

Stanislas Jerumanis et Alain Lemieux

Département de chimie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1K 2R1
Reçu le 5 Septembre 1979

Les auteurs ont synthétisé l'acide *N-t*-butoxycarbonylglycyl-3 méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (**5**) à partir de trois différents produits de départ (Schéma I). Ce produit **5** a été transformé en diméthyl-2,2 dioxo-5,8 thiazolidino[3,2-*a*]pipérazine carboxylate-3 de méthyle (**7**) puis hydrolysé en acide correspondant **8** avec un rendement quantitatif. Par désulfuration réductrice, le produit **8** ainsi que son isomère, le diméthyl-1,1, dioxo-5,8 thiazolidino[3,4-*a*]pipérazine carboxylate-3 de butyle (**10**) ont été transformés en nouveaux dérivés de la pipérazinedione-2,5, soit l'acide(dioxo-2,5 pipérazinyl)-2 isobutyrique (**9**) et l'(isopropyl-2 dioxo-3,6 pipérazinyl-1) acétate de butyle (**11**). Les données spectroscopiques sont conformes aux structures des produits obtenus.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 779 (1981).

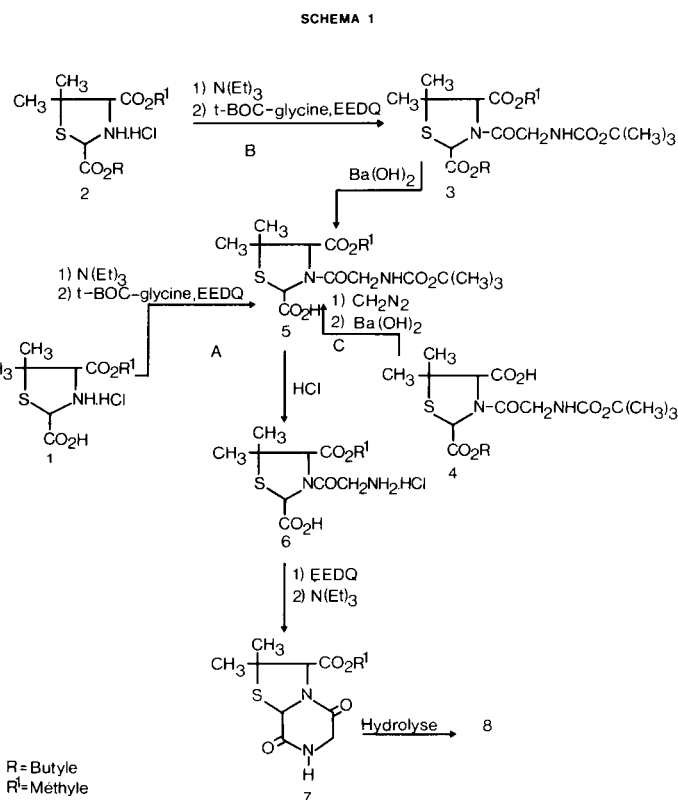
Introduction.

Dans notre premier mémoire (1) concernant la synthèse des acides dérivés de la dioxo-2,5 pipérazine, nous avons décrit l'obtention de l'acide diméthyl-1,1 dioxo-5,8 thiazolidino[3,4-*a*]pipérazine carboxylique-3 (**10**) et de l'acide diméthyl-2,2 dioxo-5,8 thiazolidino[3,2-*a*]pipérazine carboxylique-3 (**8**). Le premier acide et son ester butylique ont été obtenus avec un rendement quantitatif tandis que la synthèse de l'autre isomère nous a donné un rendement de 71%. Dans ce mémoire, nous complétons l'étude précédente en présentant un schéma de travail qui nous a permis d'obtenir l'acide **8** avec un rendement quantitatif. Nous décrivons également la synthèse de nouveaux dérivés de la pipérazinedione-2,5 par désulfuration des acides ou des esters bicycliques obtenus par notre méthode de synthèse.

Résultats et discussions.

Dans la synthèse de l'acide **8**, la molécule clé est l'acide *N-t*-butoxycarbonylglycyl-3 méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (**5**). Pour obtenir cette molécule nous avons essayé trois voies de synthèse (Schéma I):

A) Le produit **5** a été obtenu avec un rendement de 92% à partir de thiazolidine **1** préalablement traitée avec de la triéthylamine puis mise en contact avec la *t*-butoxycarbonylglycine activée à l'aide de la EEDQ. Cette méthode est peu rentable car la synthèse de la thiazolidine **1** ne donne pas les résultats escomptés. Par estérification du chlorhydrate de l'acide butoxycarbonyl-2 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-4 avec du diazométhane (2) suivie d'une hydrolyse sélective avec de l'hydroxyde de barium, nous avons obtenu le produit **1** avec un rendement de 60%, tandis qu'en suivant la méthode de Bentley, *et al.*, (3), nous n'avons pas réussi à préparer ce produit.

