

# Synthèse et Structure de 2-chloroéthylnitrososulfamides (CENS) dérivés d'Aminoacides. Partie 5<sup>☆</sup>

Mohamed Abdaoui,<sup>a,b</sup> Georges Dewynter,<sup>a,\*</sup> Loïc Toupet<sup>c</sup> et Jean-Louis Montero<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Chimie Biomoléculaire, UMR 5032, Université Montpellier-II, 34095 Montpellier, France

<sup>b</sup>Institut de Génie des procédés, Centre Universitaire, 24000 Guelma, Algeria

<sup>c</sup>Groupe Matière Condensée et Matériaux URA 6626, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

Reçu le 28 octobre 1999; accepté le 10 février 2000

**Résumé**—Le pharmacophore 2-chloroéthylnitrososulfamide (CENS), aux propriétés oncostatiques, a été associé à des aminoacides naturels (phénylalanine, proline, acide aspartique, sarcosine). La synthèse est menée à partir d'esters méthyliques et tertbutyliques selon trois voies convergentes qui utilisent l'isocyanate de chlorosulfonyle comme donneur du motif sulfamoyle. L'étude structurale par diffraction des rayons X et RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>15</sup>N montre la forte similitude structurale avec les nitrosourées. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Les progrès considérables de la chimiothérapie antitumorale durant ces dernières décennies reposent en grande partie sur les protocoles d'association de médicaments aux effets pharmacologiques complémentaires (polythérapies). Dans les combinaisons utilisées, les agents alkylants,<sup>1</sup> dont la cible est le matériel génétique même de la cellule transformée, comptent parmi les plus efficaces mais sont aussi ceux dont les limites d'utilisation sont les plus sévères en raison de leurs effets secondaires (mutagénicité, myélotoxicité). Les recherches sont donc actives pour améliorer l'index thérapeutique de ce type de composés; c'est dans cette perspective que nous avons présenté dans les travaux précédents<sup>2–5</sup> une série nouvelle d'oncostatiques potentiels, les chloroéthylnitrososulfamides (CENS). Ces composés sont apparentés aux nitrosourées (CENU)<sup>6</sup> mais ne présentent pas, par nature, l'activité carbamoylante de ces dernières, tenue en partie pour responsable de leur importante toxicité. L'évaluation des propriétés pharmacologiques des CENS s'est avérée encourageante, puisque certains des dérivés testés ont présenté une activité égale ou supérieure à celle de CENU de référence.<sup>2</sup> Dans les premières séries présentées, le groupement chloroéthyl-nitrososulfamide était associé à des amines aliphatiques primaires et secondaires, cycliques ou non. Afin d'introduire une possibilité de pharmacomodulation, nous avons envisagé de greffer ce motif à des aminoacides naturels (Fig. 1), à l'instar de travaux préalablement développés pour les CENU.<sup>7–10</sup>

Quatre raisons peuvent être avancées pour le choix d'une

**Mots Clés:** nitrososulfamides; nitrosourées; aminoacides; isocyanate de chlorosulfonyle; cristallographie RX; RMN 15N.

<sup>☆</sup> Partie IV: *Tetrahedron* **1996**, 52, 14217–14224.

\* Pour toute correspondance. Fax: +33-0467-144-824; e-mail: dewynter@crit.univ-montp2.fr

telle approche: (1) Lors de la dégradation, la partie aminoacide peut entrer dans le métabolisme général sans générer *a priori* de catabolites toxiques. (2) Les aminoacides peuvent jouer dans ces conjugués un rôle de vecteur vers les cellules-cible et de transporteur membranaire.<sup>7–9</sup> (3) La nature de la chaîne latérale de l'acide associé autorise une grande variabilité de la balance hydro/lipophile, élément déterminant de la biodisponibilité. (4) La fonction acide carboxylique disponible autorise un greffage ultérieur sur un polymère naturel ou synthétique, ce qui permet d'envisager un relargage contrôlé des monomères CENS et leur éventuelle association avec d'autres composés bioactifs.<sup>11</sup>

La préparation des 2-chloroéthylnitrososulfamides a été conduite selon les trois voies de synthèse décrites précédemment (Fig. 2). La méthode la plus générale (i) en quatre étapes, a été appliquée aux esters tertbutyliques de la proline et de la phénylalanine; la principale limitation de cette méthode est liée aux difficultés de purification des produits lors de l'étape d'alkylation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu. La variante (ii) utilise une réaction d'échange nucléophile sur des sulfamates activés (par des groupements phénoxy ou *N*-oxysuccinimide) avec le prolinat de méthyle et l'aspartate de ditertbutyle. La voie (iii), qui procède de la réouverture décarboxylative des *N*-sulfamoyloxazolidinones,

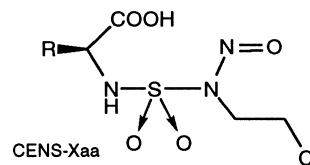


Figure 1.

