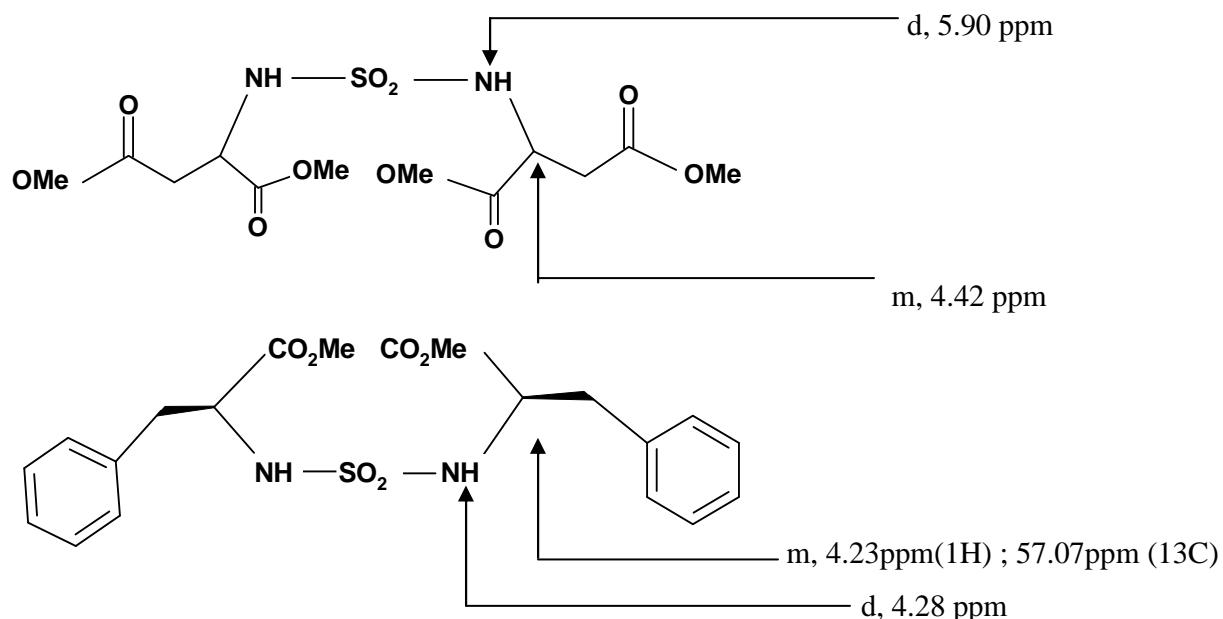
Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des composés 196 -201.

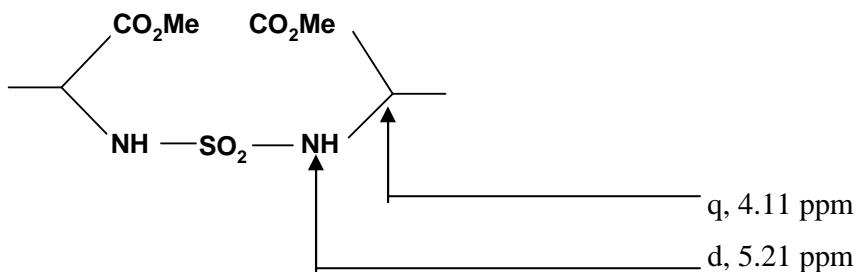
Composés	F°C	Rd (%)	$[\alpha]_D^{25}$	R^*_f	Masse (NBA,FAB ⁺) (ESI ⁺ , ESI)
196	78-79	75	-7(c=0,79, CH ₂ Cl ₂)	0,61 ^a	297
197	94-95	77	-	0.29 ^b	325
198	78-79	85	-	0.33 ^b	353
199	116-118	75	+26(c=1, CH ₂ Cl ₂)	0,55 ^a	421
200	80-82	78	+17(c=1, MeOH)	0,61 ^c	407 et 385
201	73-75	80	+45(c=1, MeOH)	0,65 ^c	435 et 413

a: l'éther/hexane : 8/2 ; b : l'ACOEt ; c : CH₂Cl₂ .

V-1-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

Les sulfamides symétriques sont facilement identifiés en RMN du proton, on observe le signal du NH échangeable pour les composés **196** à **201**. Ce signal apparaît sous forme de doublet. Trois exemples explicitant les déplacements chimiques des protons sont représentés dans le schéma suivant :





Les déplacements chimiques des protons en position α des sulfamides **196** à **201** sont de 4.11 ppm à 4.42 ppm .

L'absorption du carbonyle apparaît à 1743.3 cm^{-1} pour le sulfamide dérivé de l'alanine, à 1733 cm^{-1} et 1732 cm^{-1} pour les sulfamides dérivés de la valine et la leucine, à 1727.9 cm^{-1} pour le sulfamide dérivé de la phénylalanine et à 1735 cm^{-1} et 1734 cm^{-1} respectivement pour les sulfamides dérivés des acides aspartique et glutamique .

V-1-2 : Cyclisation :

L'approche que nous avons utilisés pour la synthèse de dipeptides contraints afin de réduire le nombre de conformations possible est la cyclisation de bis-aminoesters sulfones dérivés d'acides aminés protéogènes.

Nous avons préparé une série de dipeptides contraints par cyclisation de sulfamides symétriques en milieu basique.

Le traitement par le carbonate de potassium (K_2CO_3) des sulfamides symétriques dans l'acétone, utilisant le dibromoéthane en excès à reflux pendant huit heures, nous a permis d'aboutir aux composés attendus (schéma 71).

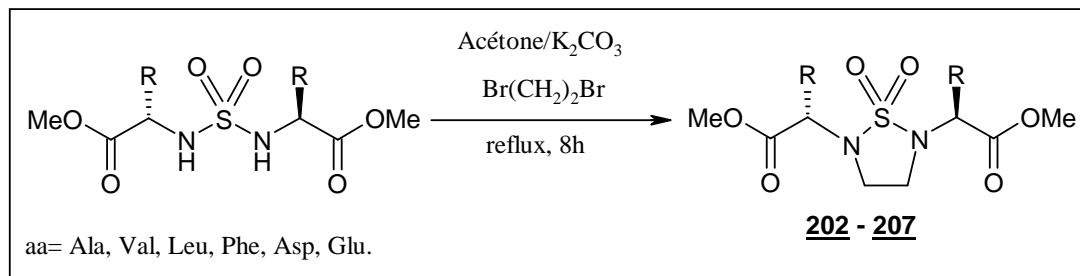


Schéma 71 : Obtention de dipeptides contraints selon la voie A

Après filtration du K_2CO_3 et évaporation de l'acétone, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane pour donner les sulfamides symétriques cyclisés sous forme de poudre, excepté pour les deux dérivés de l'acide aspartique et l'acide glutamique sous forme d'huile et avec de bons rendements (75-80%).

V-1-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques des produits 202-207.

Composés	F°C	R [*] _f	Rd (%)	$[\alpha]_D^{25}$
Ala : 202	68-70	0.64	78	132.3(c=1;MeOH)
Val : 203	90-92	0.65	75	+45.3(c=1 ;MeOH)
Leu : 204	115-117	0.61	80	-54.3(c=1 ;MeOH)
Phe : 205	60-62	0.70	80	-89.3(c=1 ;MeOH)
Asp : 206	huile	0.65	76	-25.3(c=1 ;MeOH)
Glu : 207	huile	0.65	80	-65.3(c=1 ;MeOH)

* CH_2Cl_2

V-1-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

En infrarouge la cyclisation est confirmée par la disparition de la bande d'absorption caractéristique du groupement NH vers 3500 cm^{-1} .

En RMN 1H :

En résonance magnétique nucléaire du proton les structures obtenues sont confirmées par la disparition du signal sous forme de doublet du proton porté par l'azote et l'apparition d'un signal caractéristique des protons de l'éthylène vers 3.5-4ppm.

En SM :

La cyclisation est caractérisée par l'apparition du pic moléculaire $[M+Na]^+$ d'abondance relative de 100%.

V-2 : Selon la voie B :

L'accès aux dipeptides contraints dissymétriques dérivés d'acides aminés a été obtenu par deux voies parallèles voie **B₁** et voie **B₂** (voir schéma 66).

V-2-1 : Selon la voie B₁ :**V-2-1-1 : Synthèse des N-carboxysulfamides :**

Les *N*-carboxysulfamides sont les précurseurs de dipeptides contraints, ils sont obtenus via l'aménagement fonctionnel de l'ICS respectivement par :

- 1- le *tert*-butanol dans une réaction de carbamylation
- 2- un aminoester que nous avons préparé par estérification de l'acide aminé selon la méthode de Brenner et Hubert¹³² dans une réaction de sulfamoylation.

Carbamoylation :

L'alcool *tert*-butylique s'additionne sur la fonction isocyanate de l'ICS à basse température (0°C) dans le dichlorométhane anhydre et fournit le chlorosulfonylcarbamate de tertiobutyle (schéma 72).

Sulfamoylation :

Le carbamate de chlorosulfonyle préparé extemporanément réagit *in situ* sur le chlorohydrate d'acide aminé. Cette réaction de sulfamoylation est conduite en présence de deux équivalents de triéthylamine (TEA) à basse température ambiante dans du dichlorométhane anhydre (schéma 72). La triéthylamine utilisée comme base réagit sur le carbamate de chlorosulfonyle et le sel d'acide aminé par piégeage de l'acide chlorhydrique formé.

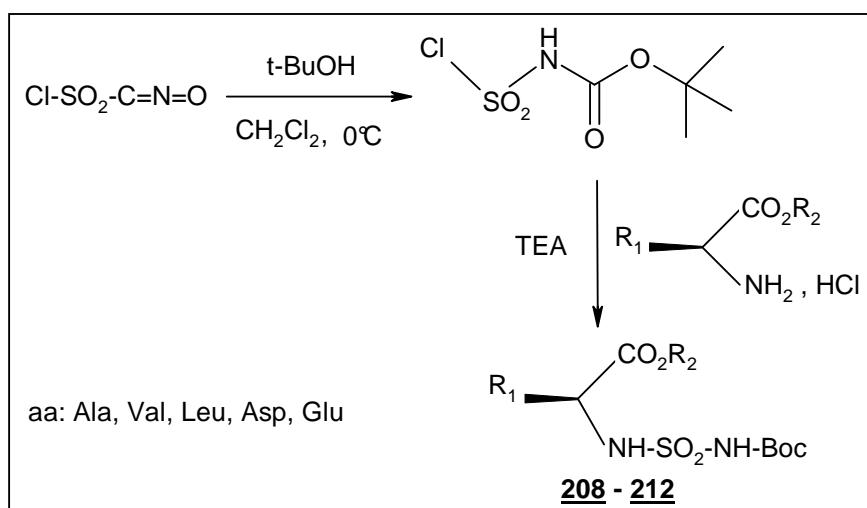


Schéma 72 : Synthèse des *N*-carboxysulfamides

R ₁	R ₂	ae
-CH ₃	CH ₃	190
-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	191
-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	192
Asp	CH ₃	194
Glu	CH ₃	195

Les carboxylsulfamides obtenus se présentent se forme solide et sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. Ils sont cristallisés, pour la plupart, dans le mélange dichlorométhane-hexane.

V-2-1-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés sont regroupées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des produits 208-212.

Composés	F°C	Rd (%)	R _f *	[α] _D ²⁵
Ala : 208	72-74	87	0.59	-14(c=1;MeOH)
Val : 209	89-90	90	0.69	+31(c=1 ;CH ₂ Cl ₂)
Leu : 210	67-68	90	0.67	+23(c=1 ;CH ₂ Cl ₂)
Asp : 211	100-101	85	0.36	-
Glu : 212	105-106	80	0.34	+17(c=1 ;MeOH)

*CH₂Cl₂-MeOH : 9-1

V-2-1-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

Les sulfamides dissymétriques obtenus sont caractérisés par deux bandes caractéristiques l'une correspond aux esters carbamiques ($\nu_{C=O} = 1710-1695\text{cm}^{-1}$) et l'autre aux esters méthyliques ($\nu_{C=O} = 1755-1745\text{cm}^{-1}$) qui sont facilement différencierées.

En RMN ^1H :

Les carboxylsulfamides sont facilement identifiés en RMN du proton par le signal du Boc qui apparaît sous forme de singulet entre 1.40 et 1.50 ppm selon le composé, les deux **NH** sont distingués par la multiplicité de leur signal respectif : le proton $\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2$ est un doublet blindé à 5-6 ppm. Cependant, le signal du **NH** à proximité du Boc résonne sous forme d'un singulet à 7-8 ppm.

En RMN ^{13}C :

Les structures obtenus sont confirmés par les signaux suivants : **C=O** carbamique de 150 à 154 ppm, **C-tBu** de 84 à 85 ppm, **C*** entre 57 et 58 ppm et les trois carbones *tert*-butyliques varié dans l'intervalle 26.5, 27.05 et 27.9.

En SM :

Les composés obtenus sont caractérisés par l'apparition des pics moléculaires avec une abondance relative importante ainsi que la perte du groupement Boc.

V-2-1-2 : Alkylation (chloroéthylation) des carboxyl sulfamides :

Les carboxylsulfamides dérivant d'aminoesters présentent sur l'azote carbamique un proton labile et une charge anionique non délocalisée, ce qui leur confère un excellent pouvoir nucléophile. Le caractère acide particulier du proton de l'azote carbamique est consécutif aux effets électroattracteurs cumulés des groupements SO_2 et Boc, mais aussi à l'absence de formes céto-énolique qui délocalisent ce proton. La différence de caractère nucléophile, très marquée entre l'azote carbamique et l'autre azote¹²⁵ permet une chloroéthylation avec une totale régioselectivité dans les conditions de la réaction de Mitsunobu pour conduire aux 2-chloroéthyl-Boc-sulfamides dérivés d'acides (ala, val, leu, asp et glu) avec des rendements élevés (schéma 73).

125- G. Dewynter, N. Aouf, J. L. Montero, *Tetrahedron.*, **1993**, 32, 6545.

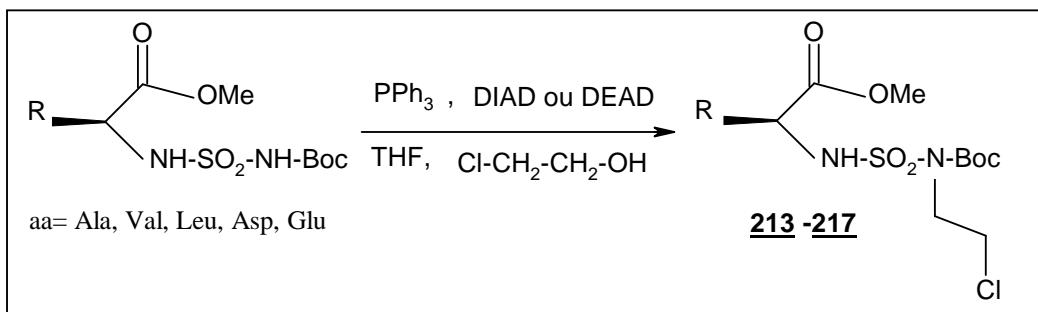


Schéma 73 : Alkylation de carboxylsulfamides avec le chloroéthanol

Les bons résultats obtenus avec cette réaction sont dus d'une part à l'acidité du proton porté par l'azote carbamique, et d'autre part à la facilité du traitement de la réaction. Les produits d'alkylation sont obtenus après purification sur colonne de gel de silice.

V-2-1-2-2 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les produits substitués sont moins polaires que les sulfamides précurseurs et se présentent sous forme de poudre ou d'une huile (tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques des composés 213-217.

Composés	F°C	R _f *	Rd (%)	[α] _D ²⁵
Ala : 213	88-90	0.52	65	-17(c=1;MeOH)
Val : 214	60-62	0.65	68	-9(c=1 ;MeOH)
Leu : 215	67-90	0.60	75	-23(c=1;MeOH)
Asp : 216	huile	0.67	70	-33(c=1;MeOH)
Glu : 217	huile	0.65	72	-21(c=1;MeOH)

*CHCl₃.

V-2-1-2-3 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

L'alkylation sur l'azote carbamique entraîne un déplacement bathochrome sur l'absorption du carbonyle adjacent ($\nu_{C=O}$ =1740-1755).

En RMN ^1H :

On note la disparition du proton sur l'azote carbamique et l'apparition de deux triplet à 3.8-4 ppm et à 3.5-3.65 ppm respectivement pour les protons $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$ et $\text{CH}_2\text{-Cl}$ selon le produit.

En RMN ^{13}C :

La chloroéthylation est caractérisée par :

La présence de deux signaux supplémentaires correspondants aux deux carbones du chloroéthyle $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$ et $\text{CH}_2\text{-Cl}$ dans le spectre du ^{13}C respectivement vers 48.45 et 41.50 ppm et qui sont bien différenciés par rapport aux autres carbones dans le spectre ^{13}C du DEPT.

En SM :

Le pic moléculaire et le pic correspondant à la perte du Boc sont présents.

V-2-1-3 : Cyclisation :

La présence d'un centre électrophile et d'un autre nucléophile au sein de la même molécule laisse présager une cyclisation intramoléculaire totalement régiosélective.

La régiosélectivité est totale car nous procédonnons d'abord à l'alkylation de l'azote à proximité du groupement Boc sur les carboxylsulfamides puis à la cyclisation.

Les composés cycliques obtenus possèdent un vecteur biologique (acide aminé) et un groupement protecteur (Boc) facilement clivable en milieu acide.

La réaction de cyclisation présente l'intérêt de se faire en une seule étape, l'attaque de la base sur le site nucléophile (NH) et la cyclisation se fait spontanément. Elle se déroule dans des conditions douces (température ambiante, temps de réaction réduit) (schéma 74).

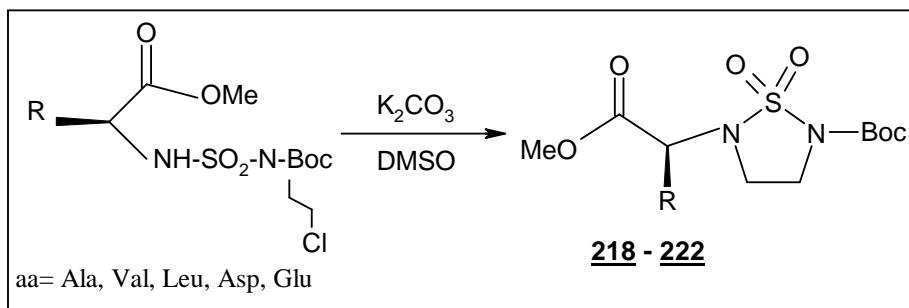


Schéma 74 : Cyclisation des composés chloroéthylés

Après 30 min environ et à la suite d'un traitement acide, puis à l'eau, les composés cyclisés sont chromatographiés sur colonne de gel de silice pour récupérer les produits purs avec des rendements allant de 82 à 92%.

