



## Synthèse de Sels d' $\alpha$ -Aminoacides Sulfiniques Substitués à l'Azote par un Groupe Méthane- ou p-Toluène-Sulfonyl

Michel Mulliez et Carole Naudy

E.R. du C.N.R.S. n° 76  
Université Paul Sabatier  
118, Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex, France

**Abstract :** N-methane- or p-toluene-sulfonyl  $\alpha$  aminosulfinic acids salts **1** (table) are synthesized (Scheme 2 ; path a ), in a Mannich like reaction (Scheme 4), by coupling  $\alpha$ -hydroxysulfonates **5** with methane - or p-toluene-sulfonamides **6** in an aqueous basic medium. The isolated products are fairly stable.

### INTRODUCTION

Parmi les analogues de peptides, ceux qui résultent de la modification de la liaison peptidique *elle-même* sont actuellement très étudiés <sup>1</sup>. En effet, pour autant qu'ils soient reconnus par un récepteur biologique donné, ces pseudopeptides pourront agir comme faux substrats non dégradables ou le cas échéant comme inhibiteurs. Cette dernière situation est notamment rencontrée vis-à-vis de protéases avec des analogues de l'état de transition de l'hydrolyse de la liaison peptidique.

Parmi ceux-ci on peut considérer <sup>2</sup> les dérivés où un groupe sulfonamide remplace la liaison peptidique sujette à l'hydrolyse. Ils font partie des " sulfonopeptides " qui résultent de l'enchaînement des acides  $\alpha$ -amino-sulfiniques. Ces pseudopeptides ne sont pas connus et nous avons entrepris <sup>3-6</sup> de réaliser leur synthèse. Une voie consiste à utiliser des dérivés **1**, jusqu'ici inconnus, N protégés d'acides  $\alpha$ -amino sulfiniques et de réaliser, avec des dérivés de l'hydroxylamine O-sulfonylés ou O-phosphor(n)ylés, leur amination électrophile <sup>7</sup>. On peut ainsi accéder à la séquence  $-\text{SO}_2\text{NHCHR}\text{SO}_2\text{NH}-$  caractéristique des sulfonopeptides en utilisant comme groupe-protecteur un dérivé sulfonyl. En outre, les dérivés **1** pourraient permettre en inversion de la polarité du soufre, par activation du sulfinate et couplage avec une amine, d'accéder à des dérivés sulfinopeptidiques inconnus.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que huit références <sup>8-15</sup> de dérivés *non protégés sur l'azote*, donc différents de **1**, d'acides  $\alpha$ -aminosulfiniques. Ils ne concernent que des dérivés non substitués en  $\alpha$ , et en outre apparaissent peu stables. On les obtient par réduction (zinc, acide acétique) de l'acide  $\alpha$  amino méthane sulfo-

nique <sup>8</sup> ou plus généralement <sup>8-15</sup> par réaction d'une amine avec la rongalite (sel de sodium de l'acide  $\alpha$ -hydroxyméthane sulfonique). Seul un brevet <sup>16</sup> semble mentionner le couplage de la rongalite avec le méthanesulfonamide. Par contre, dans la chimie plus étudiée des acides  $\alpha$ -amino sulfoniques **2** (Schéma 1), il est bien établi que les dérivés **3** protégés par acylation de l'azote peuvent être obtenus soit par couplage <sup>17</sup> (voie a) des amides avec les  $\alpha$ -hydroxysulfonates **4**, soit par acylation <sup>18</sup> des aminoacides **2** (voie b).

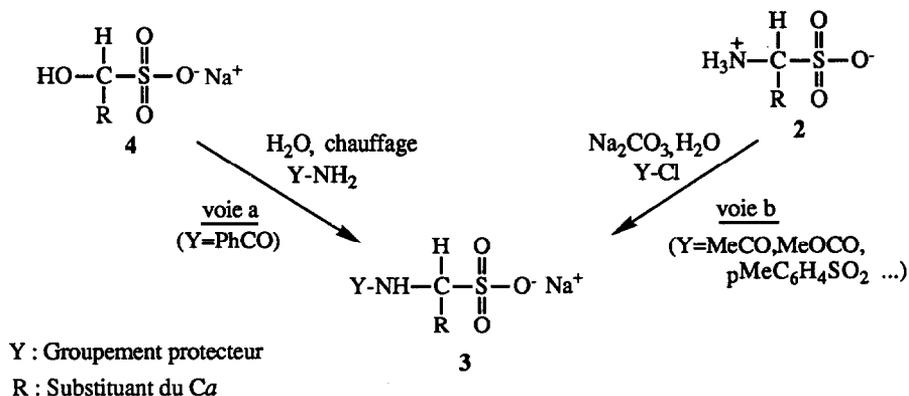


Schéma 1 : Voies de synthèse des dérivés N protégés des  $\alpha$ -amino acides sulfoniques **3**

Nous présentons donc dans cette publication l'étude de la synthèse des dérivés **1** par les voies a et b (Schéma 2) en analogie avec celles de **3** (Schéma 1). Précédemment, nous avons décrit <sup>6</sup> la synthèse des  $\alpha$ -hydroxysulfonates substitués en  $\alpha$ , **5**, nécessaires pour l'étude de la voie a.