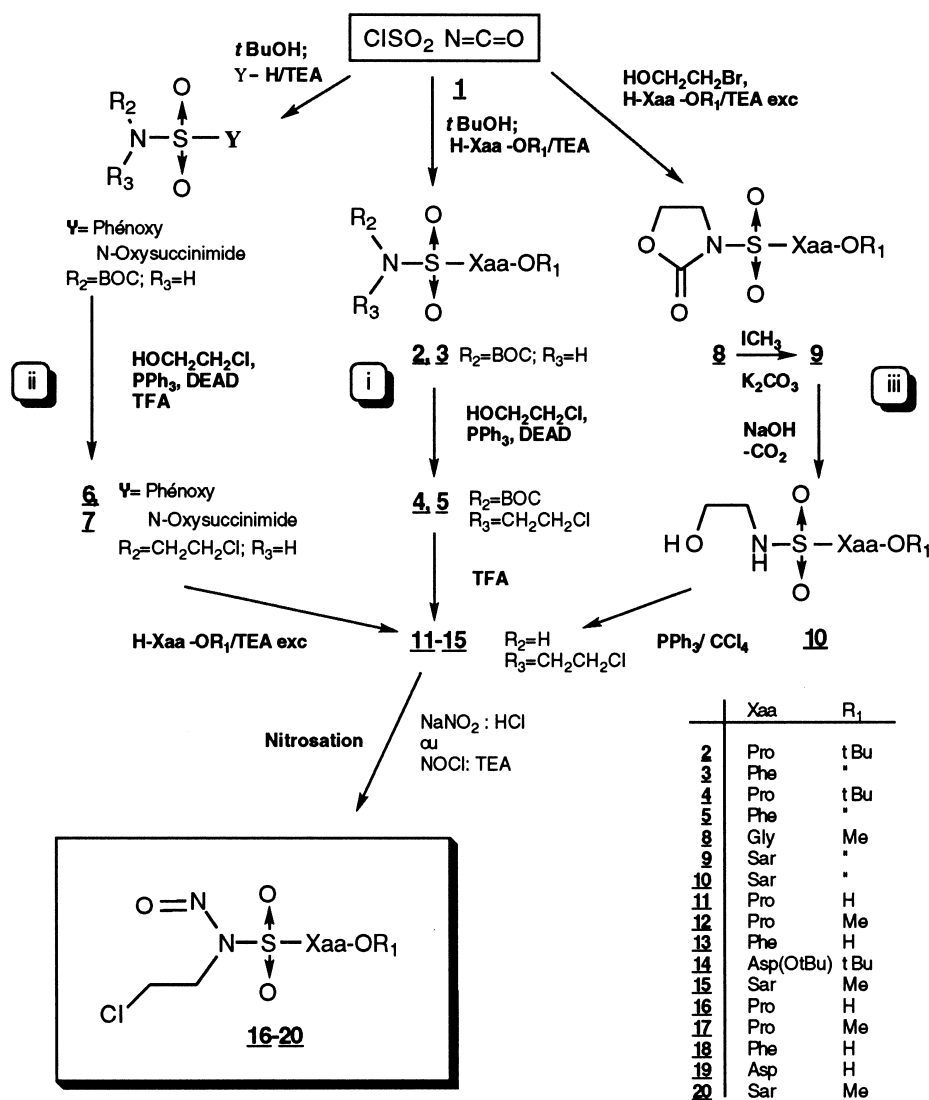


Figure 2.

constitue une alternative bien adaptée à la préparation des *N*-méthyl aminoacides, comme les dérivés de la sarcosine à partir de la glycine.

Les structures des dérivés synthétisés ont été établies sur la base des caractéristiques spectroscopiques IR et de RMN, reportées dans la Tableau 1. Parmi celles-ci, on peut relever la variation des déplacements chimiques des protons du groupement N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl dans les différentes séries. Tandis que la fréquence de résonance des protons du chlorométhylène varie relativement peu (3.47 à 3.70 ppm), celle des protons N-CH<sub>2</sub> voisins subit fortement l'influence de la nature du groupement adjacent (avec BOC: t à 4.10–4.20; avec H: q à 3.20–3.30; avec N=O: t à 4.00 ppm). Dans ce dernier cas, elle permet d'observer la totale régiosélectivité de la réaction de nitrosation (dérivés de Phe et Asp).

L'utilisation des esters *tert*butyliques permet une déprotection générale par l'acide trifluoroacétique pour accéder aux *N*-(2-chloroéthylsulfamoyl)aminoacides. La nitrosation est effectuée ensuite soit par le nitrite de sodium en milieu

hétérogène (dichlorométhane/acide chlorhydrique), soit par le chlorure de nitrosyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. L'hydrosolubilité des composés ainsi obtenus est appréciable: le coefficient de partage eau/octanol est de 10 pour le dérivé **16** alors qu'il n'est que de 1 pour le dérivé de la pipéridine.<sup>12,13</sup>

Il nous a semblé essentiel de compléter l'analyse structurale par une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin d'établir le degré de similitude avec le seul exemple donné dans la littérature pour les nitrosurées.<sup>14</sup> Nous avons pu disposer d'un échantillon cristallin d'une qualité adéquate (0.15×0.15×0.25 mm) avec le dérivé CENS-Pro-OH **16**, recristallisé dans l'éther diéthylique. Les principales caractéristiques de maille et de mesure sont reportées dans le Tableau 2 (ci-dessous) et les Tableaux 3 à 5 (partie expérimentale).

Après les corrections de Lorenz et de polarisation, la structure a été résolue par méthode directe avec le programme SHELX-86.<sup>15</sup> Le groupement CH<sub>2</sub>Cl apparaît désordonné

