

ALKYLATION SELECTIVE SUR L'AZOTE LE MOINS NUCLEOPHILE DE  
PARA-AMINOARYLSULFONAMIDES

Gérard Déléris\*, Alain Gadras\*\* et Jacques Dunoguès\*\*\*

\* : Adresse actuelle : Laboratoire de Chimie bioorganique U8 INSERM, Université de Bordeaux II F 33076 BORDEAUX Cédex.

\*\* : Adresse actuelle : RHÔNE-POULENC, Centre de Recherches de la Dargoire, 14-20, rue Pierre Baizet F 69009 LYON.

\*\*\* : Laboratoire de Chimie organique et organométallique, (URA 35 CNRS), Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération F 33405 TALENCE Cédex.

(Received in France 21 May 1990)

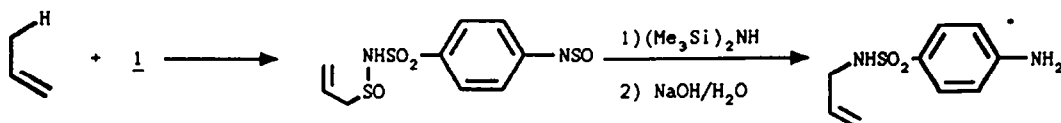
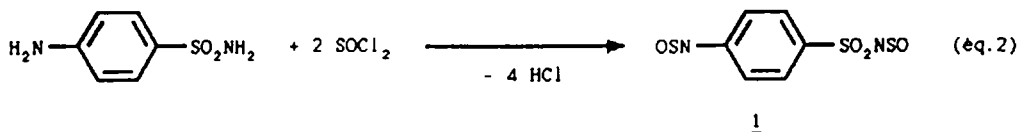
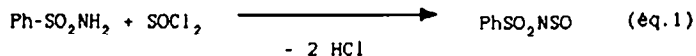
Résumé

Les dérivés bis-N-sulfinylés des sulfamides conduisent à des ène réactions sélectives mettant en jeu la fonction N-sulfinylsulfonamide. Les adduits d'ène-réaction traités par l'hexaméthylidisilazane conduisent au produit d'allylation sur l'azote de la fonction sulfonamide, azote qui est le moins nucléophile. Cette stratégie permet d'accéder à une famille de sulfamides originaux.

Abstract

N-sulfinyl derivatives of sulfamides give selective ene reactions involving the sulfonamide function. The formed ene adducts react with hexamethyldisilazane to afford original sulfamides resulting from allylation on the less nucleophilic nitrogen atom.

Au cours de travaux antérieurs<sup>1</sup>, nous avons proposé une méthode directe d'amination régiospécifique des oléfines faisant appel à l'ène-réaction au moyen de  $\text{PhSO}_2\text{NSO}^{2,3,5}$  (éq. 1). Nous avons pensé, au vu de l'importance des sulfamides (amino-4 benzènesulfonamides) sur le plan pharmaceutique et médical<sup>6</sup>, que le sulfamide pouvait également servir de substrat de départ s'il était possible de le transformer en p-OSN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NSO (éq. 2). Les propriétés énophiles d'une double liaison étant liées à son déficit électronique, on pouvait supposer que le groupe NSO lié au groupe SO<sub>2</sub> serait plus réactif que celui lié directement au noyau aromatique : la stratégie devait conduire à la substitution du sulfamide sur l'azote le moins nucléophile, conduisant à des molécules originales. Cette stratégie est résumée dans le schéma 1 et nous rapportons ici l'ensemble des résultats que nous avons obtenus.



\* Le processus réactionnel, indiqué pour PhSO<sub>2</sub>NSO dans la réf.1, est donné dans le schéma 4

Schéma 1

### Résultats et discussion

Nous avons tout d'abord préparé 1 à partir du sulfamide, selon la méthode de Kresze<sup>2</sup> que nous avons reprise<sup>4,5</sup>. Le composé 1 est nouveau ; il a été obtenu avec un rendement de 90 %.


Ensuite, nous avons mis en jeu l'ène-réaction avec 1. Conformément à nos prévisions, la réaction a lieu dans les conditions opératoires décrites pour PhSO<sub>2</sub>NSO<sup>4,5</sup> et conduit aux adduits cristallisés correspondant à la mise en jeu de la double liaison S=N rattachée au groupement SO<sub>2</sub>.




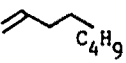
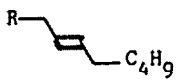

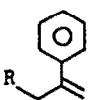

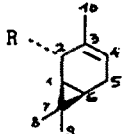

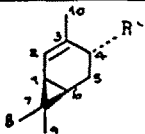

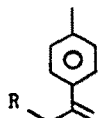
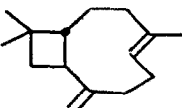
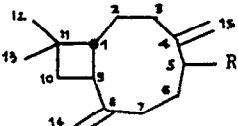
L'ensemble des résultats obtenus est rapporté dans le Tableau 1.