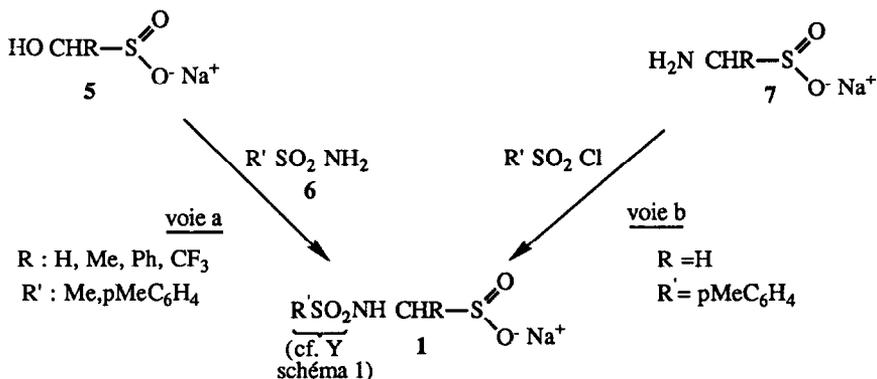


Schéma 2 : Voies de synthèse des N-sulfonyl  $\alpha$ -aminosulfonates **1**

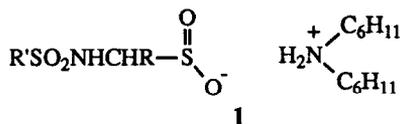
## RESULTATS

*Etude du couplage des sels de sodium d' $\alpha$ -hydroxyacides 5 avec les sulfonamides 6 (Schéma 2, voie a).*

Les sels **5**, peu stables <sup>6</sup>, sont utilisés juste après leur synthèse. On opère sous argon et en les dissolvant dans de l'eau dégazée de façon à éviter leur oxydation. Avec le méthane sulfonamide **6a**, bien soluble, la réaction s'effectue en milieu homogène ; avec le tosylamide **6b**, partiellement soluble on peut suivre l'avancement de la réaction par la dissolution de celui-ci. La *soude catalyse le couplage* qui autrement est très lent. Pour accélérer encore la réaction, il est nécessaire de chauffer. On peut aussi opérer avec un excès de sulfinat **5** puisqu'on n'observe pas la formation de dérivés bis sulfinates  $R'SO_2N(CHRSO_2Na)_2$  <sup>19</sup>. Alternativement on peut opérer avec un excès de sulfonamide. Il est intéressant de noter que dans ce cas, la réaction n'est pas d'ordre zéro par rapport à celui-ci.

En raison de la solubilité importante dans l'eau des sels de sodium, on isole les produits sous forme de sels de dicyclohexylammonium moins solubles. Les faibles rendements en certains produits résultent des pertes lors de la recristallisation, l'analyse par RMN protonique (voir ci-après) des mélanges réactionnels montrant que les couplages sont d'au moins 60%.

Les produits isolés (tableau) sont nettement plus stables que les  $\alpha$ -hydroxysulfinates **5** correspondants <sup>6</sup> et, à la différence de ceux-ci, peuvent être généralement gardés indéfiniment sous atmosphère inerte. Qualitativement, suivant le substituant R en  $\alpha$ , la stabilité décroît dans l'ordre  $CF_3 > H > Me > Ar$ . Comme attendu <sup>20</sup> les produits ne sont pas stables sous forme acide.

Tableau : Sels de Dicyclohexylammonium des N-Sulfonyl  $\alpha$ -Aminosulfinates

<b>1</b>	R'	R	Rendement %	Fusion °C (solvant de recristallisation)
a <sup>a</sup>	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	93	> 200 (H <sub>2</sub> O)
b	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	80	142-143 (EtOH-H <sub>2</sub> O 1/1 v/v)
c <sup>b</sup>	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	72 <sup>c</sup> , 56 <sup>d</sup>	180-183 (EtOH-H <sub>2</sub> O 1/1 v/v)
d	Me	H	33	148-149 (H <sub>2</sub> O)
e	Me	pCF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	171-172 dec. (MeOH)
f	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	38	148-149 (EtOH)
g	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	37	157-159 (MeOH)
h	pMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	16	168-169 dec. (EtOH)

a : sel de sodium ; b : sulfonate de type **3** ; c : à partir du sel de potassium <sup>18a</sup> ; d : par oxydation (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) de **1b**

Les spectres de RMN permettent de distinguer facilement les dérivés d'aminoacides **1** des hydroxyacides **5**. Comme attendu avec un groupe R'SO<sub>2</sub>NH- globalement moins électroattracteur que HO- on observe un

blindage notable pour l' $HC\alpha$  et le  $C\alpha$  de l'ordre de 0,5 ppm et de 20 ppm. En outre dans le diméthylsulfoxyde deutérié on observe un blindage supplémentaire spécifique de l'ordre de 0,5 ppm en RMN de  $^1H$ , sans doute lié à la solvation du cation par ce solvant, comme déjà observé avec des sulfonates <sup>3</sup> et des sulfinates <sup>6</sup>. Dans l'eau deutériée et en milieu alcalin on n'observe pas d'échange <sup>21</sup> des hydrogènes liés au  $C\alpha$ .