**Tableau 1.** Caractéristiques Physicochimiques et Spectroscopiques des *N*-sulfamoylaminoacides substitués 2–5, 8–20

Ref	Masse, formule brute, rendement, point de fusion $R_f$ (solvant)	IR: $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ KBr (s) ou film (l) (Perkin–Elmer IR 10)	RMN $^1\text{H}$ : ( $\delta$ ppm; $\text{CDCl}_3$ , sauf 10, 16, 18, 19 dans DMSO- $d_6$ ). Bruker AC 250 et DX 400.
2	350.43 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ]; 67%; 116–118°C; 0.55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1).	3200 (NH), 1750, 1720 (CO), 1365, 1145 ( $\text{SO}_2$ ).	7.40 (s, 1H, NH), 4.55 (dd, $J=3.25, 7.44$ Hz, 1H, CH), 3.70–3.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.30–2.00 (2m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1.50 et 1.45 (2s, 18H, 2 $t$ Bu).
3	400.49 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ]; 75%; 107–108°C; 0.86 (AcOEt).	3350, 3250 (NH), 1750, 1720 (CO), 1370, 1155 ( $\text{SO}_2$ ).	7.20 (m, 6H, NHBOC et ArH), 5.15 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, NHC*), 4.25 (q, $J=5.85$ Hz, 1H, C*H), 3.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 1.40 (s, 9H, $t$ Bu est.), 1.30 (s, 9H, BOC).
4	412.92 [ $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{ClS}$ ]; 80%; huile; 0.65 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 99-1).	1750–1710 (CO), 1360, 1135 ( $\text{SO}_2$ ).	4.5 (dd, $J=3.2, 7.5$ Hz, 1H, CH), 3.95 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.65 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.65–3.40 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ Pro), 2.25–1.90 (2m, 1H+3H, $\text{CH}_2$ ), 1.5 et 1.44 (2s, 18H, 2 $t$ Bu).
5	462.98 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{ClS}$ ]; 72%; 69°C; 0.95 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).	3300 (NH), 1750, 1700 (CO), 1370, 1150 ( $\text{SO}_2$ ).	7.20 (m, 5H, ArH), 5.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, NHC*), 4.20 (q, $J=5.15$ Hz, 1H, C*H), 3.85 (t, $J=6.35$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.60 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.05 (m, 2H, $\text{CH}_2$ Bn), 1.45 (s, 9H, $t$ Bu est.), 1.30 (s, 9H, BOC).
8	238.21 [ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ]; 83%; 147–148°C; 0.36 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).	3300 (NH), 1755, 1740 (CO), 1365, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	5.10 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, NH), 4.40 (t, $J=7.81$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.03 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{O}$ et $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ).
9	252.24 [ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ]; 88%; 85–87°C; 0.79 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).	1760, 1740 (CO) 1360, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	4.35 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 4.05 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.70 (s, 3H, MeO), 3.05 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{N}$ ).
10	226.06 [ $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ]; 32%; huile; 0.32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 95/5).	3500 (OH), 3200 (NH) 1740 (CO), 1340, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	5.20 (t, 1H, NH), 4.05 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 3.90 (t, $J=5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.12 (q, $J=5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.85 (s, 3H, MeN), 2.50 (s, 1H, OH).
11	256.70 [ $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClS}$ ]; 70%; 54–56°C; 0.74 (AcOEt/AcOH: 3/1).	3400 (OH), 3200 (NH) 1730 (CO), 1380, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	8.20 (s, 1H, OH), 4.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, NH), 4.45 (q, 1H, CH), 3.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{N}$ et $\text{CH}_2\text{N}$ Pro), 2.35–1.95 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ Pro).
12	270.73 [ $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClS}$ ]; 79%; 69–71°C; 0.84 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 98/2).	3350 (NH), 1755 (CO), 1355, 1130 ( $\text{SO}_2$ ).	4.97 (t, $J=7$ Hz, 1H, NH), 4.38 (m, 1H, CH), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.44 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NH}$ , $\text{CH}_2\text{N}$ Pro), 2.20–1.90 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ Pro).
13	306.76 [ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClS}$ ]; 75%; 104–106°C; 0.20 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).	3500 (OH), 3320 (NH) 1750 (CO), 1360, 1150 ( $\text{SO}_2$ ).	7.20 (m, 6H, ArH+OH), 5.00 (d, $J=7.1$ Hz; 1H, NHC*), 4.70 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_2$ ), 4.20 (m, 1H, C*H), 3.65 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.45 (q, 2H, CHN), 2.90 (m, 2H, $\text{CH}_2$ Bn).
14	386.89 [ $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{ClS}$ ]; 70%; huile; 0.91 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 98-2).	3300, 3250 (NH), 1755 (CO), 1360, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	5.45 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, NHC*), 4.95 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, $\text{NHCH}_2$ ), 4.05 (m, 1H, C*H), 3.65 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) 3.38 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.78 (ddd, $J=-17.5$ Hz; 6.4 et 3.9 Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{C}^*$ ), 1.42–1.38 (2s, 18H, 2 $t$ Bu).
15	244.69 [ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}$ ]; 60%; huile; 0.79 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5).	3350 (NH), 1740 (CO), 1335, 1120 ( $\text{SO}_2$ ).	5.15 (t, 1H, NH), 4.00 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.64 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.5 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{N}$ ).
16	285.70 [ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$ ]; 90%; 97–98°C; 0.84 (AcOEt–AcOH: 3/1).	3400 (OH), 1710 (CO), 1515 (NO), 1390, 1150 ( $\text{SO}_2$ ).	7.15 (s, 1H, OH), 4.70–4.45 (2d, $J=7.1$ Hz et 3.8 Hz, 1H, CH), 3.75 (t, $J=6.1$ Hz 2H, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ et $\text{CH}_2\text{N}$ Pro), 2.35–2.00 (2m, 1H+3H, 2 $\text{CH}_2$ Pro).
17	299.03 [ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS}$ ]; 95%; huile; 0.77 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).	1740 (CO), 1555 (NO), 1380, 1160 ( $\text{SO}_2$ ).	4.50–4.35 (2d, $J=7.0$ Hz et 4.0 Hz; 1H, CH), 3.95 (t, $J=6.3$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{N–NO}$ ), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.65–3.45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ et $\text{CH}_2\text{N}$ Pro), 2.40–2.00 (2m, 1H+3H, 2 $\text{CH}_2$ Pro).
18	335.76 [ $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS}$ ]; 90%; huile; 0.81 (AcOEt–AcOH: 9/1).	3400 (OH), 3250 (NH) 1710 (CO), 1570 (NO) 1365, 1155 ( $\text{SO}_2$ ).	8.10 (s large, 1H, COOH), 7.30–7.10 (m, 5H, ArH), 5.05 (d, $J=7.1$ Hz; 1H, NH), 4.50 (m, 1H, C*H), 3.80 (t, $J=6.7$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{N–NO}$ ), 3.55 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.10 (m, 2H, $\text{CH}_2$ Phe).
19	303.67 [ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_7\text{ClS}$ ]; 55%; 85°C (déc); 0.52 (AcOEt/AcOH: 9/1).	3400 (OH), 3300 (NH) 1725 (CO), 1565 (NO) 1365, 1165 ( $\text{SO}_2$ ).	9.30–8.50 (large s, 2H, COOH), 6.80 (d, $J=7.1$ Hz, 1H, C*NH), 4.48 (m, 1H, C*H), 3.88 (t, $J=6.6$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{N–NO}$ ), 3.55 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.90–2.75 (ddd, $J=-16.5$ ; 6.5 et 3.3 Hz; 2H, $\text{CH}_2$ ), 4.15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NMe}$ ), 4.05 (t, $J=6.6$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{N–NO}$ ), 3.72 (s, 3H, MeO), 3.47 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.10 (s, 3H, NMe).
20	273.69 [ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS}$ ]; 95%; huile; 0.90 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).	1735 (CO), 1560 (NO) 1370, 1140 ( $\text{SO}_2$ ).	

**Tableau 2.**

Système	Ortho-rhombique	Radiation	MoK $\alpha$
Groupe	P2 $_1$ 2 $_1$ 2	Max 2 $\theta$ (°)	50°
a	10.426 (9)	Passages	$\omega/2\theta=1$
b	18.544 (2)	Réflexions mesurées	1299
c	6.369 (6)	Réflexions observées	( $I>\sigma(I)$ )761 (3 $\sigma$ )
V	1231 (2)	Fourier différence	0.34–0.18
Z	4	N(obs)/N(var)	761/155
$\rho$ calc g cm $^{-3}$	1.541	R Final	0.054
F(000)	592	Rw	0.053
$\mu$ (MoK $\alpha$ ) cm $^{-1}$	4.833	Sw	1.157
T °K	293		

entre deux positions (a et b, dans un rapport de 6:4). Après affinement isotrope ( $R=0.11$ ), puis anisotrope ( $R=0.072$ ), les atomes d'hydrogène—en particulier ceux des motifs carboxyliques—sont localisés par Fourier différence (entre 0.6 et 0.15  $\text{\AA}^{-3}$ ). La structure complète a été affinée par la méthode des moindres carrés.<sup>16,17</sup>

L'empilement moléculaire est conditionné par la dimérisation carboxylique (Fig. 3); la structure associée est dissymétrique et présente un axe C $_2$ . En raison de la nature tétraédrique du groupement sulfonyle, on ne peut définir *stricto sensu* de stéréoisomères *E* ou *Z* comme pour les dérivés *N*-acylés de la proline; on observe toutefois que les liaisons S–O $_4$  et N $_1$ –C $_4$  sont anticoplanaires (angle