Il faut remarquer que seule la fonction -SO<sub>2</sub>NSO réagit dans ces conditions, donnant d'excellents rendements. Au niveau des oléfines, l'ène-réaction est régio- et stéréospécifique comme cela avait été déjà noté avec ArSO<sub>2</sub>NSO<sup>1-5</sup> (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

L'introduction d'une fonction -NSO en para sur le noyau aromatique, modifie très peu la réactivité de PhSO<sub>2</sub>NSO. Cette observation est à rapprocher d'une étude structurale de N-sulfinylanilines substituées réalisée par Kresze<sup>7</sup>, qui considère le groupe -NSO comme un attracteur moyen. En RMN du carbone 13, la comparaison des

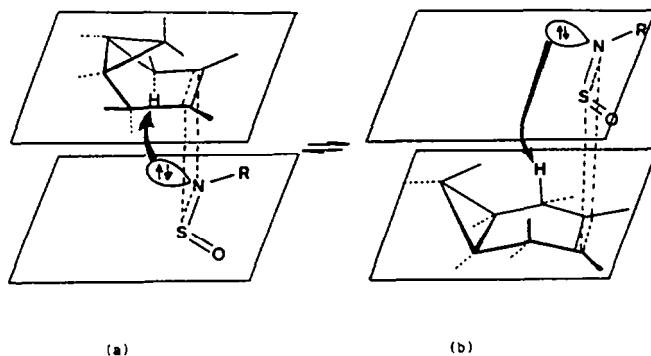
TABLEAU I

ENE-REACTION AVEC OSN  SO<sub>2</sub>NSO, 1

Alcène	Temps de réaction (heures)	Adduit R=SONHSO <sub>2</sub> -  -NSO	Rendement (%)
	2	 <u>2</u>	81
	24	 <u>3</u>	50
	8	 <u>4</u>	83
	2	 <u>5</u>	90
	5	 <u>6</u>	92
	6	 <u>7</u>	82
	16	 <u>8</u>	91

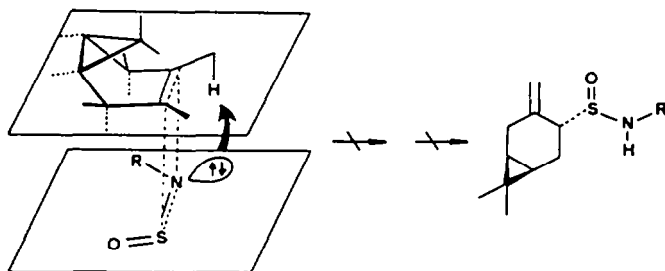
déplacements chimiques du groupe méthyle du toluène et de celui de  $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-NSO}$ , montre que ce dernier est très peu déblindé (0,3 ppm) par rapport à l'autre.

La comparaison de nos résultats à ceux obtenus par Kresze et coll.<sup>2,3</sup> nous a conduits à retenir l'interprétation retenue par Kresze et Kwart<sup>3c</sup> pour rendre compte de la réactivité de  $p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NSO}$  comme énophile : ces auteurs supposent un mécanisme concerté passant par un état de transition pseudo-péricyclique, mettant en jeu un transfert d'hydrogène non linéaire comme étape déterminante de la réaction. Sans revenir sur ce mécanisme fondé sur des observations expérimentales solides, nous signalerons seulement qu'il permet de rendre compte de tous nos résultats expérimentaux. Pour l'illustrer, choisissons, à titre d'exemple, le cas du  $\Delta^3$  carène. La formation d'un seul diastéréoisomère par réaction avec  $p\text{-OSN-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NSO}$  (comme avec  $\text{PhSO}_2\text{NSO}$ ) est compatible avec la formation intermédiaire du complexe 2+2 donné dans le schéma 2(a) dans lequel l'azote occupe une position plus favorable pour le transfert de l'hydrogène que celle donnée dans le schéma 2(b).



SCHEMA 2

Ce mécanisme rend bien compte de la régiospécificité de la réaction, car l'"état" *exo* impliquerait le transfert d'un hydrogène du carbone 10 (schéma 3) qui n'est pas observé :



SCHEMA 3

Nous avons ensuite repris la réaction décrite avec  $\text{PhSO}_2\text{NSO}^1$  espérant que le groupe  $-\text{NSO}$  nouvellement introduit n'affecterait pas le résultat espéré qui est indiqué dans le schéma 4.

