

Diméthyl 3-benzyl-2-(4-méthyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)butanedioate

Marc Rolland,^{a*} Aïcha Jenhi,^b Jean-Pierre Lavergne,^a Jean Martinez^a et Aïssa Hasnaoui^b

^aLaboratoire 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, and ^bLaboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycles, Université de Cadi Ayyad, BP 515, Marrakech, Maroc
Correspondence e-mail: rolland@colombes.pharma.univ-montp1.fr

Reçu le 30 mai 2000

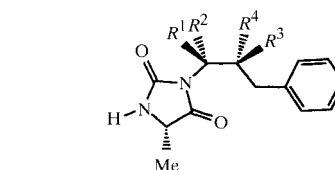
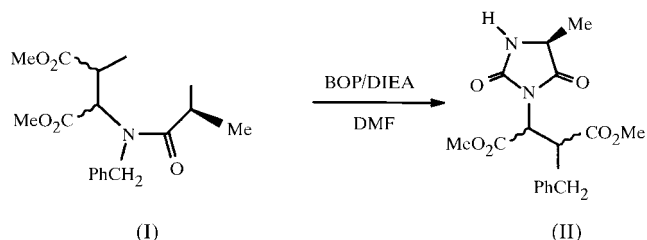
Accepté le 2 août 2000

There are two symmetry-independent formula units of the title compound, dimethyl 3-benzyl-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)butanedioate, C₁₇H₂₀N₂O₆, per cell. The two symmetry-independent molecules differ in their configuration and are diastereomers. This structural study confirms a new side reaction during the synthesis of seven-membered cyclopeptides. The stereochemistry of both diastereomers has been established.

Commentaire

Dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse de cyclopeptides (El Mahdi *et al.*, 1997, 2000), nous avons étudié la cyclisation d'un précurseur peptidique linéaire, (I), en présence de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) comme agent de couplage et de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIEA) comme base (Castro *et al.*, 1976). L'analyse spectrale par RMN ¹H (400 MHz) nous a permis déterminer que la structure du composé obtenu n'était pas celle du cyclopeptide attendu.

Pour déterminer la nature de ce composé ainsi que sa stéréochimie, une analyse cristallographique a été réalisée par diffraction des rayons X. La structure cristalline d'un monocrystal du composé (II) a conduit à une imidazoline-2,5-dione *N*-substituée sous forme de deux diastéréoisomères les composés (IIA) et (IIB) de configuration *S,S,S* et *S,R,R*. L'obtention du cycle imidazolidine s'explique par un réarrangement transannulaire du cyclopeptide à sept chaînons, accompagnée d'une migration du groupe benzyle (Jenhi *et al.*, 2000). Les structures des composés (IIA) et (IIB) sont



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(IIA)	CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	H
(IIB)	H	CO ₂ Me	H	CO ₂ Me

présents sous la forme d'un dimère constitué de deux molécules indépendantes. Les molécules (IIA) et (IIB) sont représentées sur la Fig. 1. Pour les deux composés la configuration absolue des carbones C2A, C3A, C2B et C3B établie à partir de la configuration connue *S* des carbones C13A et C13B provenant du résidu de la L-alanine. Ils sont de configuration *R* pour C2A et C3A, et *S* pour C2B et C3B. On notera de ce fait l'inversion de signe des angles de torsion qui rendent compte de ces configurations pour (IIA) et (IIB) (Tableau 1). Exception faite de la configuration des carbones C2A et C3B pour (IIA), et C2A et C3B pour (IIB), les deux molécules (IIA) et (IIB) ont des géométries comparables. Les deux

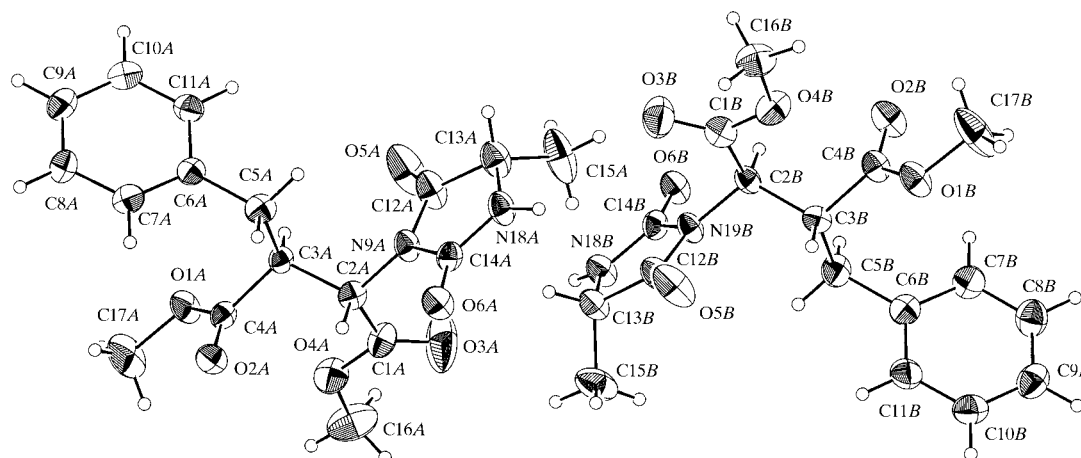


Figure 1

Une vue ORTEP (Johnson, 1976) de la structure moléculaire de (IIA) et (IIB) montrant la numérotation utilisée. Les ellipsoïdes de déplacement thermiques sont tracés au niveau de probabilité de 30% et les atomes d'hydrogènes sont représentés sous formes de sphères avec un rayon de 0,1 Å.

