

Nouveaux dérivés de *N*-phthalimido-2-arylepropanoate de pantolactonyle

Marc Rolland,* Monique Calmès, Françoise Escale et Jean Martinez

Laboratoire des Aminoacides, Peptides et Protéines, Université Montpellier I et II, Faculté de Pharmacie, UMR CNRS 5810, 15 Avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier CEDEX 2, France

Correspondence e-mail: rolland@colombes.pharma.univ-montp1.fr

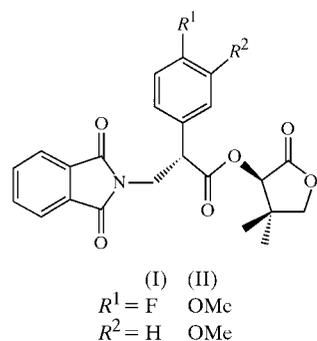
Reçu le 15 septembre 1999

Accepté le 25 novembre 1999

We present the crystal and molecular structures of two new *N*-phthalyl-3-amino-2-arylpropionic acid pantolactonyl ester derivatives with 4-fluorophenyl and 3,4-dimethoxyphenyl as the aryl group, 2,3,4,5-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxofuran-3-yl 3-phthalimido-2-(4-fluorophenyl)propanoate, $C_{23}H_{20}FNO_6$, and 2,3,4,5-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxofuran-3-yl 3-phthalimido-2-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate ethyl acetate hemisolvate, $C_{25}H_{25}NO_8 \cdot 0.5C_4H_8O_2$. This structural study confirms the *S* configuration of the C2 and validates the stereospecificity of our synthesis strategy.

Commentaire

Les β -amino acides et leurs dérivés forment une famille importante de composés pour le développement de pseudopeptides (Xie *et al.*, 1989) et de β -lactames fonctionnalisés (Salzmann *et al.*, 1980). Incorporés dans un peptide ou sous forme libre, ils présentent des activités biologiques intéressantes (Juaristi, 1997). Dans le but d'extrapoler les résultats obtenus par notre équipe dans la série des acides 3-amino-2-arylpropanoïques (Calmès & Escale, 1998), nous décrivons ici



la structure de deux nouveaux dérivés de cet acide. La synthèse des esters (*R*)-pantolactonyl des acides (*S*)-*N*-phta-

loyl-3-amino-2-(4-fluorophényl)propanoïque, (I), (*S*)-*N*-phtaloyl-3-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)propanoïque, (II), et (*S*)-*N*-phtaloyl-3-amino-2-(4-méthoxyphényl)propanoïque, (III) (Calmès *et al.*, 1999) a été réalisée en utilisant les mêmes méthodes que lors de la préparation de l'acide (*S*)-3-amino-2-phénylpropanoïque (Calmès & Escale, 1998). L'analyse spectrale par RMN 1H (400 MHz) ne nous permettant pas d'attribuer la stéréochimie du carbone C2, l'étude de ces trois composés a été effectuée par diffraction des rayons X. Nous présentons ici les structures des composés (I) et (II).

Les molécules (I) et (II) sont représentées respectivement sur les Figures 1 et 2. Ces structures montrent que pour les deux composés la configuration absolue du carbone α C2 établie à partir de la configuration connue *R* du carbone C19 de la pantolactone est dans tous les cas de configuration *S*. La structure du composé (III) donne la même configuration *S* pour le carbone C2, elle n'est pas décrite ici montrant peu de différence avec le composé (I). Pour les deux composés les deux cycles aromatiques, le phényle constitué des atomes C4–C5–C6–C7–C8–C9 et le *N*-phtalyle constitué des atomes N1–C10–C11–C12–C13–C14–C15–C16–C17 sont approximativement dans le même plan. Les angles entre les deux plans moyens sont respectivement de 8,5 (4) et 16,9 (4)° pour les composés (I) et (II). L'angle plus important pour le produit (II) est dû à la présence d'une demi molécule d'acétate d'éthyle dans la maille. On notera que les angles de torsion C19–O1–C1–C2 sont similaires, 178,5 (1)° pour (I) et –174,9 (4)° pour (II). Seul l'angle de torsion O1–C1–C2–C3 varie de 162,5 (4)° pour le produit (II) comparé à –142,1 (1)° pour le produit (I). La variation majeure de géométrie entre les composés est une rotation autour de la liaison C1–C2. Les cycles pantolactoniques C18–C19–C20–C21–O6 sont dans des conformations enveloppe, le carbone C20 étant distant respectivement de 0,599 (1) et 0,612 (3) Å du plan moyen formé par les atomes C18, C19, C21 et O6 des composés (I) et (II). L'atome C24 du substituant méthoxy de (II) est dans le même plan que le phényle qui le supporte.