V-2-1-3-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les produits cyclisés se présentent sous forme d'une huile pour les dérivés issus de l'acide aspartique et glutamique et d'une poudre pour les autres cyclosulfamides qui cristallisent dans le mélange dichlorométhane / Ethère de pétrole : 1/5.

Ils sont révélés à la ninhydrine avec une coloration moins intense que celle des sulfamides chloroéthylés (tableau 5).

Tableau 5: Caractéristiques physico-chimiques des composés **218 -222.**

composés	F°C	R _f [*]	Rd (%)	[α] _D ²⁵
Ala : 218	132-134	0.58	86	-34(c=1;MeOH)
Val : 219	154-155	0.60	90	-38(c=1;MeOH)
Leu : 220	138-139	0.58	87	-53(c=1;MeOH)
Asp : 221	huile	0.61	82	+38(c=1;MeOH)
Glu : 222	huile	0.58	92	+38(c=1;MeOH)

* CHCl₃

V-2-1-3-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

Les composés cyclisés sont caractérisés par les bandes d'absorption suivantes :

- SO₂ symétrique et antisymétrique à 1120-1390cm⁻¹.
- C=O des esters méthyliques et carbamiques vers 1700 et 1750cm⁻¹ et la disparition de la bande NH-C* à 3301cm⁻¹.

En RMN ¹H et RMN ¹³C :

La cyclisation est mise en évidence par le blindage du signal du carbone en α du C* s'explique par la différence de nucléophilie de l'azote dans les deux structures (sulfamide chloroéthylé et sulfamide cyclisé).

Le spectre du ^{13}C du DEPT des sulfamides cyclisés montre bien qu'il y a un rapprochement des signaux des deux carbones du cycle qui résonnent à 43 et 39 ppm en comparaison avec leurs déplacements chimiques, dans le spectre des sulfamides chloroéthylés dont la différence était de 8 ppm.

En SM :

La cyclisation intramoléculaire des composé cycliques est illustré par des fragmentations du pic moléculaire intéressantes, le dérivé issus de la valine présente un pic moléculaire avec une faible abondance, et le perte du Boc ($m/z=251$, 65%).

V-2-1-4 Déprotection :

La déprotection des 1,2,5 thiadizolidines 2,5 disubstitués permet la génération d'un site nucléophile qui peut être très intéressant dans la mesure où il peut être le siège de nouvelles réactions de substitutions.

Les cyclosulfamides obtenus sont déprotégés avec une solution d'acide trifluoroacétique à 50% (v/v) dans le dichlorométhane anhydre à 0°C, pour conduire aux cyclosulfamides non protégés (schéma 75).

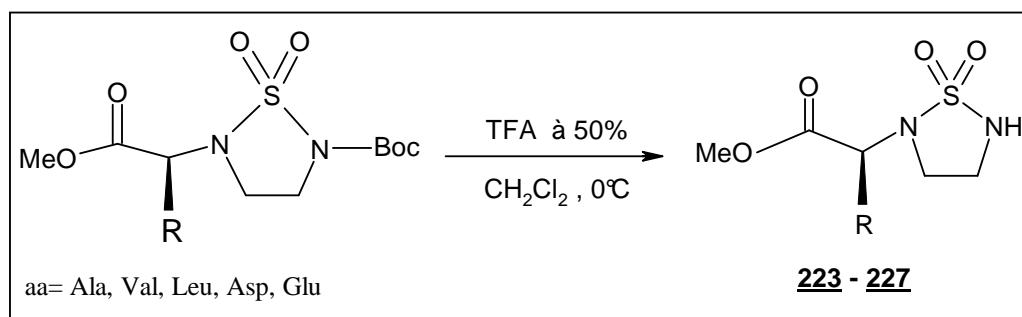


Schéma 75 : Réaction de déprotection des cyclosulfamides

L'analyse par chromatographie sur couche mince (ccm), montre que les composés déprotégés sont plus polaires que leurs précurseurs.

Cette réaction de déprotection est totale au bout d'une demi heure d'agitation à 0°C.

Ces composés sont recueillis quantitativement sous forme solide de point de fusion moins élevé ou une huile cristallisable après élimination de l'excès de TFA, soit par plusieurs coévaporations à l'éther diéthylique, soit par chromatographie flash sur colonne de gel de silice.

V-2-1-4-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Toutes les caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques physico-chimiques des composés 223 -227.

Composés	F°C	R _f *	Rd (%)	[α] _D ²⁵
Ala : 223	124-125	0.45	90	-34(c=1;MeOH)
Val : 224	134-135	0.55	85	-44(c=1;MeOH)
Leu : 225	128-130	0.53	90	+76(c=1;MeOH)
Asp : 226	huile	0.56	88	-56(c=1;MeOH)
Glu : 227	huile	0.54	89	+67(c=1;MeOH)

*CHCl₃

V-2-1-4-2 : Caractéristiques spectroscopiques :**En IR :**

Les cyclosulfamides déprotégés sont caractérisés par l'apparition de la bande d'absorption de NH à 3145-3345cm⁻¹.

En RMN¹H :

L'élimination du groupement *tert*butyloxycarbonyle « Boc » est caractérisée par la disparition du signal des neuf (9) protons du *tert*-butyle et l'apparition du méthylène en α du NH sous la forme d'un multiplet.

En SM :

En spectrométrie de masse, le pic moléculaire en (FAB>0 ou FAB<0) est toujours présent.

V-2-1-5 : Obtention de dipeptides contraints :

Les composés déprotégés présentent un site nucléophile qui peut subir des réactions de substitution. Ces derniers, après élimination du groupement « Boc » peuvent générer un site nucléophile important (Fig. 24).

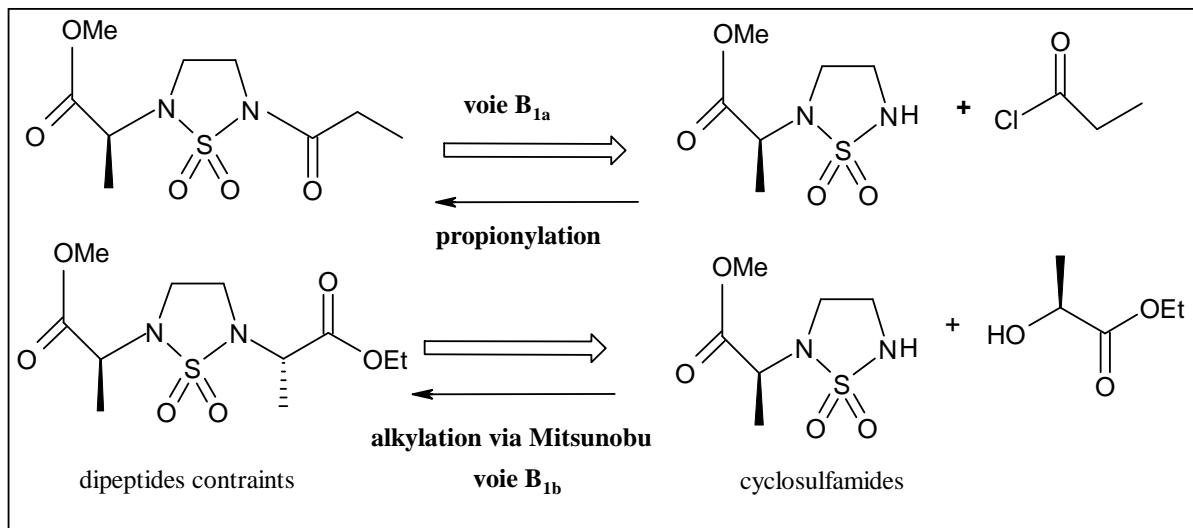
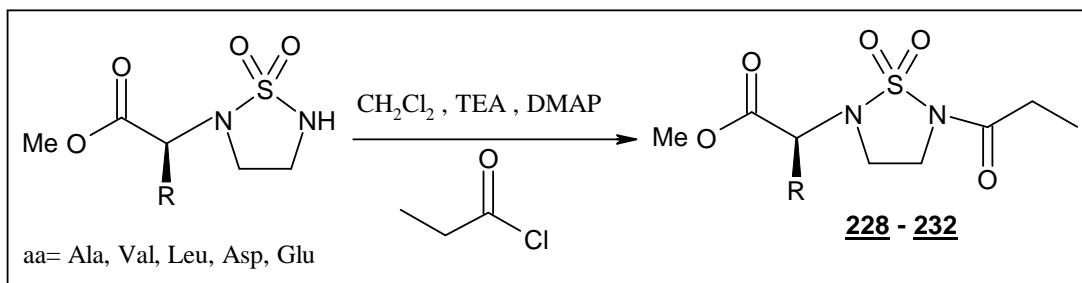


Figure 24 : Rétrosynthèse de dipeptides contraints selon la voie B₁

Nous avons exploité cet avantage pour préparer une série de dipeptides contraints par acylation de ce site (voie B_{1a}), et alkylation en position *N*² par un α -hydroxyester (voie B_{1b}) du motif cyclosulfamide pour donner le même dipeptide contraint obtenu selon la voie B₂.

V-2-1-5 -1 : Par propionylation :

Les composés préalablement déprotégés sont dissous dans le dichlorométhane anhydre maintenu sous azote, est ajouté 1.1eq de TEA et une quantité catalytique de DMAP (diméthylaminopyridine), puis est ajouté 1.5 eq de chlorure de propionyle (schéma 76). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante, la réaction est suivie par ccm jusqu'à disparition du produit de départ.

Schéma 76 : Synthèse de dipeptides contraints selon la voie B₁

La chromatographie sur couche mince montre l'apparition d'un produit moins polaire et la disparition totale du produit de départ. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂ ou cristallisé pour la plupart, dans le mélange éther éthylique / éther de pétrole. Les composés obtenus se présentent sous forme solide pour les composés dérivés de lalanine, valine et leucine et une huile pour les dérivés de l'acide aspartique et glutamique.

V-2-1-5-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Après propionylation, ces composés présentent des points de fusion moins élevés que leurs précurseurs.

Le tableau 7 regroupe toutes les caractéristiques physico-chimiques.

Tableau 7 : Caractéristiques physico-chimiques des composés 228 - 232.

Composés	F°C	R _f *	Rd (%)	[α] _D ²⁵
Ala : 228	88-89	0.59	90	-17(c=1;MeOH)
Val : 229	94-95	0.62	88	-14(c=1;MeOH)
Leu : 230	106-108	0.65	85	+54(c=1;MeOH)
Asp : 231	huile	0.67	80	-87(c=1;MeOH)
Glu : 232	huile	0.51	75	+43(c=1;MeOH)

*CHCl₃

V-2-1-5-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

La présence du carbonyle issu de la substitution avec le chlorure de propionyle est caractérisée par une bande d'absorption vers 1710-1720cm⁻¹ selon le produit. Aussi la disparition de la bande d'absorption caractéristique du NH confirme bien la propionylation.

En RMN¹H :

La propionylation est confirmée par la disparition du signal du proton porté par l'azote N^2 , les CH_2 du cycles sont deux triplets à 3.8 et- 3.65 ppm avec une constante de couplage $J=6.2$ Hz dans le dérivé de lalanine, les CH_2 , CH_3 endocycliques sont bien distincts, le CH_2 est un quadriplet à 2.85 ppm et le CH_3 est un triplet à 1.15 ppm avec une constante de couplage $J=7.4$ Hz .

En SM :

En spectrométrie en mode FAB>0, le pic moléculaire est un pic de base. On remarque aussi parfois la présence des fragments par perte de groupement méthoxy (OMe) (35.56%) dans les dérivés de la val et la leu.

V-2-1-5-2 : Par alkylation :

Comme nous l'avons vu précédemment les composés déprotégés génèrent un site nucléophile où l'introduction d'un deuxième acide aminé sous forme d' α -hydroxyester peut se faire par alkylation selon la réaction de Mitsunobu.

Le composé déprotégé, l' α -hydroxyester et le PPh_3 sont dissous dans le minimum de THF, puis on ajoute goutte à goutte dans le minimum du même solvant le DIAD. Après une heure d'agitation à température ambiante le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au dichlorométhane ; les produits sont obtenus sous forme solide avec des rendements allant de 65 à 76% (schéma 77).

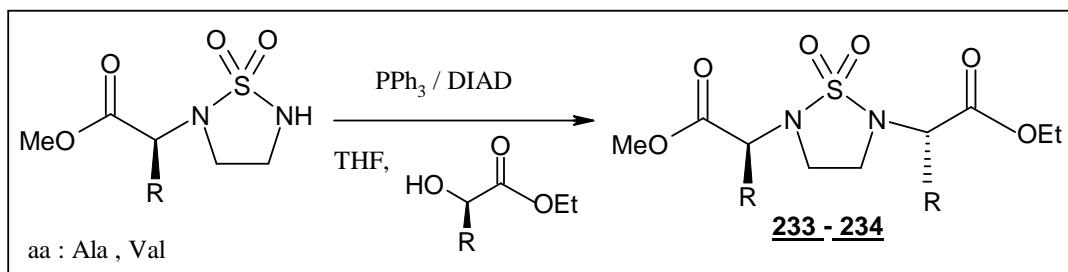


Schéma 77 : Synthèse de dipeptides contraints par alkylation

V-2-1-5-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau suivant.

Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des composés **233 – 234**.

Composés	F°C	R [*] _f	Rdt(%)	[α] _D ²⁵
Ala : 233	88-89	0.64	65	-65 (c=1 ; MeOH)
Vla : 234	80-81	0.61	75	-12.0(c=1 ; MeOH)

*CHCl₃**V-2-1-5-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :****En IR :**

En IR, le dérivé alkylé est caractérisé par la disparition de la bande d'absorption de **NH** vers 3282cm⁻¹.

En RMN¹H :

La disparition des deux signaux des protons portés par N-Val ou N-Ala et N-Lactate d'éthyle, et l'apparition d'un multiplet d'intégration de quatre protons vers 3.60 - 3.80 ppm confirme bien l'alkylation.

En SM :

La spectrométrie de masse nous a donné deux pics ; l'un correspond au [M+23] à 100% et l'autre au [M+H].

V-2-2 : Selon la voie B₂ :

Nous proposons dans ce qui suit une nouvelle voie d'accès aux dipeptides contraints à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) et d'acides aminés.

Nous allons appliquer la même technique que celle utilisée dans la préparation de dipeptides contraints selon la voie **B₁** ; sauf que l'alkylation est faite avec un alcool secondaire chiral le lactate d'éthyle et la cyclisation est intermoléculaire utilisant le dibromoéthane.

V-2-2-1 : Préparation des carboxylsulfamides :

Comme il était décrit précédemment (voie **B₁**), L'accès à une série de *N*-carboxylsulfamides a été possible par addition du *tert*-butanol sur l'ICS dans le dichlorométhane anhydre à 0°C, puis par sulfamoylation par divers acides aminés de la série (L) en présence de triéthylamine (schéma 78).

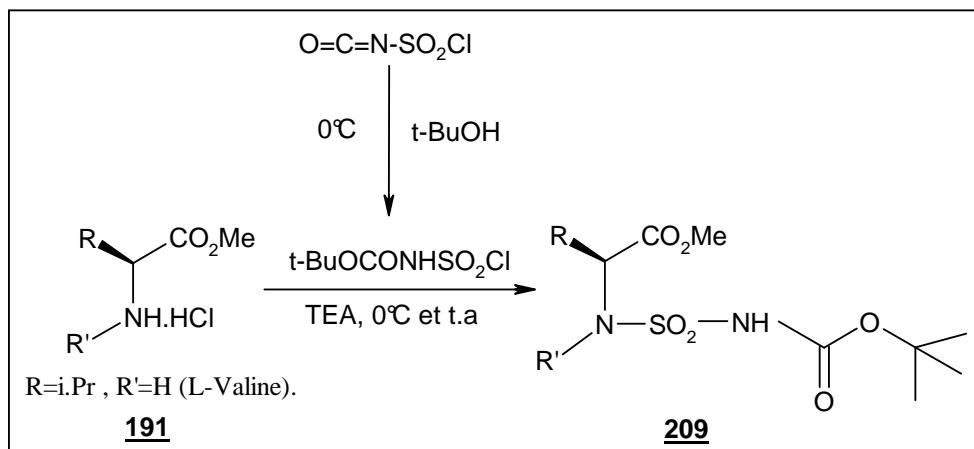


Schéma 78 : préparation des carboxylsulfamides

Le carboxylsulfamide a été obtenu sous forme d'une poudre blanche et est cristallisé, dans le mélange dichlorométhane-hexane.

V-2-2-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques du produit **209** sont décrites dans le tableau 3.

V-2-2-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

Les caractéristiques spectroscopiques ont été décrites précédemment (voie **B₁**).

V-2-2-2 : Alkylation des carboxylsulfamides :

Le carboxylsulfamide préparé a été alkylé dans les conditions de la réaction de Mitsunobu en présence du tandem PPh₃/DIAD (1éq/1éq) avec le lactate d'éthyle dans le THF anhydre à température ambiante (schéma 79).

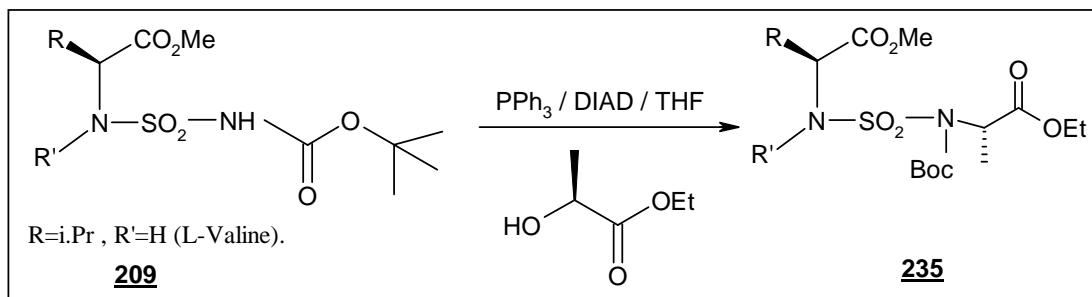


Schéma 79 : Préparation des alkylcarboxylsulfamides

Nous avons obtenu les meilleurs résultats en dissolvant les Boc-sulfamides, PPh_3 et l'alcool dans le THF auxquels est ajouté goutte à goutte le DIAD dans le même solvant.