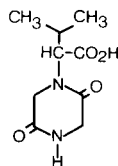


B) Le diester **2** a été quantitativement transformé en produit **5** par traitement avec la *t*-butoxycarbonylglycine activée à l'aide de la EEDQ suivie de l'hydrolyse avec une solution d'hydroxyde de barium. Le diester lui-même a été préparé par la méthode de Cook et Heilbron (4).

C) Le monoester **4** (1) traité avec du diazométhane, conduit au diester, lequel par une hydrolyse sélective avec l'hydroxyde de barium est transformé quantitativement en produit **5**. Dans l'infrarouge celui-ci est caractérisé par trois bandes de vibration des groupements carbonyles: le carbonyle de l'ester se situe à 1752 cm⁻¹, celui de l'amide

tertiaire à 1675 cm^{-1} tandis que les carbonyles de l'uréthane et de l'acide sont superposés à 1711 cm^{-1} . Sur le spectre de $\text{rmn-}^1\text{H}$, la présence du groupement acide est confirmé par un singulet à 9,37 ppm. Les hydrogènes du groupement méthoxy et ceux du méthylène donnent un multiplet centré à 3,91 ppm et le groupement *t*-butyle est caractérisé par un singulet à 1,44 ppm.

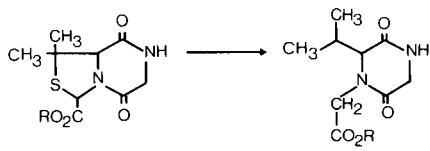
L'ester **7** a été obtenu quantitativement après que la fonction amine du produit **5** ait été libérée par clivage acide du groupement *t*-butoxycarbyl et la fonction acide du précurseur **6** ainsi formé a été activée à l'aide de la EEDQ. Les structures de ces nouvelles molécules ont été prouvées chimiquement par une désulfuration réductive. Ainsi, en traitant le sel sodique de l'acide **8**, obtenu par saponification de l'ester **7**, avec du nickel de Raney, nous étions en présence d'un nouveau dérivé de la pipérazine-dione-2,5: l'acide (dioxo-2,5 pipérazinyle)-2 isobutyrique (**9**).



9

Dans l'infrarouge on remarque à 1767 cm^{-1} le carbonyle du groupement acide, à 1681 cm^{-1} celui de l'amide secondaire et à 1628 cm^{-1} celui de l'amide tertiaire. Sur le spectre de $\text{rmn-}^1\text{H}$ effectué dans l'eau deutériée, on trouve les doublets à 1,02 ppm et 1,14 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) du gem-diméthyle, à 2,18 ppm le multiplet de l'hydrogène en position β et à 4,72 ppm le doublet ($J = 7\text{ Hz}$) de l'hydrogène en α par rapport au groupement acide. Les deux méthylènes donnent un singulet à 4,20 ppm.

Par la réaction avec du nickel de Raney, le diméthyl-1,1 dioxo-5,8 thiazolidino[3,4-*a*]pipérazine carboxylate-3 de butyle (**10**) (**1**) a été quantitativement transformé en (iso-propyl-2 dioxo-3,6 pipérazinyl-1) acétate de butyle (**11**).



10

11

R = n-Butyle

Dans l'infrarouge, la bande de vibration du carbonyle du groupement ester (**11**) se trouve à 1754 cm^{-1} comme dans le produit **10** tandis que les bandes de vibration du carbonyle de l'amide secondaire et celui de l'amide tertiaire sont respectivement à 1692 cm^{-1} et à 1678 cm^{-1} . La présence de l'isopropyle est confirmée en $\text{rmn-}^1\text{H}$ par les

doublets à 1,05 ppm et à 1,11 ($J = 7\text{ Hz}$) et un multiplet à 2,15 ppm. Les trois méthylène liés aux hétéroatomes ainsi que l'hydrogène sur le carbone asymétrique montrent un phénomène d'interaction et sont représentés par un multiplet entre 3,54 et 4,53 ppm. Un multiplet entre 0,75 et 1,80 ppm dénote la présence de sept autres hydrogènes du groupement butoxy tandis que l'hydrogène de l'amide secondaire donne un singulet à 7,80 ppm.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés avec des échantillons dans des cellules de bromure de potassium de 0,1 mm d'épaisseur à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de $\text{rmn-}^1\text{H}$ ont été enregistrés au moyen d'un appareil Varian A60 à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne et les constantes de couplage en Hz. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet.

Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le "Schwarzkopf Microanalytical Laboratory" de New York et par J. Tamas à l'Université de Sherbrooke.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hitachi-Perkin-Elmer modèle RMU-6D.

Synthèse de l'acide DL-*N*-*t*-butoxycarbonylglycile méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (**5**).

Méthode A.

Dans un ballon de 250 ml protégé de l'humidité par un tube de chlorure de calcium anhydre, la *t*-butoxycarbonylglycine (**5**) (3,5 g., 20 mmoles) et la EEDQ (5,0 g., 20 mmoles) sont solubilisées avec de l'éther éthylique anhydre (25 ml) et la solution est agitée pendant trois heures. Au terme de cette agitation, une solution du chlorhydrate de l'acide DL-méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (**1**) (5,0 g., 20 mmoles) et de la triéthylamine (5,5 g., 25 mmoles) dans l'éther éthylique (40 ml) est ajoutée et le mélange réactionnel agité fortement. Après une heure, le mélange est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normal ($2 \times 25\text{ ml}$). La fraction étherée est décolorée avec du charbon activé et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu huileux cristallise en quelques heures à la température normale. Résultat: 3,6 g. (92%), p.f. 86-89°.

Méthode B.

Le chlorhydrate du DL-diméthyl-5,5 thiazolidine dicarboxylate-2,4 de butyle et de méthyle (**2**) (3,4 g., 10 mmoles) et la *t*-BOC-glycine (1,8 g., 10 mmoles) en présence de la EEDQ 97% (2,5 g., 10 mmoles) et de la triéthylamine (1,2 g., 12 mmoles) sont solubilisées dans l'éther éthylique anhydre (50 ml) et la solution est brassée pendant trois heures. Le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normal ($2 \times 25\text{ ml}$) et la phase étherée est distillée sous pression réduite. L'huile résiduelle est solubilisée dans une solution de méthanol aqueux et saponifiée à la température ambiante par addition goutte à goutte d'un équivalent d'hydroxyde de barium aqueux. Après deux heures, la solution est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré et la thiazolidine est extraite du milieu avec du chloroforme ($4 \times 25\text{ ml}$). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu huileux cristallise après quelques heures à la température ambiante. La recristallisation s'effectue dans un mélange chloroforme-hexane (1:30); résultat: 3,85 g. (97%), p.f. 87-89°.

Méthode C.

L'acide DL-*N*-(*t*-BOC glycyle) butoxycarbonyl-2 diméthyl-5,5 thiaz-

lidine carboxylique-4 (4 g., 10 mmoles) est traité avec un excès de diazométhane dans l'éther éthylique jusqu'à persistance de la coloration jaune. Par évaporation, on obtient une huile qui, après avoir été solubilisée dans le méthanol aqueux, est saponifiée à la température ambiante par l'addition lente d'un équivalent d'hydroxyde de barium solubilisé dans l'eau. Après deux heures, la solution est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on suit le protocole expérimental décrit dans la méthode B; résultat: 3,6 g. (94,7%), p.f. 86-89°; ir (chloroforme): ν cm^{-1} 1752 (C=O de l'ester), 1711 (C=O de l'uréthane et de l'acide), 1675 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,44 (s, 12H, CH_3 -C et CH_3 -C₃), 1,61 (s, 3H, CH_3 -C₃), 3,9 (m, 5H, CH_2 O et CH_2 N), 4,72 (s, 1H, H-N), 4,99 (s, 1H, H-C₄), 5,79 (s, 1H, H-C₂), 9,37 (s, 1H, COOH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 46,52; H, 6,25; S, 8,27. Trouvé: C, 46,69; H, 6,19; S, 8,17.

Chlorhydrate de l'acide DL-N-(glycyle)méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (6).

