

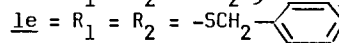
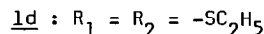
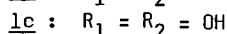
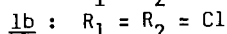
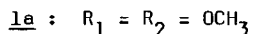
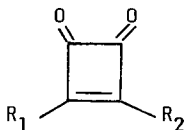
SUR LA REACTIVITE DU SQUARATE DE DIMETHYLE VIS-A-VIS DE THIOLS.

Jean-Louis KRAUS

Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, Faculté des Sciences,
70 Route Léon Lachamp, Case 901
13288 MARSEILLE CEDEX 9 - FRANCE

SUMMARY. Thiols react with dimethylsquarate according to a 1,2- or 1,4 addition process, leading to new 2-hydroxy-2 S-alkyl-3,4 dimethoxy-3 cyclobutenones.

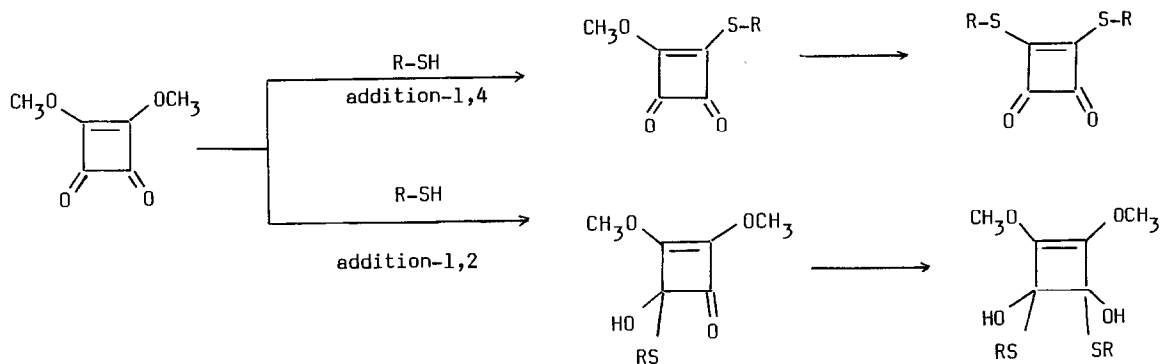
Récemment, il a été postulé que des structures chimiques fonctionnalisées par des groupements éne-diols^{1,2} pouvaient dans certains cas se comporter en inhibiteurs analogues de l'état de transition pour la glyoxalase I (EC 4.4.1.5) et à ce titre leur utilisation en tant qu'agents anti-tumoraux pouvaient être testée^{2,3}. Dans le cadre d'un programme de recherche de nouveaux inhibiteurs du système glyoxalase, nous avons été amenés à étudier l'action de différents thiols vis-à-vis du squarate de diméthyle (diméthoxy-3,4 cyclobutène-dione). 1a



Des études^{2,4} ont montré d'une part que des analogues 5-substitués du glutathion étaient des inhibiteurs potentiels de la glyoxalase I et d'autre part que l'acide squarique 1c³, structure possédant le motif éne-diol, s'est révélé être un inhibiteur de ce même système enzymatique. A partir de ces faits expérimentaux, notre objectif était de greffer une entité squarate sur le groupement thiol du glutathion dans l'espoir d'obtenir un inhibiteur potentiel de la glyoxalase.

Pour atteindre cet objectif, nous avons dans un premier temps entrepris d'étudier la réactivité de thiols simples ou peu fonctionnalisés vis-à-vis de dérivés de l'acide squarique. Des études antérieures dans ce domaine⁵⁻⁷ ont montré que l'action de thiols sur le squarate de diméthyle 1a ou sur l'analogue dichloré 1b conduisait exclusivement à la formation des dérivés mono ou di-thioesters^{5,8}, selon un processus d'addition-1,4. Reprenant cette étude nous avons découvert d'une part que, selon la nature de la fonction thiol réagissante, plusieurs produits résultants d'addition-1,2 ou 1,4 pouvaient être isolés, et d'autre part que dans le cas d'amino thiols, c'est la fonction amine qui réagit préférentiellement selon un processus-1,4 (Schema I).

SCHEMA I



Les résultats résumés dans le tableau I, ont été obtenus en utilisant le protocole expérimental suivant :

Sous atmosphère d'azote, on additionne un équivalent de dérivé thiol fraîchement distillé en présence d'un équivalent de triéthylamine, à un équivalent de squarate de diméthyle préparé selon la méthode décrite par Cohen ⁹, en utilisant le THF anhydre comme solvant. Toutes les réactions s'opèrent à température ambiante, les produits sont repérés par la chromatographie sur couche mince, séparés et purifiés par chromatographie flash sur colonne de silice appropriée, leur structure est déterminée par RMN ¹H (200 MHz)(voir tableau I) et par spectrographe de masse.