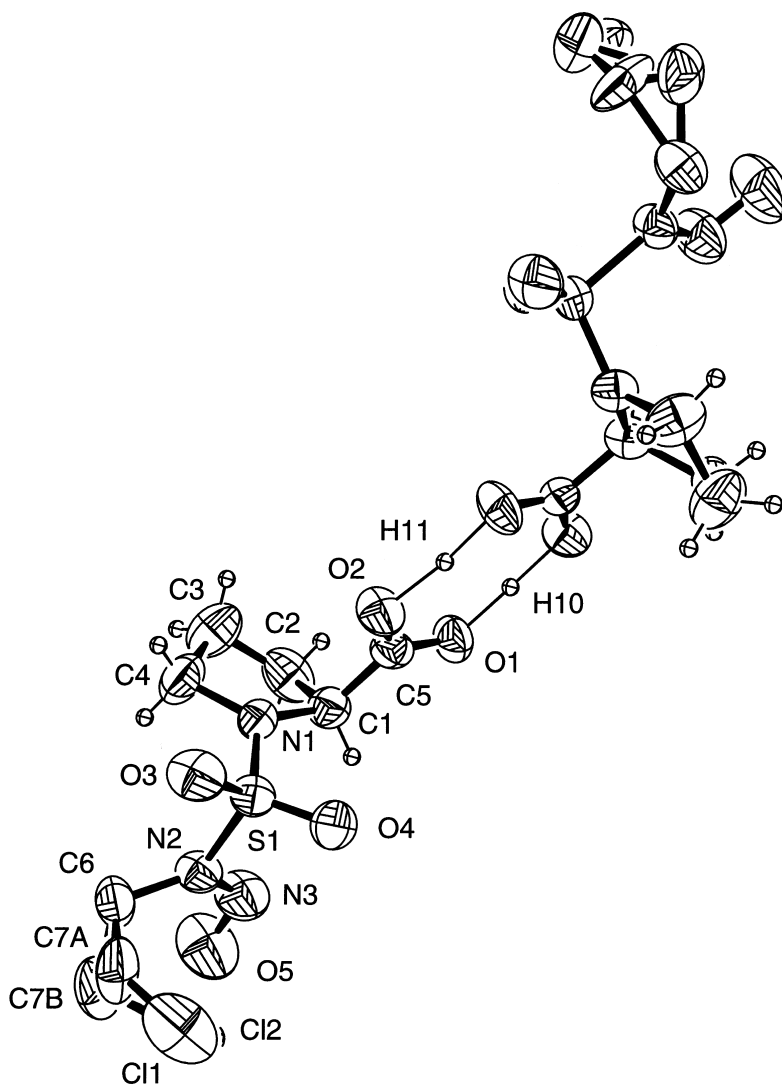


Figure 3. Vue ORTEP du CENS-Pro 16 (forme dimérique).

dièdre=176.2°) ce qui amène le groupement sulfamoylé dans une position quasi-orthogonale par rapport au plan de l'hétérocycle (angle dièdre  $C_1N_1SN_2=93.42^\circ$ ).

La Fig. 4 montre les principales valeurs de longueurs et d'angles de liaison. La caractéristique principale est la coplanéarité et la conformation en W (anti-anti) du motif nitrososulfamoylé ( $O_3-S-N_2-N_3-O_5-C_6$ ). Ce plan et celui des carboxylates font un angle de  $6^\circ$ . On note une dissymétrie significative des longueurs des liaisons S–O (1.40 et 1.44 Å) et S–N (1.57 et 1.68 Å) ainsi que des angles de valence autour du soufre ( $N_2-S-O_3=103.0^\circ$ ;  $N_1-S-$

$O_4=109.7^\circ$ ). La liaison  $N_2N_3$  est plus longue et la liaison NO plus courte que dans le cas des dérivés nitrosés sous forme dimérique (qui sont respectivement de l'ordre de 1.30–1.32 Å et de 1.26–1.28 Å). La délocalisation électronique sur le motif N–NO est donc moins importante ici que dans les nitrosamines.<sup>18,19</sup> La pyramidalisation est nulle autour de l'azote  $N_2$  (hybridé  $sp^2$ ) et le groupement NO se présente dans une position *syn* par rapport au groupement 2-chloroéthyle. Ce dernier est le siège d'une forte agitation thermique, corrélative de la rigidité du motif plan adjacent, ce qui a été également observé dans le cas des 2-chloroéthylsulfoxyurées<sup>20</sup> et des CENU. Les deux positions a et

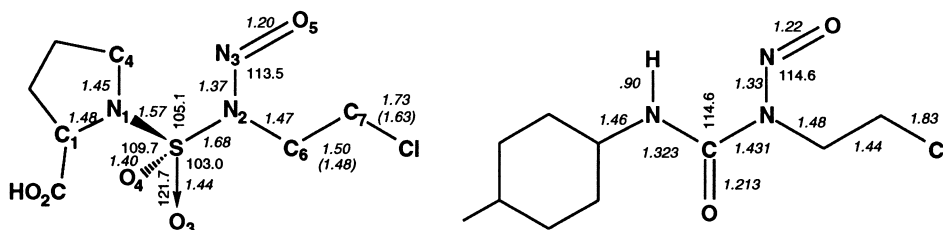


Figure 4. CENS versus CENU: analyse comparée des données cristallographiques.

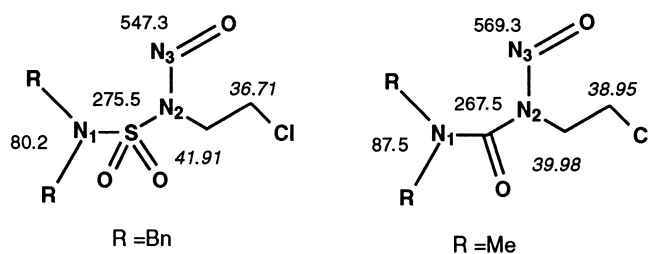


Figure 5. CENS versus CENU: déplacements chimiques comparés (ppm) en RMN  $^{13}\text{C}$  et  $^{15}\text{N}$ .

bu du chlorométhylène se situent de part et d'autre d'un plan moyen orthogonal à celui du plan du groupement nitroso-sulfamoyle ( $\text{N}_3\text{N}_2\text{C}_6\text{C}_{7a}=111.31^\circ$  et  $\text{N}_3\text{N}_2\text{C}_6\text{C}_{7b}=67.00^\circ$ ). L'analyse comparée du nitrososulfamide **16** et de la méthylCCNU met donc bien en évidence la forte similitude structurale du pharmacophore entre les deux familles de composés. Les données cristallographiques de ce composé ont été déposées auprès de Cambridge Crystallographic Data Centre sous la référence CCDC 141 620. Des copies peuvent être fournies sur demande à: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1E2, UK (E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Cette parenté structurale est confirmée par les données de la RMN  $^{15}\text{N}$ , qui est une méthode de choix pour l'étude de la structure et de la décomposition de ce type de composés en raison de la sensibilité de ce noyau aux changements d'hybridation, aux équilibres céto-énoliques, aux liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires et aux variations conformationnelles.<sup>21</sup> L'analyse a été réalisée à 40.561 MHz sur le CENS de la dibenzylamine dans le chloroforme avec le nitrométhane comme référence externe (Bruker DX 400;  $\delta_{\text{nitrométhane}}=379.60$  ppm par rapport à  $\text{NH}_3$ ), avec un dérivé à abondance naturelle. Après 13800 séquences d'accumulation (48 h) en présence de  $\text{Cr}(\text{AcAc})_3$  comme agent de relaxation, trois pics de résonance apparaissent à des champs très différents ( $-299.4$ ;  $-104.25$ ;  $+167.69$  ppm) et ont été attribués par ordre de déblindage croissant à  $\text{N}_1$ ,  $\text{N}_2$  et  $\text{N}_3$ . La comparaison peut être faite avec les CENU étudiées par J.W. Lown et S.M.S. Chauhan.<sup>22–25</sup> Les valeurs relevées pour les deux types de structure sont indiquées sur la Fig. 5. Le blindage de l'azote  $\text{N}_1$  en série sulfamide par rapport à la série carboxamide est en accord avec les données de la littérature; en revanche le déplacement chimique de  $\text{N}_2$  est significativement plus élevé, ce qui peut traduire un engagement du doublet sur la liaison  $\text{N}_2\text{--N}_3$ . Le glissement de 22 ppm aux champs forts du signal de  $\text{N}_3$  serait lui aussi lié à la délocalisation électronique sur le groupement  $\text{N--N--O}$ . Cette explication est toutefois en contradiction apparente avec l'analyse à l'état solide, qui montre que le caractère de double liaison partielle est légèrement moins accentué pour le CENS que pour la CENU. On peut cependant avancer que les caractéristiques structurales peuvent sensiblement varier d'un composé à l'autre et, également, entre l'état cristallin et en solution. La RMN du  $^{13}\text{C}$  permet également de mettre en évidence une exaltation de l'anisochronie des carbones du motif *N*-2-chloroéthyle dans le cas des nitrososulfamides ( $\delta\Delta=5.2$  ppm au lieu de 1.02 ppm), liée aux effets électroniques décrits plus haut: le méthylène proximal subit un effet inductif plus puissant en série sulfonée et le chloro-