Les spectres IR montrent les bandes caractéristiques de sulfonamides à  $\sim 1325$ ,  $1140$  ( $SO_2$ ) et  $\sim 3250$   $cm^{-1}$  (NH) et des bandes intenses à  $\sim 1040$ - $1060$  comme avec les sulfinates <sup>6</sup> 5, lesquelles peuvent être attribuées au vibreur  $>S=O$ : ceci indique que les produits sont bien des sulfonates **1** et non des sulfénates **1'**, dont la structure ne peut être exclue *a priori* à partir des seules données de RMN. Toutefois, l'attribution de la bande d'absorption  $>S=O$  ne présente pas un caractère de sureté absolue, d'autres vibreurs pouvant être observés à ces longueurs d'onde. Aussi une preuve chimique de la structure sulfonate **1 b**, et non sulfénate **1' b** est apportée par l'identification du produit d'oxydation avec **1 c** obtenu par une autre voie, à partir de l'acide sulfonique **2** dans laquelle l'existence de la liaison C-S a été bien établie <sup>18a</sup> (Schéma 3).

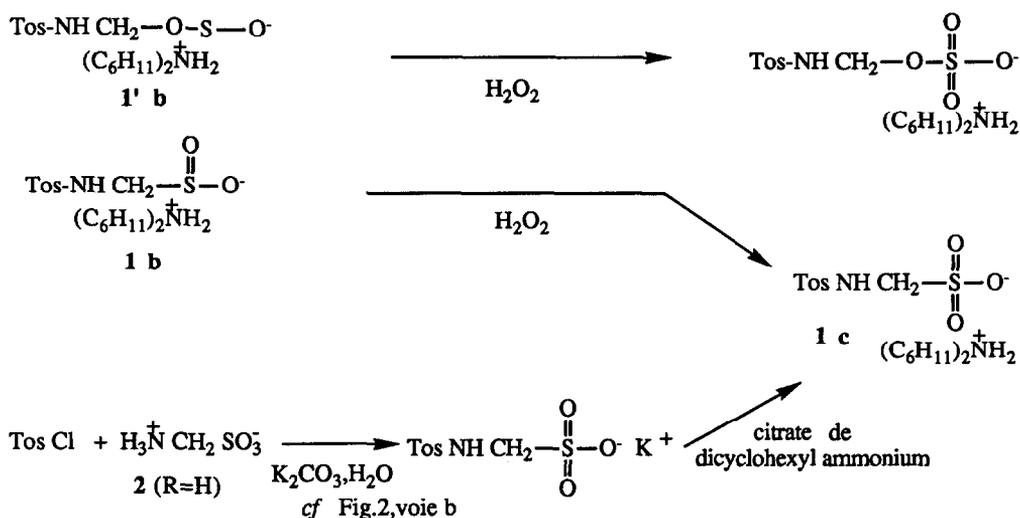
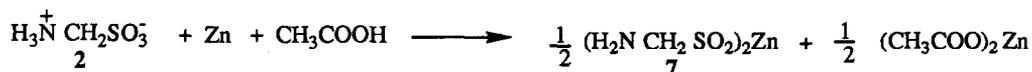


Schéma 3 : Synthèses du sulfonate **1c**

#### Etude de la sulfonylation de l'acide $\alpha$ -aminosulfonique (Schéma 2 voie b)

Nous avons répété la préparation de l'acide  $\alpha$ -aminosulfonique **7** (R=H) décrite par Reinking *et al.* <sup>8</sup>:



Par analyse RMN, on trouve que le produit est impur, souillé d'acétate de zinc et de produits mineurs dérivant de l'acide pivalique <sup>22</sup>. En opérant avec de l'acide pivalique, le produit est facilement séparé du pivalate de

zinc mais reste contaminé par les impuretés précédentes.

La réaction avec le chlorure de tosylo en milieu basique, comme pour la préparation (Schéma 1, voie b) de **1c** à partir de l'aminoacide sulfonique, ne conduit pas au sulfinate recherché **1b**. L'analyse en RMN protonique montre la formation de plusieurs produits sulfoniques (déblindage des signaux méthylènes).

## DISCUSSION

1) L'absence de formation de **1b** par la voie b (Schéma 2) alors que dans les mêmes conditions le sulfonate **1c** est formé montre que l'attaque du chlorure de tosylo s'effectue préférentiellement sur le groupe sulfinate et non sur l'amine dont la nucléophilie peut d'ailleurs être réduite par complexation avec le zinc. Il est connu<sup>24</sup> que la réaction des chlorures de sulfonyle sur les sulfonates est complexe et conduit essentiellement en fin de compte à la formation de dérivés sulfonylés.

2) Le mécanisme de la sulfono-alkylation (Schéma 1, voie a) est généralement considéré<sup>25</sup> comme une variante de la réaction de Mannich<sup>23, 26</sup> et on peut raisonnablement proposer que la sulfino-alkylation observée (Schéma 2, voie a) procède suivant un tel mécanisme (Schéma 4) faisant intervenir trois entités : un donneur (ici le sulfonamide), un aldéhyde et un accepteur (ici l'hydrosulfite **8**). En effet :

- la réaction d'échange observée<sup>6</sup> avec certains  $\alpha$ -hydroxysulfonates **5** montre que la liaison C $\alpha$ -Soufre est labile et que l'hydrosulfite **8** et l'aldéhyde peuvent être libérés (étape 1).

- la formation, en milieu basique à partir de sulfonamides et d'aldéhydes de dérivés  $\alpha$ -amino alcools **9** et leur deshydratation en N-sulfonyl imines **10** (étapes 2 et 3) sont connues<sup>27</sup>.

