

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA  
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : des sciences

Département : Chimie

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème:

**Synthèse de nouveaux dérivés de phényle d'urée cyclo  
sulfamides substitués**

Présenté par : *KADDOUR Hana*

Encadrant : *Dr. HESSAINIA Sihem*

*MCA*

*Université Annaba*

### Jury de Soutenance :

FERCHICHI Loubna	Professeur	Université	Présidente
HESSAINIA Sihem	MCA	Université Annaba	Encadreur
Djawhara Chohra	MCB	Université Annaba	Examineur
Ibtissam SAOULI	MCB	Université Annaba	Examineur
Bougheloum Chafika	Professeur	Université Annaba	Examineur

Année Universitaire : 2022/2023

## ***Remerciements***

*Tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*À mes parents pour m'avoir encouragé. Sans eux, je n'en serais pas là.*

*Je tiens à remercier mon encadreur Mme. HESSAINIA Sihem, celle qui m'a permis d'approfondir un des vastes domaines de la Science. Merci beaucoup de m'avoir accompagné tout au long de ce cheminement, de m'avoir guidé et m'avoir appris les réflexes d'un bon chercheur. Vous m'avez appris à poser les bonnes questions et à y répondre avec la plus grande rigueur. Je vous remercie également de m'avoir montré l'exemple dans la préparation et la rédaction de mon travail. Vos qualités scientifiques et humaines, votre capacité d'écoute, votre patience, votre optimisme et votre travail acharné extraordinaire font de vous un exemple dont j'espère pouvoir bénéficier encore longtemps.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Mme Pr. ZEROR Saoussen, directrice du Laboratoire de Catalyse Asymétrique Eco compatible (LCAE) de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.*

*Je remercie également Mme Pr. GUEZANE-LAKOUD Samia pour sa patience, son soutien, ses remarques et son aide durant mon travail au laboratoire.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour L'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant d'examiner notre mémoire et de l'enrichir par leurs recommandations.*

*Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.*

## *Dédicaces*

*À mes très chers parents ma mère Azima et mon père Mohamed Larbi*

*À mes chers grands parents Meriem, Rabeh, Abdelaziz, Rebiha*

*À mon cher frère Abdelaziz*

*À ma chère sœur Chaima*

*À tous mes proches*

### *Liste des schémas*

<b>Schéma</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine.	06
<b>02</b>	Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxyde	06
<b>03</b>	Synthèse des cyclosulfamides modifiés.	07
<b>04</b>	Synthèse des sulfamides cyclique à partir de chlorure de sulfuryle	08
<b>05</b>	Synthèse des N-hydroxycyclosulfamides	09
<b>06</b>	Synthèse des cyclosulfamides à six chaînons	09
<b>07</b>	Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de la pyrimidone.	12
<b>08</b>	Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 1,3-dihydroimidazolin-2-one.	12
<b>09</b>	Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 4-(trifluorométhyl)aniline	13
<b>10</b>	Synthèse de nouveaux dérivés de cyclosulfamide carboxamide (89a-d) en une seule étape	15

### *Liste des figures*

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Structures chimiques des cyclosulfamides urées et sulfonylcyclourées	02
<b>02</b>	Structures des sulfamides cycliques inhibiteurs de la protéase du VIH-1.	04
<b>03</b>	Structure des inhibiteurs de la sérine protéase.	04
<b>04</b>	Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques.	05
<b>05</b>	Sulfamide cyclique antidépresseur.	05
<b>06</b>	Activités biologiques d'urée	10
<b>07</b>	Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse	11

### *Liste des tableaux*

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides urées (89a-d).	16

## *Liste des abréviations*

### Unité

°C	Degré Celsius
°T	Température
cm	Centimètre
éq	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
s	second
ml	Millilitre
mol	Mole
ppm	Partie par million

### Solvants, réactifs et Substituants

DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle

## D'autres abréviations

R	Radical
Rdt	Rendement
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
UV	Ultraviolet
IR	Infrarouge
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# SOMMAIRE

<b>Introduction générale</b>	01
<b>Chapitre I : Aperçu Bibliographique sur les Cyclosulfamides et Sulfonylcyclourées</b>	
<b>I. APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES CYCLOSULFAMIDES</b>	04
I-1-Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1	04
I-2-Inhibiteurs de norovirus et des enzymes protéolytiques d'élastase humaines de leucocyte	05
I-3-Antidépresseurs	05
<b>II-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES CYCLOSULFAMIDES</b>	05
II-1-Synthèse des cyclosulfamides à cinq chaînons	06
II-1-1-A partir d'éthyl diamine	06
II-1-2- A partir d'une ouverture des bis-aziridine	06
II-1-3-: A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	07
II-2-Cyclosulfamides à six chaînons	07
II-2-1-A partir de chlorure de sulfuryle	07
II-2-2-A partir de 1,3-dibromopropane	08
II-2-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	09
<b>III- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES SULFONYLCYCLOUREES</b>	11
<b>III-1-METHODES DE SYNTHÈSE DES SULFONYLCYCLOUREES</b>	12
III-1-1-A partir de la pyrimidone	12
III-1-2-A partir de 1,3-dihydroimidazolin-2-one	12
III-1-3-A partir de 4-(trifluorométhyle)aniline	13
Conclusion	13
<b>Chapitre II : Synthèse des N-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxide</b>	
II-2-1- Synthèse des N-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxide	15
II-2-1-1- Caractérisation spectrale	16
II-2-1-2- Mécanisme réactionnel proposé	19
<b>Conclusion</b>	19
	21
<b>Conclusion générale</b>	
<b>CHAPITRE III : Protocole expérimentaux</b>	23

# ***INTRODUCTION GENERALE***

Les composés hétérocycliques jouent un rôle très important dans le processus de la découverte des médicaments présentant un large potentiel biologique<sup>1,2</sup>, par conséquent, la conception de nouvelles stratégies de synthèse est actuellement un domaine de recherche important. Une des classes les plus intéressantes de ces composés hétérocycliques sont les cyclosulfamides<sup>3</sup> et cyclosulfamides urée<sup>4,5</sup>. Ils sont caractérisés par la présence du fragment NH-SO<sub>2</sub>-NH appartenant au cycle à cinq chaînons<sup>6</sup>.

Les cyclosulfamides urées et sulfonylurées<sup>7</sup> montrent une grande activité biologique et pharmacologique<sup>8</sup>. Ces cyclosulfamides sont considérés comme des analogues sulfonés d'urées cycliques<sup>9</sup>, ils ont été décrits dans la littérature en tant qu'agents diurétiques<sup>10</sup>, inhibiteurs potentiels de la protéase virale du VIH-1<sup>11</sup>, inhibiteurs de la serine protéase<sup>5</sup> (**1**). En outre, certaines sulfonylurées possèdent des activités herbicides<sup>12</sup>, antimicrobienne<sup>13</sup>, antituberculeuse<sup>14</sup> (**2**) anticancéreuse<sup>15</sup> (**3**) (**Fig.1**).

<sup>1</sup> a) Katrisky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry and edition Pergamon, Oxford. 2000.* b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry, Blackwell Science: Oxford. 2000*

<sup>2</sup> Alizadeh, A.; Esmaili zand, H.R.; Saberi, V. *Helv Chim Acta. 2013*, 96, 2240.

<sup>3</sup> Hessainia, S.; Bouchareb, F.; Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Berredjem, H.; Becheker, I.; Aouf, N-E. *Rasayan J.Chem. 2013*, 6, 175.

<sup>4</sup> Hessainia, S.; Abbas, B.; Cheraiet, Z. *J. Heterocyclic Chem. 2019*, 1-7. DOI: 10.1002/jhet,3767.

<sup>5</sup> Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem and Biophys. 2008*, 475, 115.

<sup>6</sup> Kim, W.; Lee, C-K.; Kim, H. S.; Jung, S-H. *Arch. Phar. Res. 2003*, 26, 9.

<sup>7</sup> a) El-Zahabi, M. A.; Elbendary, E. R.; Bamanie, F. H.; Radwan, M. F.; Ghareib, S. A.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem. 2019*, 91, 103115. b) Bouhedja, M.; Peres, B.; Fhayli, W.; Ghandour, Z.; Boumendjel, A.; Faury, G.; Khelili, S. *Eur. J. Med. Chem. 2018*, 144, 774. c) Bui, T. T.; Ngo, D. Q.; Tran, V. L. *Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering. 2019*, 62, 34. d) Tanwar, D. K.; Ratan, A.; Gill, M. S. *Org. Biomol. Chimie. 2017*, 15, 4992.

<sup>8</sup> Berredjem, M.; Djebbar, H.; Regainia, Z.; Aouf, N.-E.; Dewynter, G.; Winum, J.-Y.; and Montero, J.-L. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. 2003*, 178, 693-705. b) Nicolaou, K. C.; Deborah, A. L.; Scott, A. S.; Annie, Z. N.; and Xianhai, H. *Angew. Chem. Int.Ed. 2002*, 41, 3866-3870.

<sup>9</sup> Sittihan, S.; Jumpathong, W.; Sopha, P.; Ruchirawat, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019*, 30, 126776. b) Kulkarni, A. A.; Sajith, A. M.; Duarte, T. T.; Tena, A.; Spencer, C. T.; Bowen, J. P. *Medicinal Chemistry. Research. 2019*. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02466-7>.

<sup>10</sup> Goldstein, A.; Kalman, L. S. M. *Principles of Drug Action Pharmacology. 1968*, 786.