Sachant que la réaction de Mitsunobu induit une inversion totale de la configuration des alcools secondaires, nous obtenons à partir d' α -hydroxyester de configuration (S), des esters de configuration (R) en position α .

V-2-2-1 Caractéristiques physico-chimiques :

Le tableau suivant regroupe quelques caractéristiques physico-chimiques des produits d'alkylation.

Tableau 9 : Caractéristiques physico-chimiques du composé 235.

composé	F°C	Rd (%)	R^*_f	$[\alpha]_D^{25}$
Val : 235	huile	80	0.60	+68.8($\text{c}=1$; CHCl_3)

V-2-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR :

L'alkylation est caractérisée par la disparition de la bande **NH-Boc**, et la présence des bandes des autres fonctions.

En RMN ^1H :

La résonance magnétique nucléaire du proton, nous a permis d'identifier nos produits, on note la disparition du singulette du proton porté par l'azote carbamique vers 7.2 ppm et l'apparition d'un quadruplet vers 4.89 ppm correspond au C^*H du lactate d'éthyle.

En SM :

La structure des composés préparés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire d'abondance relative à 100% qui correspond à $[\text{M}+\text{Na}]$ et $[\text{M}+\text{H}]$.

V-2-2-3 : Déprotection :

Le groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) est facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique (TFA) dilué à 50% (V/V) dans le dichlorométhane (schéma 80).

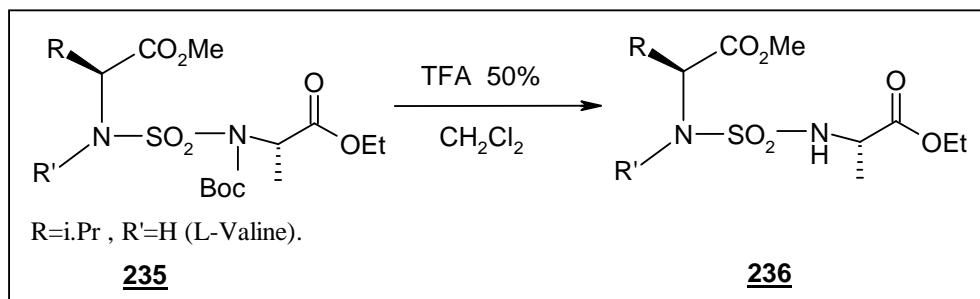


Schéma 80 : Préparation des composés déprotégés

Les sulfamides monosubstitués apparaissent plus polaires sur ccm que leurs précurseurs respectifs, ils ont été recueillis quantitativement sous forme de solide.

V-2-2-3-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Le tableau 10 rassemble quelques caractéristiques physico-chimiques des composés déprotégés.

Tableaux 10 : Caractéristiques physico-chimiques du composé 236.

composé	F°C	R _f *	Rd(%)	[α] _D ²⁵
Val : 236	80-81	0.50	90	-129.2(c=0.5 ;CHCl ₃)

$^*\text{CH}_2\text{Cl}_2$

V-2-2-3-2 : Caractéristiques spectroscopiques :

En IR:

On note la disparition de la bande d'absorption du carbonyle (C=O) carbamique.

En RMN¹H :

La déprotection est confirmée par la disparition du signal des neuf protons tertiobutyliques.

En SM :

Le pic moléculaire qui correspond à $[M+23]$ est toujours présent.

V-2-2-4 Cyclisation :

L'ajout d'un équivalent de dibromoéthane sur le dérivé déprotégé en présence de 1.5eq de K_2CO_3 en milieu acétone à reflux pendant 8 heures a conduit aux dérivés cyclisés avec de bons rendements (schéma 81).

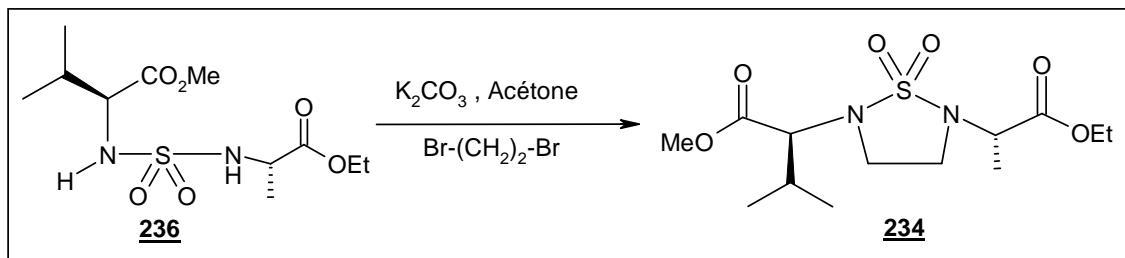


Schéma 81 : Réaction de cyclisation

La réaction a été suivie par ccm, le dérivé cyclisé apparaît moins polaire que son précurseur, n'est pas visible en UV et légèrement révélé à la ninhydrine. Lorsque le produit de départ est totalement consommé, le mélange réactionnel est acidifié par l'acide chlorhydrique jusqu'à pH acide. Après évaporation de l'acétone, le résidu est repris par le CH_2Cl_2 comme solvant d'extraction. La phase organique est séparée puis lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, elle est ensuite séchée puis évaporée sous vide.

Le dérivé cyclisé **234** est obtenu après purification sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 sous forme solide (même produit obtenu selon la voie **B1b** schéma 68).

Les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques ont été détaillées précédemment.

V-3 : Selon la voie C :

Cette voie inédite de synthèse présente l'avantage d'obtenir des sulfamides symétriques et dissymétriques en une seule étape. Devant cet avantage, nous avons tenté de préparer des dipeptides contraints dissymétriques à partir d'acides aminés protégés.

V-3-1 : Préparation de sulfamides dissymétriques :

On fait réagir en milieu basique (TEA) deux aminoesters chlorhydratés différentes (Ala, Val) avec le chlorure de sulfuryle dans le pentane ou le dichlorométhane à 0°C pendant deux heures (schéma 82).

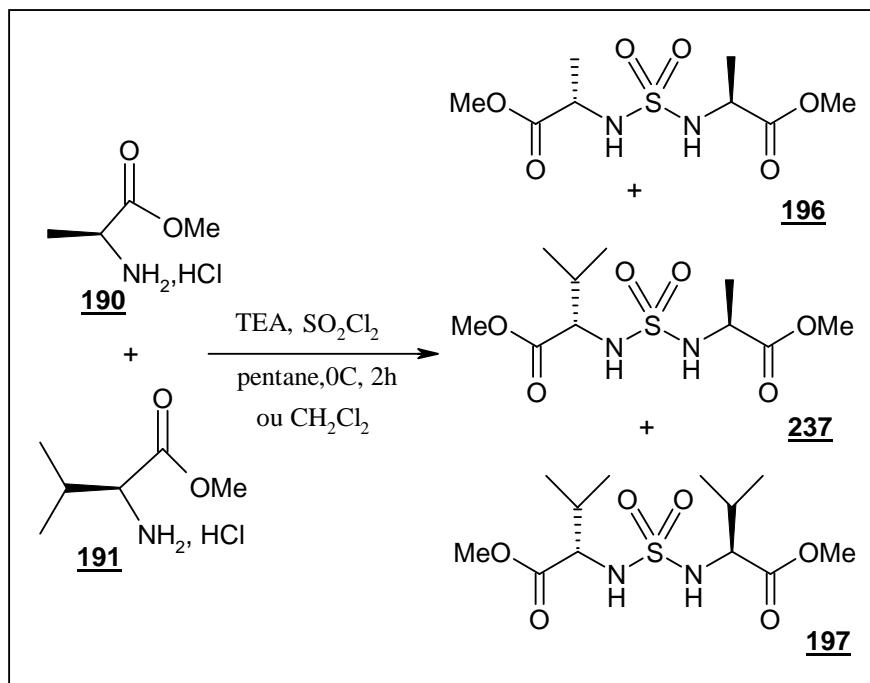


Schéma 82: Synthèse de sulfamides symétriques et dissymétriques (voie c)

Par cette méthode, nous avons pu accéder aux deux types de sulfamides différents en même temps et en une seule étape.

Deux sulfamides symétriques dérivés de l'alanine et la valine avec un rendement de 16% et le sulfamide dissymétrique (ala-val) **237** avec un rendement de 25%. Le produit dissymétrique est révélé à la ninhydrine et il est plus polaire que le sulfamide symétrique dérivé de l'alanine et moins polaire que le dérivé de la valine. Le sulfamide dissymétrique est obtenu sous forme de solide après chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 .

V-3-1-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau 11.

Tableaux 11 : Caractéristiques physico-chimiques du composé **237**.

composé	F°C	R^*_f	$\text{Rd}(\%)$	Masse (ESI+)	$[\alpha]_D^{25}$
Ala-Val : 237	67-69	0.62	25	435	-132.3 (c=1 ;MeOH)

* CH_2Cl_2

V-3-1-2 : Caractéristiques spectroscopiques :**En IR :**

Le sulfamide dissymétrique est caractérisé par deux bandes très intense caractéristiques du groupement carbonyle ($\nu_{C=O} = 1732\text{cm}^{-1}$) et de la fonction NH ($\nu_{NH} = 3282\text{cm}^{-1}$).

En RMN¹H :

Le sulfonopeptide dissymétrique est facilement identifié en RMN du proton par le signal du proton porté l'azote NH qui apparaît sous forme de multiplet vers 5.10 ppm.

En SM :

Le composé dissymétrique est caractérisé par l'apparition du pic moléculaire avec une abondance relative importante.

V-3-2 : Cyclisation :

L'addition d'un excès de dibromoéthane sur le sulfonopeptide dissymétrique en présence de 1.5eq de K_2CO_3 dans l'acétone à reflux pendant 8 heures a conduit au sulfonodipeptide dissymétrique contraint avec un rendement de 78% (schéma 83).

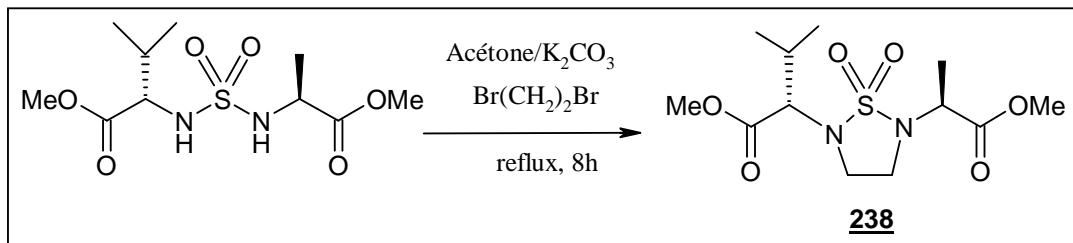


Schéma 83 : Cyclisation de sulfamides dissymétriques

Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 , nous avons obtenu le dipeptide dissymétrique sous forme solide.

V-3-2-1 : Caractéristiques physico-chimiques :

Les caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau 12.

Tableaux 12 : Caractéristiques physico-chimiques du composé **238**.

composé	F°C	R [*] _f	Rd(%)	[α] _D ²⁵
Ala-Val : 238	57-58	0.62	78	-129.2 (c=1 ;CHCl ₃)

*CH₂Cl₂

V-3-2-2 : Caractéristiques spectroscopiques :**En IR :**

Le composé cyclisé est caractérisé par la bande d'absorption caractéristique du groupement carbonyle ($\nu_{c=O} = 1734\text{cm}^{-1}$).

En RMN¹H :

La cyclisation est mise en évidence par la disparition du signal des deux protons portés par les deux azotes, et l'apparition d'un multiplet de quatre protons vers 3.60-3.80ppm.

En SM :

La cyclisation est illustrée par le fragment du pic moléculaire avec une grande abondance relative.

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons pu accéder aux dipeptides contraints à pont sulfone utilisant trois voies de synthèse différentes.

Dans la première voie nous avons exploité la méthode de Dannek, qui utilise des aminoesters non protéogènes et le chlorure de sulfuryle pour synthétiser des sulfamides symétriques, nous avons mis à profil cette dernière pour préparer des sulfamides symétriques dérivés d'aminoesters protéogènes, puis une simple réaction de cyclisation dans des conditions douces nous a permis d'aboutir aux dipeptides contraints symétriques attendus.

En modifiant légèrement la méthode décrite par Dannek, en faisant réagir deux aminoesters chlorhydratés protéogènes différentes dans les mêmes conditions précédentes, nous avons pu préparer à la fois des sulfamides symétriques et dissymétriques en une seule étape, par cette méthode inédite et par une réaction de cyclisation intermoléculaire dans des conditions douces nous avons obtenus des dipeptides contraints dissymétriques.

Contrairement, aux voies A et C, qui se font en deux étapes, la voie B nécessite plusieurs étapes, carbamoylation et sulfamoylation pour préparer des sulfamides N, N'-substitués, alkylation des N-carboxylsulfamides selon Mitsunobu avec inversion de la configuration dans le cas d'insertion d'un deuxième acide aminé sous forme d' α -hydroxyester de configuration (S), puis déprotection et en fin cyclisation ; ou alkylation avec le chloroéthanol, cyclisation, déprotection, propionylation puis une deuxième alkylation via Mitsunobu avec un α -hydroxyester.

Malgré toutes ces étapes, cette voie de synthèse nous a permis de préparer une série non négligeable de dipeptides contraints avec de bons rendements en mettant à profil la trifonctionnalisation de l'ICS.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE :

Le but de ce travail est l'utilisation du motif cyclosulfamide (1,1-dioxyde 1,2,5 thiadiazolidine) comme nouveau type de contrainte locale sur un squelette peptidique. Cette contrainte peptidique est apportée par un pont sulfonyle (SO_2) entre deux amides consécutifs et a permis l'accès à des peptides contraints à motif cyclosulfamide.

La synthèse de dipeptides contraints par le motif sulfamide cyclique a été réalisée selon trois voies.

❖ La première voie (voie A) consiste à faire réagir le 1,2-dibromoéthane sur un dipeptide à pont sulfone en milieu alcalin.

❖ La deuxième voie (voie B) permet d'accéder aux dipeptides mixtes par action du 1,2-dibromoalcan sur un dipeptide mixte à pont sulfone issu de l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl par sulfamoylation d'un aminoester par le carbamate de chlorosulfonyl suivie d'une N-alkylation par l'alcool selon la réaction de Mitsunobu.

❖ Une troisième voie (voie C) permet d'accéder à trois types de dipeptides contraints à partir de deux aminoesters différents :

- la duplication par le chlorure de sulfuryl fournit deux dipeptides symétriques et un dipeptide mixte.
- l'action du 1,2-dibromoalcan conduit à deux dipeptides contraints symétriques et un dipeptide contraint mixte.

Les méthodes spectroscopiques, Infrarouge, RMN du proton et carbone 13 et la spectroscopie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques propres à ces composés.

Certains de ces composés ont subi des tests bactériologiques et toxicologiques, ils ont présentés un effet bactériostatique significatif vis-à-vis de certaines bactéries. Quelques molécules inhibent le métabolisme respiratoire des microorganismes, en revanche d'autres le stimule ce qui est intéressant dans la thérapie anti-tumorale.

Perspectives :

- A la suite de ce travail, nous envisageons de développer la synthèse de peptides contraints à motif cyclosulfamide par :
 - 1 - Synthèse de tripeptides et tetrapeptides contraints par élongation peptidique des deux positions C_t (carbone terminale) et N_t (azote terminale) sur les dipeptides contraints.
 - 2 - Couplage des tripeptides contraints après déprotection de la position C_t et N_t afin d'aboutir aux hexapeptides contraints à deux motif cyclosulfamides.
- Adaptation de la synthèse de dipeptides contraints sur phase supportée.

CHAPITRE IV

Partie expérimentale

CONDITIONS GENERALES :**Chromatographie :**

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0.1% dans l'éthanol puis chauffage.

La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur un gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60Å, granulométrie : 35-70µm) ou Merck 60H (Art. 9385).

Points de fusion :

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Buchi 530, ou un appareil électrotermal.

Pouvoirs rotatoires :

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en utilisant un polarimètre Perkin-Elmer 241 réglé sur la raie D du sodium.

Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur Perkin-Elmer FT-1600.

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont- été enregistrés soit sur un appareil Jeol JMS-DX300 par la méthode d'ionisation FAB négatif ou positif avec l'alcool 3-nitrobenzylique (NOBA) utilisé comme matrice, soit sur un appareil Waters 2615 Micromass/zq par la méthode d'Electr-Spray en mode positif (ESI⁺) et/ou en mode négatif (ESI⁻).

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN du proton et carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker DPX 200, AC 250, ou DRX 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du CDCl_3 fixé à 7.24 ppm pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minuscule(s) : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet dédoublé, (m) multiplet ou massif. Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

Analyse élémentaire :

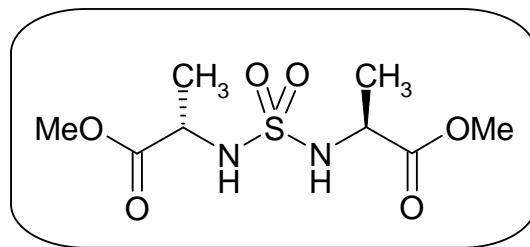
Les analyses élémentaires ont été réalisées par les services de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

Déshydratation des solvants utilisés :

Les solvants utilisés ont été distillés et rendus anhydres avant usage selon les procédures rapportées par Perrin, D.D. ; Armarego, W.L. « Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Ed., Pergamon Press, 1988 ».

I- PREPARATION DES DIPEPTIDES CONTRAINTS SELON LES VOIES A & C :**I-1 Préparation des sulfamides symétriques (voie A) :****Mode opératoire général :**

Une solution du chlorure de sulfuryle (10mmole, 1.35g) dans le pentane (n-Hexane ou Cyclohexane) est ajoutée goutte à goutte à froid à une solution d' α -aminoester chlorhydrate (40mmole) dissous dans le même solvant (80ml), le mélange réactionnel est mené sous agitation magnétique. Après 15 min, 200ml d'eau froide sont ajoutées au brut réactionnel, l'agitation est poursuivie pendant 15min supplémentaire. On effectue ensuite une extraction avec 200ml de dichlorométhane, la phase organique, après lavage à HCl 1M, à l'eau jusqu'à neutralité et séchage sur Na_2SO_4 , est évaporée sous vide.