méthylène distal un effet d'écran plus important de la part du groupement NO. En spectrométrie de masse, (FAB positif; matrice thioglycérol) le pic de masse n'est pas observé; le pic de base à 256 correspond à  $(\text{M--NO})^+$ , ce qui tend à confirmer la labilité de la liaison  $\text{N}_2\text{--N}_3$ .

Cette analogie structurale permet naturellement d'escompter un mode de décomposition apparenté. En série CENU, les études approfondies qui ont été menées<sup>22–25</sup> font apparaître la libération d'une entité 2-chloroéthyl-diazohydroxyde aux propriétés alkylantes et d'un isocyanate aux propriétés carbamoylantes. Dans des conditions identiques, les CENS pourraient donc fournir le même diazoïque générateur de l'ion éthylchloronium et, au lieu d'un isocyanate, un sulfamate d'acide aminé hydrolysable *in fine* en acide aminé et en ion sulfate.<sup>26,27</sup>

En résumé, les *N*-(2-chloroéthyl)nitrososulfamoyl) acides aminés, accessibles par trois voies concurrentes à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, peuvent être considérés comme des dérivés de 'seconde génération' associant un pharmacophore alkylant à un acide aminé capable d'assurer un rôle de transporteur. L'hydrosolubilité des nouveaux conjugués obtenus permet d'escompter une amélioration de la biodisponibilité. L'analyse cristallographique et la RMN du  $^{15}\text{N}$  mettent clairement en évidence l'analogie entre cette nouvelle série et celle des composés-modèle. Une étude cinétique de décomposition par spectrophotométrie UV et RMN de dérivés marqués à l'azote 15 fera l'objet de la prochaine publication.

## Expérimentale

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été réalisées sur plaques de silice 60 F<sub>254</sub> (Merck Art. 5554). Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice 60 H (Merck Art. 9385). Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electrothermal. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol JMS-DX 300 par les méthodes Impact Electronique (EI) et FAB positif; deux matrices ont été utilisées dans cette dernière: un mélange glycérol-thioglycérol/50–50:v-v (GT) et alcool 3-nitrobenzylque (NOBA); tous les composés synthétisés présentent un spectrogramme de masse parfaitement en accord avec les structures proposées. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur des appareils Bruker 250 et 400 MHz. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en p.p.m. par rapport au signal du

tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne pour la RMN du proton.

### Carbamoylation–sulfamoylation

(voie i *N-Sulfamoylation*) Une solution de 0.05 mol de *N*-chlorosulfonylcarbamate de *tert*butyle est préparée par addition de 0.05 mol de *tert*butanol dans 25 mL de dichlorométhane dans une solution d'isocyanate de chlorosulfonyl<sup>28,29</sup> (1 équiv., soit 7.1 g de CSI dissous dans le même solvant). Ce réactif est ajouté lentement à 0°C à une suspension de chlorhydrate d'aminoester (0.05 mol dans 100 mL de dichlorométhane) en présence de 2.5 équiv. de triéthylamine. La réaction est terminée en 45 min environ. Le milieu réactionnel est dilué par 100 mL de dichlorométhane, lavé par deux fractions d'acide chlorhydrique 0.1 N, séché puis évaporé. La purification par chromatographie sur colonne fournit les *N*-BOC sulfamoyl-aminoesters *tert*butyliques de la proline **2** et de la phénylalanine **3** avec des rendements de 67 et 75%.

**2** analyse: calc C, 47.98%; H, 7.42%; N, 7.99%; tr. C, 47.91%; H, 7.49%; N, 8.08%; RMN <sup>13</sup>C: 18.9; 21.5; 28.7; 29.0; 41.8; 58.3; 70.0; 73.2; 159.3; 172.0.

**3** analyse: calc C, 53.98%; H, 6.99%; N, 6.99%; tr. C, 54.05%; H, 7.07%; N, 6.91%; RMN <sup>13</sup>C: 28.7; 29.0; 35.7; 57.2; 70.4; 73.9; 125.8; 128.3; 128.6; 138.8; 159.5; 172.6.

(voie ii *O-sulfamoylation sur phénol ou N-hydroxysuccinimide*) Le chlorosulfonyl-carbamate, préparé comme ci-dessus, est ajouté à une solution d'un équivalent de phénol ou de NHS en présence d'un équivalent de triéthylamine; le traitement de la réaction est identique et les *O*-sulfamates sont obtenus avec des rendements de 60% environ.

(voie iii *Carbamoylation–Sulfamoylation–Cyclisation*) A une solution d'aminoester (1.1 équiv.) dans le dichlorométhane anhydre, sont ajoutés à 0°C et sous agitation magnétique 2.2 équiv. de triéthylamine et 1 équiv. de 2-bromoéthoxycarbamate de chlorosulfonyl préparé extemporanément par addition de 1 équiv. de bromoéthanol sur 1 équiv. d'ICS dans le dichlorométhane.

Au bout de 90 min., le mélange réactionnel est dilué par 50 mL de dichlorométhane, lavé à l'acide chlorhydrique 10% et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, et le solvant est évaporé sous pression réduite: on recueille la *N*-(*N*-méthoxycarbonylméthyl)-sulfamoyl-2-oxazolidinone **8** avec un rendement de 85%.

**8** analyse: calc C, 30.25%; H, 4.20%; N, 11.75%; tr. C, 30.31%; H, 4.26%; N, 11.62%; RMN <sup>13</sup>C: 39.4; 45.6; 50.1; 69.0; 157.5; 171.0.