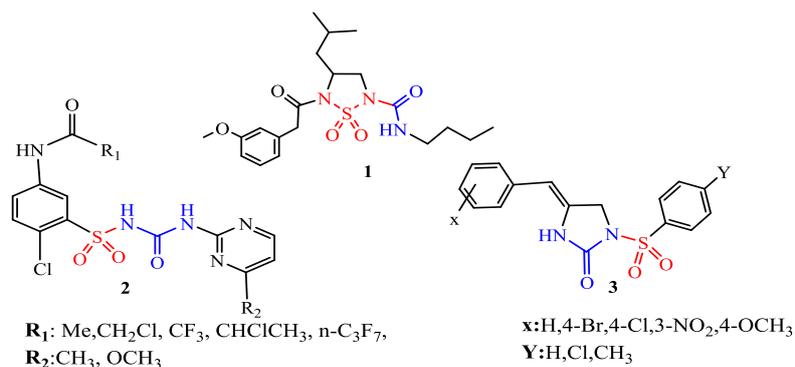
<sup>11</sup> Ax, A.; Joshi, A. A.; Orrling, K. M.; Vrang, L.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Karlén, A.; Larhed, M. *Tetrahedron. 2010*, 66, 4049.

<sup>12</sup> Levitt, G. *ACS Symp. Ser. 1991*, 17, 443.

<sup>13</sup> Avupati, V.R.; Yejella, R. P.; Guntuku, G.; Gunta, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012*, 22, 1031-1035.

<sup>14</sup> Wei, W.; Zhou, S.; Cheng, D.; Li, Y.; Liu, J.; Xie, Y.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017*, 27, 3365.

<sup>15</sup> El-Sherbeny, M. A.; Abdel-Aziz, A. A. Ahmed, M. A. *Eur. J. Med. Chem. 2010*, 45, 689-697. Park Choo, H. Y.; Choi, S.; Jung, S. H.; Koh, H. Y.; Pae, A. N. *Bioorg. Med. Chem. 2003*, 11, 4585; b) Sharma, V. K.; Lee, K. C.; Venkateswararao, E.; Joo, C.; Kim, M. S.; Sharma, N.; Jung, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011*, 21, 6829.



**Figure 1** : Structures chimiques des cyclosulfamides urées et sulfonylecyclourées. Dans le cadre de recherche des nouveaux cyclosulfamides urées d'intérêt chimique et pharmacologique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dioxydes de thiadiazolidine carboxamide (**4**) par condensation de trois composants en un seul pot.



**4**

### *Présentation du Sujet :*

Le travail que nous présentons dans cette mémoire comporte trois chapitres :

Nous présenterons dans **le premier chapitre** une mise au point bibliographique sur les cyclosulfamides et sulfonylecyclourées en exposant leur intérêt pharmacologique, ainsi que les méthodes d'accès à ces composés.

Dans le **deuxième chapitre**, nous aborderons notre stratégie de synthèse des cyclosulfamides urées à partir de la condensation des amines aromatiques, ICS, chloroéthylamine in one step est effectuée en présence de TEA.

Lors du **dernier chapitre**, les protocoles expérimentaux de synthèses réalisées, et la caractérisation structurale des composés synthétisés seront présentés.

# *Chapitre I*

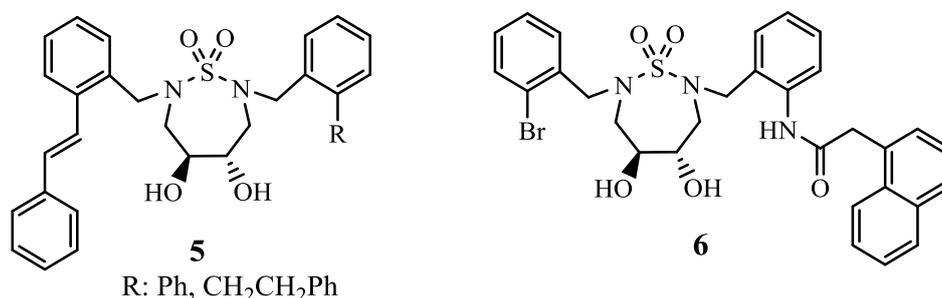
## **Aperçu Bibliographique sur les Cyclosulfamides et Sulfonylcyclourées**

## I-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES CYCLOSULFAMIDES :

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide NH-SO<sub>2</sub>-NH. L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ou pharmacologiques<sup>16</sup>. En général, les dioxydes de thiadiazolidines (cyclosulfamides) sont des hétérocycles constitués de deux atomes d'azote séparés par deux méthylènes substitués par une fonction ou pas.

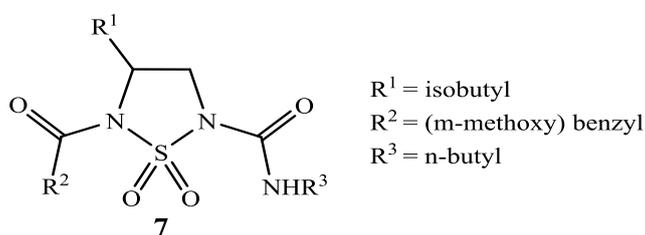
### I-1-Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 :

Récemment, Ax Anna et al<sup>17</sup> ont décrit une série des sulfamides cycliques comme des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (**Fig.2**).



**Figure 2 :** Structures des sulfamides cycliques inhibiteurs de la protéase du VIH-1.

En revanche, les cyclosulfamides utilisés comme des inhibiteurs de la sérine protéase sont présentés dans la **figure 3**<sup>18</sup>.



**Figure 3:** Structure des inhibiteurs de la sérine protéase.

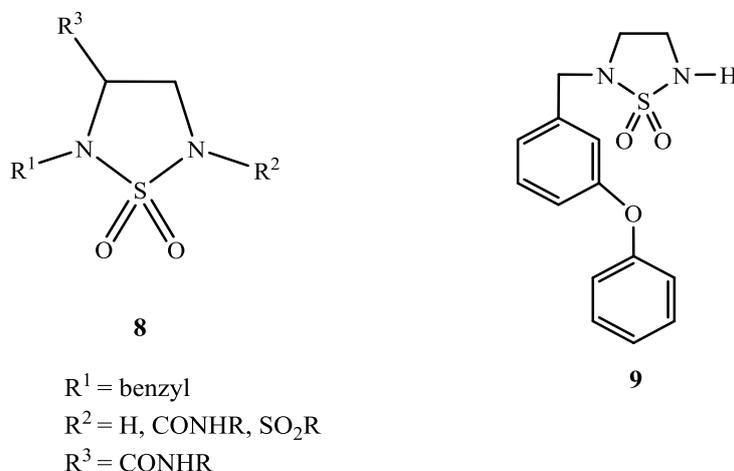
<sup>16</sup> Ax, A.; Joshi, A. A.; Orrling, K. M.; Vrang, L.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Karlén, A.; Larhed, M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4049. b) Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem and Biophys*. **2008**, 475, 115.

<sup>17</sup> Ax, A.; Joshi, A. A.; Orrling, K. M.; Vrang, L.; Samuelsson, B.; Hallberg, A.; Karlén, A.; Larhed, M. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4049.

<sup>18</sup> Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem and Biophys*. **2008**, 475, 115.

### I-2-Inhibiteurs de norovirus et des enzymes protéolytiques d'élastase humaines de leucocyte :

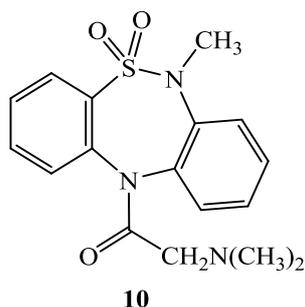
Le cyclosulfamide (**9**) qui montre une inhibition importance de norovirus a été préparée par Dou et al<sup>19</sup>. Tandis que les sulfamides cycliques substitués (**8**) sont utilisés comme inhibiteurs potentiels des enzymes protéolytiques d'élastase humaine de leucocyte<sup>20</sup> (**Fig.4**).



**Figure 4** : Structures des cyclosulfamides inhibiteurs enzymatiques.

### I-3-Antidépresseurs :

Le dioxyde de 11-(aminoalkyl) carbonyl dibenzothiadiazépine (**10**) a été décrit par Giannotti et al<sup>21</sup> en tant qu'antidépresseur (**Fig.5**).



**Figure 5** : Sulfamide cyclique antidépresseur.

## II-APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES CYCLOSULFAMIDES :

Plusieurs méthodes de synthèse des sulfamides cycliques ont été décrites dans la littérature.

<sup>19</sup> Dou, D.; Mandadapu, S. R.; Alliston, K. R.; Kim, Y.; Chang, K. O.; Groutasa, W. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 59.

<sup>20</sup> Zhong, J.; Gan, X.; Wei, L.; Alliston, K. R.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 589.

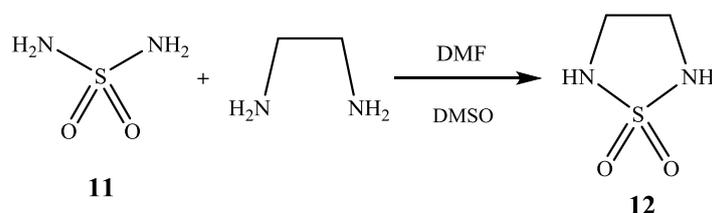
<sup>21</sup> Giannotti, D.; Giannotti, V.; Sbraci, P.; Pastellini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Meli, A.; Dapporto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

## II-1-Synthèse des cyclosulfamides à cinq chaînons :

### II-1-1-A partir d'éthyl diamine:

Les 1,1-Dioxyde de thiadiazolidines (**12**) sont les premiers cyclosulfamides à cinq chaînons qui ont été décrits par Nara et al<sup>22</sup> en 1964 et utilisés comme plastifiants. Leur méthode de synthèse consiste à faire réagir le sulfamide sur l'éthyldiamine par chauffage dans le DMF.