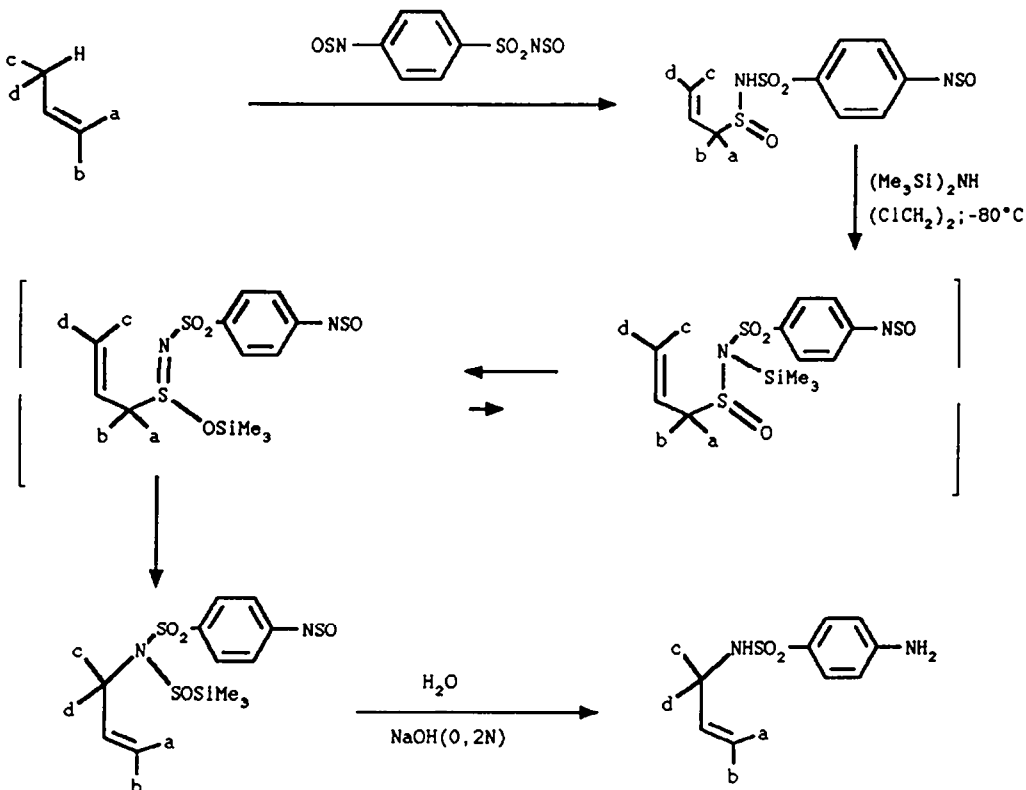


Schéma 4

Ce schéma s'inspire de nos observations avec  $\text{PhSO}_2\text{NSO}^1$  ; il s'y ajoute l'hydrolyse du groupe  $-\text{NSO}$  n'ayant pas participé à l'ène-réaction.




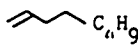
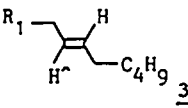
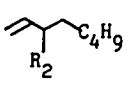

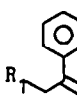
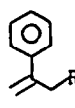

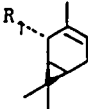
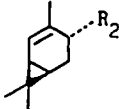

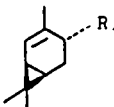
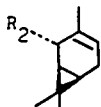

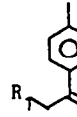
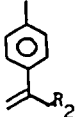
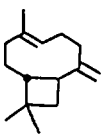
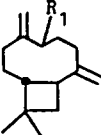
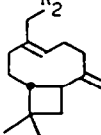
L'ensemble de nos résultats est rassemblé dans le tableau 2.

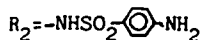
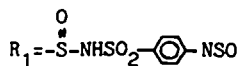
Le schéma synthétique proposé conduit donc à une inversion des sites réactionnels mis en jeu.

Si l'on se réfère à ce que l'on connaît sur les réactivités respectives des fonctions amine et sulfonamide, la sulfonylation des structures possédant ces deux fonctions azotées permet, via des réactions péricycliques, une inversion dans l'ordre de réaction des centres nucléophiles. Ceci a permis d'atteindre l'objectif final, à savoir

TABLEAU 2

PREPARATION DE SULFAMIDES SUBSTITUES SUR LE GROUPE SULFONAMIDE

Alcène	Adduit <u>a</u>	Sulfanilamide <u>b</u>	Rendement	
			<u>a</u> → <u>b</u>	Global
	 <u>2</u>	 <u>9</u>	77	62
	 <u>3</u>	 <u>10</u>	61	30
	 <u>4</u>	 <u>11</u>	65	54
	 <u>5</u>	 <u>12</u>	78	70
	 <u>6</u>	 <u>13</u>	60	55
	 <u>7</u>	 <u>14</u>	64	53
	 <u>8</u>	 <u>15</u>	77	70



l'accès à une nouvelle stratégie d'approche des sulfamides conduisant à des composés originaux, substitués sur l'azote de la fonction sulfonamide. Ce travail devrait permettre de définir de nouvelles cibles, choisies en conjonction avec les pharmaciens et les biologistes.