N,N'-sulfonyl bis L-alanine diméthyl ester : 196

M=268 [C₈H₁₆O₆N₂S]

Rdt(%)=75

R_f=0.61 (Ether-Hexane 8 :2)

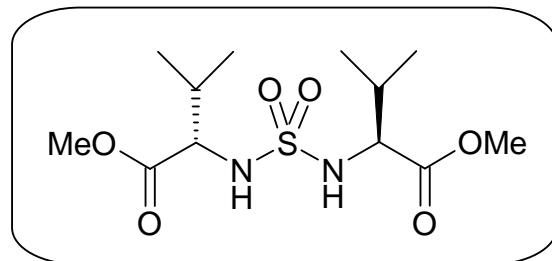
F° C=78-79

[α]_D =-7° (c=0,79, CH₂Cl₂)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3380 (NH) ; 1743,3 (C=O, ester méthylique) ; 1358 et 1142 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 5.21 (d, 2H, NH) ; 4.11 (q, 2H, CH^{*}) ; 3.70 (s, 6H, OCH₃) ; 1.45 (d, 6H, CH₃).

MS (FAB>0, NOBA): 269 ([M+H]⁺, 100%).

N,N'-sulfonyl bis L-valine dimethyl ester : 197

M=324 [C₁₂H₂₄O₆N₂S]

Rdt(%)=77

R_f=0.29 (Acétate d'éthyle)

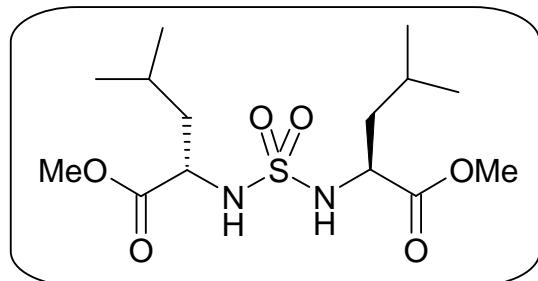
F° C=94-95

[*α*]_D=-24° (c=1,MeOH)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1733 (C=O, ester méthylique) ; 3320 (NH) ; 1360 et 1150 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.05 (d, 2H, NH) ; 3.85 (dd, J=9.63Hz, 2H, CH*) ; 3.70 (s, 6H, OCH₃) ; 2.08 (m, 2H, CH) ; 0.8-1.0 (2d, 12H, CH₃).

MS (FAB>0, NOBA) : 325 ([M+H]⁺, 100%) ; 265 ([M-COOMe]⁺, 90%) ; 649 ([2M+H]⁺) dimère.

N,N'-sulfonyl bis L-leucine dimethyl ester : 198

M=352 [C₁₄H₂₈O₆N₂S]

Rdt(%)=85

R_f=0.33 (Acétate d'éthyle)

F° C=78-79

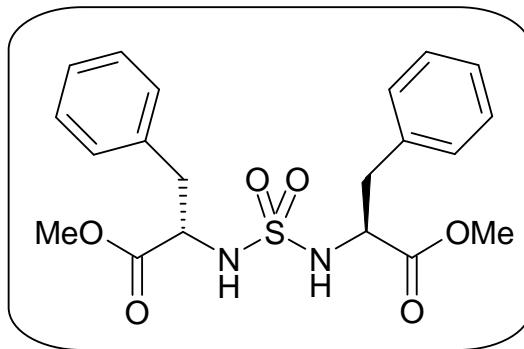
$[\alpha]_D = -62^\circ$ (c=1, MeOH)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1732 (C=O, ester méthylique) ; 3290 (NH) ; 1385 et 1170 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.10 (d, 2H, NH) ; 4.05 (m, 2H, CH*) ; 3.75 (s, 6H, OCH₃) ; 1.75 (m, 2H, iPr) ; 1.57 (m, 4H, CH₂ en α) ; 0.80-0.95 (2d, 12H, CH₃).

MS (FAB>0, NOBA) : 353 ([M+H]⁺, 100%) ; 293 ([M-COOMe]⁺, 8%) ; 705 ([2M+H]⁺) dimère.

N,N'-sulfonyl bis L-phenylalanine dimethyl ester : 199



M=420 [C₂₀H₂₄O₆N₂S]

Rdt(%)=75

R_f=0.55 (Ether-Hexane 8 :2)

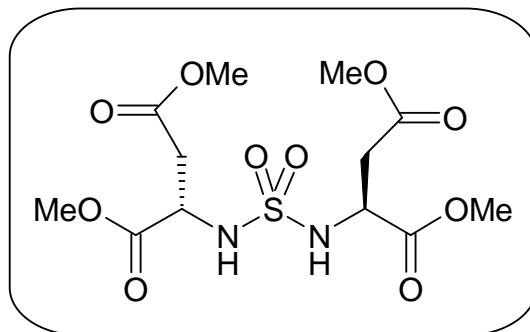
F° C=116-118

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1727.7 (C=O, ester méthylique) ; 3485 (NH) ; 1380 et 1130 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = +26^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 7.50-7.10 (m, 10H, Ar-H) ; 4.28 (d, 2H, NH) ; 4.23 (m, 2H, CH*) ; 3.76 (s, 6H, OCH₃) ; 3.05 (d, 4H, CH₂-Bn).

MS (FAB>0, NOBA) : 421 ([M+H]⁺, 100%).

N,N'-sulfonyl bis L-aspartique dimethyl ester : 200

M=384 [C₁₂H₂₀O₁₀N₂S]

Rdt(%)=78

R_f=0.61 (CH₂Cl₂)

F°C=80-82

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1735 (C=O, ester méthylique) ; 3294 (NH) ; 1360 et 1164 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

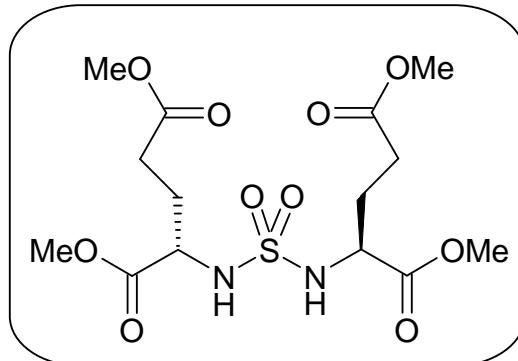
[α]_D =+17° (c=1,MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 5.90 (d, J=8.4 Hz, 2H, NH) ; 4.42 (m, 2H, CH*) ; 3.72-3.80 (2s, 12H, OCH₃) ; 3.20-2.80 (ddd, J=17.2, 4.3, 8.3 Hz, 4H, CH₂).

MS (ESI⁺) : 385 ([M+H]⁺) ; 407([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=37.50 H=5.21 N=7.29

trouvée C=37.55 H=5.23 N=7.23.

N,N'-sulfonyl bis L-glutamique dimethyl ester : 201

M=412 [C₁₄H₂₄O₁₀N₂S]

Rdt(%)=80

R_f=0.65 (CH₂Cl₂)

F°C=73-75

IR (KBr, v cm⁻¹) : 1734 (C=O, ester méthylique) ; 3290 (NH) ; 1364 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[*α*]_D =+17° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.40 (d, J=8.8 Hz, 2H, NH) ; 4.42 (m, 2H, CH*) ; 3.69 -3.80 (2s, 12H, OCH₃) ; 2.50 (m, 4H, CH₂ en α) ; 1.80-2.30 (2m, 4H, CH₂ en β).

MS (ESI⁺) : 413 ([M+H]⁺) ; 435 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=40.77 H=5.82 N=6.79

trouvée C=40.82 H=5.86 N=6.71.

I-2 Préparation des sulfamides dissymétriques (voie C) :

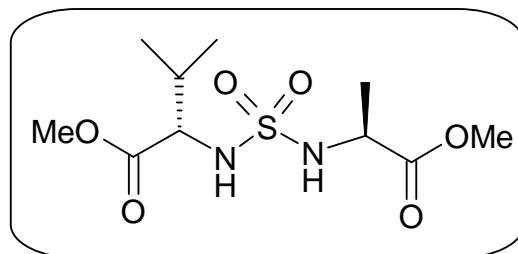
Le protocole expérimental est effectué en une seule étape.

Mode opératoire général :

A une solution de deux aminoesters chlohydratés (Ala, 40 mmol) et (Val, 40 mmol) dissous dans le pentane ou le dichlorométhane anhydre à 0°C, est ajouté goutte à goutte, sous agitation magnétique 2.1 équivalents de triéthylamine puis (10 mmol) de chlorure de sulfuryle dissous dans le même solvant.

Le mélange réactionnel est mené sous agitation pendant deux heures, 100 ml d'eau froide sont ajoutées au brute réactionnel. Après 15 min, la réaction est arrêtée, le milieu est dilué au dichlorométhane, lavé par l'acide chlorhydrique 0.5N puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂.

N-[(1S)1-méthoxycarbonyl-ethylamino]-L-valine méthyl ester : 237



M=296 [C₁₀H₂₀O₆N₂S]

Rdt(%)=25

R_f=0.62 (CH₂Cl₂)

F° C=67-69

IR (KBr, v cm⁻¹) : 1732 (C=O, ester méthylique) ; 3282 (NH) ; 1338 et 1141 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[*α*]_D =-132,3° (c=1,MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.10 (m, 2H, NH) ; 4.15 (m, 1H, C₁H*) ; 3.9 (dd, J=4.6, 5.1Hz, 1H, C₂*H) ; 3.70 (1s, 6H, 2OMe) ; 2.10 (m, 1H, CH-(CH₃)₂) ; 1.40 (d, J=7.1Hz, 3H, CH₃-CH*) ; 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃) ; 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃).

MS (ESI⁺) : 297 ([M+H]⁺) ; 319 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=40.54 H=6.76 N=9.46

trouvée C=40.59 H=6.78 N=9.44.

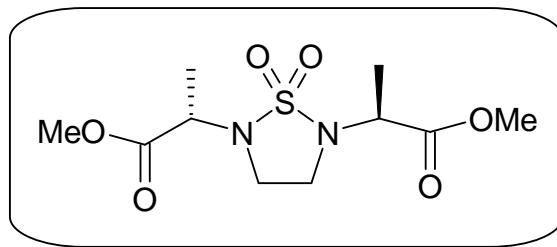
I-3 Cyclisation (voie A & C) :

Mode opératoire générale :

A une solution de Bis-aminoesters sulfones symétriques ou dissymétriques (10mmole) dans l'acétone placée dans un ballon émergé dans un bain d'huile sont ajoutées (1.5eq) du K₂CO₃ anhydre et du dibromoéthane (en large excès). La réaction est ensuite portée à reflux pendant 8 heures. Le ballon est retiré du bain, puis refroidi, le brute réactionnel est dilué avec 200 ml de dichlorométhane, lavé par une solution d'HCl 5% jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrée sous vide.

Les cyclosulfamides issus de cette réaction sont recueillis par purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane avec des rendements allant de 70 à 80%.

2,2'-(2S,2S')-[2,2'-Bis-propionique acide diméthyl ester]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde :
202



M=294 [C₁₀H₁₈O₆N₂S]

Rdt(%)=78

R_f=0.64 (CH₂Cl₂)

F° C=68-70

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1740 (C=O, ester méthylique) ; 1349 et 1137 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =-132,3° (c=1, MeOH)

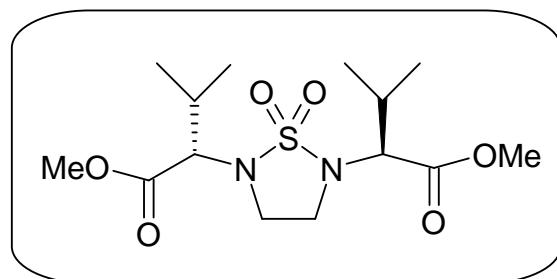
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H, C*H); 3.85 (m, 2H, CH₂cyc) ; 3.75 (s, 6H, OCH₃) ; 3.6 0(m, 2H, CH₂cyc) ; 1.40 (d, J=7.1Hz, 6H, -CH₃).

MS (ESI⁺) : 317 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=40.81 H=6.12 N=9.52

trouvée C=40.86 H=6.13 N=9.47.

2,2'-(2S,2S')-[3,3'-diméthyl Bis-butyrique acide diméthyl ester]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde :203



M=350[C₁₄H₂₆O₆N₂S]

Rdt(%)=75

R_f=0.65 (CH₂Cl₂)

F° C=90-92

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1739 (C=O, ester méthylique) ; 1375 et 1137 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D = +45.3° (c=1, MeOH)

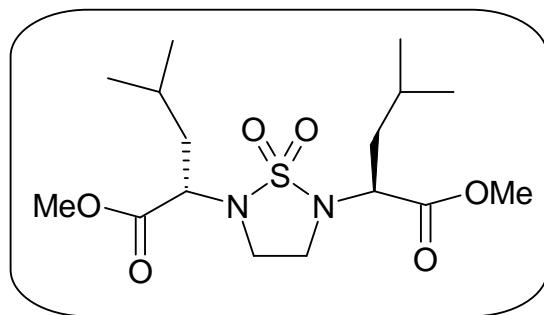
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.05 (d, J=3.0 Hz, 2H, C*H) ; 3.90 (m, 2H, CH_{2cyc}) ; 3.80 (s, 6H, OCH₃) ; 3.60 (m, 2H, CH_{2cyc}) ; 2.10 (m, 2H, CH-(CH₃)₂) ; 0.95-1.05 (2d, J=6.6, 6.6 Hz, 12H, CH-(CH₃)₂).

MS (ESI⁺) : 373 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=48.00 H=7.43 N=8.00

trouvée C=48.05 H=7.47 N=7.97.

2,2'-(2S,2S')-[Bis-pentanoïque acide diméthyl ester]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde : 204



M=378 [C₁₆H₃₀O₆N₂S]

Rdt(%)=80

R_f=0.61 (CH₂Cl₂)

F° C=115-117

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1740 (C=O, ester méthylique) ; 1375 et 1180 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D = -54.3° (c=1, MeOH)

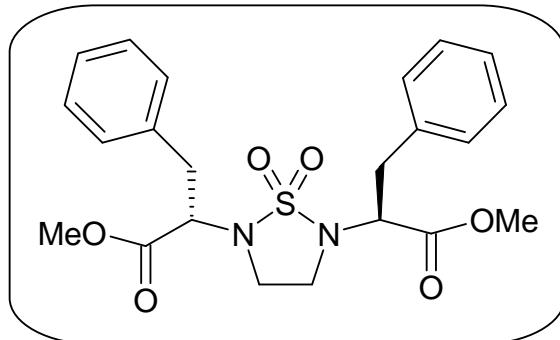
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.10 (t, J=5.2Hz, 2H, C*H) ; 4.00 (m, 2H, CH_{2cyc}) ; 3.80 (s, 6H, OCH₃) ; 3.60 (m, 2H, CH_{2cyc}) ; 1.61 (m, 6H, CH₂-CH -(CH₃)₂) ; 1.05-0.95(2d, J=6.8, 6.81Hz, 12H, -CH -(CH₃)₂).

MS (ESI⁺) : 379 ([M+H]⁺) ; 401([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=50.79 H=7.93 N=7.40

trouvée C=50.81 H=7.96 N=7.38

2,2'-(2S,2S')-[3,3'-diphenyl Bis-propionique acide diméthyl ester]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde : 205



M=446 [C₂₂H₂₆O₆N₂S]

Rdt(%)=80

R_f=0.70 (CH₂Cl₂)

F°C=60-62

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1738 (C=O, ester méthylique) ; 1349 et 1170 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =-89,3° (c=1,MeOH)

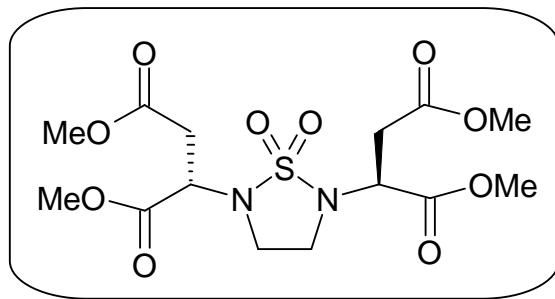
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 7.30-7.20 (m, 10H, ArH) ; 4.50 (t, J=7.5Hz, 2H, C*H) ; 3.95 (m, 2H, CH₂cyc) ; 3.80 (m, 2H, CH₂cyc) ; 3.75 (s, 6H, OCH₃) ; 3.20-2.90 (ddd, J=14.2, 7.8, 7.4 Hz, 4H, CH₂-Bn).

MS (ESI⁺) : 447[M+H]⁺ ; 469 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=59.19 H=5.83 N=6.287.40

trouvée C=59.22 H=5.89 N=6.24.

N,N'-Bis[2,2'-(2S,2S')-Bis(1,2-(méthoxycarbonyl)éthyl]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde :
206



M=410 [C₁₄H₂₂O₁₀N₂S]

Rdt(%)=76

R_f=0.65 (CH₂Cl₂)

F°C=huile jaune

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1741 (C=O, ester méthylique) ; 1356 et 1185 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =-25,3° (c=1,MeOH)

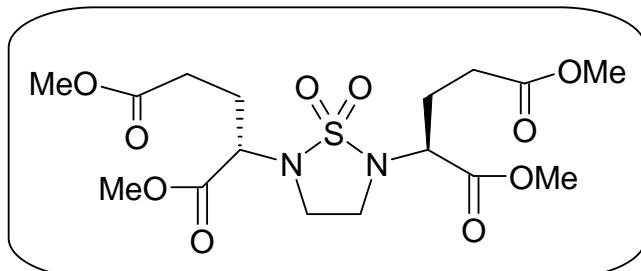
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.70 (t, J=7.1Hz, 2H, C*H); 3.75-3.70 (2s, 12H, OCH₃) ; 350-3.65 (m, 4H, -CH₂-CH₂-cyc) ; 3.15-3.90 (ddd, J=17.2, 7.1, 4.5 Hz, 4H, CH*-CH₂-).

MS (ESI⁺) : 411 [M+H]⁺ ; 433 ([M+23]⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=40.97 H=5.36 N=6.83

trouvée C=40.99 H=5.39 N=6.80.