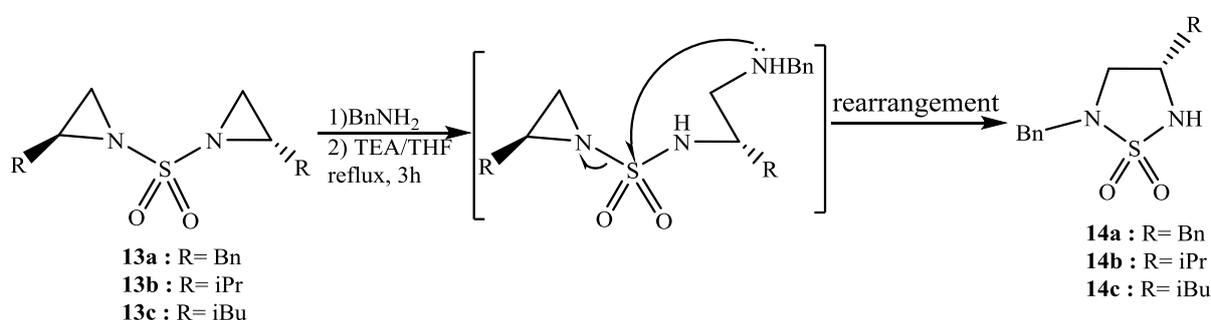
Un an après, Ciaperoni et al<sup>23</sup> entreprennent la synthèse des mêmes composés en modifiant légèrement les conditions opératoires dans laquelle le sulfamide (**11**) et l'éthyldiamine sont chauffés dans le DMSO (**Schéma-1**).



**Schéma-1** : Synthèse des cyclosulfamides à partir d'éthyldiamine.

### II-1-2- A partir d'une ouverture des bis-aziridine :

KHETTACHE et al<sup>24</sup> ont synthétisé des cyclosulfamides *N*-substitués à cinq chaînons à partir de l'ouverture du bis-aziridinylsulfone (**13**)<sup>25</sup>, par l'amine primaire BnNH<sub>2</sub> comme agent nucléophile en présence de TEA pour former un intermédiaire qui va subir une cyclisation intramoléculaire pour fournir les 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxydes (**14**). (**Schéma-2**).



**Schéma-2** : Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxyde.

<sup>22</sup> Nara, K.; Hiyama, H.; Manabe, O.; Jap. Pat. 4666 [*Chem. Abstr.* **1964**, 67, 21919].

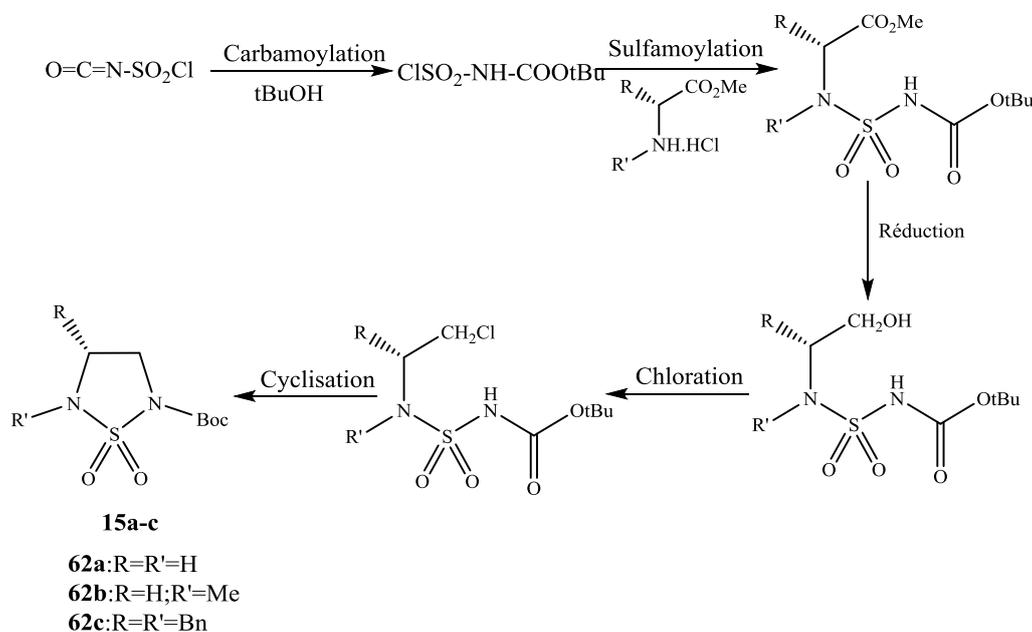
<sup>23</sup> Ciaperoni, A.; Vandi, A.; Stea, G. B.; Minasso, B. *Chim.Ind.* **1965**, 47, 1200. [*Chem. Abstr.* **1966**, 64, 6645].

<sup>24</sup> Khettache, N.; Dehamchia, M.; Hessainia, S.; Abbaz, T.; Regainia, Z. *Lett. Org. Chem.* **2021**, 18, 977-986.

<sup>25</sup> Khettache, N.; Bendjeddou, A.; Berredjem, M.; Regainia, Z.; Montero, J.L.; Menut, V.; Aouf, N-E.; Winum, J-Y. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2299-2305.

### II-1-3: A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle :

Z. Regaïnia et al<sup>26</sup> ont pu accéder à des cyclosulfamides à cinq chaînons (**15**) en mettant à profit la réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle et des acides aminés (**Schéma-3**).



**Schéma-3** : Synthèse des cyclosulfamides modifiés.

## II-2-Cyclosulfamides à six chaînons :

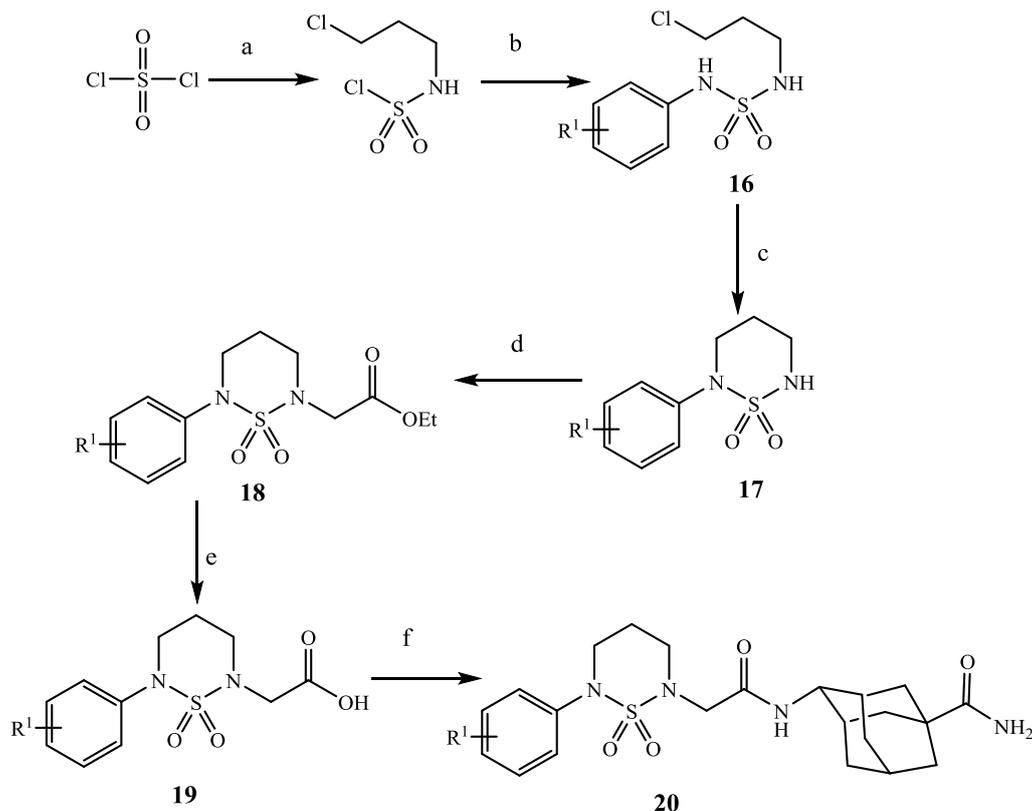
### II-2-1-A partir de chlorure de sulfuryle :

Kim et al<sup>27</sup> ont décrit la préparation des sulfamides cycliques à six chaînons (**19**). Ces hétérocycles jouent un rôle important dans l'inhibition de l'enzyme de type 11 $\beta$ -HSD1 (11 $\beta$ -Hydroxystéroïde d'hydrogénase 1).

Ces composés ont montré une bonne activité *in vitro* chez l'homme et le rat. Leur préparation commence par la condensation de chlorure de sulfuryle avec le 3-chloropropylamine suivi d'une réaction de substitution nucléophile par l'aniline pour former les sulfamides (**16**), qui vont subir une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) afin d'accéder aux produits (**17**), qui ont subi une attaque par le bromoacétate d'éthyle pour donner les cyclosulfamides disubstitués (**18**). Ces derniers s'hydrolysent puis réagissent avec adamantyl amine pour obtenir les *N*-phenyl-cyclosulfamides substitués (**20**) (**Schéma-4**).

<sup>26</sup> Regaïnia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **2000**,56, 381.