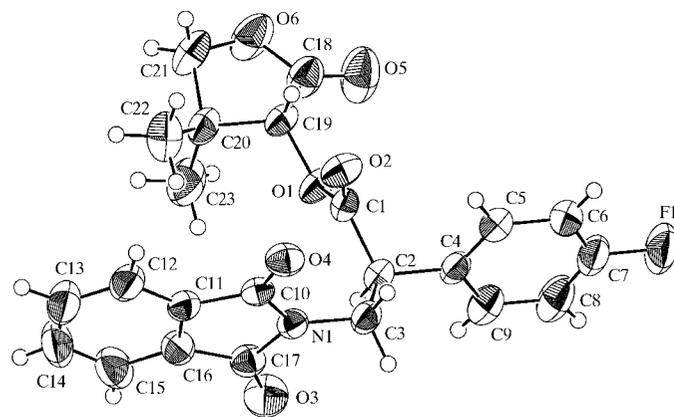


Figure 1

Vue de (I). Les ellipsoïdes de déplacement sont tracés au niveau de probabilité de 50%.

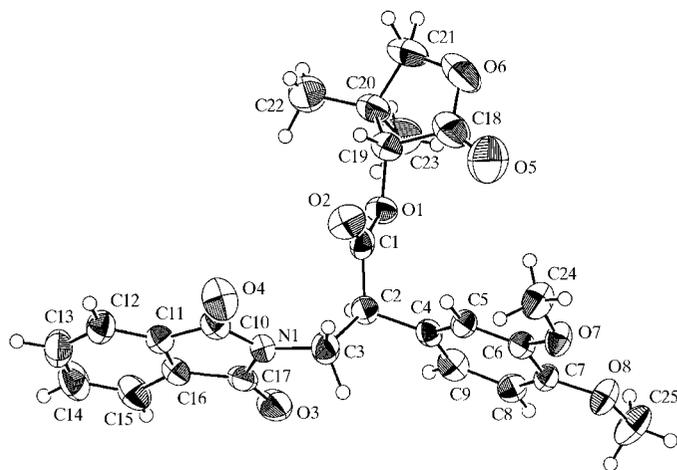


Figure 2
Vue de (II). Les ellipsoïdes de déplacement sont tracées au niveau de probabilité de 50%. Pour une plus grande clarté, la demi molécule d'acétate d'éthyle n'est pas représentée.

Partie expérimentale

Ces trois composés ont été synthétisés à partir des acides 3-amino-2-arylpropanoïques racémiques *via* l'addition diastéréoselective de la (*R*)-pantolactone à leurs cétènes. Cette réaction permet la préparation d'esters pantolactoniques énantiomériquement purs des acides (*S*)-*N*-phtaloyl-3-amino-2-(4-fluorophényl, 4-méthoxyphényl et 3,4-diméthoxyphényl)propanoïques. Les cristallisations des trois composés ont été effectuées à température ambiante à partir d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

Composé (I)

Données cristallines

$C_{23}H_{20}FNO_6$
 $M_r = 425,41$
Orthorhombique, $P2_12_12_1$
 $a = 9,5666$ (3) Å
 $b = 11,1026$ (2) Å
 $c = 20,3200$ (6) Å
 $V = 2158,3$ (2) Å³
 $Z = 4$
 $D_x = 1,31$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation
Paramètres de la maille à l'aide de 14895 réflexions
 $\theta = 1,00$ – $25,41^\circ$
 $\mu = 0,1$ mm⁻¹
 $T = 298$ K
Prisme, incolore
 $0,32 \times 0,27 \times 0,10$ mm

Collection des données

Diffractomètre KappaCCD
Balayage φ
13240 réflexions mesurées
2362 réflexions indépendantes
2209 réflexions avec $I > 3\sigma(I)$

$R_{int} = 0,028$
 $\theta_{max} = 25,41^\circ$
 $h = -11 \rightarrow 11$
 $k = -12 \rightarrow 12$
 $l = -24 \rightarrow 25$

Tableau 1

Paramètres géométriques (Å, °) pour (I).

O1–C1	1,351 (1)	C1–C2	1,512 (1)
O1–C19	1,431 (1)	C2–C3	1,539 (1)
O2–C1	1,196 (1)	C2–C4	1,518 (1)
N1–C3	1,456 (1)		
C1–O1–C19	116,7 (1)	C1–C2–C3	109,6 (1)
O1–C1–O2	123,9 (1)	C1–C2–C4	111,1 (1)
O1–C1–C2	110,9 (1)	C3–C2–C4	111,3 (1)
O2–C1–C2	125,2 (1)	N1–C3–C2	110,8 (1)
C19–O1–C1–C2	178,5 (1)	O1–C1–C2–C3	–142,1 (1)

Affinement

Affinement à partir des F
 $R = 0,033$
 $wR = 0,052$
 $S = 1,220$
2209 réflexions
273 paramètres

Les paramètres des atomes d'hydrogène en position théorique
 $w = 1/[\sigma^2(F) + 0,03F^2]$
 $(\Delta/\sigma)_{max} = 0,007$
 $\Delta\rho_{max} = 0,10$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{min} = -0,10$ e Å⁻³

Composé (II)