A partir des résultats rassemblés dans le tableau I, il apparaît qu'une compétition s'établit entre un processus d'addition-1,2 qui conduit aux dérivés hydroxy-thiocétals (**2b**, **2c**, **3b**, **3c**, **4b**) stables dans les conditions opératoires et un processus d'addition-1,4 qui conduit aux dérivés thiosquarate de mono ou dialkyle attendus (**2a**, **3a**, **4a**, **4'a**). Il est généralement admis que lorsqu'une compétition peut s'établir entre l'addition-1,2 sur une fonction carbonyle et l'addition conjuguée-1,4 sur la fonction carbonyle d'une même cétone α, β -insaturée, les carbanions les moins stables favorisent une addition-1,2 tandis que les carbanions susceptibles d'une stabilisation par résonance privilégient l'addition conjuguée ¹⁰. Dans le cas spécifique du substrat squarate de diméthyle, il semble que le facteur stabilisation de l'anion par résonance ne soit pas déterminant. Par ailleurs, on constate que dans le cas des amino-thiols **5** et **6** seuls les produits résultants d'une addition-1,4 de la fonction amine primaire sur le squarate de diméthyle se forment ; résultat surprenant dans la mesure où l'anion RS⁻ est une entité reconnue plus nucléophile que l'anion RNH^{-11,12,13}, mais qui confère à l'entité diméthoxy-3,4 cyclobutène dione des propriétés réactives spécifiques qui dépendent plus de la structure du substrat que de la nature de l'anion impliqué dans l'attaque. A cet égard, nous avons déjà remarqué la spécificité de réactivité du substrat squarate de diméthyle vis-à-vis de réactifs organo-métalliques ¹⁴.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les nouveaux hydroxy-thioacétals isolés peuvent constituer des nouveaux types de structure susceptibles d'activité biologique vis-à-vis du système glyoxalase I, et par ailleurs par protection de la fonction amine libre du glutathion, on peut espérer obtenir le greffage de ce peptide sur le squarate de diméthyle objectif de ce présent travail.

Remerciements : L'auteur remercie vivement le professeur B.Belleau et le Département de Chimie de l'Université McGill de Montréal pour l'aide apportée au cours de ce travail.

TABLEAU I
Action de THIOLS sur le SQUARATE de DIMETHYLE.

| thiols. | * COMPOSES ISOLES (Rendements en pourcentages relatifs apres purification) | | | Rendement global** |
|--|---|--|--|-----------------------|
| | | | | 85 |
| | | | | 90 |
| tBu-SH | | | | 85 |
| NH ₂ CH ₂ CH ₂ SH | | | | 65 |
| HOOC-CH(SH)-NH ₂ | | | | 60 |

* Caractéristiques physico-chimiques des composés isolés.

2a P.F.102°C ; 3,70(2H) ; 4,40(3H) ; 7,20(5H) 2b Liquide visqueux, 3,72(4H) ; 4,42(3H) ; 7,1-7,35(10H)

2c Liquide visqueux, 3,70(4H) ; 4,40(3H) ; 7,1-7,4(10H) 3a P.F.115-117°C, 4,40(3H) ; 7,3(5H)

3b Liquide visqueux, 4,41(3H) ; 7,1-7,4(10H) 3c Liquide visqueux, 4,45(3H) ; 7,1-7,4(10H)

4a Liquide visqueux, 1,62(9H) ; 4,40(3H) 4a' Liquide visqueux, 1,64(2x9H)

4b Liquide visqueux, 1,6(9H) ; 1,64(9H) ; 4,42(3H) ; 4,42(3H) ; 2,53(2H) ; 4,42(3H)

6 P.F.178°C decomp ; 4,4(3H) ; 4,90(1H)

** Le rendement global est calculé à partir du poids de chaque produit isolé pur, par rapport à la quantité de squarate de diméthyle mis en réaction en tenant compte de l'équimolécularité des réactifs thiols et squarate de diméthyle.

REFERENCES :

- (1) R. B. BRANDT, M. E. BRANDT, M. E. APRIL et C. THOMSON. *Biochem. Med.*, 1983, 29, 385.
- (2) K. T. DOUGLAS et S. SHINKAI. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 31.
- (3) K. T. DOUGLAS et I. N. NADVI. *FEBS Letters*, 1979, 106, 393.
- (4) R. VINCE, S. DALUGE et W. B. WADD. *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 402.
- (5) D. COUCOUVANIS, F. J. HOLLANDER , R. WEST, et D. EGGERDING. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 3006.
- (6) G. SEITZ, R. SCHMIEDEL et K. MANN, *Synthesis*, 1974 , 578.
- (7) G. SEITZ et H. MORCK, *Chimia*, 1972 , 26, 368.
- (8) A. H. SCHIMDT, *Synthesis*, 1980 , 961.
- (9) S. COHEN et S. G. COHEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966 , 88, 1533.
- (10) J. C. STOWELL in "Carbanions in organic synthesis", J. Wiley Ed., 1979 , p.30.
- (11) R. G. PEARSON et J. SONGSTAD. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967 , 89, 1827.
- (12) R. G. PEARSON, H. SOBEL et J. SONGSTAD. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968 , 90 , 319.
- (13) P. L. BOCK et G. M. WHITESIDES. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974 , 96, 2826.
- (14) J. L. KRAUS. *Tetrah. Letters*, 1985 , 26, 1867.

(Received in France 21 December 1986)