<sup>27</sup> Kim, S. H.; Bok, J. H.; Lee, J. H.; Kim, I. H.; Kwon, S. W.; Lee, G. B.; Kang, S. K.; Park, J. S.; Jung, W. H.; Kim, H. Y.; Rhee, S. D.; Ahn, S. H.; Bae, M. A.; Ha, D. C.; Kim, K. Y.; Ahn, J. H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 88.



R<sup>1</sup>: 2-fluoro; 3-fluoro; 4-fluoro

(a) 3-Chloropropylamine chlorhydrate, CH<sub>3</sub>CN, t.a, puis 80°C, 18h. (b) Aniline, TEA, éther diéthylique, t.a, 4h. (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 0°C à t.a, 2h. (d) Ethyl bromoacétate, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, t.a, 4h. (e) LiOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, THF, t.a, 3h. (f) Chlorure d'oxalyle, 50°C, adamantylamine, NaHCO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, t.a, 1h.

**Schéma-4** : Synthèse des sulfamides cyclique à partir de chlorure de sulfuryle.

### II-2-2-A partir de 1,3-dibromopropane :

Les N-hydroxy-cyclosulfamides (**22**), (**23**) synthétisés par K. Devanathan et al<sup>28</sup>. La réaction d'alkylation des *N*-Boc O-TBDMS sulfamides avec 1, 3-dibromopropane conduit au composé (**21**). Le groupement protecteur TBDMS est clivé dans un milieu acide pour conduire aux *N*-hydroxysulfamide cyclique (**22**), d'autre part, une méthylation du cyclosulfamides (**21**) suivi par la réaction de déprotection fournit le *N*-méthyl-*N'*-hydroxy-cyclosulfamide (**23**) (**Schéma-5**).

<sup>28</sup> Devanathan, K.; Bell, J. A.; Wilkins, P. C.; Jacobs, H. K.; Gopalan, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8029.

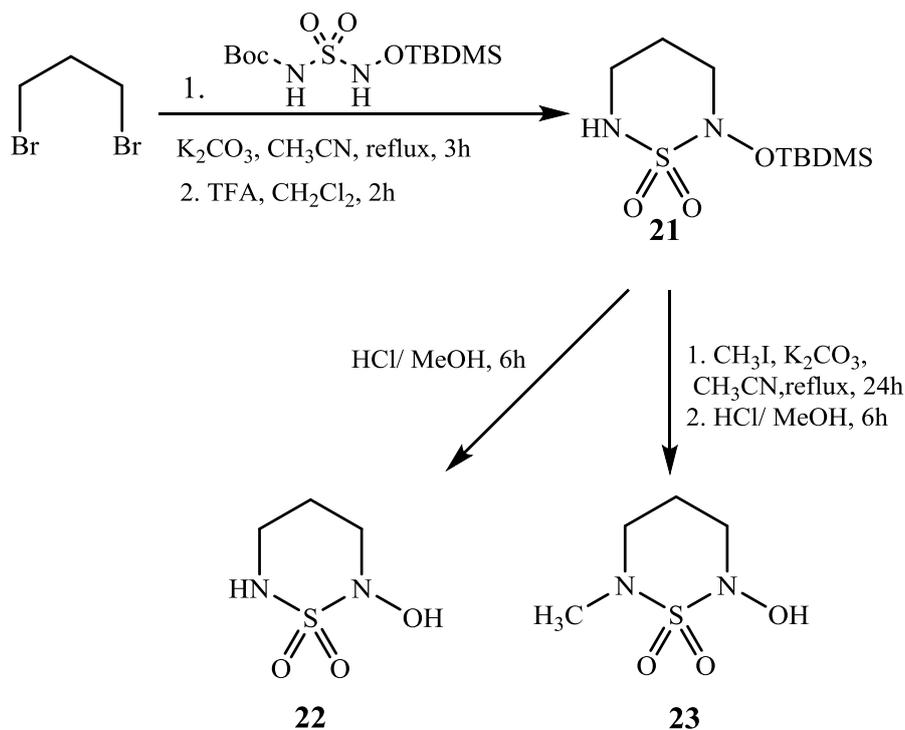
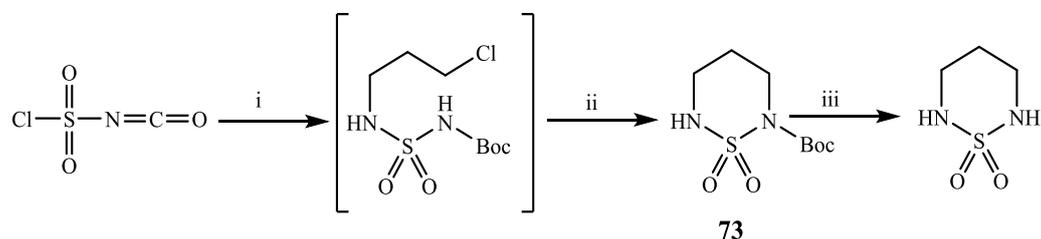


Schéma-5 : Synthèse des *N*-hydroxycyclosulfamides.

### II-2-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl :

Kim et al<sup>29</sup> ont synthétisé des cyclosulfamides à six chaînons à partir de l'ICS comme réactif de base par une carbamoylation avec un alcool suivi d'une sulfamoylation par le 2-chloroéthylamine pour former un intermédiaire qui va subir une cyclisation intramoléculaire pour fournir le cyclosulfamide *N*-protégé (**73**). La déprotection de ce dernier est effectuée par le TFA (Schéma-6).



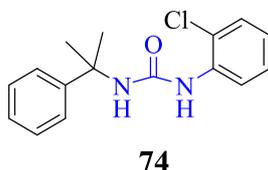
(i) BuOH, 2-chloropropylamine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C à t.a, 2h ; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO ; (iii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 1h.

Schéma-6 : Synthèse des cyclosulfamides à six chaînons.

<sup>29</sup> Kim, S. J.; Jung, M. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H.; Oh, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5815.

## Chapitre I | Cyclosulfamides et Sulfonylcyclourées

Il est bien connu que l'introduction du groupement urée dans différentes molécules joue un rôle important en chimie médicinale. Le groupe urée ( $R_1R_2NCONR_3R_4$ ), est largement présent dans les produits naturels et constitue un motif fonctionnelle attrayant ayant un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques<sup>30</sup>, telles que ; des agent anticancéreux<sup>31</sup>, antibactériens<sup>32</sup>, anti-inflammatoires<sup>33</sup>, herbicides<sup>34</sup> (**74**), De plus, il existe plusieurs médicaments<sup>35,36</sup> contenant le motif urée. (**Fig.6**).



**Figure 6** : Activités biologiques d'urée.

L'importance des composés hétérocycliques est reconnue depuis longtemps dans le domaine de la chimie organique synthétique. Il est bien connu qu'un certain nombre de composés hétérocycliques azotés présentait une grande variété d'activités biologiques.

Les urées cycliques ont récemment attiré beaucoup d'attention en raison de leurs multiples applications en tant que molécules biologiquement actives et chimiquement significatives<sup>37,38,39</sup>.

D'autre part, la chimie du soufre a connu un essor considérable dû aux propriétés particulières résultantes de l'incorporation de cet atome au sein d'une molécule organique, en particulier le groupement sulfonyle  $SO_2$  est un motif structural important qui confère des propriétés pharmacologiques intéressantes. De nombreuses études sont basées sur ce motif

<sup>30</sup> Asghar, F.; Badshah, A.; Lal, B.; Butler, I. S.; Tabassum, S.; Tahir, M. N. *Inorg. Chim. Acta.* **2016**, 439, 82.

<sup>31</sup> Hwang, K. J.; Park, K. H.; Lee, C. O.; Kim, B. T. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, 25, 781

<sup>32</sup> Yıldız, G.; Tuba, B.; Fatma, K. O.; Selda, O.; Mustafa, F. S.; Deniz, S. D. *Turk J Chem.* **2012**, 36, 279

<sup>33</sup> Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Hatnapure, G. D.; Keche, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4648

<sup>34</sup> Guan, A.; Liu, C.; Yang, X.; Dekeyser, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7079

<sup>35</sup> Wilhelm, S.; Carter, C.; Lynch, M.; Lowinger, T.; Dumas, J.; Smith, R. A.; Schwartz, B.; Simantov, R.; Kelley, S. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2006**, 5, 835

<sup>36</sup> Ágai-Csongor, É.; Domany, G.; No'grá'di, K.; Galambos, J.; Va'gó, I.; Keserú, G. M.; Greiner, I.; Laszlovszky, I.; Gere, A et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3437

<sup>37</sup>a) Li, Q.; Li, T.; Woods, K. W.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Galicia, T.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2918; b) Palin, R.; Clark, J.K.; Evans, L.; Houghton, A. K.; Jones, P. S.; Prosser, A.; Wishart, G.; Yoshiizumi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2829; c) Chen, X.; Hu, X.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 192.

<sup>38</sup>a) Wright, W. B.; Brabander, H. J. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1164; b) Varasi, M.; Heidempergher, F.; Caccia, C.; Salvati, P. U. S. *Patent* US5874457, **1995**; c) Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Bobrov, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9313; d) Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6490

<sup>39</sup> Frain, D.; Kirby, F.; McArdle, P.; O'Leary, P. *Org. Chem. Int.* **2012**, Article ID 293945.