- les imines **10** sont des identités isolables<sup>28</sup> qui, sans doute en raison de l'activation du carbone sp<sup>2</sup> résultant de la substitution de l'azote par le groupe sulfonyle, additionnent facilement divers nucléophiles : c'est le cas ici avec l'hydrosulfite **8** alors que dans la réaction de sulfonoalkylation<sup>25</sup> (Schéma 1, voie a) il s'agit de bisulfite NaHSO<sub>3</sub>.

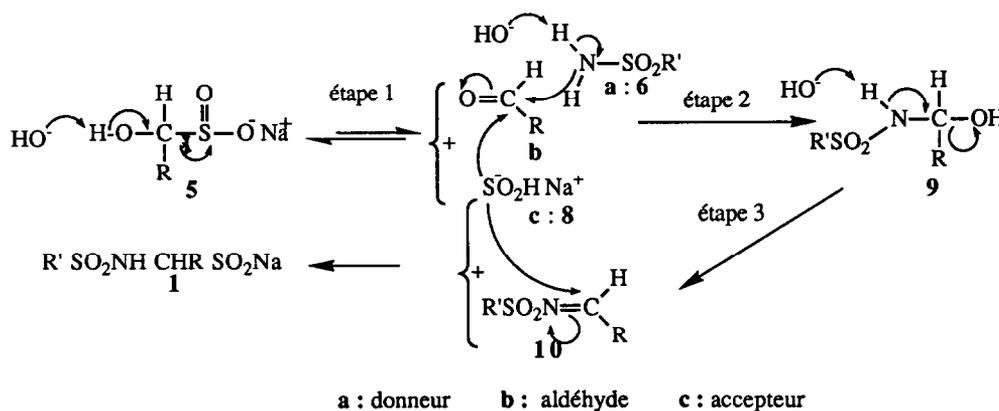


Schéma 4 : Considérations de mécanismes

Il faut sans doute rapprocher la sulfino alkylation observée de la réaction décrite<sup>29</sup> et également considérée comme une variante de la réaction de Mannich, de synthèse de N-sulfonyl  $\alpha$ -aminosulfones à partir des trois composants : aldéhydes, sulfonamides et, comme "accepteurs", sulfinates. Dans ce cas la catalyse est acide, permettant d'accéder à des intermédiaires immonium et on peut utiliser des sulfonamides secondaires. Dans notre cas, on ne peut utiliser que la catalyse basique, en raison de l'instabilité des sulfinates **1** en milieu acide, et le groupe sulfonamide secondaire de **1** ne subit pas une seconde réaction de sulfinoalkylation. Parmi les trois niveaux d'intervention *a priori* possibles de la catalyse basique on peut exclure le premier (étape 1) puisque dans ce cas la réaction de dissociation de **5** serait limitante et donc indépendante de la concentration en sulfonamide, ce qui n'est pas observé. Des deux niveaux restants (étapes 2 et 3) le dernier nous paraît le plus probable puisque l'acidité du groupe NH du sulfonamide non substitué **6** doit être plus importante<sup>30</sup> que celle du dérivé substitué **9**.

## CONCLUSION

Nous avons réussi à réaliser la synthèse (Schéma 2, voie a) des premiers dérivés N sulfonylés d'acides  $\alpha$  aminosulfoniques **1** (Y = tosyle, mésyle). Ceux-ci apparaissent résistants à la racémisation. Leur activation électrophile conduira<sup>31</sup> à la synthèse des premiers modèles de sulfonopeptides. En ce qui concerne les sulfinopeptides, il convient préalablement d'étudier la généralisation de la synthèse (Schéma 2, voie a) afin d'utiliser des groupements protecteurs, autres que ces sulfonyles, permettant par la suite de libérer la fonction amine sans détruire la fonction sulfonamide<sup>32</sup>.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions générales pour la préparation et l'analyse des produits sont les mêmes que celles décrites pour les  $\alpha$ -hydroxysulfinates<sup>6</sup>. Il s'est avéré toutefois que les produits **1** une fois cristallisés peuvent être manipulés, rapidement, à l'air libre, sauf pour **1e**, sans décomposition sensible. Les déplacements chimiques des protons et des carbones des groupes tosyle (abréviation : Tos), dicyclohexylammonium, mésyle, qui ne montrent pas de variations sensibles d'un produit à l'autre sont donnés dans le cas de **1b** pour les deux premiers et **1d** pour le dernier.

### TosNHCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na **1a**.

A une solution dans 100 mL d'eau de 7,70g (50 mmol) de rongalite (Prolabo) et 0,66g (16,5 mmol, 0,33 équiv.) de soude on ajoute 10,70g (62,3 mmol, excès 25%) de tosylamide. La suspension agitée et chauffée à 80°C s'éclaircit progressivement. On suit la réaction en RMN de <sup>1</sup>H par la disparition du singulet  $\delta$  3,8 ppm de la rongalite et l'apparition du singulet  $\delta$  3,40ppm du produit : 38% de conversion après 1h30 et 98% après 22 h. On extrait avec 5 x 30 mL de CHCl<sub>3</sub>, concentre la phase aqueuse à quelques mL, laisse cristalliser à 0 °C, essore et sèche. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 3,38 (s) ppm.

Lorsqu'on opère sans addition de soude, on n'observe que 6% de couplage après 2h 30.