N,N'-Bis[2,2'-(2S,2S')-Bis(1,2-(méthoxycarbonyl)propyl]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde : 207

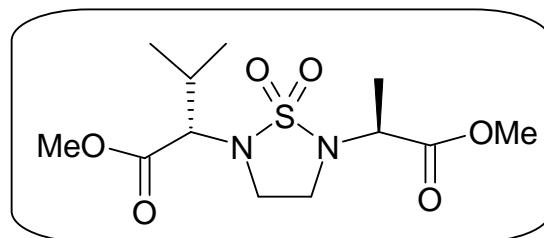


M=438 [C₁₆H₂₆O₁₀N₂S]

Rdt(%)=80

R_f=0.65 (CHCl₃)**F° C**=huile jaune**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1740 (C=O, ester méthylique) ; 1356 et 1185 (SO₂, symétrique et antisymétrique).**[a]_D** =-65,3° (c=1, MeOH)**RMN** ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.35 (2d, J=5.3, 5.3Hz, 2H, C*H); 3.70-3.80 (2s, 12H, OCH₃) ; 3.80-3.90 (m, 4H, -2CH₂cycle) ; 2.50 (m, 4H, CH₂-C=O) ; 1.90-2.30 (2m, 4H, CH*-CH₂).**MS** (ESI⁺) : 461 ([M+23]⁺, 100%).**Analyse (%)** : calculée C=43.83 H=5.93 N=6.39

trouvée C=43.89 H=5.99 N=6.32.

***N*²-[(2S)-(3-méthyl méthoxycarbonyl-propyl),N5-[(2'S)-propionique acide méthyl ester]-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde: 238****M**=322 [C₁₂H₂₂O₆N₂S]**Rdt(%)**=78**R_f**=0.62 (CH₂Cl₂)**F° C**=57-58**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1734 (C=O, ester méthylique) ; 1346 et 1145 (SO₂, symétrique et antisymétrique).**[a]_D** =-129.2° (c=1, MeOH)**RMN** ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.22 (q, J=7.1Hz, 1H, C*H); 3.90 (d, J=3.3 Hz, 1H, C*H₃) ; 3.75-3.70 (2s, 6H, OCH₃) ; 3.80-3.60 (m, 4H, 2CH₂cycle) ; 2.08 (m, 1H, CH-(CH₃)₂) ; 1.37 (d, J=7.1 Hz, 3H, CH*-CH₃) ; 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃) ; 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃).**MS** (ESI⁺) : 323 ([M+H]⁺) ; 345 ([M+23]⁺, 100%).**Analyse (%)** : calculée C=47.72 H=6.83 N=8.69

trouvée C=47.69 H=6.88 N=8.64.

II- PREPARATION DES DIPEPTIDES CONTRAINTS SELON LAVOIE B :

II-1 : Voie B₁ :

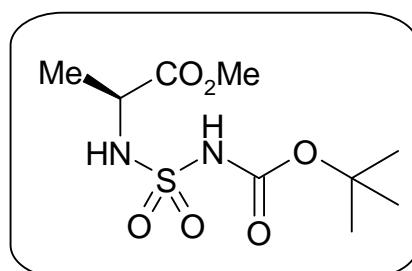
II-1-1 : Préparation des *N*-carboxylsulfamides :

Mode opératoire général :

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans du CH₂Cl₂ anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, une quantité équimolaire de l'alcool tertiobutylique dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à la même température.

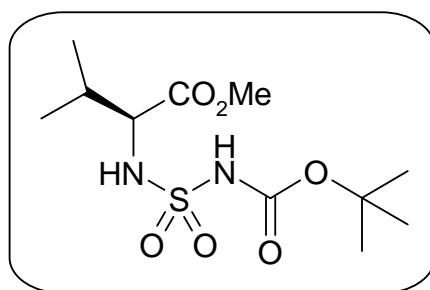
La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte sur une quantité équivalente d'un aminoester dans du CH₂Cl₂ anhydre est placée dans un ballon bicol émergé dans un bain de glace. Un à deux équivalents de triéthylamine dans le même solvant sont rajoutés en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par ccm et les produits sont révélés par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage à 110°C. Le ballon est retiré du bain et la réaction est abandonnée sous agitation à température ambiante. La réaction est complète en 45 min. La solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution d'HCl 0.1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, les carboxylsulfamides issus de cette réaction sont recueillis directement ou par purification sur colonne chromatographique de gel de silice éluée par du CH₂Cl₂ pur ou mélangé à du méthanol dans les proportions 95 :5.

[(S)(-)]Méthyl[N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninate : 208



M=282 [C₉H₁₈O₆N₂S]**Rdt(%)**=87**R_f**=0.59 (CH₂Cl₂-MeOH 9 :1)**F° C**=72-74**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1762, 1708 (C=O, ester méthylique et carbamique) ; 1365 et 1152 (SO₂, symétrique et antisymétrique).**[*a*]_D** =-14° (c=1, MeOH)**RMN** ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 7.72-7.00 (s, 1H, NH-Boc) ; 5.82 (d, 1H, J=6.78 Hz, C*H-NH) ; 4.40 (q, 1H, J=6.78, 3.20 Hz, C*H) ; 3.38 (s, 3H, OCH₃) ; 1.55 (s, 9H, *t*Bu) ; 1.45 (d, 3H, J=6.76 Hz, C*H-CH₃).**MS** (FAB<0, NOBA) : 281 ([M-H]⁻) ; 181 ([M-Boc]⁻).**Analyse (%)** : calculée C=38.29 H=6.38 N=9.92 S=11.34

trouvée C=38.22 H=6.41 N=9.88 S=11.37.

[(S)(+)]Méthyl[N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-valinate : 209**M**=310 [C₁₁H₂₂O₆N₂S]**Rdt(%)**=84**R_f**=0.72 (CH₂Cl₂-MeOH 9 :1)**F° C**=89-90**IR** (KBr, ν cm⁻¹) : 1752, 1697 (C=O, ester méthylique et carbamique) ; 1357 et 1152 (SO₂, symétrique et antisymétrique).**[*a*]_D** =+2.5° (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 7.00-7.50 (s, 1H, NH -Boc) ; 5.22 (s, 1H, $\text{C}^*\text{H-NH}$) ; 4.15 (dd, 1H, C^*H) ; 3.78 (s, 3H, OCH_3) ; 2.20 (m, 1H, CH_β) ; 1.45 (s, 9H, $t\text{Bu}$) ; 0.9 et 1.05 (2d, 6H, $J=7.16$ Hz, 2 CH_3).

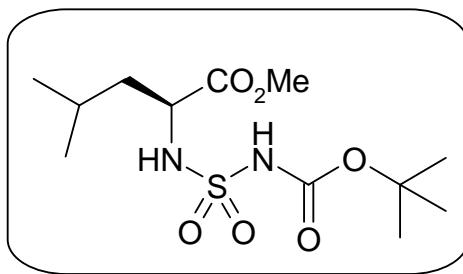
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 173.1 (CO ester) ; 152.8 (CO carbamate) ; 84.4 (C- $t\text{Bu}$) ; 58.2 (C*) ; 52.1 (CH_3O) ; 27.5 ($\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$) ; 24.5 (CH_β) ; 24.0 (2 CH_3).

MS (FAB<0, NOBA) : 309 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) ; 235 ($[\text{M}-\text{OtBu}]^-$).

Analyse (%) : calculée C=42.58 H=7.09 N=9.03 S=10.32

trouvée C=42.73 H=7.22 N=9.14 S=10.18.

[(S)(-)]Méthyl[N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-leucinate : 210



M=324 [C₁₂H₂₄O₆N₂S]

Rdt(%)=83

R_f=0.67 (CH₂Cl₂-MeOH 9 :1)

F°C=67-68

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1753, 1702 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 3267 et 2964(NH) ; 1358 et 1162 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D=-14.5° (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 7.25 (s, 1H, NH -Boc) ; 5.80 (s, 1H, $\text{C}^*\text{H-NH}$) ; 4.25 (t, 1H, $J=6.20$ Hz, C^*H) ; 3.64 (s, 3H, OCH_3) ; 1.85 (m, 1H, $i\text{Pr}$) ; 1.55 (d, 2H, $J=6.18$ Hz, $\text{CH}_2\beta$; 1.48 (s, 9H, $t\text{Bu}$) ; 0.95 (2d, 6H, $J=3.60$ Hz, 2 CH_3).

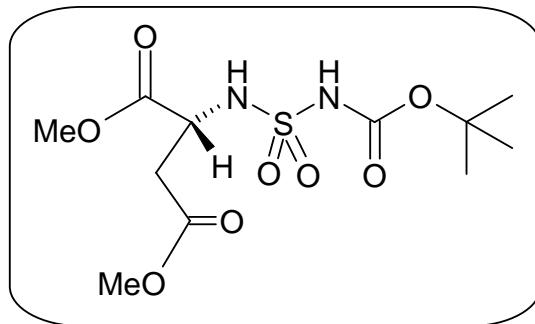
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 172.2 (CO méthylester) ; 150.8 (CO carbamique) ; 84.4(C- $t\text{Bu}$) ; 57.9 (C*) ; 52.2 (CH_3O) ; 42.2 ($\text{CH}_2\beta$) ; 27.5 ($\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$) ; 23.2-23.5 ([CH₃]₂ CH).

MS (FAB<0, GT) : 323 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) ; 249 ($[\text{M}-\text{OtBu}]^-$) ; 223 ($[\text{M}-\text{Boc}]^-$).

Analyse (%) : calculée C=44.44 H=7.50 N=8.64 S=9.87

trouvée C=44.64 H=7.53 N=8.48 S=9.85.

[(S)(-)]Méthyl[N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-aspartate : 211



M=340 [C₁₁H₂₀O₈N₂S]

Rdt(%)=81

R_f=0.51 (CH₂Cl₂-MeOH 9 :1)

F°C=100-101

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1750, 1715 (C=O, ester méthylique et carbamique) ; 1384 et 1164 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =+12° (c=1, MeOH)

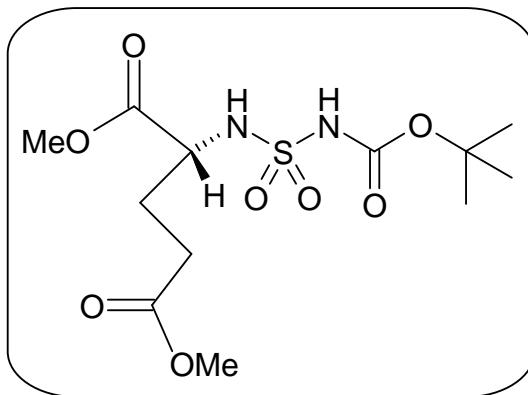
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 7.52 (s, 1H, NH-Boc) ; 5.60 (d, J=8.35 Hz, 1H, C*H-NH) ; 4.50 (q, 1H, C*H) ; 3.72-3.80 (2s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.00 (ABX, 2H, CH₂ α du C*) ; 1.48 (s, 9H, tBu).

MS (FAB<0, GT) : 339 ([M-H]⁻, 70%) ; 239 ([M-Boc]⁻, 60%).

Analyse (%) : calculée C=38.82 H=5.88 N=8.23 S=8.41

trouvée C=38.62 H=5.61 N=8.85 S=9.45.

[(S)(-)]Méthyl[N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-glutamate : 212



M=354 [C₁₂H₂₂O₈N₂S]

Rdt(%)=76

R_f=0.34 (CH₂Cl₂-MeOH 9 :1)

F° C=105-106

IR (KBr,v cm⁻¹) : 3305 et 3353 (NH) ; 1744, 1706 (C=O, ester méthylique et carbamique); 1380 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[*α*]_D =+17° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 7.72 (s, 1H, NH-Boc) ; 5.60 (d, J=8.4 Hz, 1H, C*H-NH) ; 4.42 (m, 1H, C*H) ; 3.72-3.80 (2s, 6H, 2OCH₃) ; 3.00 (ddd, J=16.5, 6.4, 6.4Hz, 2H, CH₂α du C*) ; 3.20 (ddd, J=16.5, 6.4, 6.4 Hz, 2H, CH₂β du C*) ; 1.50 (s, 9H, *t*Bu).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 173 et 171 (2 CO méthylester) ; 151 (CO carbamique) ; 85 (C-*t*Bu) ; 56 (C*) ; 53 et 52 (2CH₃O) ; 48(CH₂α); 41 (CH₂β) ; 29, 28 et 27 (CH₃-*t*Bu).

MS (FAB<0, NOBA) : 353 ([M-H]⁻, 40%) ; 279 ([M- *O*₂*t*Bu]⁻, 35%) ; 707 dimère.

Analyse (%) : calculée C=40.67 H=6.21 N=7.90 S=9.03

trouvée C=40.73 H=6.24 N=7.94 S=8.92.

Après la préparation des *N*-carboxylsulfamides, deux sous voies (voie **B₁** et voie **B₂**) ont été adoptées pour la préparation de dipeptides contraints.

II-1-2 : Alkylation par le 2-chloroéthanole :

Les carboxylsulfamides sont alkylés sur l'azote carbamique par l'halogénoalkylhydroxyde dans les conditions de la réaction de Mitsunobu.

Mode opératoire général :

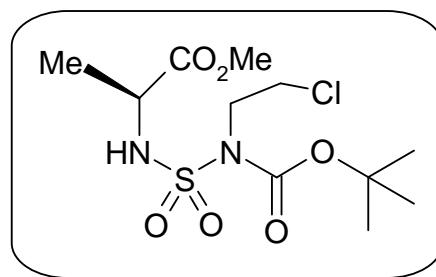
Le carboxylsulfamide à alkyler est placé dans un ballon sec avec un équivalent de chloroéthanol et 1.5 équivalents de triphénylphosphine ; le tout est dissous dans le minimum de THF anhydre. 1.5 équivalents de diéthylazodicarboxylate (DEAD) ou diisopropylazodicarboxylate (DIAD) dans le même solvant sont ajoutés goutte à goutte dans le ballon à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium.

La solution est ensuite abandonnée sous agitation magnétique et sous azote à température ambiante pendant 45 min.

Le suivi par chromatographie sur couche mince (ccm) montre la formation d'un produit moins polaire; lorsque le produit de départ a été totalement consommé, le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par l'éther éthylique dans lequel les produits d'oxydoréduction précipitent et ils sont éliminés par filtration.

La dernière étape de purification est réalisée sur colonne de gel de silice éluée généralement au dichlorométhane.

Les produits alkylés sont isolés avec de bons rendements sous forme de cristaux, exceptés pour les dérivés de l'acide Aspartique et l'acide Glutamique.

(S)Méthyl [N-(N'-*tert*-butyloxycarbonyl, N'-chloroethyl)-sulfomoyl]-alaninate : 213

La réaction est réalisée sur 2.5g de produit **208**, 0.70g de 2- chloroéthanol, 2.68g (13.29mmol) de PPh_3 dissous dans le minimum de THF anhydre, et 3.48g (13.29mmol) de DIAD dans 5ml du même solvant. La purification sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au dichlorométhane a fourni 1.97g de solide blanc.

M=344.5 [C₁₁H₂₁O₆N₂SCl]

Rdt(%)=65

R_f=0.52 (CHCl₃)**F°C**=88-90

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3305 (NH); 1744, 1706 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 1380 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[a]_D =-17° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.55 (d, J=8.42 Hz, 1H, NH-C*) ; 4.42 (m, 1H, C*H) ; 3.95 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-N) ; 3.70 (s, 3H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-Cl) ; 1.50 (s, 9H, tBu) ; 1.30 (d, J=7.2 Hz, 3H, CH₃-C*).

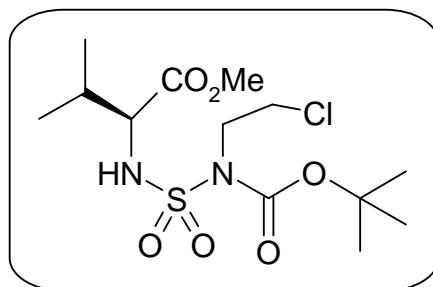
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 170 (CO méthylester) ; 150 (CO carbamique) ; 84 (C-tBu) ; 54 (C*) ; 52 (CH₃O) ; 49 (CH₂ α) ; 47 (CH₂ β) ; 28 (C*-CH₃) ; 27, 26 et 25 (CH₃-tBu).

MS (FAB<0, NOBA) : 343 ([M-H]⁻) ; 687 ([2M- H]⁻).

Analyse (%) : calculée C=38.31 H=6.09 N=8.12 S=9.28

trouvée C=38.33 H=6.09 N=8.09 S=9.22.

(S)Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl, N'-chloroethyl)-sulfomoyl]-valinate : 214



La réaction est effectuée à partir de 1.5g (4.8mmol) de **209**, de 1.46g (7.25 mmol) de PPh₃, 0.38g (4.8mmol) de 2-chloroéthanol, et de 1.88g (7.25mmol) de DIAD dans 10ml de THF anhydre, 1.21g ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

M=372.5 [C₁₃H₂₅O₆N₂SCl]

Rdt(%)=68

R_f=0.65 (CHCl₃)

F°C=60-62

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1730, 1700 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 3310 (NH) ; 1390 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = -9^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.80 (d, J=8.42 Hz, 1H, NH-C*) ; 3.95 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-N) 3.87 (m, 1H, C*H) ; 3.68 (s, 3H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-Cl) ; 2.10 (m, 1H, iPr) ; 1.52 (s, 9H, tBu) ; 0.98 (2d, J=6.9 Hz, 6H, CH₃-CH-CH₃).

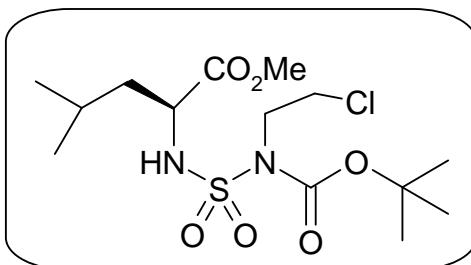
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO méthylester) ; 152 (CO carbamique) ; 85 (C-tBu) ; 55 (C*) ; 52 (CH₃O) ; 48 (CH₂ α) ; 46 (CH₂ β) ; 28, 27 et 26 (CH₃-tBu) ; 24, 23 et 22 (CH₃-CH-CH₃).

MS (FAB>0, NOBA) : 373 ([M+H]⁺, 20%) ; 273 ([M-Boc]⁺, 30%).

Analyse (%) : calculée C=41.88 H=6.71 N=7.51 S=8.59

trouvée C=43.93 H=6.74 N=7.46 S=8.51.

(S)Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl, N'-chloroethyl)-sulfomoyl]-leucinate : 215



La réaction est réalisée sur 2g (6.17mmol) de sulfamide **210**, 0.49 (1éq, 6.17mmol) de 2-chloroéthanol, 1.87g (9.2mmol) de PPh₃ et 2.42g (9.2mmol) de DIAD. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂ et 1.79g du produit désiré sont recueillis sous forme de cristaux blancs.