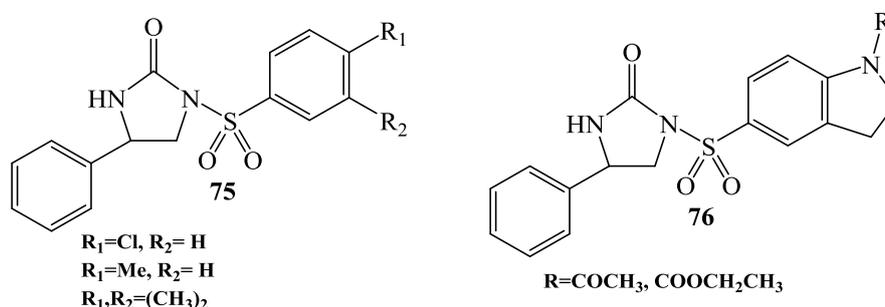
dans le but de synthétiser de nouveaux composés à potentiel biologique, nous présenterons ci-dessous un aperçu bibliographique sur les sulfonylcyclourées.

### III- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES SULFONYLCYCLOURÉES

Les sulfonylcyclourées ou les sulfonylurées cycliques sont des dérivés de la famille de sulfonylurées, ce sont les moins connus. Ils comportent un groupement cyclourée qui est un motif hétérocyclique fréquemment observé dans les molécules biologiquement actives<sup>40</sup>. En outre, un groupement  $\text{SO}_2$  qui est un motif structural important en chimie pharmaceutique<sup>41</sup>.

Ces propriétés structurales de sulfonylcyclourées ont montré un spectre d'activité intéressant. Nous présenterons quelques applications pharmacologiques de ces dérivés hétérocycliques.

Les dérivés de *N*-arylsulfonylimidazolines (**75**) et (**76**) ont été découverts par Jung *et al*<sup>42</sup> comme agents anticancéreux<sup>43,44</sup> puissants contre diverses lignées cellulaires cancéreuses. (**Fig.7**)



**Figure 7** : Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse.

<sup>40</sup> a) Frain, D.; Kirby, F.; McArdle, P.; O'Leary, P. *Org. Chem. Int.* **2012**, 2012, 1; b) Adams, J. L.; Meek, T. D.; Mong, S. M.; Johnson, R. K.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 135 ; c) Gayathri, P.; Pande, V.; Sivakumar, R.; Gupta, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 9, 3059; d) Katritzky, A. R.; Oliferenko, A.; Lomaka, A.; Karelson, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 34; e) Tamura, M.; Noro, K.; Honda, M.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. *Green Chem.* **2013**, 15, 1567

<sup>41</sup> a) Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C.T. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* **2005**, 16, 27; b) Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.

<sup>42</sup> a) Jung, S. H.; Song, J. S.; Lee, H. S.; Choi, S. U.; Lee, C. O. *Arch. Pharm. Res.* **1996**, 19, 570; b) Jung, S. H.; Kwak, S. J. *Arch. Pharm. Res.* **1997**, 20, 283; c) Jung, S. H.; Lee, H. S.; Song, J. S.; Kim, H. M.; Han, S. B.; Lee, C. W.; Lee, M.; Choi, D. R.; Lee, J. A.; Chung, Y. H.; Yoon, S. J *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1547.

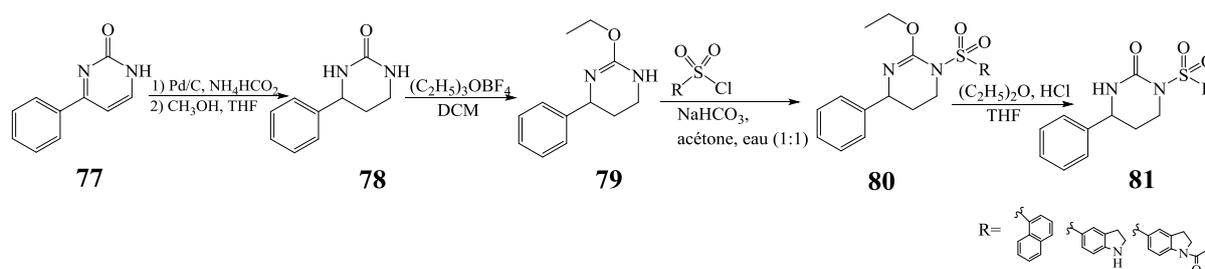
<sup>43</sup> a) Kim, I. W.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, 25, 42155; b) Kim, I. W.; Lee, C. K.; Kim, H. S.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, 26, 9.

<sup>44</sup> a) Park Choo, H. Y.; Choi, S.; Jung, S. H.; Koh, H. Y.; Pae, A. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4585; b) Sharma, V. K.; Lee, K. C.; Venkateswararao, E.; Joo, C.; Kim, M. S.; Sharma, N.; Jung, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6829; c) Subramanian, S.; Kim, N. S.; Thanigaimalai, P.; Sharma, V. K.; Lee, K. C.; Kang, J. S.; Kim, H. M.; Jung, S. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3258.

### III-1-METHODES DE SYNTHESE DES SULFONYLCYCLOUREES

#### III-1-1-A partir de la pyrimidone

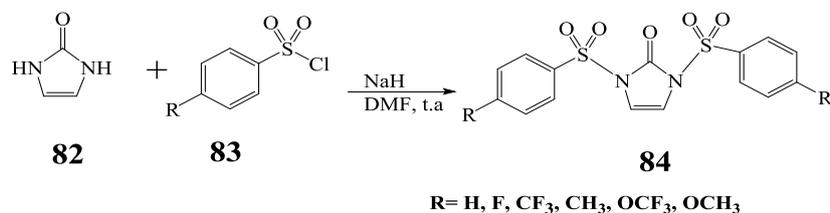
Subramanian *et al*<sup>45</sup> ont synthétisé de nouveaux dérivés de *N*-arylsulfonyl tetrahydropyrimidones (**81**), commençant par la réduction de la pyrimidone (**77**) pour former le 4-phényltetrahydropyrimidine-2(1*H*)-one (**78**), le traitement de ce dernier avec le tétrafluoroborate dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a donné l'intermédiaire (**79**), ce précurseur a été ensuite condensé avec le chlorure de sulfonyle pour produire les dérivés (**80**). Par la suite, ces dérivés sont isolés et hydrolysés par traitement avec l'acide chlorhydrique sec dans l'éther diéthylique. (**Schéma-7**)



**Schéma-7** : Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de la pyrimidone.

#### III-1-2-A partir de 1,3-dihydroimidazolin-2-one

Sittihan *et al*<sup>46</sup> ont rapporté une nouvelle série de sulfonylcyclourées facilement synthétisée et évaluée pour l'activité anti-tumorale. Par la réaction de 1,3-dihydroimidazolin-2-one (**82**) avec divers chlorures d'arylsulfonyle (**83**). Différents solvants et une variété des bases ont été utilisés pour l'optimisation de cette réaction. Les bis(arylsulfonyl) dihydroimidazoïnones (**84**) ont été obtenus avec de bons rendements dans le DMF en présence de NaH à température ambiante (**Schéma-8**).



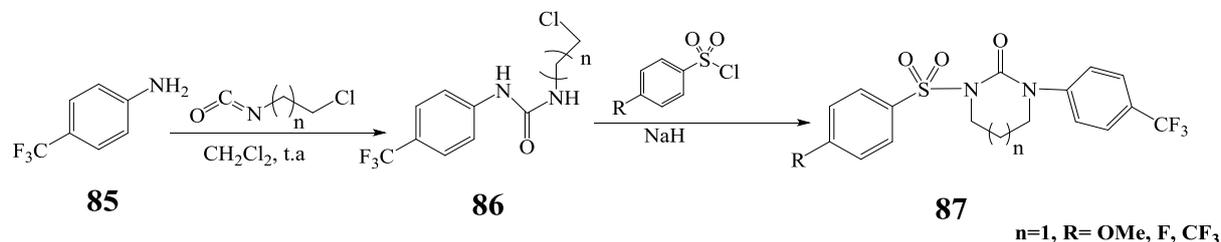
**Schéma-8** : Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 1,3-dihydroimidazolin-2-one.

<sup>45</sup> Subramanian, S.; Boggu, P. R.; Yun, J.; Jung, S. H. *Arch. Pharmacol Res.* **2018**, 41, 251.

<sup>46</sup> Sittihan, S.; Jumpathong, W.; Sopha, P.; Ruchirawat, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 30, 126776.

### III-1-3-A partir de 4-(trifluorométhyle)aniline

La synthèse des sulfonylcyclourées a été développée par Kulkarni *et al*<sup>47</sup> à partir d'une réaction de 4-(trifluorométhyle) aniline (**85**) avec l'isocyanate de chloroalkyle dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante aboutissant à la formation d'urée acyclique (**86**). Ce dernier a subi une cyclisation intramoléculaire en présence de NaH pour former les sulfonylcyclourées correspondants (**87**). (Schéma-9)



**Schéma-9** : Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 4-(trifluorométhyl)aniline.

#### Conclusion

Lors de ce premier chapitre nous avons présenté une étude bibliographique sur les cyclosulfamides, en exposant leur intérêt pharmacologique ainsi que les différentes réactions d'accès à ces composés. Nous avons également passé en revue l'importance pharmacologique des sulfonylcyclourées, ainsi que les méthodes de synthèse de cette famille à partir de divers composés et réactifs.

<sup>47</sup> Kulkarni, A. A.; Sajith, A. M.; Duarte, T. T.; Tena, A.; Spencer, C. T.; Bowen, J. P. *Med. Chem. Res.* **2019**. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02466-7>.