Sous une atmosphère anhydre, le DL-N-(t-BOC-glycyle) méthoxycarbonyl-4 carboxy-2 diméthyl-5,5 thiazolidine (5) (3,9 g., 10 mmoles) est traité pendant 15-30 minutes, à la température ambiante, avec de l'acide acétique glacial (15 ml) saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Lorsque le dégagement du gaz carbonique est terminé, le solvant est enlevé par distillation sous pression réduite. Après trituration à l'éther éthylique anhydre des cristaux blancs très hygroscopiques se déposent; résultat: 3 g. (96,7%), p.f. 84-87°; ir (chloroforme): ν cm^{-1} \sim 3000, 2560 \sim 2440 (NH_3^+), 1752 (C=O de l'acide et de l'ester superposés), 1684 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,42 (s, 3H, CH_3 -C₃), 1,63 (s, 3H, CH_3 -C₂), 3,88 (s, 3H, CH_3), 4,33 (m, 2H, CH_2 N), 4,99 (s, 1H, H-C₄), 6,10 (s, 1H, H-C₂), 7,88 (s, 1H, COOH), 8,30 (s, 3H, NH_3^+).

DL-diméthyl-2,2 dioxo-5,8 thiazolidino[3,2-a]pipérazine carboxylate-3 de méthyle (7).

En absence d'humidité, le chlorhydrate de l'acide DL-N-(glycyle) méthoxycarbonyl-4 diméthyl-5,5 thiazolidine carboxylique-2 (6) (3,1 g., 10 mmoles) est solubilisé dans le tétrahydrofurane (25 ml) contenant de l'EEDQ (2,5 g., 10 mmoles) et la solution est agitée pendant deux heures. Puis en suivant le protocole expérimental (méthode A) décrit pour la synthèse du diméthyl-1,1 dioxo-5,8 thiazolidino[3,4-a]pipérazine carboxylate de butyle (1) 2,5 g. (97%) du produit 7 ont été obtenus, p.f. 120-123°; ir (chloroforme): ν cm^{-1} 3399, 3200 (N-H), 1754 (C=O de l'ester), 1690 (C=O de l'amide secondaire et tertiaire superposés); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (s, 3H, CH_3 -C₃), 1,63 (s, 3H, CH_3 -C₂), 3,78 (s, 3H, CH_3 O), 3,98 (d, 2H, J = 5 Hz, CH_2 N), 4,37 (s, 1H, H-C₉), 5,61 (s, 1H, H-C₈), 7,71 (s, 1H, H-N); spectre de masse m/e (abondance relative): 258 (100 M⁺).

Hydrolyse de l'ester méthylique 7.

A une suspension d'ester méthylique 7 (2,5 g., 10 mmoles) dans de l'eau distillée, on ajoute un équivalent d'hydroxyde de barium préalablement solubilisé dans l'eau distillée. Le mélange réactionnel est brassé jusqu'à disparition complète de la suspension puis la solution limpide est acidifiée lentement avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH égal à 3. Par évaporation lente du solvant, l'acide diméthyl-2,2 dioxo-5,8 thiazolidino[3,2-a]pipérazine carboxylique-3 (8) cristallise sous forme d'aiguilles blanches; résultat: 2,1 g. (88%), p.f. 233-236°; ir (chloroforme): ν cm^{-1} 3530 (O-H), 3329 (N-H), 1730-1650 (C=O de l'acide et de l'amide secondaire), 1612 (C=O de l'amide tertiaire); rmn du sel sodique (6) (eau deutériée): δ ppm 1,51 (s, 3H, CH_3 -C₃), 1,58 (s, 3H, CH_3 -C₂), 4,12 (d, 2H, J = 6 Hz, CH_2 -N), 4,44 (s, 1H, H-C₉), 5,88 (s, 1H, H-C₈); spectre de masse m/e (abondance relative): 244 (100 M⁺).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 44,26; H, 4,95; S, 13,11. Trouvé: C, 44,12; H, 5,08; S, 12,97.

L'acide (dioxo-2,5 pipérazinyl)-2 isobutyrique (9).