### Chloroéthylation par substitution rédox<sup>30–31</sup> (voies i et ii)

A une solution d'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle (0.011 mol) dans du THF anhydre (25 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0.011 mol de chloroéthanol, 0.011 mol de triphénylphosphine et 0.010 mol de *N*-*t*-butyloxycarbonylsulfamide (ou sulfamate) dans un minimum du même solvant à température

ambiante et sous agitation magnétique (la concentration influence directement sur le temps de réaction). Le traitement consiste en une précipitation à l'éther et filtration des produits secondaires de l'oxydoréduction (oxyde de triphénylphosphine et hydrazinobiscarbamate de dialkyle), suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice élue au dichlorométhane, qui apporte successivement le produit substitué puis les traces éventuelles du sulfamide qui n'a pas réagi. A partir des dérivés *N*-sulfamoylés on obtient les *N*-(*N*-BOC, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl)-proline de *tert*butyle **4** et *N*-(*N*-BOC, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl)-phénylalaninate de *tert*butyle **5**. A partir des dérivés *O*-sulfamoylés on obtient les *N*-(*N*-BOC, *N*-(2-chloroéthyl)) sulfamates de phényle et de succinimidyle.

**4** analyse: calc C, 46.54%; H, 7.02%; N, 6.78%; tr. C, 46.49%; H, 6.89%; N, 6.69%; RMN <sup>13</sup>C: 19.3; 21.0; 28.7; 29.4; 41.8; 42.3; 45.5; 58.3; 70.0; 73.2; 156.3; 174.1.

**5** analyse: calc C, 51.88%; H, 6.70%; N, 6.05%; tr. C, 51.96%; H, 6.66%; N, 5.97%; RMN <sup>13</sup>C: 28.1; 28.4; 35.0; 42.3; 45.2; 58.0; 70.9; 73.9; 125.5; 128.0; 128.7; 138.0; 150.0; 170.6.

### Méthylation et réouverture des oxazolidinones<sup>32–35</sup> (voie iii)

Dans un ballon protégé par une garde à chlorure de calcium, 3 équiv. de carbonate de potassium en solution dans l'acétone anhydre sont ajoutés à température ambiante et sous agitation magnétique à 1 équiv. de l'oxazolidinone substituée **8** et 3 équiv. d'iodure de méthyle. La réaction est contrôlée par ccm, qui montre l'apparition d'un produit moins polaire que le précurseur. Dès que la réaction est terminée (1 heure) la solution est filtrée, diluée au dichlorométhane et lavée à l'acide chlorhydrique 0.1 N puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite; la *N*-(*N*-méthyl, *N*-(méthoxycarbonylméthyl)-sulfamoyl)-2-oxazolidinone **9** obtenue (88%) est utilisée sous forme brute dans l'étape suivante. A une solution de 1 équiv. de sulfamide d'oxazolidinone dans le méthanol est ajoutée par petites fractions sous agitation magnétique et à température ambiante 3 équiv. (10 mL) de NaOH (3 N). La ccm montre l'apparition d'un produit très polaire et la disparition du précurseur au bout de 15 minutes. Le mélange réactionnel est concentré, et le résidu est repris par 50 mL d'acétate d'éthyle puis lavé par une solution d'acide chlorhydrique 1 N. La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle et les 3 fractions organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite: le sulfamoylsarcosinate de méthyle **10** est recueilli avec un rendement de 32%; ce faible rendement est consécutif à la perte lors du lavage.

**9** analyse: calc C, 33.33%; H, 4.76%; N, 11.10%; tr. C, 33.35%; H, 4.70%; N, 11.00%; RMN <sup>13</sup>C: 31.8; 39.8; 50.1; 52.6; 70.0; 156.5; 173.2.

**10** analyse: calc C, 31.82%; H, 6.19%; N, 12.38%; tr. C, 31.77%; H, 6.20%; N, 12.32%; RMN <sup>13</sup>C: 30.8; 45.8; 50.5; 52.9; 63.4; 173.2.

### Déprotection des carbamates tertbutyliques (voie i)

Les *N*-tertbutyloxycarbonyl, *N*(2-chloroéthyl), *N'*-sulfamoyl-aminoesters de tertbutyle, (1 g), sont placés sous agitation magnétique dans 10 mL de dichlorométhane anhydre à 0°C. Une solution à 50% d'acide trifluoroacétique (6 équiv.) dans le dichlorométhane anhydre est ajoutée goutte à goutte. La réaction est suivie sur plaque de silice éluée dans du dichlorométhane–méthanol: 95-5 ou dichlorométhane-acide acétique: 99-1. On note l'apparition de deux produits: le produit de demi déprotection et le produit de déprotection, ce dernier étant le plus polaire. Le solvant est évaporé, et le résidu est coévaporé plusieurs fois à l'éther diéthylique anhydre. On obtient ainsi la *N*-(*N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) proline **11** et la *N*-(*N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) phénylalanine **13**.

**11** analyse: calc C, 32.75%; H, 5.06%; N, 10.91%; tr. C, 32.80%; H, 5.10%; N, 10.80%; RMN <sup>13</sup>C: 18.0; 21.8; 42.6; 45.1; 45.5; 60.3; 180.6.

**13** analyse: calc C, 43.06%; H, 4.89%; N, 9.13%; tr. C, 42.99%; H, 4.87%; N, 9.05%;, RMN <sup>13</sup>C: 35.4; 45.0; 45.6; 59.1; 125.7; 127.3; 128.0; 137.7; 177.5.

(voie ii) Dans des conditions réactionnelles analogues, mais en présence de 3 équiv. de TFA, on recueille les 2-chloroéthylsulfamates de phényle et de succinimidyle **6** et **7**.

### Transsulfamoylation (voie ii)

A une solution de sulfamate activé **6** ou **7** dans l'acétonitrile en présence d'une base tertiaire (TEA), est ajouté à température ambiante et sous agitation magnétique 1.2 équiv. d'aminoester (prolinate de méthyle, aspartate de *di*tert-butyle). La ccm montre qu'au bout de 30 mn la réaction est totale. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par 50 mL de dichlorométhane ou d'acétate d'éthyle, lavé à l'acide chlorhydrique 0.1 N et à l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre et évaporation sous pression réduite, les *N*-(*N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) prolinate de méthyle **12** (via le sulfamate de succinimidyle) et *N*-(*N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) aspartate de *di*tert-butyle **14** (via le précurseur phénolique) sont recueillis avec des rendements de 80 à 95%.

**12** analyse: calc C, 35.49%; H, 5.54%; N, 10.34%; tr. C, 35.51%; H, 5.50%; N, 10.26%; RMN <sup>13</sup>C: 217.9; 1.5; 42.2; 45.0; 45.2; 50.5; 57.7; 179.5.

**14** analyse: calc C, 43.46%; H, 6.98%; N, 7.24%; tr. C, 43.51%; H, 7.00%; N, 7.19%; RMN du <sup>13</sup>C: 26.6; 27.5; 35.4; 45.0; 45.9; 50.5; 71.5; 72.6; 171.1; 172.6.

*Chloration* (voie iii) A une solution de 1.5 équiv. de triphénylphosphine dissoute dans 10 mL de tétrachlorure de carbone anhydre sous agitation magnétique et à température ambiante, est ajouté 1 équiv. d'hydroxyéthylsulfamide dissous dans le minimum d'acétonitrile anhydre.<sup>35</sup> La réaction est suivie par ccm qui montre la formation d'un produit moins polaire et la disparition totale du précurseur. Après évaporation du solvant l'oxyde de triphénylphosphine est précipité à l'éther. Une purification par chromatographie

sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane est nécessaire pour éliminer la triphénylphosphine en excès et le reste de son oxyde; le *N*-(*N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) sarcosinate de méthyle **15** est recueilli avec un rendement de 80%.