Par ailleurs, l'application que nous rapportons pour les aminosulfonamides doit pouvoir être étendue à d'autres substrats difonctionnels tels que, par exemple, des amides possédant par ailleurs une fonction amine : on est en effet en droit d'espérer des N-sulfinylamides un comportement similaire à celui des N-sulfinylsulfonamides, puisqu'il a été montré, sur des sulfinylcarbamates que le groupe -CONSO était diénophile<sup>6</sup>.

### PARTIE EXPERIMENTALE

\*Les réactions ont été conduites en milieu dégazé puis remis sous atmosphère d'azote ou d'argon sec, par l'intermédiaire d'une rampe à vide.

L'homogénéité du milieu a été assurée par une agitation magnétique.

\*La pureté des réactifs et des produits a été contrôlée en CPV analytique à l'aide des appareils suivants : Intersmat IGC 15 à catharomètre et IGC 120 DFB à ionisation de flamme, avec l'hélium comme gaz vecteur équipés de colonnes de 1/8 pouce de diamètre : silicones SE 30 de 2 m à 15 % ou de 3 m à 10 % sur chromosorb P dans le 1er cas et de 1,5 m à 10 % sur chromosorb P dans le second cas. Autres colonnes utilisés Carbowax 20 M de 2 m à 15 % sur Chromosorb P avec le premier appareil, Silicones OV 225 de 3 m, à 5 % sur chromosorb P avec le second.

\*Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer 457 à réseau ( $4000-250\text{ cm}^{-1}$ ) ; les spectres des liquides ont été réalisés en film de liquide pur entre deux plaques de NaCl ; ceux des solides sous forme de pastilles dans KBr.

\*Les spectres de masse ont été effectués à l'aide d'un appareil VG Micromass 16 F équipé d'un système de traitement de données Data System 2040 couplé avec un chromatographe PYE 204. Les valeurs entre parenthèses dans la description des spectres indiquent l'intensité relative du fragment correspondant.

\*Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur Perkin-Elmer et Hitachi R 24 A (50 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz), Bruker WH 360 (360 MHz). Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60 fonctionnant à 15,08 MHz et Bruker WM 250 opérant à 62,9 MHz en utilisant les techniques GASPE et DEPT pour établir la multiplicité des signaux. Le produit est, dans tous les cas, placé en solution dans un solvant indiqué lors de la description de son spectre (déplacements chimiques indiqués en  $\delta$ ppm avec le tétraméthylsilane ( $\delta=0$ ) ou, rarement, le chloroforme,  $\delta = 7,27$  comme référence interne). Nous décrirons les spectres avec les abréviations suivantes : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quartet ; qp : quintuplet ; m : multiplet ou massif complexe (on indique alors la valeur de  $\delta$  correspondant au centre du massif ; él. : abréviation de élargi).

\*Tous les sulfamides substitués ont été caractérisés par microanalyse (analyses effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS, BP 22, 69390 Vernaison (France)). Les résultats, conformes aux valeurs calculées, ne sont pas donnés ici mais peuvent être obtenus sur demande.

- Synthèse de p-OSN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub> 1

Ce composé a été préparé à partir du sulfamide et de SOCl<sub>2</sub> selon la méthode décrite par Kresze<sup>2</sup>, légèrement modifiée : dans un ballon de 1 l muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une colonne desséchante à CaCl<sub>2</sub>, on chauffe au reflux un mélange de 250 ml de benzène et 218 g (1 mol) de 1, 119 g (75 ml, 1 mol) de SOCl<sub>2</sub> et 5 ml de Me<sub>3</sub>SiCl qui facilite la réaction<sup>1</sup>. Après 72 h de réaction, le sulfamide a entièrement réagi. Le benzène est éliminé sous vide, puis le produit attendu est directement recristallisé dans le benzène : 230 g (rdt : 87 %), F. : 47°C.

Caractéristiques de 1- Ene-réaction : mode opératoire

Dans un ballon à tubulure latérale de 250 ml contenant 40 ml d'éther on introduit, sous atmosphère d'argon 40 mmol de 1. Le milieu est refroidi à environ 0°C et l'on ajoute 42,5 mmol d'oléfine, goutte à goutte, à l'aide d'une seringue. Cette addition s'accompagne d'une coloration jaune du milieu, avec formation d'une solution homogène. La disparition de cette coloration coïncide avec l'apparition d'un précipité blanc d'adduit, qui s'épaissit au bout d'un temps variant de quelques minutes à plusieurs heures. Dans cette dernière éventualité, on laisse revenir le milieu à température ambiante. A la fin de la réaction, la précipitation de l'adduit est favorisée par addition de 80 ml d'hexane, puis on filtre sous argon, lave trois fois avec 50 ml d'hexane et le produit est séché sous vide (5.10<sup>-2</sup> mmHg). Les adduits ainsi obtenus ont une pureté supérieure à 95 % avant toute recristallisation.