M=386.5 [C₁₄H₂₇O₆N₂SCl]

Rdt(%)=75

R_f=0.60 (CHCl₃)

F°C=67-69

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1740, 1712 (C=O, esters méthylque et carbamique) ; 3267 (NH) ; 1390 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = -23^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.80 (d, J=8.8 Hz, 1H, NH-C*) ; 3.95 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-N) 3.87 (q, J=6.8 Hz, 1H, C*-H) ; 3.68 (s, 3H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂-Cl) ; 1.87 (m, 2H, C*-CH₂) ; 1.55 (s, 9H, tBu) ; 1.48 (m, 1H, iPr) ; 0.98-0.88 (2d, J=3.9 Hz, 6H, CH₃-CH-CH₃).

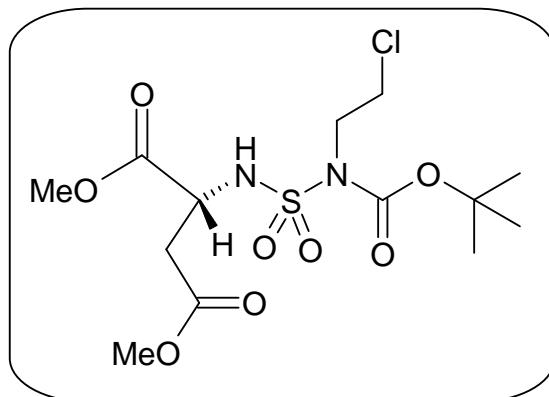
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO ester méthylque) ; 152 (CO ester carbamique) ; 85 (C-tBu) ; 56 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 48 (CH₂ α) ; 43 (CH₂ β) ; 41 (CH₂-C*) ; 28, 27 et 26 (CH₃-tBu) ; 24, 23 et 22 (CH₃-CH-CH₃).

MS (FAB>0, NOBA) : 387 ([M+H])⁺.

Analyse (%) : calculée C=43.46 H=6.98 N=7.24 S=8.28

trouvée C=43.49 H=6.94 N=7.20 S=8.21.

(S)Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl, N'-chloroethyl)-sulfomoyl]-aspartate : 216



2.31g de DIAD dans 5ml de THF anhydre, sont ajoutés goutte à goutte à un mélange de 2g (5.88 mmol) de produit **211**, 1.78g (8.82mmol) de PPh₃ et 0.47g (5.88 mmol) de 2-chloroéthanol dans 10ml de THF. 1.67g d'une huile jaune ont été recueillis par purification sur colonne de gel de silice éluée au chloroforme.

M=404-406 [C₁₃H₂₃O₈N₂SCl]

Rdt(%)=70

R_f=0.67 (CHCl₃)

F°C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3269 (NH) ; 1755, 1715 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 1370 et 1130 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[\alpha]_D = -33° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 5.85 (d, J=8.4 Hz, 1H, NH-C*) ; 4.30 (q, J=8.4 Hz, 1H, C*H) ; 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂-N) ; 3.70-3.80 (2s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.68 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂-Cl) ; 3.50 (2dd, J=4.1, 8.4 Hz, 2H, CH₂ α) ; 1.50 (s, 9H, tBu) .

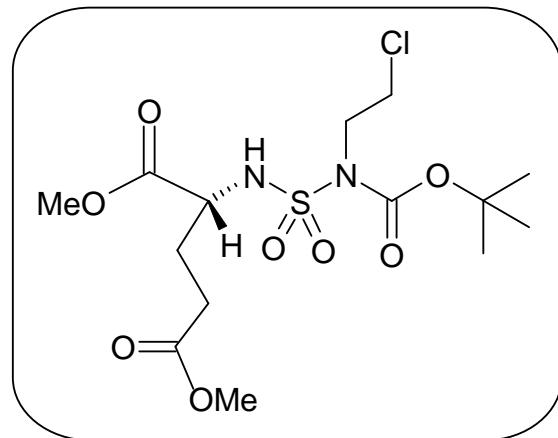
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 171-170 (2CO esters méthyliques) ; 150 (CO ester carbamique) ; 85 (C-tBu) ; 55 (C*) ; 52-51 (2CH₃O) ; 49 (CH₂-N) ; 42 (CH₂-Cl) ; 28 (CH₂-C*) ; 27, 26 et 25 (CH₃-tBu).

MS (FAB>0, NOBA) : 407 ([M+H]⁺) ; 307([M-Boc]⁺).

Analyse (%) : calculée C=38.75 H=5.71 N=6.95 S=7.95

trouvée C=38.73 H=5.74 N=6.94 S=7.92.

(S)Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl, N'-chloroethyl)-sulfamoyl]-glutamate : 217



La réaction est effectuée à partir de 2g (5.64mmol) de sulfamide **212**, 0.45g (5.64mmol) de 2-chloroéthanol, 1.71g (8.47mmol) de PPh₃ et 2.22g (8.47mmol) de DIAD dans le minimum de THF anhydre. Après purification sur colonne de gel de silice, 1.69g du produit attendu sont recueillis sous forme d'une huile.

M=416.5 [C₁₄H₂₅O₈N₂SCl]

Rdt(%)=72

R_f=0.65 (CHCl₃)

F° C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1746, 1715 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 3310 (NH) ; 1395 et 1156 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D = -21° (c=1, MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 6.10 (d, J=8.5 Hz, 1H, NH-C*) ; 4.30 (m, 1H, C*H) ; 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂-N) ; 3.68 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH₂-Cl) ; 3.60-3.65 (2s, 6H, 2 OCH₃) ; 2.48 (m, 2H, CH₂ β) ; 2.10 (m, 2H, CH₂ α) ; 1.50 (s, 9H, tBu) .

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 173-171 (2CO esters méthyliques) ; 151 (CO ester carbamique) ; 85 (C-tBu) ; 56 (C*) ; 53-52 (2CH₃O) ; 48 (CH₂-N) ; 41 (CH₂-Cl) ; 29, 28 (CH₂ β et CH₂ α) ; 27, 26 et 25 (CH₃-tBu).

MS (FAB>0, NOBA) : 417 ([M+H]⁺).

Analyse (%) : calculée C=40.33 H=6.06 N=6.72 S=7.68

trouvée C=40.42 H=6.04 N=6.75 S=7.62.

II-1-3 : Cyclisation :

Mode opératoire général :

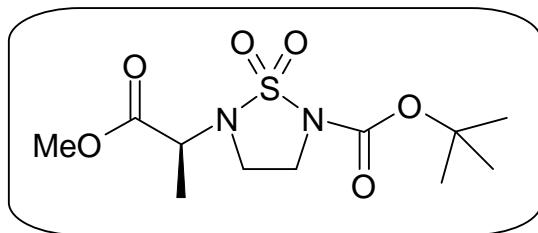
Le sulfamide chloroéthylé (10 mmole) à cycliser est dissous dans le minimum de DMSO. Un et demi équivalents de K₂CO₃ sont ajoutés. La suspension obtenue est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 8 heures.

L'analyse par ccm, montre l'apparition d'un produit moins polaire. Lorsque le produit de départ a été totalement consommé, la solution est diluée au dichlorométhane (200 ml) puis subit deux lavages :

- un lavage acide (HCl 5%) dans le but d'éliminer l'excès de K₂CO₃.
- Un lavage à l'eau afin d'éliminer le DMSO qui est beaucoup plus miscible à l'eau et éliminer les sels formés.

La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit de la réaction est recueilli sous forme de solide par cristallisation dans le mélange (CH₂Cl₂/éther de pétrole 1 : 5) ou une huile après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

(N²-(2'S)-propionic acid méthyl ester, N5-tert-butyloxycarbonyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 218



M=308 [C₁₁H₂₀O₆N₂S]

Rdt(%)=86

R_f=0.58 (CHCl₃)

F°C=132-134

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1750, 1712 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 1378 et 1167 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =-34° (c=1, MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 4.15 (q, J=7.8Hz, 1H,C*H) ; 3.80 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂Cyc-N-Boc) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 1.50 (d, J=7.8Hz, 3H, CH₃-C*) ; 1.52 (s, 9H, tBu) .

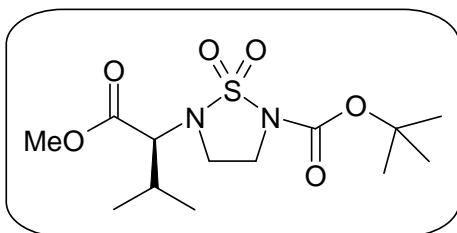
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 150 (CO ester carbamique) ; 84 (C-tBu) ; 56 (C*) ; 52 (CH₃O) ; 43 (CH₂Cyc-N-Boc) ; 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 28 (CH₃-C*) ; 27, 26 et 25 (CH₃-tBu).

MS (FAB<0, NOBA) : 307 ([M-H]⁻).

Analyse (%) : calculée C=42.85 H=6.49 N=9.09 S=10.39

trouvée C=42.83 H=6.44 N=9.04 S=10.32.

(N²-(2'S)-3'-methyl butyric acid méthyl ester, N⁵-tert-butyloxycarbonyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 219



M=336 [C₁₃H₂₄O₆N₂S]

Rdt(%)=90

R_f=0.60 (CHCl₃)

F° C=154-155

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1745, 1718 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 1390 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[*a*]_D =-38° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.15 (q, J=7.2 Hz, 1H, C*H) ; 3.95 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-Boc) ; 3.80 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 2.20 (m, 1H, CH-iPr) ; 1.57 (s, 9H, tBu) ; 0.98 (2d, J=6.9 Hz, 6H, 2CH₃-iPr).

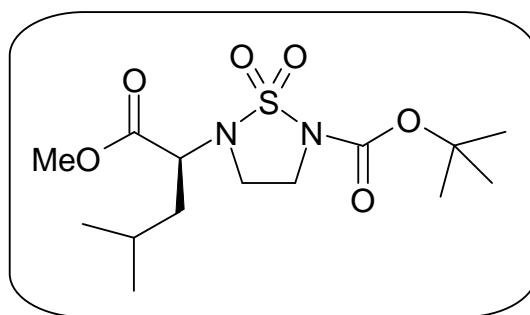
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 149 (CO ester carbamique) ; 84 (C-tBu) ; 56 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 43 (CH₂Cyc-N-Boc) ; 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 28 (CH₃-tBu) ; 26 (CH-iPr) ; 23 et 22 (2CH₃-iPr).

MS (FAB>0, NOBA) : 337 ([M+H])⁺.

Analyse (%) : calculée C=46.43 H=7.14 N=8.33 S=9.52

trouvée C=46.48 H=7.17 N=8.34 S=9.44.

(N²-(2'S)-4'-méthyl pentanoic acid methyl ester, N5-tert-butyloxycarbonyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 220



M=350 [C₁₄H₂₆O₆N₂S]

Rdt(%)=87

R_f=0.58 (CHCl₃)

F° C=138-139

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1747, 1728 (C=O, esters méthylique et carbamique) ; 1360 et 1120 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = -53^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 4.30 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, C^*H) ; 3.95 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 3.72 (s, 3 H, OCH_3) ; 3.55 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 1.55-1.65 (m, 3H, $\text{CH-iPr} + \text{CH}_2\text{-C}^*$) ; 1.57 (s, 9H, $t\text{Bu}$) ; 0.95-1.00 (2d, $J=6.9$ Hz, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-iPr}$).

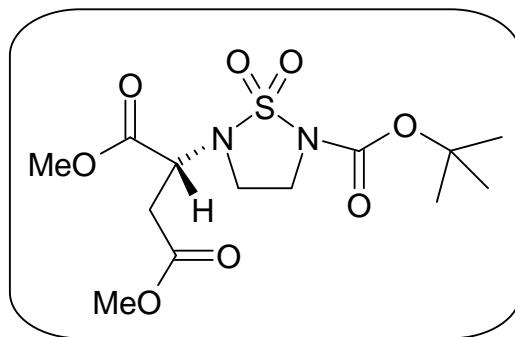
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 171 (CO ester méthylique) ; 149 (CO ester carbamique) ; 86 (C-tBu) ; 54 (C^*) ; 53 (CH_3O) ; 43 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 39 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 37 (CH_2 en α C *) ; 28 ($\text{CH}_3\text{-tBu}$) ; 25 (CH-iPr) ; 23, 22 (2 $\text{CH}_3\text{-iPr}$).

MS (FAB>0, NOBA) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 251 $([\text{M-Boc}]^+)$.

Analyse (%) : calculée C=48.00 H=7.43 N=8.00 S=9.14

trouvée C=48.07 H=7.48 N=7.94 S=9.07.

(N^2 -(2'S)-bis(1', 3'-méthoxycarbonyl)ethyl), N^5 -tert-butyloxycarbonyl-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 221



M=366 [C₁₃H₂₂O₈N₂S]

Rdt(%)=82

R_f=0.61 (CHCl_3)

F°C=huile

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1754, 1751 et 1710 (C=O, esters méthyliques et carbamique) ; 1390 et 1150 (SO_2 , symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = +38^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 4.30 (m, 1H, C^*H) ; 3.70-3.80 (2s, 6H, 2 OCH_3) ; 3.95 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 3.55 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 3.50 (ddd, $J=17.2$, 7.1, 4.5 Hz, 2H, CH_2 en, α C *) ; 1.50 (s, 9H, $t\text{Bu}$).

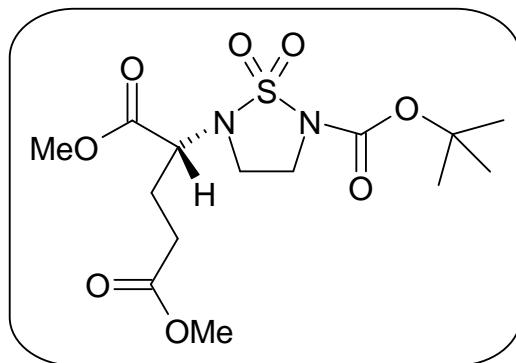
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 177-171 (2CO esters méthylique) ; 150 (CO ester carbamique) ; 85 ($\text{C-}t\text{Bu}$) ; 57 (C^*) ; 53-52 (2 CH_3O) ; 43 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 39 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 28,27 et 26 ($\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$). 25 (CH_2 en α C *)

MS (FAB>0, NOBA) : 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 267 ($[\text{M-Boc}]^+$).

Analyse (%) : calculée C=42.62 H=6.01 N=7.65 S=8.74

trouvée C=42.63 H=6.04 N=7.69 S=8.69.

(N²-(2'S)-bis (1',4'-méthoxycarbonyl)propyl), N5-tert-butyloxycarbonyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 222



M=380 [C₁₄H₂₄O₈N₂S]

Rdt(%)=92

R_f=0.58 (CHCl_3)

F°C=huile

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1748, 1745 et 1720 (C=O, esters méthyliques et carbamique) ; 1360 et 1120 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =+38° (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 4.30 (m, 1H, C $^*\text{H}$) ; 3.95 (t, J=6.4 Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 3.68 (t, J=6.4 Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 3.72-3.65 (2s, 6H, 2OCH₃) ; 2.48 (m, 2H, CH_2 en, β C *) ; 2.10 (m, 2H, CH_2 en, α C *) ; 1.50 (s, 9H, $t\text{Bu}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 173-170 (2CO esters méthylique) ; 150 (CO ester carbamique) ; 85 ($\text{C-}t\text{Bu}$) ; 56 (C^*) ; 53-52 (2 CH_3O) ; 43 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-Boc}$) ; 41 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C}^*$) ; 31-30 (CH_2 en β C *) ; 28,27 et 26 ($\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$) ; 25 (CH_2 en α C *).

MS (FAB>0, NOBA) : 381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 281 ($[\text{M-Boc}]^+$).

Analyse (%) : calculée C=44.21 H=6.31 N=7.37 S=8.42
trouvée C=44.30 H=6.34 N=7.34 S=8.36.

II-1-4 : Déprotection

Mode opératoire général :

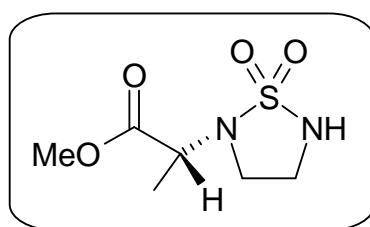
Une solution de trois équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) à 50% dans le dichlorométhane anhydre est ajoutée goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium au produit à déprotéger (20 mmoles), qui est dissous dans le même solvant (15ml) et placé dans un ballon sec émergé dans un bain de glace.

A la fin de l'addition, le ballon est retiré du bain, et la solution est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante.

Le produit de la réaction apparaît plus polaire sur ccm ; il est plus révélé à la ninhydrine que le produit de départ.

Quand tout le produit de départ a été consommé, le TFA est éliminé soit par plusieurs coévaporations à l'éther éthylique, soit par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5). Les rendements des produits obtenus selon ce mode opératoire sont excellents.

(N²-(2'S)-(propionic acid méthyl ester)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 223



M=208 [C₆H₁₂O₄N₂S]

Rdt(%)=90

R_f=0.45 (CHCl₃)

F°C=124-125

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1751 (C=O, ester méthylique) ; 1375 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique) ; 3345 (NH).

$[\alpha]_D = -34^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 6.24 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, NH) ; 4.15 (q, $J=7.8$ Hz, 1H, C*H) ; 3.80 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-NH}$) ; 3.70 (s, 3 H, OCH_3) ; 3.65 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C*}$) ; 1.50 (d, $J=7.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C*}$).

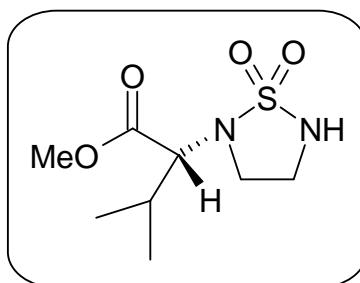
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 56 (C*) ; 52 (CH_3O) ; 41 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-NH}$) ; 39 ($\text{CH}_{2\text{Cyc}}\text{-N-C*}$) ; 28 ($\text{CH}_3\text{-C*}$).

MS (FAB<0, NOBA) : 207 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) ; 415 dimère.

Analyse (%) : calculée C=34.61 H=5.77 N=13.46 S=15.38

trouvée C=34.63 H=5.84 N=13.44 S=15.32.

(N²-(2'S)-(3-méthyl-butyric acid méthyl ester)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 224



Le dérivé **219** est traité par le TFA dans les mêmes conditions qui sont décrites dans le mode opératoire général. La ccm révèle la formation d'un nouveau produit plus polaire que le produit de départ. Après évaporation du TFA, le produit est recueilli sous forme de solide balnc.