**15** analyse: calc C, 29.45%; H, 5.31%; N, 11.43%; tr. C, 29.50%; H, 5.40%; N, 11.40%; RMN <sup>13</sup>C: 31.8; 39.7; 44.4; 52.2; 54.0; 173.2.

### Nitrosation

*méthode a*: Le *N*-(2-chloroéthyl)sulfamoyl-aminoester, (1 équiv.), est dissous dans un minimum de dichlorométhane à 0°C. Sont ajoutés successivement trois équivalents d'acide chlorhydrique concentré et trois équivalents de NaNO<sub>2</sub> par petites fractions. La réaction est suivie sur plaque de silice, éluée à l'acétate d'éthyle-acide acétique: 85-15. La suspension de NaCl est éliminée par filtration et lavages à l'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, et le solvant est évaporé. Les CENS sont recueillis avec des rendements de 80–90% (les composés solides sont recristallisés dans l'éther de pétrole.

*méthode b*: La nitrosation est conduite avec 3 équiv. de chlorure de nitrosyle (NOCl) dissous dans le dichlorométhane anhydre, qui sont ajoutés goutte à goutte à une solution de *N*-(2-chloroéthyl)sulfamoyl-aminoester, (1eq), en présence de 3 équiv. de triéthylamine. Après dilution au dichlorométhane, le milieu réactionnel est lavé à l'acide chlorhydrique 0.1 N (3×), à l'eau, puis séché et évaporé.

La méthode *a* présente l'avantage d'une mise en œuvre simple; les rendements sont améliorés dans le cas de la méthode *b*. Cette dernière toutefois nécessite la liquéfaction préalable du chlorure de nitrosyle.

On obtient ainsi la *N*-(*N*-nitroso, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) proline **16**, le *N*-(*N*-nitroso, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) prolinate de méthyle **17**, la *N*-(*N*-nitroso, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) phénylalanine **18**, l'acide *N*-(*N*-nitroso, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) aspartique **19** et le *N*-(*N*-nitroso, *N*-(2-chloroéthyl)-sulfamoyl) sarcosinate de méthyle **20**.

**16** analyse: calc C, 29.40%; H, 4.20%; N, 14.70%; tr. C, 29.36%; H, 4.21%; N, 14.58%; RMN <sup>13</sup>C: 17.7; 21.2; 37.9; 41.1; 43.6; 61.7; 177.0.

**17** analyse: calc C, 32.06%; H, 4.67%; N, 14.01%; tr. C, 31.98%; H, 4.70%; N, 13.95%; RMN <sup>13</sup>C: 18.4; 21.8; 37.3; 40.0; 42.6; 53.2; 57.7; 170.0.

**18** analyse: calc C, 39.35%; H, 4.17%; N, 12.51%; tr. C, 39.40%; H, 4.12%; N, 12.44%; RMN <sup>13</sup>C: 35.4; 38.7; 42.2; 59.1; 123.5; 128.3; 129.1; 136.6; 180.0.

**19** analyse: calc C, 23.73%; H, 3.29%; N, 13.83%; tr. C, 23.77%; H, 3.36%; N, 13.78%; RMN <sup>13</sup>C: 35.5; 38.5; 41.0; 51.8; 177.7; 179.4.

**20** analyse: calc C, 26.33%; H, 4.38%; N, 15.38%; tr. C,

**Tableau 3.** Expression des paramètres B de déplacement (forme du paramètre de déplacement anisotropique:  $\exp[-0.25\{h2a2B(1,1)+k2b2B(2,2)+l2c2B(3,3)+2hkabB(1,2)+2hlacB(1,3)+2klbcB(2,3)\}]$  où a,b et c sont les constantes réciproques de réseau)

atome	B(1.1)	B(2.2)	B(3.3)	B(1.2)	B(1.3)	B(2.3)	Beqv
Cl1	9.4(2)	6.1(2)	12.5(3)	-1.5(2)	-0.7(3)	-0.0(2)	9.3(1)
Cl2	12.5(5)	7.1(4)	10.6(6)	0.3(4)	-5.4(5)	-1.0(5)	10.1(3)
S	4.88(7)	4.52(7)	4.84(8)	0.30(8)	-0.74(9)	0.60(9)	4.74(4)
O1	6.7(3)	5.7(2)	4.3(2)	0.7(2)	0.3(3)	-0.2(2)	5.6(1)
O2	7.4(3)	6.2(2)	4.5(2)	2.2(3)	0.3(3)	1.0(2)	6.1(1)
O3	11.2(4)	6.7(3)	4.7(3)	1.2(3)	-1.6(3)	0.9(3)	7.5(2)
O4	4.0(2)	6.4(3)	8.8(3)	-0.0(2)	-0.3(3)	-0.6(3)	6.4(1)
O5	12.9(5)	12.0(5)	5.9(3)	3.6(4)	-1.2(5)	1.8(4)	10.3(2)
N1	5.5(3)	3.7(2)	5.4(3)	-0.4(3)	0.5(3)	0.2(3)	4.9(1)
N2	5.8(3)	4.6(3)	4.1(3)	0.9(3)	-0.7(3)	0.7(3)	4.8(1)
N3	9.6(4)	7.0(4)	7.0(4)	2.3(4)	-0.5(5)	2.2(4)	7.9(2)
C1	6.0(4)	4.6(3)	5.0(4)	-0.2(3)	0.8(4)	0.5(3)	5.2(2)
C2	6.6(4)	7.1(4)	7.3(5)	1.8(4)	-2.4(5)	-0.5(4)	7.0(2)
C3	8.1(5)	9.5(5)	7.6(6)	-3.3(5)	-2.0(5)	1.0(5)	8.4(3)
C4	6.8(4)	5.6(4)	8.5(6)	-2.0(4)	-2.7(4)	-0.5(4)	6.9(2)
C5	4.4(3)	4.0(3)	6.1(4)	-0.2(3)	0.0(4)	0.5(3)	4.8(2)
C6	4.6(3)	8.0(4)	5.4(4)	0.4(4)	1.4(4)	1.2(4)	6.0(2)

**Tableau 4.** Expression des paramètres U de déplacement (forme du paramètre de déplacement anisotropique:  $\exp[-2PI2\{h2a2U(1,1)+k2b2U(2,2)+l2c2U(3,3)+2hkabU(1,2)+2hlacU(1,3)+2klbcU(2,3)\}]$  où a,b et c sont les constantes réciproques de réseau)