Données cristallines

$C_{25}H_{25}NO_8 \cdot 0,5C_4H_8O_2$
 $M_r = 511,53$
Monoclinique, $P2_1$
 $a = 11,560$ (1) Å
 $b = 8,400$ (1) Å
 $c = 13,954$ (1) Å
 $\beta = 103,41$ (1)[°]
 $V = 1318,1$ (4) Å³
 $Z = 2$

$D_x = 1,29$ Mg m⁻³
Mo $K\alpha$ radiation
Paramètres de la maille à l'aide de 11342 réflexions
 $\theta = 1$ – $25,41^\circ$
 $\mu = 0,097$ mm⁻¹
 $T = 298$ K
Prisme, incolore
 $0,4 \times 0,3 \times 0,3$ mm

Collection des données

Diffractomètre KappaCCD
Balayage φ
10968 réflexions mesurées
2742 réflexions indépendantes
2547 réflexions avec $I > \sigma(I)$

$R_{int} = 0,028$
 $\theta_{max} = 25,41^\circ$
 $h = -13 \rightarrow 14$
 $k = -8 \rightarrow 9$
 $l = -17 \rightarrow 16$

Affinement

Affinement à partir des F
 $R = 0,062$
 $wR = 0,098$
 $S = 1,653$
2547 réflexions
313 paramètres
Les paramètres des atomes d'hydrogène en position théorique

$w = 1/[\sigma^2(F) + 0,05F^2]$
 $(\Delta/\sigma)_{max} = 0,047$
 $\Delta\rho_{max} = 0,23$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{min} = -0,25$ e Å⁻³
Facteurs de diffusion des Waasmaier & Kirfel (1995)

Tableau 2

Paramètres géométriques (Å, °) pour (II).

O1–C1	1,344 (4)	C1–C2	1,518 (4)
O1–C19	1,425 (4)	C2–C3	1,532 (4)
O2–C1	1,195 (4)	C2–C4	1,527 (5)
N1–C3	1,468 (5)		
C1–O1–C19	116,9 (3)	C1–C2–C3	111,8 (3)
O1–C1–O2	124,2 (3)	C1–C2–C4	109,6 (3)
O1–C1–C2	110,1 (3)	C3–C2–C4	109,3 (3)
O2–C1–C2	125,8 (3)	N1–C3–C2	112,2 (3)
C19–O1–C1–C2	–174,9 (4)	O1–C1–C2–C3	–162,5 (4)

Pour le composé (III), les listes des coordonnées des atomes, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des facteurs de structure et des distances et angles ont été déposées au dépôt d'archives de Cambridge Crystallographic Data Centre (Référence CCDC 136875). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033 ou e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Le composé (II) cristallise avec une demi molécule d'acétate d'éthyle (confirmé par ¹H RMN des cristaux). Cette demi molécule de solvant a été rajoutée dans la formule brute, ce qui explique un désordre de 50%. Il n'a pas été possible d'assigner les hydrogènes de cette molécule de solvant.

Pour les deux composés, collection des données: *KappaCCD Server Software* (Nonius, 1997); réduction des données: *DENZO and SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); programme(s) pour la solution de la structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); programme(s) pour l'affinement de la structure: *maXus* (Mackay *et al.*, 1999); graphisme moléculaire: *ORTEPII* (Johnson, 1976); logiciel utilisé pour préparer le matériel pour publication: *maXus*.

Nous tenons à remercier particulièrement Marcel Pierrot et Michel Giorgi du Laboratoire de Bio-inorganique Structurale (UMR 6517) de la Faculté des Sciences de St Jérôme de Marseille (France) pour la collection des données ainsi que pour leur aide dans l'utilisation du logiciel *maXus* pour la solution et l'affinement des structures.

Des documents complémentaires concernant cette structure peuvent être obtenus à partir des archives électroniques de l'UICr (Référence: GS1061). Les processus d'accès à ces archives sont donnés au dos de la couverture.

Références

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.
- Calmès, M. & Escale, F. (1998). *Tetrahedron Asymmetry*, **9**, 2845–2850.
- Calmès, M., Escale, F., Glot, C., Rolland, M. & Martinez, J. (2000). *Eur. J. Org. Chem.* Accepted pour publication.
- Johnson, C. K. (1976). *ORTEPII*. Rapport ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, EU.
- Juaristi, E. (1997). *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, pp. 1–66. Weinheim: Wiley-VH.
- Mackay, S., Gilmore, C. J., Edwards, C., Stewart, N. & Shankland, K. (1999). *maXus*. Nonius, Les Pays-Bas, MacScience, Japon et l'Université de Glasgow, Ecosse.
- Nonius (1997). *KappaCCD Server Software*. Nonius BV, Delft, Les Pays-Bas.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods Enzymol.* **276**, 307–326.
- Salzmann, T. N., Ratcliffe, R. W., Christensen, B. G. & Bouffard, F. A. (1980). *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6161–6163.
- Waasmaier, D. & Kirfel, A. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 416–431.
- Xie, J., Soleilhac, J. M., Schmidt, C., Peyroux, J., Roques, B. P. & Fournié-Zaluski, M. C. (1989). *J. Med. Chem.* **32**, 1497–1503.