cycles imidazolidine C12A–C13A–N18A–C14A–N19A (déviation r.c.m. 0,031 Å) et C12B–C13B–N18B–C14B–N19B (déviation r.c.m. 0,033 Å) sont plans. Les angles de torsion C12A–N19A–C2A–C3A et C12B–N19B–C2B–C3B qui sont respectivement de 60,2 (2) et –71,2 (2)° montrent que ces deux plans n'ont pas la même orientation dans (IIA) et (IIB). Les cycles aromatiques des phényles constitués des atomes C6A–C7A–C8A–C9A–C10A–C11A et C6A–C7A–C8A–C9A–C10A–C11A sont approximativement dans le même plan avec un angle entre les deux plans moyen de 2,8 (3)°. Les angles entre les deux plans moyen des hétérocycles et des benzyles sont respectivement de 55,1 (3) et 44,2 (3)° pour (IIA) et (IIB).

Partie expérimentale

Le dipeptide linéaire (I) est préparé par réaction de couplage du β -amino acide avec la L-alanine. Le composé (II) a été obtenu par cyclisation du composé (I) en présence de BOP/DIEA. La cristallisation de (II) a été effectuée à température ambiante à partir d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

Données cristallines

C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	$D_x = 1,279 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 348,355$	Mo $K\alpha$ radiation
Monoclinique, $P2_1$	Paramètres de la maille à l'aide
$a = 11,0323 (7) \text{ \AA}$	de 12 894 réflexions
$b = 11,7742 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 1,00\text{--}26,27^\circ$
$c = 14,1121 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0,098 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 99,380 (2)^\circ$	$T = 298 \text{ K}$
$V = 1808,6 (2) \text{ \AA}^3$	Prisme, incolore
$Z = 4$	$0,32 \times 0,27 \times 0,10 \text{ mm}$

Collection des données

Diffractionnaire KappaCCD	$R_{\text{int}} = 0,055$
Balayage φ scan	$\theta_{\text{max}} = 26,27^\circ$
11 340 réflexions mesurées	$h = -13 \rightarrow 13$
3708 réflexions indépendantes	$k = -12 \rightarrow 13$
3033 réflexions avec $I > 2,5\sigma(I)$	$l = -16 \rightarrow 17$

Affinement

Affinement à partir des F^2	Les paramètres des atomes d'hydrogène en position théorique
$R = 0,052$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0,03F_o^2]$
$wR = 0,048$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0,004$
$S = 1,241$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0,17 \text{ e \AA}^{-3}$
3033 réflexions	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0,16 \text{ e \AA}^{-3}$
374 paramètres	

Les atomes d'hydrogène sont en position théorique et ont été affinés. Ils sont contraints à l'atome parent (C–H = 0,96 Å) avec un paramètre de déplacement isotrope $U_{\text{eq}}(\text{H}) = U_{\text{eq}} + 0,02$ de l'atome parent [option *parent+* de *maXus* (Mackay *et al.* 1999)].

Collection des données: KappaCCD software; réduction des données: DENZO and SCALEPAK (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*.

Tableau 1
Paramètres géométriques (Å, °).

	(IIA)	(IIB)
N19–C2	1,445 (1)	1,453 (1)
C1–C2	1,533 (2)	1,524 (1)
C2–C3	1,532 (1)	1,531 (1)
C3–C4	1,509 (1)	1,501 (1)
C3–C5	1,547 (1)	1,548 (1)
C5–C6	1,502 (1)	1,385 (2)
C6–C7	1,373 (1)	1,385 (2)
N19–C2–C1	108,2 (1)	107,9 (1)
N19–C2–C3	113,2 (1)	112,3 (1)
C1–C2–C3	114,8 (1)	115,3 (1)
C2–C3–C4	110,1 (1)	109,1 (1)
C2–C3–C5	110,5 (1)	110,9 (1)
C4–C3–C5	107,4 (1)	107,9 (1)
C12–N19–C2–C3	–60,2 (2)	71,2 (2)
N19–C2–C3–C4	–166,9 (2)	170,2 (2)
N19–C2–C3–C5	–48,4 (1)	51,4 (1)
C1–C2–C3–C4	68,2 (2)	–65,6 (2)
C1–C2–C3–C5	–173,3 (2)	175,6 (2)
N19–C12–C13–C15	124,9 (2)	122,7 (2)

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: GS1100). 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.
- Castro, B., Dormoy, J. R., Dourtooglou, B., Evin, G. E., Selve, C. & Tziegler, J. C. (1976). *Synthesis*, pp. 751–752.
- El Mahdi, O., Lavergne, J.-P., Martinez, J., Viallefont, Ph., Essassi, E. M. & Riche, C. (2000). *Eur. J. Org. Chem.* pp. 251–255.
- El Mahdi, O., Lavergne, J.-P., Martinez, J., Viallefont, Ph. & Riche, C. (1997). *Synth. Commun.* **27**, 3539–3545.
- Jenhi, A., Lavergne, J.-P., Rolland, M., Martinez, J. & Hasnaoui, A. (2000). *Synth. Commun.* Sous presse.
- Johnson, C. K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, EU.
- Mackay, S., Gilmore, C. J., Edwards, C., Stewart, N. & Shankland, K. (1999). *maXus*. Nonius, Delft, Les Pays-Bas, MacScience, Tokyo, Le Japon, and Le Université de Glasgow, L'Écosse.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods Enzymol.* **276**, 307–326.
- Waasmaier, D. & Kirfel, A. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 416–431.