Atome	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
Cl1	0.119(3)	0.077(2)	0.158(4)	-0.019(2)	-0.009(3)	-0.000(3)
Cl2	0.159(6)	0.090(6)	0.134(8)	0.004(5)	-0.068(7)	-0.012(6)
S	0.0618(9)	0.0572(9)	0.061(1)	0.004(1)	-0.009(1)	0.008(1)
O1	0.084(3)	0.072(3)	0.055(3)	0.009(3)	0.004(3)	-0.003(3)
O2	0.094(4)	0.079(3)	0.057(3)	0.028(3)	0.004(3)	0.013(3)
O3	0.141(5)	0.085(3)	0.059(3)	0.016(4)	-0.020(4)	0.011(3)
O4	0.051(3)	0.081(3)	0.111(4)	-0.000(3)	-0.004(3)	-0.007(4)
O5	0.163(6)	0.152(6)	0.075(4)	0.046(5)	-0.015(6)	0.023(5)
N1	0.070(4)	0.047(3)	0.068(4)	-0.005(3)	0.007(4)	0.002(3)
N2	0.073(4)	0.058(3)	0.051(4)	0.011(4)	-0.009(3)	0.008(3)
N3	0.121(6)	0.089(5)	0.089(6)	0.029(5)	-0.007(6)	0.028(5)
C1	0.077(5)	0.058(4)	0.064(5)	-0.003(4)	0.010(5)	0.007(4)
C2	0.083(5)	0.089(5)	0.092(6)	0.023(5)	-0.031(6)	-0.007(6)
C3	0.102(6)	0.121(7)	0.096(7)	-0.042(6)	-0.026(7)	0.013(7)
C4	0.086(5)	0.071(5)	0.107(7)	-0.025(5)	0.034(5)	-0.007(6)
C5	0.055(4)	0.051(4)	0.078(5)	-0.003(4)	0.000(5)	0.006(4)
C6	0.059(4)	0.101(6)	0.069(5)	0.005(5)	0.017(5)	0.015(5)

26.34%; H, 4.44%; N, 15.31%; RMN <sup>13</sup>C: 32.0; 37.1; 42.3; 50.5; 55.9; 171.0.

**Tableau 5.** Paramètres de position et déviations standart estimées

Atome	x	y	z	B(A2)
Cl1	0.6342(4)	0.5526(2)	0.0850(8)	9.3(1)
Cl2	0.6385(9)	0.5727(5)	-0.013(2)	10.1(3)
S	0.6710(2)	0.7674(1)	0.1689(3)	4.74(4)
O1	0.5783(5)	0.9446(3)	0.6534(8)	5.6(1)
O2	0.5822(5)	0.9465(3)	0.3051(8)	6.1(1)
O3	0.6873(7)	0.7726(3)	-0.0557(8)	7.5(2)
O4	0.5492(5)	0.7593(3)	0.261(1)	6.4(1)
O5	0.8202(8)	0.6306(4)	0.495(1)	10.3(2)
N1	0.7435(6)	0.8323(3)	0.275(1)	4.9(1)
N2	0.7569(6)	0.6935(3)	0.231(1)	4.8(1)
N3	0.7590(8)	0.6825(4)	0.444(1)	7.9(2)
C1	0.7084(8)	0.8589(4)	0.486(1)	5.2(2)
C2	0.8359(9)	0.8820(5)	0.582(2)	7.0(2)
C3	0.9128(9)	0.9001(6)	0.395(2)	8.4(3)
C4	0.8745(9)	0.8513(4)	0.223(2)	6.9(2)
C5	0.6165(7)	0.9211(4)	0.480(1)	4.8(2)
C6	0.8273(8)	0.6500(5)	0.076(1)	6.0(2)
C7a	0.743(2)	0.605(1)	-0.062(4)	4.1(5) <sup>*</sup>
C7b	0.791(1)	0.5736(8)	0.042(3)	8.5(4) <sup>*</sup>

## Annexes à l'étude cristallographique

Voir Tableaux 3, 4 and 5.

## Remerciements

Ces travaux ont été partiellement financés par le Ministère Français des Affaires Etrangères dans le cadre des accords interuniversitaires 93 MEN 234 et 99 MEN 433.

## References

1. Rajski, R. R.; Williams, M. W. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2723.
2. Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero, J.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1227.
3. Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Montero, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5695.



4. Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Montero, J.-L. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1996**, *118*, 39.
5. Dewynter, G.; Abdaoui, M.; Regainia, Z.; Montero, J.-L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14217.
6. Gnewuch, C. T.; Sosnovsky, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 819–1013.
7. Montero, J.-L.; Leydet, A.; Muñoz-Messier, A.; Dewynter, G.; Imbach, J.-L.; *Eur J. Med. Chem.* **1984**, *19*, 512.
8. Sosnovsky, G. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 289.
9. Sosnovsky, G.; Prakash, I.; Rao, N. U. M. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 1.
10. Mc Cormick, J.; McElhinney, R. S. *Eur. J. Cancer* **1990**, *26*, 207.
11. Zarif, L.; Polidori, A.; Pucci, B.; Gulik-Krzywicki, T.; Riess, J. G.; Pavia, A. A. 22nd Int. Symp. on controlled Release of Bioactive Materials, July 1995, Seattle, USA.
12. Montgomery, J. A.; Mayo, J. G.; Hansch, C. J. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 477.
13. Hansch, C. J.; Leo, A.; Schmidt, C.; Jow, P. Y. C.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 848.
14. Smith, H. W.; Camerman, A.; Camerman, N. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 468.
15. Sheldrick, G. M.; Schneider, T. R. SHELXL: High-Resolution Refinement. *Methods in Enzymology*; In *Macromolecular Crystallography part B*, Carter, C. W., Sweet, R. M., Eds.; , 1997; Vol. 277, pp 319–343.
16. *International Tables for X-Ray Crystallography*; 1974; Vol. IV; Kynoch Press: Birmingham (distributeur actuel Reidel, D., Dordrecht).
17. Fair, C. K. MolEN, *An Interactive System for Crystal Structure Analysis*; 1990 (Enraf-Nonius, Delft.) Pays-Bas.
18. Schuster, I. I.; Doss, S. H.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4693.
19. Kriecheldorf, H. R. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 489.
20. Dewynter, G.; Montero, J.-L.; Agoh, B.; Leydet, A.; Doukhan, G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1991**, *61*, 223.
21. Levy, G. C.; Lichter, R. L. *Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Wiley: New York, 1979.
22. Lown, J. W.; Chauhan, S. M. S. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 270.
23. Lown, J. W.; Chauhan, S. M. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2479.
24. Lown, J. W.; Chauhan, S. M. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5309.
25. Lown, J. W.; Chauhan, S. M. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 851.
26. White, E. H.; DePinto, J. T.; Polito, A. J.; Bauer, I.; Roswell, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3708.
27. White, E. H.; Li, M.; Lu, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1252.
28. Dhar, D. N.; Murthy, K. S. K. *Synthesis* **1986**, 437.
29. Dewynter, G.; Montero, J.-L. *C.-R. Acad. Sci. Paris. Ser. C. ser II* **1992**, *315*, 1675.
30. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
31. Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
32. Montero, J.-L.; Dewynter, G.; Agoh, B.; Delaunay, B.; Imbach, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3091.
33. Agoh, B.; Dewynter, G.; Montero, J.-L.; Leydet, A.; Imbach, J.-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *5*, 867.
34. Dewynter, G.; Abdaoui, M.; Toupet, L.; Montero, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8691.
35. Slage, J. D.; Huang, T. T.-S.; Franzus, B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3526.