M=236 [C₈H₁₆O₄N₂S]

Rdt(%)=85

R_f=0.55 (CHCl_3)

F° C=134-135

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3340 (NH); 1745 (C=O, ester méthylique) ; 1390 et 1160 (SO_2 , symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 6.30 (t, J=6.8 Hz, 1H, NH); 4.15 (d, J=7.2 Hz, 1H, C*H) ; 3.90 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-NH) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 3.60 (m, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 1.30 (m, 1H, CH-iPr) ; 0.98 (2d, J=6.9 Hz, 6H, 2CH₃-iPr).

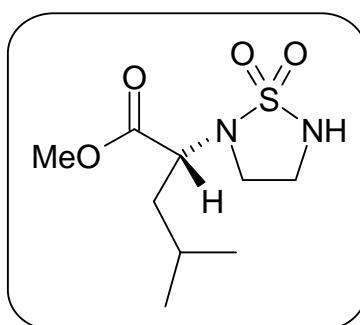
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 171 (CO ester méthylique); 56 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 41 (CH₂Cyc-NH); 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 26 (CH-iPr) ; 23 et 22 (2CH₃-iPr).

MS (FAB>0, NOBA) : 237 ([M+H]⁺); 473 dimère.

Analyse (%) : calculée C=40.67 H=6.78 N=11.86 S=13.60

trouvée C=40.7 H=6.84 N=11.94 S=13.52.

(N²-(2'S)-4'-méthyl-pentanoic acid méthyl ester)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 225



M=250 [C₉H₁₈O₄N₂S]

Rdt(%)=90

R_f=0.53 (CHCl₃)

F° C=128-130

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1747 (C=O, ester méthylique) ; 1360 et 1120 (SO₂, symétrique et antisymétrique) ; 3320 (NH).

[a]_D =+76° (c=1, MeOH)

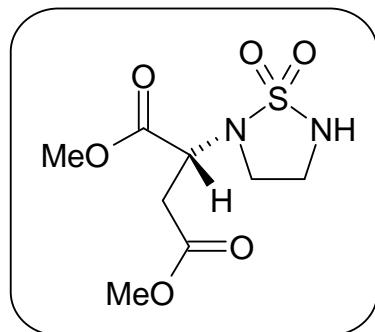
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 6.30 (t, J=6.8 Hz, 1H, NH); 4.30 (m, 1H, C*H) ; 3.85 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-NH ; 3.72 (s, 3 H, OCH₃) ; 3.55 (m, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 1.55-1.65 (m, 3H, CH-iPr +CH₂-C*) ; 0.98 (2d, J=6.9 Hz, 6H, 2CH₃-iPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 177 (CO ester méthylique) ; 57 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 41 (CH₂Cyc-N-Boc); 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 28 (CH₂ en α C*) ; 25 (CH-iPr) ; 22 et 21 (2CH₃-iPr).

MS (FAB>0, NOBA) : 251 ([M+H]⁺) ; 501dimère.

Analyse (%) : calculée C=43.20 H=7.20 N=11.20 S=12.80

trouvée C=43.23 H=7.24 N=11.17 S=12.72.

(N²-(2'S)-bis (1', 3'-méthoxycarbonyl)éthyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 226

Après évaporation de l'éther, le produit le plus polaire est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂-MeOH (95 :5) comme une huile.

M=266 [C₈H₁₄O₆N₂S]

Rdt(%)=88

R_f=0.56 (CHCl₃)

F° C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3325 (NH); 1750, 1755 (C=O, esters méthyliques) ; 1390 et 1150 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[a]_D =-56° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 6.80 (t, J=6.7 Hz, 1H, NH); 4.24 (2d, J=7.1, 4.6 Hz, 1H,C*H) ; 3.70-3.80 (2s, 6H, 2OCH₃) ; 3.70 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-NH) ; 3.55 (m, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.50 (ddd, J=17.2, 7.1, 4.5 Hz, 2H, CH₂ en, α C*).

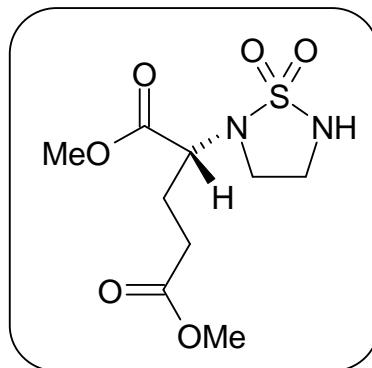
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 177-175 (2CO esters méthylique); 57 (C*) ; 53-52 (2CH₃O) ; 41 (CH₂Cyc-NH); 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 28 (CH₂ en α C*).

MS (FAB>0, NOBA) : 267 ([M+H])⁺ ; 533 dimère.

Analyse (%) : calculée C=36.09 H=5.26 N=10.52 S=12.03

trouvée C=36.13 H=5.24 N=10.54 S=12.00 .

(N²-(2'S)-bis ((1',4'-méthoxycarbonyl)propyl)-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 227



Après purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂, le produit est recueilli avec un bon rendement sous forme d'une huile.

M=280 [C₉H₁₆O₆N₂S]

Rdt(%)=89

R_f=0.54 (CHCl₃)

F° C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1745, 1738 (2C=O, esters méthyliques) ; 1360 et 1120 (SO₂, symétrique et antisymétrique) ; 3145 (NH).

[α]_D =+67° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 6.60 (t, J=6.8 Hz, 1H, NH); 4.30 (m, 1H, C*H) ; 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-NH) ; 3.65 (m, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.72-3.65 (2s, 6H, 2OCH₃) ; 2.50 (m, 2H, CH₂ en, β C*) ; 2.10 (m, 2H, CH₂ en, α C*).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172-170 (2CO esters méthyliques); 56 (C*) ; 53-52 (2CH₃O) ; 42 (CH₂Cyc-NH); 40 (CH₂Cyc-N-C*) ; 30 (CH₂ en β C*) ; 28 (CH₂ en α C*).

MS (FAB>0, NOBA) : 281 ([M+H])⁺ ; 561 dimère.

Analyse (%) : calculée C=38.57 H=5.71 N=10.00 S=11.43

trouvée C=38.63 H=5.74 N=10.04 S=11.36.

II-1-5 : Propionylation :

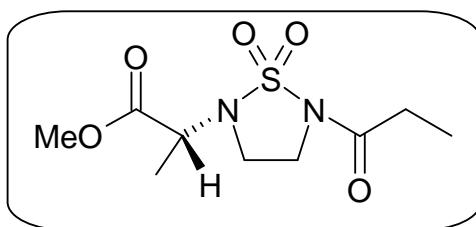
Mode opératoire général :

A une solution de cyclosulfamide déprotégé (4mmol), dans 40ml de CH₂Cl₂/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 de propionyle dilué dans le même solvant. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 5 minutes, l'évolution de la réaction est suivie par ccm (apparition d'un produit moins polaire que le précurseur).

Le mélange est lavé deux fois avec 20ml 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. Les produits obtenus selon ce mode opératoire sont recueillis soit par recristallisation dans l'éther, soit par purification sur colonne de gel de silice élue au dichlorométhane/méthanol : 9/1.

[N²-(2'S)-(propionic acid methyl ester), N⁵-propionyl]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde :
228



Le composé **228** est obtenu sous forme solide après recristallisation.

M=264 [C₉H₁₆O₅N₂S]

Rdt(%)=90

R_f=0.59 (CHCl₃)

F° C=88-89

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1750 (C=O, ester méthylique) ; 1715 (C=O) ; 1375 et 1160 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =-17° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.15 (q, J=7.8 Hz, 1H, C*H) ; 3.80 (t, J=6.2 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C=O) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 1.50 (d, J=7.8 Hz, 3H, CH₃-C*) ; 2.85 (q, J=7.4 Hz, 2H, CH₂-C=O) ; 1.50 (d, 3H, J=7.8Hz, CH₃-C*) ; 1.15 (t, 3H, J=7.4Hz, 3H, CH₃-CH₂-C=O).

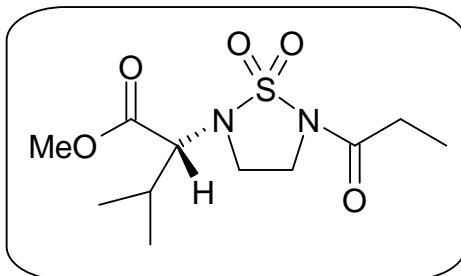
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 150 (CO) ; 56 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 41 (CH₂Cyc-N-C=O) ; 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 29 (CH₃-C*) ; 28 (CH₂ en α C=O) ; 12 (CH₃ en β C=O).

MS (FAB>0, NOBA) : 265 ($[M+H]^+$) ; 208($[M-C_2H_5-C=O]^+$)

Analyse (%) : calculée C=40.91 H=6.06 N=10.60 S=12.12

trouvée C=40.98 H=6.17 N=10.65 S=12.05.

[(N²-(2'S)-(3'-méthyl-butyric acid méthyl ester), N⁵-Propionyl]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 229



Le produit **229** est obtenu sous forme solide après recristallisation

M=372 [C₁₁H₂₀O₅N₂S]

Rdt(%)=88

R_f=0.62 (CHCl₃)

F° C=94-95

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1748 (C=O, ester méthylique) ; 1712 (C=O) ; 1389 et 1163 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[a]_D =-14° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.15 (d, J=7.2 Hz, 1H, C*H) ; 3.95 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C=O) ; 3.80 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 2.85 (q, J=7.4 Hz, 2H, CH₂ en α C=O) ; 1.30 (m, 1H, CH-iPr) ; 1.16 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃ en β C=O) ; 0.98 (2d, J=6.9 Hz, 6H, 2CH₃-iPr).

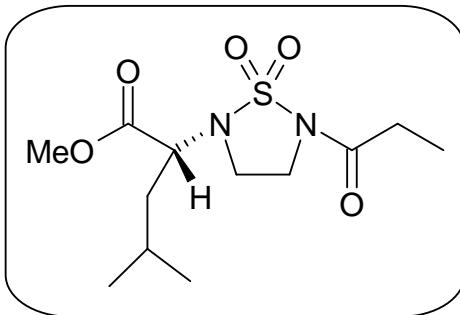
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 170 (C=O) ; 56 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 43 (CH₂Cyc-N-C=O) ; 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 28 (CH₂ en α C=O) ; 26(CH-iPr) ; 23 et 22 (2CH₃-iPr) ; 13 (CH₃ en β C=O).

MS (FAB>0, NOBA) : 373 ($[M+H]^+$).

Analyse (%) : calculée C=45.20 H=6.85 N=9.59 S=10.96

trouvée C=45.23 H=6.19 N=9.54 S=10.89.

(N²-(2'S)-4'-méthyl-pentanoic acid méthyl ester),N⁵-Propionyl]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 230



Après recristallisation dans l'éther le composé **230** est recueilli sous forme solide.

M=306 [C₁₂H₂₂O₅N₂S]

Rdt(%)=85

R_f=0.65 (CHCl₃)

F° C=106-108

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1747 (C=O, ester méthylique) ; 1718 (C=O) ; 1362 et 1125 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D =+54° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.10 (m, 1H, C*H) ; 3.92 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C=O) ; 3.75 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.72 (s, 3 H, OCH₃) ; 2.85 (q, J=7.4 Hz, 2H, CH₂ en α C=O) ; 1.55-1.65 (m, 3H, CH-*i*Pr + CH₂ en α C*) ; 1.15 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃ en β C=O) ; 0.98-1.00 (2d, J=6.9 Hz, 6H, 2CH₃-*i*Pr).

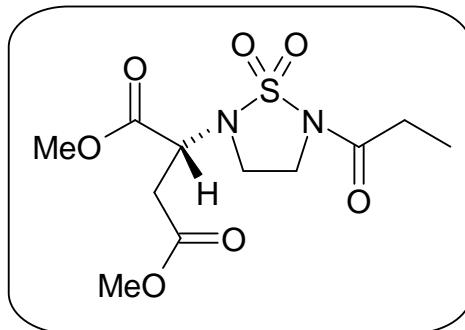
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 175 (CO ester méthylique) ; 170 (C=O) ; 57 (C*) ; 53 (CH₃O) ; 41 (CH₂Cyc-N-C=O) ; 39 (CH₂Cyc-N-C*) ; 29 (CH₂ en α C=O) ; 28 (CH₂ en α C*) ; 25 (CH-*i*Pr) ; 23 -22 (2CH₃-*i*Pr) ; 12 (CH₃ en β C=O).

MS (FAB>0, NOBA) : 307 [M+H]⁺, 250 ([M-C₂H₅-C=O]⁺).

Analyse (%) : calculée C=47.06 H=7.19 N=9.15 S=10.46

trouvée C=47.12 H=7.25 N=9.08 S=10.42.

[(N²-(2'S)-bis(1', 3'-méthoxycarbonyl-ethyl), N⁵-Propionyl]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 231



Le produit **231** est obtenu sous forme huile après purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂/MeOH/ 9/1.

M=322 [C₁₁H₁₈O₇N₂S]

Rdt(%)=80

R_f=0.67 (CHCl₃)

F° C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1749 et 1753 (2C=O, esters méthyliques) ; 1715 (C=O) ; 1380 et 1150 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[a]_D =-87° (c=1, MeOH)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.30 (2d, J=7.3, 4.6 Hz, 1H, C*H) ; 3.85 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C=O) ; 3.80-3.70 (2s, 6H, 2OCH₃) ; 3.60 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 3.50 (ddd, J=17.2, 7.3, 4.6 Hz, 2H, CH₂ en α C*) ; 2.85 (q, J=7.4 Hz, 2H, CH₂ en α C=O) ; 1.18 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₃ en β C=O).

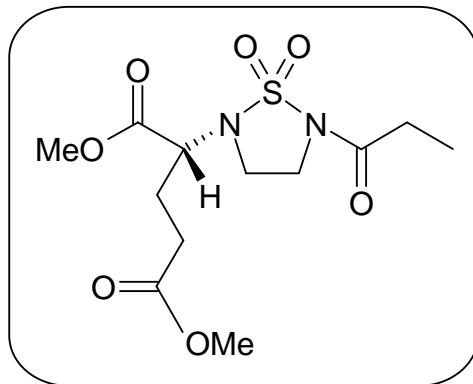
RMN ¹³**C** (CDCl₃, δ ppm) : 173-172 (2CO esters méthyliques) ; 165 (C=O) ; 57 (C*) ; 53-52 (2CH₃O) ; 43 (CH₂Cyc-N-C=O) ; 42 (CH₂Cyc-N-C*) ; 29 (CH₂ en α C=O) ; 25 (CH₂ en α C*) ; 12 (CH₃ en β C=O).

MS (FAB>0, NOBA) : 323 [M+H]⁺, 266 ([M-C₂H₅-C=O]⁺).

Analyse (%) : calculée C=40.99 H=5.54 N=8.69 S=9.34

trouvée C=41.03 H=5.64 N=8.80 S=9.30.

[(N²-(2'S)-bis (1',4'-méthoxycarbonyl-propyl), N⁵-Propionyl]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 232



Le produit **232** est obtenu sous forme huile après purification sur colonne de gel de silice éluée au $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/9/1$.

M=336[C₁₂H₂₀O₇N₂S]

Rdt(%)=75

$R_f = 0.51$ (CHCl₃)

F° C=huile

IR (KBr, ν cm⁻¹): 1745 et 1738 (2C=O, esters méthyliques) ; 1713 (C=O) ; 1360 et 1120 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

$[\alpha]_D = +43^\circ$ (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl₃, δ ppm) : 4.30 (m, 1H, C*H) ; 3.85 (t, J =6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C=O) ; 3.72-3.65(2s, 6H, 2OCH₃) ; 3.65 (t, J =6.4 Hz, 2H, CH₂Cyc-N-C*) ; 2.85 (q, J =7.4 Hz, 2H, CH₂ en α C=O) ; 2.48 (m, 2H, CH₂ en β C*) ; 2.10 (m, 2H, CH₂ en α C*) ; 1.14 (t, J =7.4 Hz, 3H, CH₃ en β C=O).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 173-171 (2CO ester méthylique); 165 ($\text{C}=\text{O}$) ; 56 (C^*) ; 53-52 (2 CH_3O) ; 42 ($\text{CH}_2\text{Cyc-N-C}=\text{O}$); 41 ($\text{CH}_2\text{Cyc-N-C}^*$) ; 30 (CH_2 en β C^*) ; 29 (CH_2 en α $\text{C}=\text{O}$) ; 25(CH_2 en α C^*) ; 12 (CH_3 en β $\text{C}=\text{O}$).

MS (FAB>0, NOBA) : 337 ([M+H])⁺.

Analyse (%) : calculée C=42.86 H=5.95 N=8.33 S=9.52

trouvée C=42.92 H=9.87 N=8.28 S=9.43.

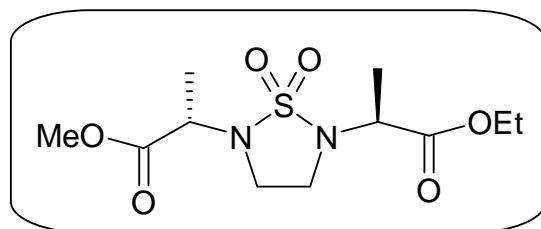
Les produits déprotégés ont subis aussi une réaction d'alkylation avec le lactate d'éthyle afin d'aboutir à d'autres structures de dipeptides contraints.

II-1-6 : Alkylation avec le lactate d'éthyle :

Mode opératoire général :

Les conditions d'alkylation des cyclosulfamides déprotégés obtenus, par l'hydroxyester chiral ((L)-(-)-lactate d'éthyle) dans une réaction $S_{N}2$ /rédox de type Mitsunobu, sont les mêmes que celles décrites dans l'alkylation des carboxylsulfamides (mode opératoire précédemment décrit).

[(N²-(2S)-(Méthoxycarbonyl-ethyl), N⁵-(2'R)-(propionic acide éthyle ester)]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 233



1.5g (7.2 mmol) du dérivé cyclisé déprotégé **223** est mélangé à un équivalent 0.85g (7.2 mmol) de lactate d'éthyle et 1.5 équivalents 2.18g (10.81mmol) de triphenylphosphine dans le minimum de THFanhydre, 1.5 équivalents 2.83g (10.81mmol) de DIAD dans le même solvant sont ajoutés à température ambiante. Le dipeptide contraint obtenu est moins polaire et il est isolé sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane avec un bon rendement.