Le temps de réaction et les rendements sont indiqués dans le Tableau 1.

Les caractéristiques des produits 2-8 sont indiqués ci-après :

2 : - IR (bandes d'absorption, cm<sup>-1</sup>) : 3150 (νNH) ; 3030 ; 3000 (ν-CHAR) ; 1650 (νC=C) ; 1380 ; 1170 : 1050 (νSO<sub>2</sub>, SO).

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : s (3H) à 1,73 (CH<sub>3</sub>) ; s (2H) à 3,7 (CH<sub>2</sub>) ; s (2H) à 5 (CH<sub>2</sub>=C) ; m (4H) à 7,9 (Ar) ; s.él. (1H) à 9,6 (N-H).

3 : - IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup>) : 3100 ; 3020 ; 2940 ; 2970 ; 1665 (ν C=C H) ; 1380 ; 1170 ; 1060.

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : m (3H) à 0,8 (CH<sub>3</sub>) ; m (6H) à 1,15 ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - ; m (2H) à 1,85 (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-) ; d (2H) à 3,55, J<sub>2</sub> = 6 Hz (C=CH-CH<sub>2</sub>-S-) ; m (1H) à 5,15, J<sub>1,AB</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 6 Hz (-HC=CH-CH<sub>2</sub>-S-) ; m (1H) à 5,85, J<sub>1</sub> = 16 Hz ; J<sub>3</sub> = 6 Hz (H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH=CH-) ; m (4H) à 7,75 (Ar) ; s. él. (1H) à 9,1 (N-H).

4 : - IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup>) : 3100 (NH) ; 3015 ; 3000 (Ar) ; 1640 (C=C) ; 1380 et 1170 (SO<sub>2</sub>) ; 1290 ; 1310 ; 1340.

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : s. él. (2H) à 4,05 (CH<sub>2</sub>) ; 2 s. él. (2H) à 5,26 et 5,43 (CH<sub>2</sub>=C) ; s (5H) à 7,1 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) ; s (4H) à 7,7 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) ; s. él. (1H) à 7,95 (N-H).

5 : IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup>) : 3100 ; 3020 ; 3000 ; 2960 ; 2880 ; 1640 ; 1600 ; 1365 et 1180.

- RMN<sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) : m de 0,63 à 0,86 (C<sub>6</sub>-H) ; s (3H) à 0,84 (CH<sub>3</sub>) ; s (3H) à 0,96 (CH<sub>3</sub>) ; d (1H) à 1,3, J<sub>1-6</sub> = 8,5 Hz, (C<sub>1</sub>-H) ; s. él. (3H) à 1,66 (CH<sub>3</sub> vinylique) ; m (2H) de 1,9 à 2,4 (C<sub>5</sub>-H) ; s. él. (1H) à 3,47 (C<sub>2</sub>-H) ; m (1H) à 5,36 (C=CH) m. él. (1H) à 6 (NH) ; m (4H) à 7,83 (Ar).

6 : - IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup>) : 3100 ; 3020 ; 2960 ; 2880 ; 1645 ; 1600 ; 1370 et 1180.

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : m (8H) de 0,71 à 1,2 (C<sub>1</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>3</sub> (0,9), CH<sub>3</sub> (1,1)) ; s. él. (3H) à 1,66 (CH<sub>3</sub> vinylique) ; m (1H) à 1,93 (C<sub>5</sub>-H<sub>a</sub>) ; m (1H) à 2,4 (C<sub>5</sub>-H<sub>b</sub>) ; m (1H) à 3,48 (C<sub>4</sub>-H) ; m (1H) à 5,7 (C=CH) ; m (4H) à 7,97 (Ar) ; s. él. (1H) à 8,57 (N-H).

7 : IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup>) : 3100 ; 3040 ; 3000 ; 1630 ; 1380 ; 1180 ; 1090.

- RMR<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) + eDMSO D<sub>6</sub>) : s (3H) à 2,13 (CH<sub>3</sub>) s (2H) à 4 (CH<sub>2</sub>) ; 2 s. él. à



5,16 et 5,33. (CH<sub>2</sub>=C) m (4H à 7 (C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C) ; m (4H) à 7,6 (N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S) ; s. él. (1H à 8,23 (NH).

g : IR (bandes d'abs., cm<sup>-1</sup> : 3150 ; 3080 (νH<sub>2</sub>C=C) ; 2960 ; 2870 ; 1640 (νC=C) ; 1600 ; 1360 ; 1175 ; 1060.

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : s (3H) à 0,9 (CH<sub>3</sub>) ; s (3H) à 0,93 (CH<sub>3</sub>) ; m (12H) de 1,2 à 2,8 (protons des cycles) ; m (1H) à 3,66 (C<sub>5</sub>-H) ; m (4H) de 4,73 à 5,1 (2 C=C<sub>H</sub>2) ; m (4H) à 7,8 (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) ; s. él. à 8,67 (N-H).