## ***Chapitre II***

**Synthèse des *N*-(Substitue phényle) -**

**1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide**

**1,1-dioxide**

Dans ce travail nous avons développé une nouvelle procédure de synthèse plus simple. La condensation des amines aromatiques, ICS, chloroéthylamine *in one step* est effectuée en présence de TEA.

Nous avons réutilisé l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) comme réactif clé pour l'insertion du motif sulfonyl et donc pour la synthèse de cyclosulfamides urée.

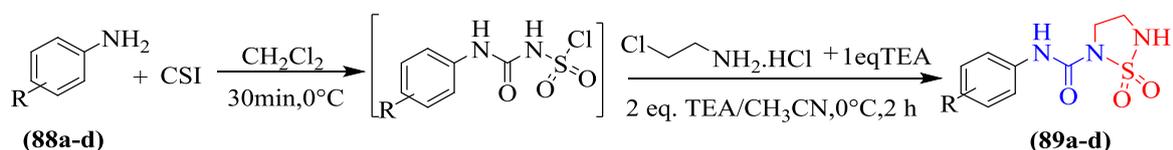
### II-2-1- Synthèse des *N*-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde :

Les cyclosulfamides<sup>48</sup> et les cyclosulfamides carbamoyl<sup>49</sup> déjà décrits dans la littérature par différentes méthodes présentant plusieurs étapes.

Nous avons développé une autre méthode<sup>50</sup> qui nous a permis de réduire le nombre d'étapes pour les ramener à une seule, et améliorer les rendements.

En effet, l'utilisation de l'excès de triéthylamine sur les composés formés *in situ* lors de la condensation des différents substituants aniline avec ICS en présence de chloroéthylamine dans l'acétonitrile à 0°C pendant 30 min, conduit finalement au cyclosulfamides urées (**89a-d**) schéma-10.

Le proton le plus acide est celui qui est formé par l'atome d'azote qui est situé entre le groupe carbonyle et le groupe sulfonyl. L'arrachement de ce proton a permis à la cyclisation intramoléculaire d'obtenir le produit **2**.



**Schéma-10** : Synthèse de nouveaux dérivés de cyclosulfamide carboxamide (**89a-d**) en une seule étape.

Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle/hexane, les cyclosulfamide carboxamide sont obtenus sous forme solide avec un rendement de (**65-81%**).

<sup>48</sup> Hessainia, S.; Bouchareb, F.; Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Berredjem, H.; Becheker, I.; Aouf, N-E. *Rasayan J.Chem.* **2013**, 6, 175

<sup>49</sup> Kim, W.; Lee, C-K.; Kim, H. S.; Jung, S-H. *Arch. Phar. Res.* **2003**, 26, 9.

<sup>50</sup> Hessainia, S.; Boukhari, A.; Cheraiet, Z. *J Heterocyclic Chem.* **2019**, 1-7. DOI : 10.1002/jhet.3767

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **89a-d** sont rassemblées dans le tableau-1.

Tableau-1 Caractéristiques physico-chimiques des cyclosulfamides urées (**89a-d**).

Réf	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R <sub>f</sub> *	Rdt [%]
<b>89a</b>	304	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	180-181	0.39	65
<b>89b</b>	275.5	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	171-172	0.50	73
<b>89c</b>	255	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	186-187	0.44	70
<b>89d</b>	255	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	179-180	0.45	81

\* : solvant d'éluion [Acetate Ethyl /hexane: 5/5].

### II-2-1-1- Caractérisation spectrale

Les structures des produits cyclisés **89a-d** ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques **IR**, **RMN <sup>1</sup>H** et **RMN <sup>13</sup>C**.

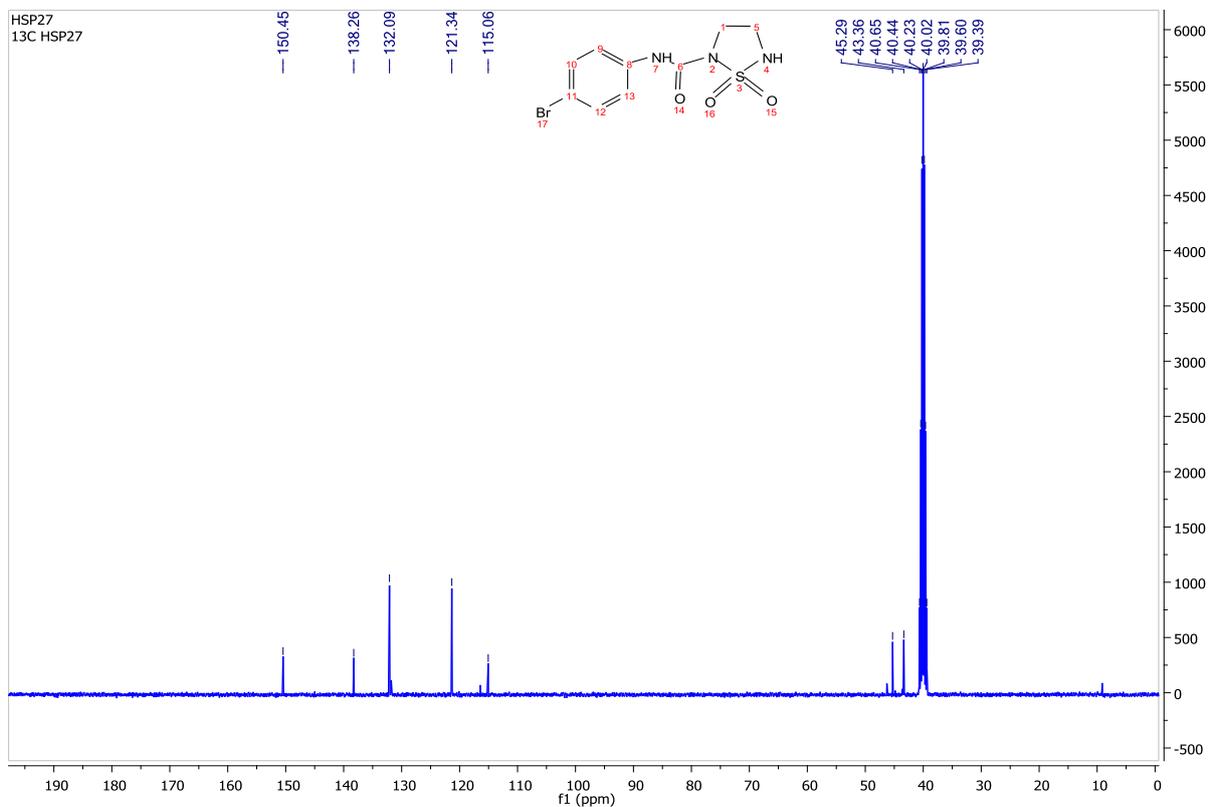
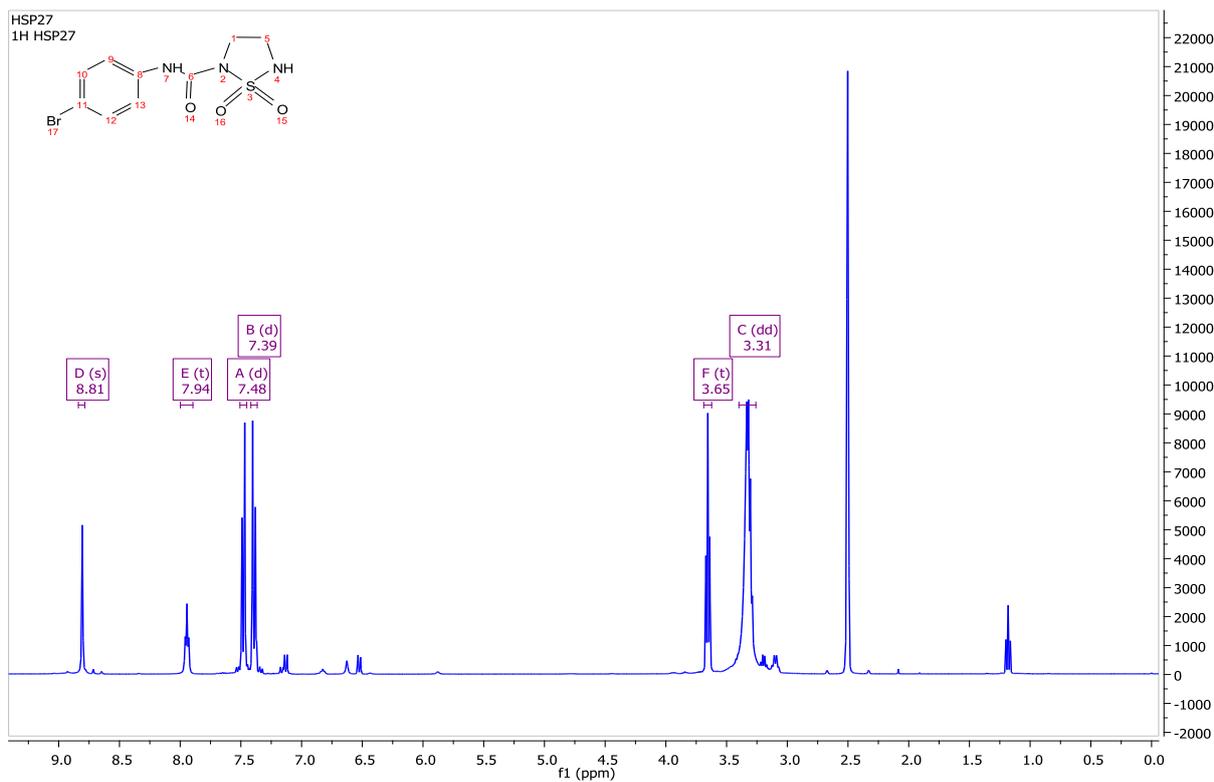
En **IR**, la formation des cyclosulfamides est illustrée par l'apparition de la bande du groupement NH ( $V_{\text{NH}} = 3298 \text{ cm}^{-1}$ ).