M=308 [C₁₁H₂₀O₆N₂S]

Rdt(%)=65

R_f=0.64 (CHCl₃)

F°C=88-89

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1750-1731 (2C=O, esters méthylique et éthylique) ; 1360 et 1152 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[a]_D = -65° (c=1, MeOH)

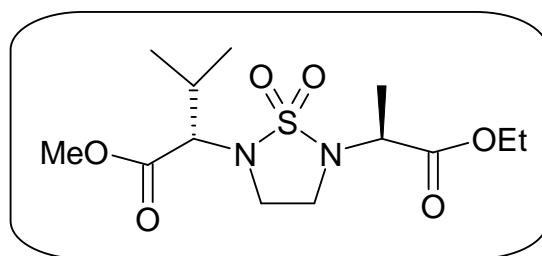
RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 4.76 (q, J=7.3 Hz, 1H, C*H) ; 4.65 (q, J=7.2 Hz, 1H, C*H) ; 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH₂O) ; 3.80 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂cyc) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 3.65 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Cyc) ; 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O) ; 1.39 (d, J=7.1 Hz, 3H, CH₃-C*) ; 1.28 (t, 3H, J=7.2 Hz, 3H, CH₃-C*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 170 (CO ester éthylique) ; 56-55 (2C^*) ; 53 (CH_3O) ; 50 (CH_2O) ; 41-39 ($2\text{CH}_{2\text{Cyc}}$) ; 29 ($\text{CH}_3\text{-C}^1*$) ; 28 ($\text{CH}_3\text{-C}^2*$) ; 12 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$).

MS (FAB>0, NOBA) : 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Analyse (%) : calculée C=42.86 H=6.49 N=9.09 S=10.03
trouvée C=40.86 H=6.13 N=9.47 S=10.03.

[$(N^2\text{-(2S)}\text{-(3-Méthyl méthoxycarbonyl-propyl), N}^5\text{-(2'R)-(propionic acide éthyle ester)}\text{]-1, 2, 5-thiadiazolidine 1, 1-dioxyde : 4234}$]



La réaction est menée dans les mêmes conditions décrites précédemment en utilisant 1g (4.23 mmol) du dérivé **224**, 1.28g (6.35 mmol) de PPh_3 , 0.5g (4.23 mmol) de lactate d'éthyle et 1.66g (6.35 mmol) de DIAD. 1.06g (75%) de solide blanc sont obtenus par purification sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au CHCl_3 .

M=336 [C₁₃H₂₄O₆N₂S]

Rdt(%)=75

R_f=0.61 (CHCl_3)

F° C=80-81

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 1745-1729 (2C=O, esters méthylique et éthylique) ; 1346 et 1145 (SO_2 , symétrique et antisymétrique).

[a]_D =-12.0° (c=1, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 4.70 (q, $J=7.3$ Hz, 1H, C^*H) ; 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 3.90 (d, $J=3.3$ Hz, 1H, C^*H) ; 3.80-3.60 (m, 4H, $2\text{CH}_{2\text{cyc}}$) ; 3.70 (s, 3 H, OCH_3) ; 2.12 (m, 1H, $\text{CH-}i\text{Pr}$) ; 1.39 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^*$) ; 1.26 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$) ; 0.98 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$) ; 0.88 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : 172 (CO ester méthylique) ; 169 (CO ester éthylique) ; 56-55 (2C*) ; 53 (CH_3O) ; 52 (CH_2O) ; 50-41(2 CH_2Cyc) ; 39 (CH-*i*Pr) ; 28 ($\text{CH}_3\text{-C}^*$) ; 22-21 ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$) ; 14 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$).

MS (FAB>0, NOBA) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Analyse (%) : calculée C=46.43 H=7.14 N=8.33 S=9.52

trouvée C=46.49 H=7.18 N=8.34 S=9.43.

II-2 : Voie B₂ :

II-2-1 : Préparation de carboxylsulfamides :

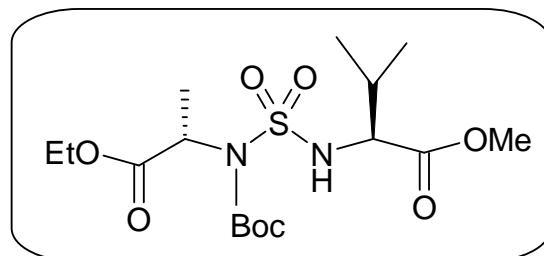
Pour cette voie de synthèse nous avons utilisé uniquement l’aminoester dérivé de la valine.

Le carboxylsulfamide dérivé de la valine a été précédemment préparé (composé **209**)

II-2-2 : Alkylation par lactate d'éthyle

Même mode opératoire cité pour l’alkylation des carboxylsulfamides (page 121).

N-ter-butyloxycarbonyl-N’[[-1-éthoxycarbonyl-éthylamino]sulfonyl]-L-valineméthyl ester :
235



2g (6.45 mmol) du carboxylsulfamide dérivé de la valine **209** est alkylé sur l’azote carbamique par 0.76g (6.45 mmol) de lactate d'éthyle, 1.5équivalents (1.95g, 9.67 mmol) de PPh_3 ; le tout est dissous dans le minimum de THF anhydre. 1.5 équivalents (2.53g, 9.67 mmol) de DEAD dans le même solvant sont ajoutés goutte à goutte à la solution. Le produit alkylé est recueilli par chromatographie au CH_2Cl_2 avec un bon rendement.

M=410 [$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}$]

Rdt(%)=80

R_f=0.60 (CH₂Cl₂)

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1742, 1708 et 1695 (3C=O, esters : méthylque, éthylique et carbamique) ; 3297 (NH) ; 1349 et 1139 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[*a*]_D = +68.8° (c=1, CHCl₃)

RMN ¹**H** (CDCl₃, δ ppm) : 6.15 (d, J=7.6 Hz, 1H, NH) ; 4.89 (q, J=6.9 Hz, 1H, C*H) ; 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H, CH₂-O) ; 4.09 (dd, J=6.9, 4.0 Hz, 1H, C*H) ; 3.77 (s, 3 H, OCH₃) ; 2.15(m, 1H, CH-*i*Pr) ; 1.57 (d, J=16.9 Hz, 3H, CH₃-C*) ; 1.50 (s, 9H, t-Bu) ; 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O) ; 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃) ; 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃).

MS (ESI⁺) : 409[M-H]⁺ ; 433([M+23])⁺, 100%).

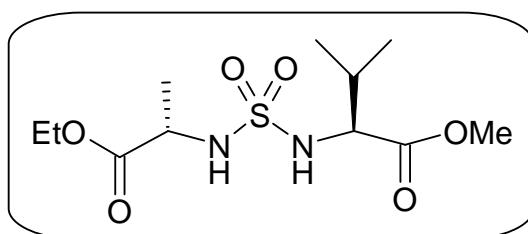
Analyse (%) : calculée C=46.83 H=7.32 N=6.83

trouvée C=46.89 H=7.38 N=6.85.

II-2-3 : Déprotection :

Même mode opératoire décrit précédemment pour la réaction de déprotection page (136).

*N-[(1*R*)-1-éthoxycarbonyl-éthylamino]sulfonyl]-L-valine méthyl ester : 236*



1.5g (3.65mmol) du dérivé **235** est traité par le TFA dans les mêmes conditions qui sont décrites dans le mode opératoire général. Le produit le plus polaire est recueilli sous forme de cristaux blancs après purification sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au CH₂Cl₂-MeOH : 95-5.

M=310 [C₁₁H₂₂O₆N₂S]

Rdt(%)=90

R_f=0.60 (CH₂Cl₂)

F°C=80-81

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 1742 et 1732 (2C=O, esters : méthylque et éthylique) ; 3282 (NH) ; 1349 et 1139 (SO₂, symétrique et antisymétrique).

[α]_D = -129.2° (c=0.5, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 6.18 (d, J=7.7 Hz, 1H, NH) ; 4.98 (t, J=10.1, 8.9 Hz, 1H, NH) ; 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H, CH₂O) ; 4.05 (m, 1H, C*H) ; 3.80 (dd, J=10.2, 4.9Hz, 1H, C*H) ; 3.70 (s, 3 H, OCH₃) ; 2.08 (m, 1H, CH-iPr) ; 1.37 (d, J=7.1Hz, 3H, CH₃-C*) ; 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ; 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃) ; 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH₃-CH-CH₃).

MS (ESI⁺) : 333([M+23])⁺, 100%).

Analyse (%) : calculée C=42.58 H=7.10 N=9.03

trouvée C=42.59 H=7.18 N=9.04.

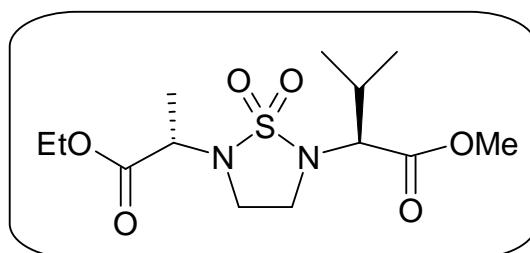
II-2-4 : Cyclisation :

La cyclisation est effectuée dans les mêmes conditions opératoires que la réaction de cyclisation selon les voies (A & C).

Le composé **236** (10mmole) est dissout dans l'acétone placée dans un ballon émergé dans un bain d'huile, (1.5eq) de K₂CO₃ anhydre et du dibromoéthane (en large excès) sont ajoutées. La réaction est ensuite portée à reflux pendant 8 heures. Puis le ballon est retiré du bain, refroidi, le brute réactionnel est dilué avec 200 ml de dichlorométhane, lavé par une solution d'HCl 5% jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre.

Après évaporation du solvant sous vide, le cyclosulfamides **234** est recueilli par purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane avec un rendement de 75%.

N2-[(2S)-(3-Methyl méthoxycarbonyl-propyl)], N5-[(2'R)-propionic acid éthyl ester]-1, 2, 5-thiadizolidine1, 1- dioxyde : 234



1.5 équivalents de K_2CO_3 en poudre sont ajoutés en une seule portion au dibromoéthane (en excès) et le sulfamide à cyclisé **236** dissous dans l'acétone. Après un traitement convenable, le résidu obtenu est appliqué sur une colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

Le dipeptide contraint obtenu est identique au dérivé obtenu lors de l'alkylation des composés cyclisés déprotégé par le lactate d'éthyle (voie **B_{1b}**).

**RESULTATS DES TESTS
MICROBIOLOGIQUES
ET
TOXICOLOGIQUES**

Résultats des tests microbiologiques

Introduction :

Les cyclosulfamides modifiés, N^1 , N^5 -disubstitués **221** et **231** ont été évalués comme agent antimicrobiologique. Ils présentent la structure de dipeptides contraints ou peptidomimétiques par greffage d'aminoacides ou de leurs analogues sur l'hétérocycle à cinq chainons^{27,126}; ce qui peut leur conférer de nouvelles propriétés biologiques. De plus, ces nouvelles structures présentent une analogie structurofonctionnelle avec des cyclosulfamides ayant été testés sur l'inhibition de la protéase du VIH-1, principal syndrome du SIDA¹²⁷.

Résultats et discussion :

L'évaluation *in vitro* de la sensibilité des bactéries aux molécules **222** et **231** a été réalisé sur des souches bactériennes ayant été isolées en milieu clinique appartenant aux espèces *Staphylococcus aures* et *Escherichia Coli*. L'analyse de ces résultats a montré que ces molécules n'ont pas présenté d'activité antimicrobienne visible vis-à-vis de l'espèce *Staphylococcus aures* mais un effet bactériostatique significatif a été observé sur *Escherichia Coli* avec des CMI de 3 et 8 µg/ml respectivement pour les composés **221** et **231**.

Pour la réalisation de l'antibiogramme, nous avons opté pour la méthode de dilution en milieu liquide. Elle consiste à mettre un inoculum de chaque souche étudiée au contact de concentrations croissantes des cyclosulfamides **221** et **231**. En milieu BGT (milieu glucosé tomponé), chaque inoculum bactérienne, à raison de 100 microlitres par suspension, est distribué dans une série de tubes (méthode de macro-dilution) contenant le sulfamide à concentration croissante. L'inculum bactérienne correspond aux deux souches étudiées, a été préalablement préparé à partir d'une colonie prélevée sur milieu solide et mise en suspension dans le milieu BGT pendant 18 h à 37°C. Le critère d'activité est la présence ou l'absence de culture à la concentration déterminée.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux I et II respectivement pour les cyclosulfamides **221** et **231**.

126- Z. Regainia, J. Winum, F. Z. Smaïne, L. Toupet, N. E. Aouf, J. L. Montero, *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 6051.

127- M. Berredjem, H. Djebbar, Z. Regainia, N. Aouf, G. Dewynter, J. Y. Winum, J. L. Montero, *Phosphorus Sulfur and Silicon.*, **2003**, 178, 693.

Tableau I : Sensibilité des souches bactériennes au cyclosulfamide **221**.

$\mu\text{g/mL}$ strain \	2	3	5	8	10	15	20	30	40	50	80	100
E. Coli	+	CMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
St.aureus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau II : Sensibilité des souches bactériennes au cyclosulfamide **231**.

$\mu\text{g/mL}$ strain \	2	3	5	8	10	15	20	30	40	50	80	100
E. Coli	+	+	+	CMI	-	-	-	-	-	-	-	-
St.aureus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

L’analyse de ces résultats montre que les cyclosulfamides testés dans notre étude ne semblent pas présenter d’activité antimicrobienne visible vis-à-vis de l’espèce *St.aureus*. au contraire, un effet bactériostatique significatif a été observé chez *E. coli* avec des CMI de 3 et 8 $\mu\text{g/ml}$ respectivement avec les composés **221** et **231**.

Conclusion :

L’effet bactériostatique significatif observé chez *E. coli* avec des CMI de 3 et 8 $\mu\text{g/ml}$ respectivement avec les composés **221** et **231** est encourageant et ouvre d’intéressantes perspectives dans le domaine de l’activité biologique. Ce travail peut être étendu à la synthèse de peptides contraints, aux mesures de l’hydrosolubilité ainsi qu’à la cinétique de décomposition en milieu physiologique. Un criblage systématique est nécessaire pour une appréciation quantifiable de la relation structure – activité.

Evaluation de la toxicité des molécules étudiées sur le métabolisme respiratoire d'un organisme vivant protiste cilié

La toxicité des molécules synthétisées, est évaluée grâce au test de cinétique respiratoire (Djebar et Moreau, 1990). Le microorganisme utilisé est un protiste cilié unicellulaire bifagellé (*Tetraselmis suecia*) dont le métabolisme énergétique est identique à celui des cellules des Mammifères. Ces protistes issus d'une culture en croissance dans la phase exponentielle incubée à 20°C dans des conditions de luminosité continue.

Dans ce présent travail, nous avons utilisé une méthode polarographique avec une électrode de type Hansatech pour mesurer l'activité respiratoire de ce protozoaire (algue). Le témoin positif est cotrimoxazol (forme commercial). Une solution d'acétone 0.2% est utilisée pour solubiliser les molécules **237**, **196** et **201** qui sont testées contre le témoin acétone, concernant les molécules **197** et **200** sont solubilisées dans l'eau. Pour ce test une concentration de 100 mM de chaque molécule a été choisie. Cette étude a pour but de déterminer la toxicité à court terme seulement. Une cinétique de 15 min est étudiée pour chaque concentration.

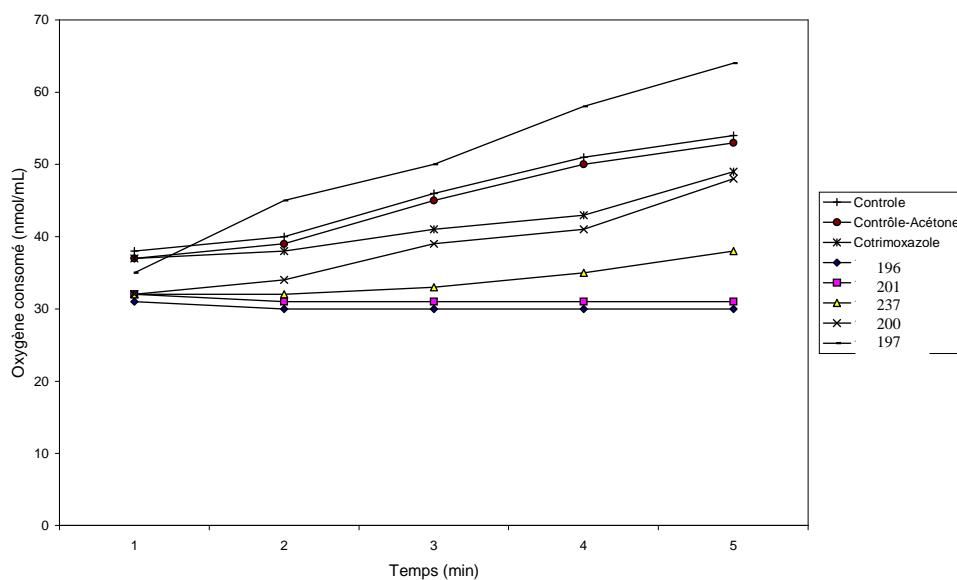


Figure I : Cinétique d'action des molécules étudiées sur l'activité respiratoire de *Tetraselmis suecia*.

Les résultats montrent que les cellules témoin et le témoin acétone ainsi que ceux traités par le cotrimoxazol présentent une activité respiratoire qui augmente avec le temps jusqu'à 55mmol/min d'oxygène consomé à $t= 15$ min. Une inhibition de 20% est atteinte après le traitement par la molécule **200**. Par ailleurs une inhibition plus importante est observée après le traitement avec la molécule **237**. L'arrêt total de l'activité respiratoire est observé en présence des molécules **201** et **196**. Cependant une stimulation importante de l'activité respiratoire est observée en présence de la molécule **197**. Celle-ci atteint environ 20% par rapport au témoin.

Conclusion :

Il est évident que d'après ces résultats les deux molécules étudiées (**201** et **196**) montrent une très grande toxicité. En revanche la molécule **197** semble légèrement toxique. De même pour les autres molécules, à savoir stimulant pour l'activité respiratoire surtout la molécule **197**. Les molécules **201** et **200** peuvent constituées comme des excellents agents cytotoxiques potentiel, notamment dans la thérapie anti-tumorale.

Ces résultats préliminaires de la toxicité sur le métabolisme respiratoire sont encourageants. L'évaluation biologique des composés résultants et leur incorporation dans des biomolécules analogues fait l'objet d'étude ultérieure.

MOLECULES SYNTHETISEES