Alkylation de l'azote du groupe sulfonamide :  
mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant et d'une colonne à chlorure de calcium, on introduit 30 mmol d'adduit dissous dans 25 ml de dichloro-1,2 éthane. 20 ml d'hexaméthylidisilazane sont alors ajoutés à la solution précédente, puis le milieu est porté au reflux du dichloroéthane durant une nuit. Un échantillon est alors prélevé et, si la réaction n'est pas complète, la solution est encore maintenue au reflux quelques heures. Le dichloroéthane et le silazane restants sont alors éliminés sous vide et on recueille le dérivé transposé organosilicié, qui se présente généralement sous forme d'une huile légèrement marron et très visqueuse. Généralement, l'intermédiaire transposé, solubilisé dans 20 ml d'éther éthylique, est hydrolysé par 30 ml d'une solution (0,2 N) de soude durant une nuit. Après neutralisation de la solution, extraction à l'éther, lavage, séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentration de la phase organique, le N-alkylsulfamide est alors isolé avant d'être purifié sur silice, par élution au dichlorométhane (0,5 < RF < 0,7) et recristallisé dans le tétrachlorure de carbone si nécessaire ou l'hexane dans le cas du dérivé issu de l'α-méthylstyrène.

L'analyse physico-chimique indique alors une pureté supérieure à 95 %. Dans le cas d'une scission du dérivé transposé par de la soude concentrée, la solution est acidifiée jusqu'à pH ~ 3 après une nuit. Le sulfonamide est alors extrait à l'éther comme précédemment. La phase aqueuse récupérée est retraitée par une solution basique de NaOH afin de régénérer l'amine, qui est extraite à l'éther selon la procédure habituelle.

Les caractéristiques des produits 9 - 15 sont données ci-après :

9 - F = 66°C (CCl<sub>4</sub>).

- IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420 et 3340 (νNH<sub>2</sub>) ; 3240 (νNH) ; 2980, 2940 2860 (νCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1660 (νC=C) ; 1310, 1150 (νSO<sub>2</sub>).

- RMN<sup>1</sup>H 5CDCl<sub>3</sub>) : s (3H) à 1,63 (CH<sub>3</sub>) ; d (2H) à 3,4, J = 6 Hz (CH<sub>2</sub>) ; s. él. (2H) à 4,33 (NH<sub>2</sub>) ; m (2H) à 4,83 (H<sub>2</sub>C=C) ; t (1H) à 5, J<sub>NH-CH<sub>2</sub></sub> = 6Hz (NH) ; m (2H) à 6,63, J = 8,5 Hz (2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (2H) à 7,57, J = 8,5 Hz (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse. On observe notamment les pics suivants : 226 (intensité relative 47) (pic moléculaire) 156 (88) (M-NH<sub>2</sub>), avec complément 70 (41,8), 108 (68,8) (M-NH<sub>2</sub>-SO), 92 (100) (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 65 (61,6) (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-HCN).

10 - F = 90°C (CCl<sub>4</sub>).

- IR (cm<sup>-1</sup>) : 3480, 3380 (νNH<sub>2</sub>) ; 3250 (νNH) ; 2960, 2940, 2860, (νCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1640 (νC=C) ; 1450, 1440 (νCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) 1320 et 1150 (νSO<sub>2</sub>).

- RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, Bruker WH 360)

t (3H) à 0,77, J = 6Hz (CH<sub>3</sub>) ; m (6H) à 1,14 (-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-) ; m (2H) à 1,37 (CH<sub>2</sub>-CH) ; m (1H) à 3,62 (CH-N) ; s. él. (2H) à 4,04 (NH<sub>2</sub>) ; d (1H) à 4,33 J = 7Hz (NH) ; m (1H) à 4,90 (C=CH, hydrogène en cis par rapport au substituant de l'autre carbone) ; m (1H) à 4,94 (C=CH, hydrogène en trans) ;

m (1H) à 5,49 (CH<sub>2</sub>=C) ; m (2H) à 6,59 (2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (2H) à 7,56 (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse :

282 (3,9) (pic moléculaire), 211 (51,4), 156 (pic de base), 108 (15,5), 92 (29,6),

65 (14,8).

11 - F = 158°C (CCl<sub>4</sub>).- IR (vcm<sup>-1</sup>) ; 3400 et 3340 ; 3250 ; 3060 ; 3040 ; 1650 ; 1600 ; 1310 et 1150.

- RMN <sup>1</sup>H (acétone D<sub>6</sub>) ; s. él. (2H) à 2,93 (NH<sub>2</sub>) ; m. en forme de doublet (2H) à 3,98, J<sub>1</sub> = 6Hz (CH<sub>2</sub>) ; 2 s. él. (2H) à 5,37 et 5,5 (H<sub>2</sub>C=C) ; t (1H) à 6,3 (-NH-) ; m (2H) à 6,83 (2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (5H) à 7,43 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) ; m (2H) à 7,63 (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse :

288 (21,5) (pic moléculaire) ; 156 (pic de base) avec complément 132 (38), 185 (6,1) avec complément 103 (25,3), 108 (36,1), 92 (57,1), 65 (40,5), 77 (23,4).