Lorsqu'on opère en présence de deux équivalents de rongalite, 8 jours dans les mêmes conditions, on observe en RMN de <sup>1</sup>H deux signaux<sup>33</sup> de même intensité de  $\delta$  3,4 et 3,87 ppm. Quelques minutes après addition

d'un excès d'une solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à ~ 30%, le spectre montre la présence d'un mélange équimoléculaire de  $\text{HOCH}_2\text{SO}_3\text{Na}$  **4** (R=H) et **1c** (sel de Na) de  $\delta$  4,40 ppm et 4,06 ppm identifiés par coinjection d'échantillons authentiques (produit Aldrich et **1c**).

$\text{TosNHCH}_2\text{SO}_2^- \text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1b**

A 12,5 g (46 mmol) du produit précédent on ajoute une solution dans 40 mL d'eau de citrate de dicyclohexylammonium (14,83 g (70 mmol) d'acide citrique et 10,8 g (60 mmol) de dicyclohexylamine). Il précipite immédiatement une huile qui cristallise après quelques minutes de grattage avec une baguette de verre. Après une nuit à 0°C, on essore, rince avec 30 mL d'eau, reessore, puis recristallise le sel.

IR (KBr) : 3250 (vNH) ; 2936, 2856 intenses (vCH) ; 2535, 2444 ((vNH<sub>2</sub>)) ; 1323, 1160 intenses (vSO<sub>2</sub>) ; 1093, 1016 intenses (vSO)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1,27-1,94 (mf, 20H, 2 x 5 CH<sub>2</sub>) ; 2,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,95 (mf, 2H, 2 CH cycle) ; 7,5 (q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 8,01 Hz, 4H, 2H méta : 7,33 et 2H ortho <sup>34</sup> : 7,70) ; 8,53 (s, large, 3H, NH<sub>2</sub>+NH) ppm.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 3,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8,8 (s, large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)  $\delta$  : 20,81 (s, CH<sub>3</sub>) ; 23,96 (s, CH<sub>2</sub>  $\beta$  ou  $\gamma$  cycle) ; 24,66 (s, moins intense, CH<sub>2</sub>  $\delta$  cycle) ; 28,51 (s, CH<sub>2</sub>  $\beta$  ou  $\gamma$  cycle) ; 51,93 (s, CH) ; 68,71 (s, CH<sub>2</sub> ac. aminé) ; 126,45 (s, CH ortho ou méta) ; 129,24 (s, CH, ortho ou méta) ; 138,07 (s, C ipso <sup>34</sup>) ; 142,22 (s, C para) ppm.

Analyse : C<sub>40</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> M = 430,68. Calculé C : 55,78 ; H : 7,96 ; N : 6,52 ; S : 14,89. Trouvé : C : 55,2 ; H : 7,9 ; N : 6,5 ; S : 14,6.

$\text{TosNHCH}_2\text{SO}_3^- \text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1c**.

1) A partir du sel de potassium préparé (Rdt 55%) suivant Backer et Mulder <sup>18a</sup> on isole le sel de dicyclohexylammonium (Rdt 72%) en procédant comme pour la préparation de **1b**.

IR (KBr) : 3183 (vNH) ; 3043, 2937, 2860 intenses ((vCH)) ; 2600-2400 dépression (vNH<sub>2</sub>) ; 1328, 1165 (vSO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3,46 (d, J = 6,57 Hz, CH<sub>2</sub> ac. aminé) 7,91 (t, J=6,5 Hz, NH) ppm.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 4,07 (s, CH<sub>2</sub> ac. aminé) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)  $\delta$  : 58,58 (s, C <sub>$\alpha$</sub> ) ppm.

Analyse : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> M = 446,618. Calculé C : 53,78 ; H : 7,67 ; N : 6,27 ; S : 14,36. Trouvé : C : 54,1 ; H : 7,8 ; N : 6,3 ; S : 14,6.

2) Une solution dans 6 mL d'EtOH de 0,43g (1 mmol) de **1b** et de 0,22 g d' $\text{H}_2\text{O}_2$  à ~ 30 % (~2 mmol) est laissée 1h 30 puis concentrée à sec. Le résidu solide est trituré dans quelques mL d'eau, essoré et séché. On obtient 0,25 g de produit identique (spectres, F et F du mélange avec du produit de la préparation précédente).

$\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{SO}_2\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1d**

On procède comme pour la préparation de **1a, b**, sauf que l'on n'ajoute pas de soude. La réaction est complète en moins de 24h. La solubilité dans l'eau du sel est importante : ~ 0,5 g/mL, ce qui explique les pertes lors de la recristallisation.

IR 3235 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 2930, 2856 intenses ( $\nu\text{CH}$ ) ; 2536-2430 ( $\nu\text{N}^+\text{H}_2$ ) ; 1300, 1140 intenses ( $\nu\text{SO}_2$ ) ; 1025 intense ( $\nu\text{SO}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 2,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 3,10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  ac. aminé) ppm.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 3,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 3,6 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 41,60 (s,  $\text{CH}_3$ ) ; 67,85 (s,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

Analyse :  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  M = 354, 533. Calculé C : 47,43 ; H : 8,53 ; N : 7,60 . Trouvé : C : 47,2 ; H : 8,4 ; N : 7,9.