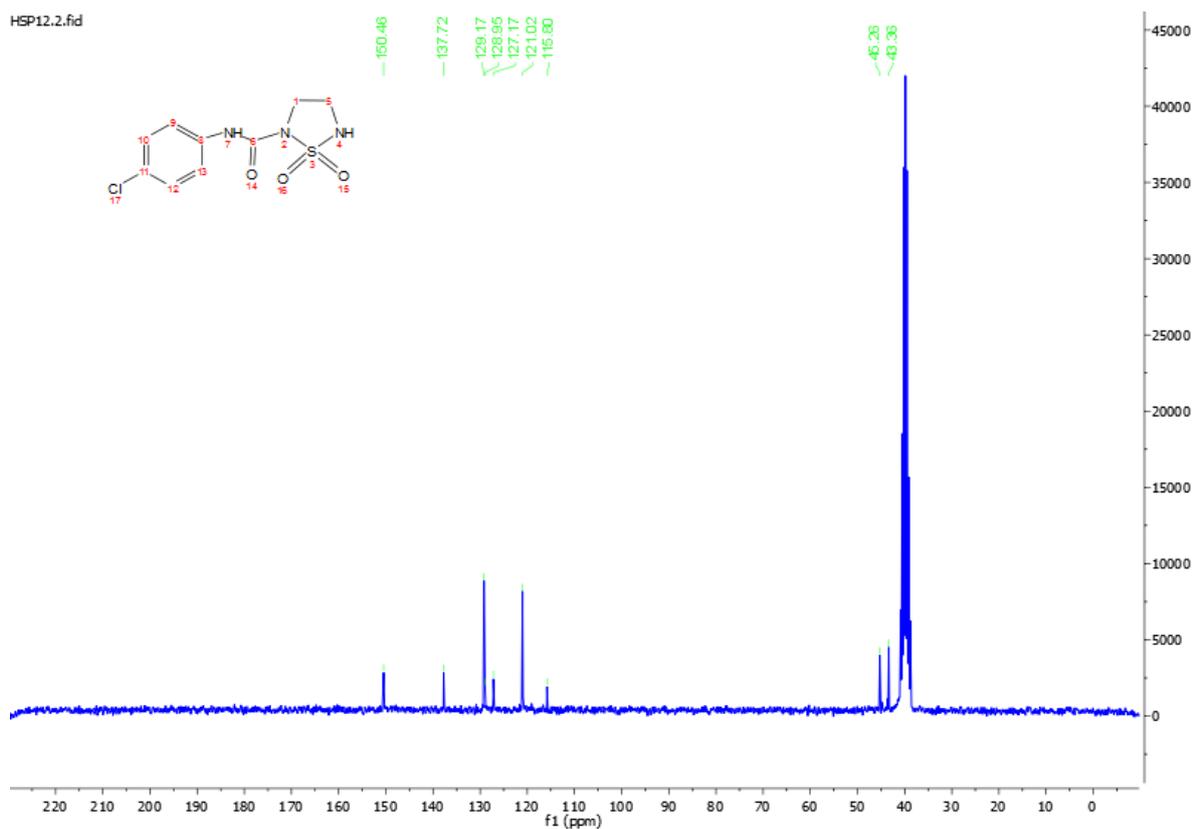
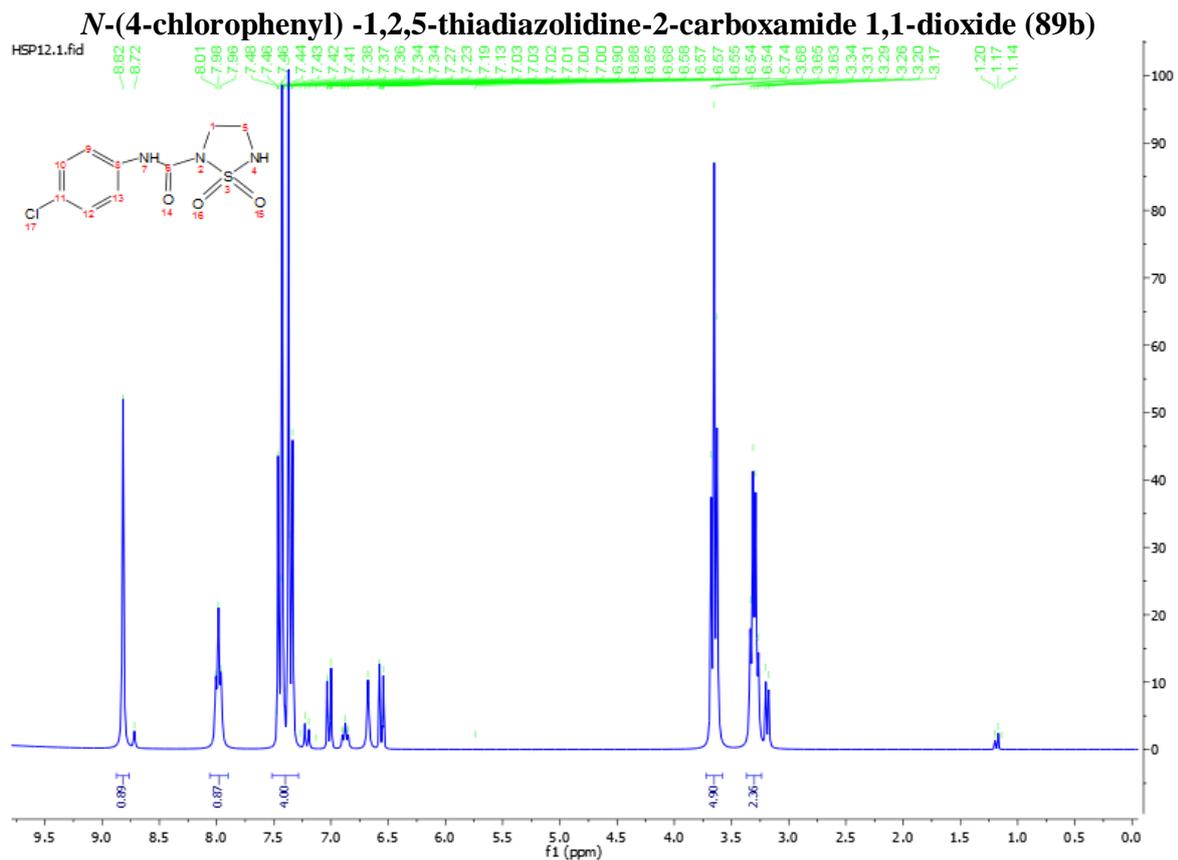
En **RMN <sup>1</sup>H**, la structure des cyclosulfamides a été confirmée par l'apparition des deux nouveaux signaux vers 3,30 et 3,65 ppm correspondants aux deux protons du méthylène (CH<sub>2</sub>) des cyclosulfamides urée.

Cependant, les signaux qui peuvent être attribués aux protons de CONH des fragments des urées ont été observés à 8.49-10.50 ppm.

En **RMN<sup>13</sup>C**, l'apparition d'un signal vers 43 et 45 ppm caractéristiques des deux groupes méthylène qui confirmé la présence du cycle de *N*-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde.

***N*-(4-bromophenyl) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde (89a)**

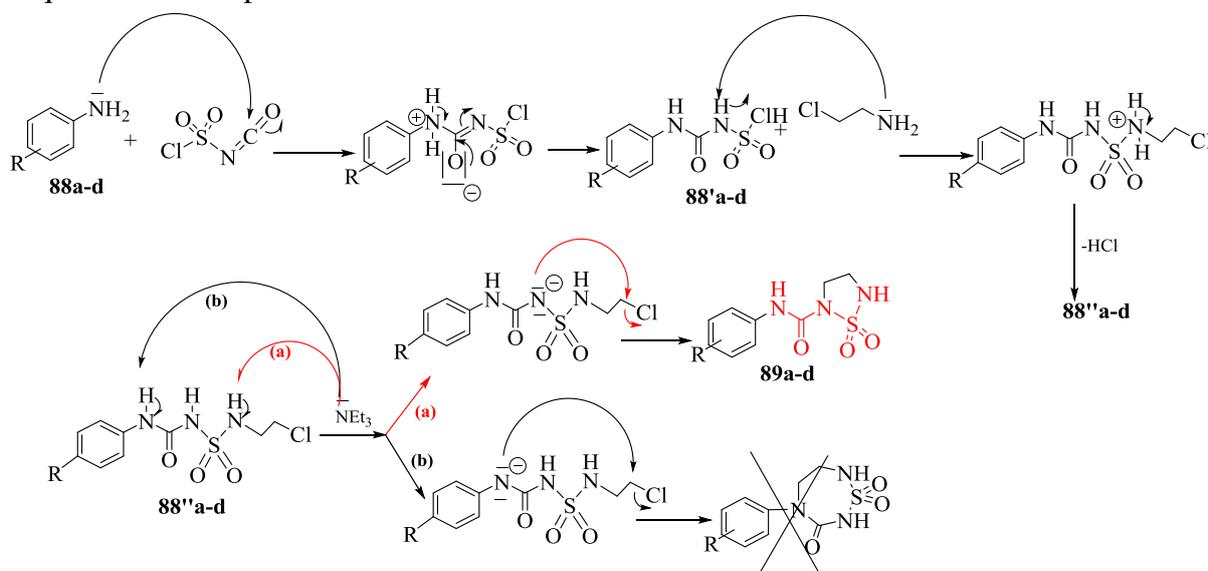




### I-2-1-2- Mécanisme réactionnel proposé :

Le doublet de l'atome d'azote du composé de départ **88a-d** attaque le carbone du carbonyle qui se trouve être le premier site électrophile du réactif de l'isocyanate de chlorure, pour aboutir à l'intermédiaire **88'a-b**, et former ainsi le groupe urée (-NH-CO-NH-). Cet intermédiaire réagit ensuite avec la 2-chloroéthylamine, réactif engendrée à partir de l'addition de la triéthylamine sur la 2-chloroethanaminium. Cette réaction nous conduit alors au composé **89a-d**.