12 - F = 117°C (CCl<sub>4</sub>).- IR (vcm<sup>-1</sup>) : 3420 et 3340 ; 3140 ; 3000 ; 2940 et 2860 ; 1640, 1600 ; 1310 et 1150.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : s (3H) à 0,73 (CH<sub>3</sub>) ; m (2H) de 0,70 à 0,87 (C<sub>1</sub>-H ; C<sub>6</sub>-H) ; s (3H) à 0,97 (CH<sub>3</sub>) ; s. él. (3H) à 1,43 (CH<sub>3</sub> vinylique) ; m (2H) de 1,7 à 2,2 (C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>) ; m (1H) à 3,27 (C<sub>4</sub>-H) ; s. él. (2H) à 4,23 (NH<sub>2</sub>) ; d (1H) à 4,77, J = 9 Hz (N-H) ; m (1H) à 5,43 (C<sub>2</sub>-H) ; m (2H) à 6,6 (2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (2H) à 7,57 (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse :

pic moléculaire observé en ionisation chimique à

324 (M + NH<sub>4</sub>) ; ionisation électronique : 172 (89,6), 156 (60,6) avec complément à 150 (10,6), 134 (37), 119 (pic de base), 108 (39), 92 (40,5), 91 (23,6), 77 (12), 65 (26,7).

13 - F = 144°C (CCl<sub>4</sub>).- IR (cm<sup>-1</sup>) : 3480 et 3380 ; 3320 ; 3040 ; 2960 ; 2920 ; 2880 ; 1640 ; 1600 ; 1450 ; 1310 et 1150.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : m (1H) à 0,65 (C<sub>4</sub>-H) ; s (3H) à 0,8 et s (3H) à 0,87 (2 CH<sub>3</sub>) ; m (1H) à 0,93 (C<sub>1</sub>-H), s. él. (3H) à 1,57 (CH<sub>3</sub> vinylique) ; m (2H) de 2 à 2,4 (C<sub>5</sub> H H) ; m (1H) à 3,6 (C<sub>2</sub>-H) ; s. él. (2H) à 3,83 (NH<sub>2</sub>) ; d (1H) à 4,37, J = 9 Hz (NH) ; m (1H) à 5,4 (C<sub>4</sub>-H) ; m (2H) à 6,7 (2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (2H) à 7,6 (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse :

306 (1) pic moléculaire, 156 (19,9) avec complément 150 (10,6), 119 (pic de base), 108 (11,2), 92 (30,1), 91 (37,2), 65 (20,2), 77 (15,2).

14 - F = 159°C (CCl<sub>4</sub>).- IR (vcm<sup>-1</sup>) : 3480 et 3380 ; 3230 ; 1630 ; 1600 ; 1310 et 1160.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : s (3H) à 3,15 (CH<sub>3</sub>) ; m (2H) à 3,95 (CH<sub>2</sub>) ; s él. (2H) à 4,53 (NH<sub>2</sub>) ; 2 s. él. à 5,1 et 5,27 (CH<sub>2</sub>=C) ;

t (1H) à 5,65, J = 6,5 Hz (NH) ; m (2H) à 6,71

(2 arom. H (H<sub>m</sub>)) ; m (4H) à 7,05 (C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C) ; m (2H) à 7,61 (2 arom. H (H<sub>o</sub>)).

- Spectrométrie de masse :

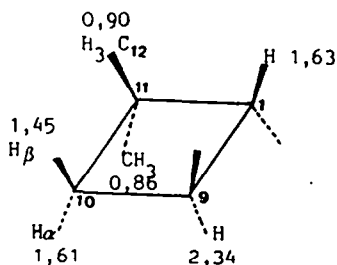
302 (5,1) pic moléculaire ; 211 (6,3) avec complément à 91 (18,3), 185 (7,8) avec complément à 117 (58,2), 156 (pic de base) avec complément à 146 (48), 108 (29,1), 92 (64,6), 65 (32,4).

15 - F = 129°C (CCl<sub>4</sub>).- IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420 et 3340 ; 3120 ; 3080 ; 2940 et 2860 ; 1630 ; 1600 et 1500 ; 1460 et 1450 ; 1310 et 1150.