Après 4h à 80°C on détermine l'avancement de la réaction par intégration relative des  $\text{CH}_2$  du produit et de la rongalite : avec 1 éq. de méthanesulfonamide : 58% ; avec 2 éq. : 79% ; avec 3 éq. : 93%. A 20°C, on ne détecte aucun couplage après 4h et seulement 15% après 4 jours. En opérant dans  $\text{D}_2\text{O}$ , à 80°C et en présence d'acétate de sodium comme base pour l'intégration, le pH du mélange réactionnel étant de ~ 9,5, on observe après 2 jours, que le méthyle est échangé à ~ 80% alors que le méthylène reste inaffecté.

 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{pCF}_3)\text{SO}_2\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1e**

On procède comme pour la préparation de **1a, b** ; sauf que l'on opère à température ambiante et avec un excès de ~20% du sulfinat qui reste au début en suspension. Après 48h l'insoluble résiduel peu important est éliminé par filtration. Après addition de citrate de dicyclohexylammonium le sel **1e** précipite immédiatement. Après avoir laissé une nuit, essoré et séché, on obtient 79% de produit brut . On reprend par du MeOH dégazé (10 mL pour 1 g) chauffe 3 mn à 60°C et filtre rapidement l'insoluble. Le produit cristallise après quelques minutes dans le filtrat.

IR (nujol) : 3236 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 1327, 1150 intenses ( $\nu\text{SO}_2$ ) ; 1020 intense ( $\nu\text{SO}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (juste après dissolution dans ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 4,23 (d, J = 5 Hz, 1H, CH) ; 6,63 (d, 1H, NH) ; 7,48 (q<sub>AB</sub>, J<sub>AB</sub> = 8,63 Hz, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ppm.

RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : + 14,8 ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 77,68 (C $\alpha$ ) ; 124,33 (q,  $^3\text{J}$  = 3,58 Hz, C méta) ; 126,81 (q,  $^2\text{J}$  = 33,3 Hz, C para) ; 127,22 (s, C ortho) ; 128,72 (q,  $^1\text{J}$  = 273, 4 Hz,  $\text{CF}_3$ ) ; 142,13 (s, C ipso) ppm.

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  M = 498,624. Calculé C : 50,58 ; H : 6,67 ; N : 5,62 . Trouvé : C : 50 ; H : 6,4 ; N : 5,4.

 $\text{TosNHCHMeSO}_2\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1f**

On procède comme pour la préparation de **1a, b** sauf que l'on opère à 40 °C pendant 48h.

IR (KBr) : 3326 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 2935, 2856 intenses ( $\nu\text{CH}$ ) ; 2800-2400 dépression ( $\text{N}^+\text{H}_2$ ) ; 1329, 1167 intenses ( $\nu\text{SO}_2$ ) ; 1010 intense ( $\nu\text{SO}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 0,95 (d,  $^3\text{J} = 6,70$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,93 (q,  $^3\text{J} = 6,70$  Hz, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21,54 ( $\text{CH}_3$ ) ; 68,79 (C $\alpha$ ) ppm.

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  M = 444,64. Calculé C : 56,72 ; H : 8,16 ; N : 6,30 ; S 14,42 . Trouvé : C : 56,4 ; H : 8,2 ; N : 6,3 ; S 14,1.

$\text{TosNHCHPhSO}_2^- \text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1g**

On procède comme pour la préparation de **1a,b** sauf que l'on opère à température ambiante pendant 48h. Le sel de sodium est partiellement soluble dans l'eau. Le sel de dicyclohexylammonium brut (Rdt 75%) redissout en 10 mn dans le MeOH à ébullition (100 mL pour 4,5 g) recristallise après quelques minutes de refroidissement à température de la salle.

IR (nujol): 2934, 2857. intenses (vCH) ; 2800-2400 dépression ( $\text{N}^+\text{H}_2$ ) ; 1323, 1166 intenses (v $\text{SO}_2$ ) ; 1018 intense (vSO)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3,63 (s, 1H, C $\alpha$ H) ; 7,06 (s, 5H Ph) ppm.

Analyse :  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  M = 506,708. Calculé C : 61,63 ; H : 7,50 ; N : 5,53 ; . Trouvé : C : 61,1 ; H : 7,5 ; N : 5,6 .

$\text{TosNHCHCF}_3\text{SO}_2^- \text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$  **1h**

On procède comme pour la préparation de **1a,b** sauf que l'on opère à 60°C pendant 26h. Le sel de sodium est partiellement soluble dans l'eau. Le sel de dicyclohexylammonium brut (Rdt 70%) est recristallisé dans un excès d'EtOH (5 mL pour 1g).

IR (nujol): 3270 (vNH) ; 2800-2400 dépression (v $\text{N}^+\text{H}_2$ ) ; 1346, 1161 intenses (v $\text{SO}_2$ ) ; 1021 (vSO)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 3,21 (q,  $^3\text{J} = 9,15$  Hz, 1H,  $\alpha\text{CH}$ ) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : 71,87 (q,  $^2\text{J} = 25,18$  Hz, C $\alpha$ ) ppm..

RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  : + 7 (d,  $^3\text{J} = 9,1$  Hz) ppm.

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  M = 498,61. Calculé C : 50,58 ; H : 6,67 ; N : 5,62 ; S 12,86. Trouvé : C : 50,2 ; H : 6,7 ; N : 5,5 ; S : 13 .