L'utilisation de l'excès de la TEA va permettre l'arrachement du proton labile fixé sur l'atome d'azote (-NH-), soit selon la voie (a) pour aboutir à un cycle à cinq chaînons plus stables thermodynamiquement par la réaction de substitution nucléophile intramoléculaire ou selon la voie (b) pour donner un cycle à sept chaînons thermodynamiquement moins stables et qui ne se forme pas.



### Conclusion :

Nous avons décrit dans ce travail une nouvelle méthode de synthèse des nouveaux composés. Ces cyclosulfamides urées qui sont préparés en une seule étape par la condensation de diverses amines aromatiques avec l'ICS (ce réactif possède le caractère bifonctionnel et une forte réactivité qui font de lui un précurseur intéressant pour l'élaboration de structure contenant le motif sulfonyl) et le chloroéthylamine en présence de TEA avec de bon rendement.

Les caractéristiques importantes de cette procédure sont l'utilisation de matières premières disponibles, la simplicité de la réaction et du traitement, le rendement élevé et les temps de réaction courts.

***CONCLUSION GENERALE***

## Conclusion générale

Le but essentiel de notre travail était de synthétiser les *N*-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde.

La synthèse des *N*-(Substitue phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde est basé sur le développement d'une nouvelle méthode en une seule étape.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, **RMN** du proton et carbone 13 ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

## *Chapitre III*

### **PARTIE EXPERIMENTALE**

## **Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE**

### **CONDITIONS GENERALES :**

#### **Chromatographie :**

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0,1% dans l'éthanol puis chauffage.

La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60A°, granulométrie : 35-70 µm) ou Merck 60H (Art. 9385).

#### **Point de fusion :**

Les points de fusions non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Büchi 530 ou un appareil électrotermal.

#### **Infrarouge :**

Les spectres IR ont été enregistrés sur Perkin-Elmer FT-1600.

#### **Résonance magnétique nucléaire :**

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker AC 250, ou DRX 400. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du DMSO fixé à 2.42 ppm ou  $\text{CDCl}_3$  fixé à 7.24 ppm pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minuscule(s) : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet ou massif. Les constantes de couplages  $J$  sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de RMN du carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker 62.89MHz ou 100.62 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne.

#### **Spectrométrie de masse :**

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Waters 2615 Micromass/zq par la méthode électro-spray en mode positif ( $\text{ESI}^+$ ) et/ou en mode négatif ( $\text{ESI}^-$ ).

### I- SYNTHÈSE DES CYCLOSULFAMIDES UREE:

#### Mode opératoire générale :

Dans un ballon de 50 mL, on dissout (5.74 mmol, 0.5ml) d'isocyanate de Chlorosulfonyl (ICS) dans 10 mL de DCM anhydre. On refroidit le mélange réactionnel à -5°C, puis à l'aide d'une ampoule à brome on additionne à 0°C goutte à goutte une quantité d'aniline **88a-d** dissoute dans le même solvant. Dès que l'addition se termine, on laisse la solution sous agitation magnétique à température ambiante pendant une demi-heure.

Le solide brut a été isolé par filtration sous vide puis utilisé immédiatement dans l'étape suivante. Dans un bicol de 50 mL, on introduit le 2-chloroéthylamine chlorhydrate dissoute dans l'acétonitrile et refroidi à -5°C, on rajoute par la suite un excès de la TEA 3éq (17.2 mmol, 2.1 ml). Après 30 min d'agitation, on rajoute à ce mélange la solution qui a été préparée préalablement dans la première étape (L'addition du produit isolé dissous dans le même solvant) goutte à goutte. La ccm montre que la réaction est complète au bout de 2 heures et l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. La solution est filtrée sous vide. Le filtrat obtenu est dilué dans le dichlorométhane, lavé avec solution de HCl (0,1N). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée, on obtenant les produits désirés (**89a**, **89b**, **89c** et **89d**) sous forme d'un solide et avec un excellent rendement après cristallisation dans l'acétate d'éthyle/hexane : (5/5).

#### **N-(4-bromophényl) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde 89a**

**M** = 304 [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S].

**Rdt** = 65 %.

**R<sub>f</sub>** = 0.39 [Acétate d'éthyl /hexane: 5/5].

**F°C** = 180-181.



**89a**

**IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3298 (NH), 1355-1150 (SO<sub>2</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO,  $\delta$ ppm):**  $\delta$ : 8.81 (s,  $J$  = 11.1 Hz, 1H, NHCO), 7.94 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, NH<sub>cyc</sub>), 7.48 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 3.65 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>N), 3.31 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>NH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO,  $\delta$ ppm):** 150.45 (C=O), 138.26, 132.09, 121.34, 115.06, 116.42 (C-Ar), 45.29 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> N), 43.36 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> NH).

✚ *N*-(4-chlorophényl) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxide 89b

$M = 275.5$  [ $C_9H_{10}ClN_3O_3S$ ].

Rdt = 73 %.

Rf = 0.50 [Acétate d'éthyl /hexane: 5/5].

F°C = 171-172.



89b

**RMN  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ ppm):** 8.82 (s, 1H, NHCO), 7.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH<sub>cyc</sub>), 7.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-Ar), 7.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-Ar), 3.65 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>N), 3.30 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>NH).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO,  $\delta$ ppm):** 150.46 (C=O), 137.72, 129.18, 128.95, 127.17, 121.02, 115.80, (C-Ar), 45.26 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> N), 43.36 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> NH).

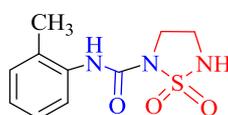
✚ *N*-(2-tolyl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxide 89c

$M = 255$  [ $C_{10}H_{13}N_3O_3S$ ].

Rdt = 70 %.

Rf = 0.44 [Acétate d'éthyl /hexane: 5/5].

F°C = 186-187.



89c

**RMN  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ ppm):** 7.99 (s, 1H, NHCO), 7.94 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NH<sub>cyc</sub>), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-Ar), 7.17 (dd,  $J = 16.7, 7.9$  Hz, 2H, H-Ar), 7.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-Ar), 3.66 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>N), 3.33 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub>NH), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (DMSO,  $\delta$ ppm):** 150.47 (C=O), 136.53, 130.79, 129.04, 126.74, 124.40, 122.05 (C-Ar), 45.32 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> N), 43.37 (CH<sub>2</sub><sub>cyc</sub> NH), 18.04 (CH<sub>3</sub>).

## Chapitre III PARTIE EXPERIMENTALE

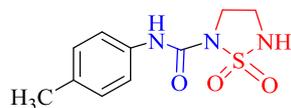
### *N*-(4-tolyl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxide 89d

**M** = 255 [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S].

**Rdt** = 81 %.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 [Acétate d'éthyl /hexane: 5/5].

**F°C** = 179-180.



**89d**

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δppm):** 8.56 (s, 1H, NHCO), 7.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH<sub>cyc</sub>), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2cyc</sub>N), 3.29 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2cyc</sub>NH), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, δppm):** 150.42 (C=O), 136.08, 132.58, 129.71, 119.51 (C-Ar), 45.27 (CH<sub>2cyc</sub> N), 43.37 (CH<sub>2cyc</sub> NH), 20.79 (CH<sub>3</sub>).

**Auteur : KADDOUR Hana**

**Titre : Synthèse de nouveaux dérivés de phényle d'urée cyclosulfamides substitués**

**Directrice de mémoire : Dr. HESSAINIA Sihem**

**Résumé :**

Le but de ce travail est de synthétiser les *N*-(Substituée phényle) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde en une seule étape à partir de la condensation d'amines aromatiques, ICS et chloroéthylamine en présence de TEA.

Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, RMN du proton et carbone 13 ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

**Mots clé :** Cyclosulfamides, sulfonylcyclourées, ICS, urée.

**Abstract:**

The purpose of this work is to synthesize the *N*-(Substituted phenyl) -1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde in one-pot from the condensation of aromatic amines, CSI and 2-chloroethylamine in the presence of an excess of triethylamine.

The structure of all compounds was unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods infra-red, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR.

**Key word:** Cyclic sulfamides, sulfonylcycloureas, chlorosulfonyl isocyanate, urea.

**ملخص**

الهدف من هذا العمل هو إعداد المركبات *N*- (البديل فينيل) -1,2,5-ثياديازوليدين-2-كاربوكساميد 1,1-ثنائي أكسيد في خطوة واحدة من

تكتيف الأمينات العطرية، ايزوسيانات وكلورواثيل امين في وجود ثلاثي إيثيل امين.

تم الكشف عن المركبات المحضرة بالطرق الطيفية تقنية تحت الحمراء، الرنين النووي المغناطيسي (<sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H)

الكلمات الدالة: سيلفاميد حلقي، السيلفونيل حلقي يوريا، ايزوسيانات، يوريا