## Para-aminoarylsulfonamides

- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , réf. HMDS, BRUKER WH 360)

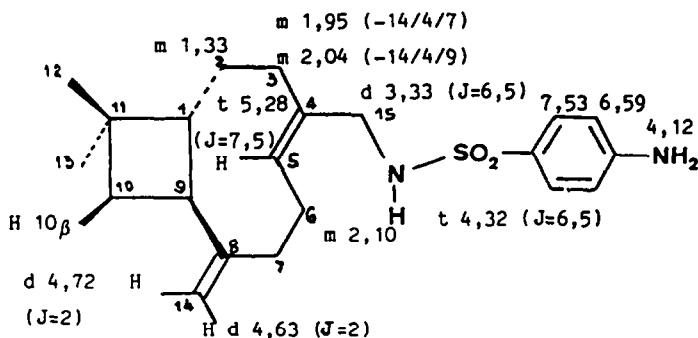
- Partie cyclobutanique :



$$\begin{array}{ll} J_{1-9}=9 & J_{9-10\alpha}=8,5 \\ J_{1-2\alpha}=4 & J_{9-10\beta}=9,5 \\ J_{1-2\beta}=11 & J_{10\alpha-10\beta}=11 \end{array}$$

L'attribution est effectuée par effet Overhauser nucléaire (NOE) : l'irradiation de  $\text{H}_3\text{C}_{13}$  entraîne un effet NOE en 1,61 et 2,34 l'irradiation de  $\text{H}_3\text{C}_{12}$  entraîne un effet NOE en 1,63 et 1,45. L'observation d'un effet NOE entre  $\text{H}_{10\beta}$  et  $\text{H}_{14}$  à 4,72 permet d'identifier les deux protons éthyléniques  $\text{H}_2\text{C}_{14}=\text{C}$ .

- Cycle à 9 chaînons :



- RMN  $^{13}\text{C}$  à 62,8 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , réf. TMS, BRÜKER W H 250)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
51,9	26,1	25,5*	135	128,7	27,2*	34,8	155,1	40,3	40,0	33,0	29,9	22,7	110,5	48,7

C. aromatique q.	ortho.	méta.	para.
127,9	129,1	113,9	150,7

\* Les valeurs peuvent être échangées.

- Spectrométrie de masse :  
374 (0,9) pic moléculaire, 218 (26) avec complément à 156 (pic de base), 185 (15),  
avec complément à 189 (19), 108 (31,2), 92 (59,1), 65 (26,7).

### Analyse élémentaire - Résultats

#### Intermédiaires

	C calc. tr.	H calc. tr.	N calc. tr.	S calc. tr.
<b>2</b>	44,7	5,3	7,4	25,5
	44,1	5,4	7,1	26,0
<b>7</b>	48,5	4,0	7,1	24,2
	47,9	4,3	7,1	23,9

#### Produits finaux recherchés

	C calc. tr.	H calc. tr.	N calc. tr.	S calc. tr.
<b>9</b>	53,1	6,2	12,4	14,1
	53,3	6,0	11,9	14,4
<b>10</b>	59,6	7,8	9,9	11,3
	58,8	7,3	9,3	11,4
<b>11</b>	62,5	5,6	9,7	11,1
	61,7	5,4	9,7	11,7
<b>12</b>	62,7	7,2	9,2	10,5
	62,0	7,0	8,8	10,4
<b>13</b>	62,7	7,2	9,2	10,5
	61,8	7,3	9,0	10,2
<b>14</b>	63,6	6,0	9,3	10,6
	62,7	6,0	8,9	10,2
<b>15</b>	67,4	8,0	7,5	8,6
	68,2	8,1	7,2	8,2

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - G. Délérís, J. Dunoguès et A. Gadrás, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 4243.
- 2 - G. Kresze et W. Wucherpfennig, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 1967, **6**, 149.
- 3 - Pour les travaux concernant p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NSO voir aussi:
  - a) N. Schönberger et G. Kresze, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1725.
  - b) R. Bussas et G. Kresze, *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, 545.
  - c) H. Münsterer, G. Kresze, M. Brechbich et H. Kwart, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 2677.
- 4 - G. Délérís, J. Kowalski, J. Dunoguès et R. Calas, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4211.
- 5 - Pour les travaux concernant PhSO<sub>2</sub>NSO voir aussi, en plus de la réf. 1 :
  - a) A. Laporterie, J. Dubac, G. Manuel, J. Kowalski, J. Dunoguès et R. Calas, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 2269.
  - b) G. Délérís, C. Courseille, J. Kowalski et J. Dunoguès, *J. Chem. Res.*, 1979, 123.
  - c) G. Délérís, J. Dunoguès et R. Calas, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4835.
  - d) G. Délérís, J. Dunoguès et A. Gadrás, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2135.
- 6 - Voir, par ex. A. Lespagnol, Chimie des médicaments (Entreprise Moderne d'Édition, Technique et Documentation Paris), 1974, **1**, 29 ; **2**, 28, 342 ; **3**, 161.
- 7 - G. Kresze, M. Berger, P.K. Claus et W. Rieder, *Org. Magn. Res.* 1976, **8**, 170.
- 8 - S.W. Remiszewski, R.R. Whittle et S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4243