$(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{SO}_2)_2\text{Zn}$  **7**

A une suspension dans 150 mL d'eau de 5,55 g (50 mmol) d'acide  $\alpha$ -aminométhane sulfonique **6** (R=H) (Aldrich) et de 3,25 g (50 mmol) de zinc en poudre on ajoute à 95 °C, sous très forte agitation magnétique, en 10 mn, par petites fractions, 5,10 g (50 mmol) d'acide pivalique. Le pivalate de zinc précipite dès le début de l'addition. Après avoir laissé 30 mn à cette température puis la nuit à 0 °C on l'essore (séché : 6,32 g, Rdt 94% ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) :  $\delta$  : 1,09 ppm). Le filtrat est concentré à quelques mL : du pivalate de zinc reprécipite. L'addition d'EtOH absolu entraîne sa solubilisation (à ~20 mL) puis la précipitation du produit **9** (à ~80 mL). On laisse 24 h à -30°C, élimine le surnageant et sèche. On obtient 3,7 g (58%) de résidu.

IR (KBr) : 3423, 3230 intenses (vNH) ; 1032 intense (vSO)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 3,52 ppm majoritaire et 6 signaux minoritaires (au maximum 15% du signal précédent) de 3,66 à 3,93 ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : +67,08 ppm.

Analyse :  $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$   $M = 253,614$ . Calculé C : 9,47 ; H : 3,18 ; N : 11,05. Trouvé : C : 10 ; H : 4,1 ; N : 9,8 .

Après addition d'un excès de solution d' $\text{H}_2\text{O}_2$  à ~ 30% à  $0^\circ\text{C}$  (réaction fortement exothermique) le produit est totalement oxydé en moins d'une heure (observation en RMN de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de signaux majoritaires respectivement de  $\delta = 4,00$  et 56,47 ppm à comparer avec ceux de l'acide aminé sulfonique de départ **6** ( $\delta = 4,07$  et 56,21ppm).

Le produit **7**, préparé suivant Reinking *et al.* <sup>8</sup>, de solubilité très proche de l'acétate de zinc, est péniblement séparé de ce dernier par réprécipitations successives à l'alcool et est décomposé partiellement au cours de ces manipulations.

Essai de couplage avec le chlorure de tosyle

On procède, comme pour la préparation **18a** de **1c**, à partir de 0,69 g (2,72 mmol) du sel de zinc précédent, 0,6 g 5,66 mmol) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et 1,03 g (5,4 mmol) de chlorure de tosyle, dans un mélange de 5 mL d'eau et de 5 mL de dioxanne. Progressivement, en 30 mn, le chlorure solide disparaît. Après une nuit, on élimine par filtration un léger insoluble et concentre à sec le filtrat pH ~ 6. Le résidu blanc séché pèse 1,39 g (th. 1,93 g). Un aliquot facilement dissout dans  $\text{D}_2\text{O}$  montre un mélange présentant deux groupes Tosyles (~ 2/1) :  $\delta$  2,40 (majoritaire) et 2,42 (minoritaire) ppm ( $\text{CH}_3$ ) et trois méthylènes  $\delta$  4,39 (38 %), 4,07 (16 %), 4,06 (46 %) ppm ( $\text{CH}_2$ ). Par coinjection d'échantillons authentiques on met en évidence la formation probable des sels de sodium de TosOH,  $\text{TosNHCH}_2\text{SO}_3\text{H}$  et d'acide aminométhanesulfonique.

*Remerciements :*

*Nous remercions les Drs. B. Garrigues et J.F. Brazier pour d'enrichissantes discussions (réf. 7a et 27) et Mme A. Colomer pour l'enregistrement des spectres I.R.*