Une solution aqueuse du sel sodique de l'acide diméthyl-2,2 dioxo-2,8

thiazolidino[3,2-a]pipérazine carboxylique-3 (8), obtenu par la neutralisation de l'acide (1,0 g., 4 mmoles) avec un équivalent de bicarbonate de sodium dans l'eau distillée, est ajoutée à une suspension du nickel de Raney (3,0 g., 50 mmoles) dans de l'éthanol absolu et le mélange réactionnel est brassé pendant toute la nuit à la température ambiante. Les particules solides sont enlevées par filtration sous vide et lavées plusieurs fois avec de l'éthanol absolu en prenant soin de toujours garder le nickel submergé d'alcool. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH égal à 3. Le solvant est évaporé jusqu'à sec et le résidu est solubilisé dans de l'éthanol absolu (25 ml). Les résidus solides sont enlevés par filtration et l'éther de pétrole 30-60° (150 ml) est ajouté au filtrat dont le volume a été réduit à 5-10 ml. Après une nuit au réfrigérateur, les cristaux blancs sont filtrés et séchés dans un dessiccateur sous pression réduite; résultat: 0,5 g. (58%), p.f. 245-248°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3180 (N-H), 1767 (C=O de l'acide), 1681 (C=O de l'amide secondaire), 1631 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (eau deutériée): δ ppm 1,02 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 de l'isobutyle), 1,14 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 de l'isobutyle), 2,18 (m, 1H, CH en β de COOH), 4,20 (s, 4H, 2 CH_2 -N), 4,72 (d, 1H, J = 7 Hz, CH en α de COOH); spectre de masse m/e (abondance relative): 214 (100 M⁺).

Anal. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 50,44; H, 6,59. Trouvé: C, 50,31; H, 6,78.

(Isopropyl-2 dioxo-3,6 pipérazinyl-1)acétate de butyle (11).

Le diméthyl-1,1 dioxo-5,8 thiazolidino[3,4-a]pipérazine carboxylate-3 de butyle (10) (1,0 g., 3,3 mmoles) est ajouté à l'éthanol absolu (50 ml) contenant du nickel de Raney (3,0 g., 50 mmoles) en excès et le mélange réactionnel est brassé toute la nuit à la température ambiante. Le nickel est enlevé par filtration sous vide et lavé avec d'éthanol absolu (\sim 50 ml) en prenant soin de toujours garder le catalyseur submergé d'alcool. Le volume du filtrat est réduit à 5-10 ml par distillation sous pression réduite puis on ajoute de l'éther de pétrole 30-60° (\sim 250 ml). Après toute une nuit au réfrigérateur, des aiguilles blanches se sont formées et sont recueillies par filtration; résultat: 0,8 g. (89%); ir (chloroforme): ν cm^{-1} 3400, 3200 (N-H), 1754 (C=O de l'ester), 1692 (C=O de l'amide secondaire), 1678 (C=O de l'amide tertiaire); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,75-1,80 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 de l'isopropyle), 1,11 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 de l'isopropyle), 2,18 (m, 1H, CH de l'isopropyle), 3,55-4,53 (m, 7H, CH_2 O, 2 CH_2 -N, CH-N), 7,80 (s, 1H, H-N); spectre de masse m/e (abondance relative): 270 (100 M⁺).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59,96; H, 8,52. Trouvé: C, 60,07; H, 8,61.

Remerciements.

Nous tenons à exprimer notre gratitude au Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie du Canada et au Groupe de Recherche sur les Semiconducteurs et Diélectriques (G.R.S.D.) pour l'aide matérielle accordée au laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) S. Jerumanis et A. Lemieux, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 39 (1980).
- (2) A. H. Cook et I. M. Heilbron, "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, 1949, Chap. XXX.
- (3) R. Bentley, A. H. Cook, J. A. Elvidge et G. Shaw, *J. Chem. Soc.*, 2351 (1949).
- (4) A. H. Cook et I. M. Heilbron, "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, 1949, p. 964.
- (5) G. W. Anderson et A. C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6182 (1950); S. Goldschmidt, *Angew. Chem.*, **62**, 538 (1950).
- (6) Pour une question de solubilité, le produit 8 a été converti en son sel sodique par l'addition d'un équivalent de bicarbonate de sodium.

English Summary.

We have recently described a new synthetic route which has been used in our laboratory for the preparation of several novel heterocyclic systems comprising, the 1,1-dimethylthiazolidino[3,4-*a*]piperazine-5,8-dione-3-carboxylic acid and the 2,2-dimethylthiazolidino[3,2-*a*]piperazine-5,8-dione-3-carboxylic acid (**8**). The former was obtained with quantitative yield and the latter with 71% yield. As a development of our

studies on novel 2,5-piperazinedione systems, we describe in this report, the synthesis of the (2,5-dioxopiperazinyl)-2-isobutyric acid (9), the *n*-butyl(2-isopropyl)-3,6-dioxopiperazinyl-1) acetate (11), and another synthetic route, illustrated in Scheme I, by which the compound **8** was obtained with quantitative yield. Spectrometric data were obtained and their interpretation confirms the proposed structure of the new compounds.