## REFERENCES ET NOTES

- 1 - Outre la revue relativement ancienne de Tourwé D., *Janssen Chimica Acta* **1985**, 3-18, on peut citer, de façon non limitative, parmi des travaux plus récents, ceux portant sur le remplacement de la liaison peptidique -CONH- par :
  - a - COCF<sub>2</sub> : Damon, D.B.; Hoover D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6349-6442.
  - b - SOCH<sub>2</sub> : Ma, S. ; Richardson, J.F.; Spatola, A.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8529-8530.
  - c - CSNH (endothiopeptide) : Höeg-Jensen, T.; Jakobsen, M.H. ; Olsen, C.E. ; Holm A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7617-7620.
  - d - P(O)RNH (phosphonopeptides) : R=OH : Bartlett, P.A. ; Hanson, J.E. ; Giannousis, P.P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6268-6274 ; R=H : Mc Cleery, P.P. ; Tuck, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1319-1330.
  - e - P(O)O<sup>-</sup>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> : Ikeda, S. ; Ashley, J.A. ; Wirsching, P. ; Janda, K.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7604-7606.
- 2 - Moree, W.J. ; Van Gent L.C. ; Van der Marel, G.A. ; Liskamp, R.M.J. *Tetrahedron* **1993**, 1133-1150.
- 3 - Garrigues, B.; Mulliez, M. *Synthesis* **1988**, 810-812.
- 4 - Garrigues, B.; Mulliez M. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1991**, *57*, 203-209.
- 5 - Garrigues, B.; Lopez, L. ; Mulliez M. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1991**, *57*, 195-202.
- 6 - Mulliez M. ; Naudy C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2469-2473.
- 7 - voir notamment :
  - a -Graham, S.L. ; Scholtz, T.H. *Synthesis* **1986**, 1031-1032.
  - b - Hlasta, D.J. ; Court, J.J. ; Desai, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7179-7182.
  - c - Harger, M.J.P. ; Adrian, S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1986**, 377-380.
  - d - Bernheim, M. ; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1010-1011.
- 8 - Reinking, K. ; Dehnel, E. ; Labhardt , H. *Ber. Deutsh. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1069-1080.
- 9 - Dyke, W.J.G. ; King, H. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1707-1718.
- 10 - Makarov, S.V. ; Sokolova, I.N.; Budanov, V.V. *J. Gen. Chem. U.S.S.R* (traduction en anglais de *Zh. Obshch. Khim*) **1985**, *55*, 645-649.
- 11 - Maier, L. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1990**, *47*, 43-46.
- 12 - Reuter, B., brevet français Fr. 752, 688 du 28-9-1933.
- 13 - brevet anglais n° 15392-5/46 du 21-5-1946 pour F.B. Dehn and Co.
- 14 - Schwenk, E. ; Whitman, B. ; Montclair, N.J. brevet américain n° 2, 623, 063 du 23-12-1952 pour Schering Co.
- 15 - Gams, E. ; Wahlig, H. ; Namengi, I.; Koch, W.; Erdmann, D. brevet allemand n° 1, 935, 457 du 9-1-71 pour Merck.
- 16 - Wesche H. , brevet allemand n° 728533 du 1-12-1942 pour I.G. Farben. Dans *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 3ème suppl., **1**, 2583, la formule du produit décrit dans le brevet est indiquée comme étant le sel de sodium de HO<sub>3</sub>S.N(CH<sub>3</sub>).CH<sub>2</sub>.SO<sub>2</sub>H et non de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H .
- 17 - voir en particulier : Knoevenagel, E. *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 4094-4104.

- 18 - voir notamment :  
 a - Backer, H.J. ; Mulder, H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1933**, *52*, 454-468.  
 b - Frankel, M.; Moses, P. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 289-294.
- 19 - Ceci montre que la méthode de synthèse ne peut être utilisée avec des sulfonamides secondaires du type  $R'SO_2NHR''$ .
- 20 - Hoyle dans *the Chemistry of Sulphinic acids, Esters and their Derivatives*, pages 469-470, dans *The Chemistry of Functional Groups*, Patai S. Ed., John Wiley and Sons Inc., Interscience, New York 1990.
- 21 - On peut en inférer que des dérivés optiquement actifs ne devraient pas se racémiser dans ces conditions. Ceci peut résulter de la protection apportée par la charge négative localisée sur l'azote (cf. Seebach, D. *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 59-66) et par celle du groupe sulfinate.
- 22 - Suivant Andersen, K.K., *Sulphinic Acids and their Derivatives*, page 320, dans *Comprehensive Organic Chemistry*, 3, Jones D.N. Ed., Pergamon Press, Oxford, 1979, "Zinc dust in acidic media produces thiols".
- 23 - Reichert, B. *Die Mannich Reaction*, Springer Verlag, Berlin, 1959.
- 24 - Corson, F.P. ; Pews, R.G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1654-1659.
- 25 - Gilbert, E.E., *Sulfonation and Related Reactions*, Chap. 5, pages 244-245, John Wiley and Sons Inc., Interscience, New-York, 1965 et références citées.
- 26 - voir en particulier :  
 a - Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703-773.  
 b - Zaugg, H.E. *Synthesis* **1984**, 85-212.
- 27 - voir notamment : Scharf, D.J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 28-33.
- 28 - voir notamment :  
 a - Albrecht, R.; Krusze, G. ; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483-489 et réf. citées.  
 b - Jennings, W.B. ; Lovely, C.J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561-5568.
- 29 - Olinjnsma, T. ; Engberts, J.B.FN. ; Strating, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 463-473.  
 Très voisine également, correspondant à la sulfinoalkylation des amines <sup>8-15</sup>, est la condensation des  $\alpha$ -hydroxysulfones et de certaines amines : Bredereck, H. ; Baeder, E. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 129-139.
- 30 -  $pK_a$  TosNH<sub>2</sub> : 10,10 ;  $pK_a$  TosNHMe : 11,43 : Dauphin, G. ; Kergomard, A. *Bull. Soc. Chim., France* **1961**, 486-492.
- 31 - Mulliez, M. résultats non publiés.
- 32 - Merricks, D. ; Sammes P.G. ; Walker E.R.H. ; Henrick K. ; Mc Partlin M.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1991**, 2169-2176.
- 33 - Les deux singulets pouvant *a priori* correspondre soit à un mélange de **1a** et de rongalite, soit au dérivé méthylol de **1a**, lequel après oxydation laisserait le  $\delta$  du CH<sub>2</sub>OH pratiquement in affecté.
- 34 - L'attribution des C et des H ortho et méta est basée sur la comparaison avec la partie aromatique des spectres de TosNHMe où les seuls changements observés portent en <sup>13</sup>C sur le carbone quaternaire le plus blindé ( $\Delta\delta = 1,67$  ppm) et en <sup>1</sup>H sur les protons les plus déblindés du spectre AB ( $\Delta\delta = 0,005$  ppm). En utilisant les modèles Dreiding et le programme Macromodel on vérifie que le repliement de la chaîne -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> ne peut s'étendre jusqu'aux protons méta et au carbone quaternaire para.