

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار-عناينة

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Magister**

Thème

**SYNTHESE DES BIS-OXAZOLIDINONE A PARTIR DES
CARBOXYLSULFAMIDES . EVALUATION TOXICOLOGIQUE**

Présenté par : ALLAOUI ASSIA
Année 2006

Directrice du mémoire : Dr. M.Berredjem

U. Annaba

Soutenue le devant le jury composé de :

Président :	N.AOUF	Professeur	U. Annaba
Examineurs :	Z.REGAINIA	Professeur	U. Annaba
	H.DJEBBAR	Maître de conférences	U. Annaba
	A.KADRI	Maître de conférences	U. Guelma

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار-عناينة

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magister

Thème

**SYNTHESE DES BIS-OXAZOLIDINONE A' PARTIR DES
CARBOXYLSULFAMIDES . EVALUATION TOXICOLOGIQUE**

Encadré par : M^{elle}. M.Berredjem M.C Université Badji Mokhtar Annaba

Présenté par : ALLAOUI ASSIA
Année 2006

Soutenue le

devant le jury composé de :

President :

N.AOUF

Professeur

Université d'Annaba

Examineurs :

Z.REGAINIA

Professeur

Université d'Annaba



Dédicaces

Je dédie ce fruits de mes années d'études :

A celle qui m'a tout appris et n'a jamais cessé de m'encourager d'aller au devant afin de

S'abreuver pleinement de la source du savoir, ma tendre et douce mère .

A celui qui a tout sacrifié pour mon éducation et m'a orienté sur la voie de la science et du droit chemin, mon cher et agréable père.

A ceux qui me sont les plus chers :

Mes frères et mes sœurs.

A toute ma famille.

A tous mes amis :(Nawel , Mounia,Hassina, Zhor, ,Soumaya,Fatma ,Nadia, Sihem, Yassmina, Lamia ,Samia , Rafika, Zahia, Nedjema, Youcef,Zine, Hocine, Karim).



ASSIA



REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de chimie bio organique de l'université de Annaba sous la direction du **Dr .MALIKA BERREDJEM.**

Avant d'aborder cet exposé, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mes cordiaux remerciements à ma directrice de thèse **Dr.M. BERREDJEM**, mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail par ces compétences scientifiques, par ces conseils et ces encouragements.

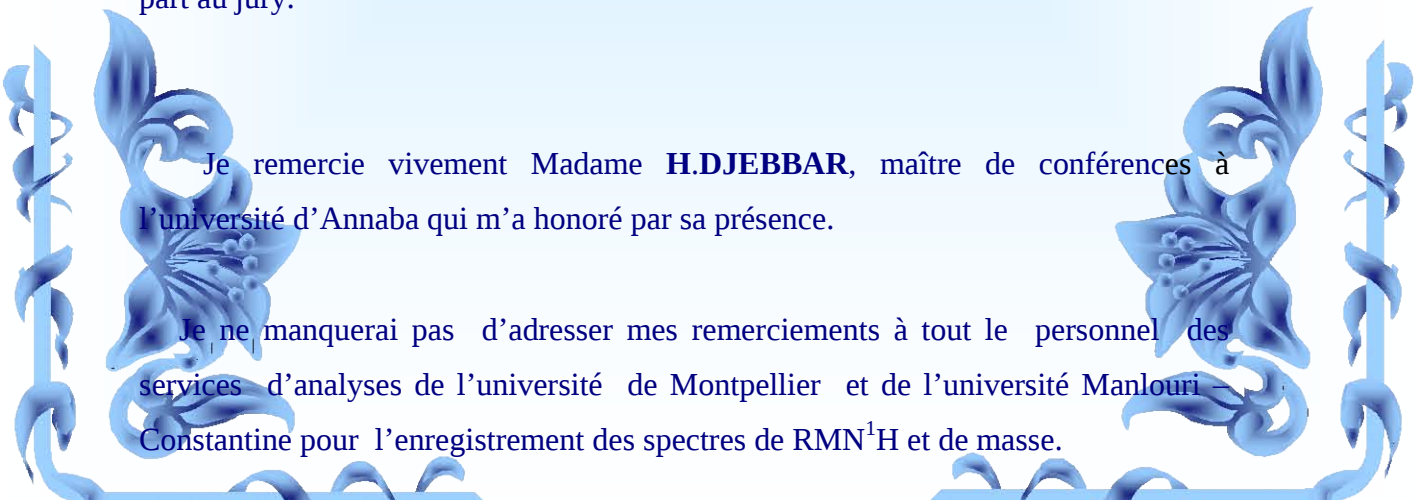
J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur **N. Aouf**, Professeur à l'université d'Annaba , ma profonde gratitude pour son aide précieuse durant les années de recherches au sein du laboratoire , son respect et ces compétences scientifiques ont été plus bénéfiques .

J'adresse également mes remerciements à Monsieur **Z. Régainia** , professeur à l'université d'Annaba pour son aide et son soutien amicale . Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

Je présente ma reconnaissance à Monsieur **A.KADRI** maître de conférences l'université de Guelma pour avoir bien accepter de juger ce travail et de prendre part au jury.

Je remercie vivement Madame **H.DJEBBAR**, maître de conférences à l'université d'Annaba qui m'a honoré par sa présence.

Je ne manquerai pas d'adresser mes remerciements à tout le personnel des services d'analyses de l'université de Montpellier et de l'université Manlouri Constantine pour l'enregistrement des spectres de RMN¹H et de masse.



Résumé

Dans ce travail, nous avons synthétisé une nouvelle série des carboxylsulfamides issus d'hydroxyesters et d'oxazolidinones via l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) par une suite réactionnelle : carbamoylation –sulfamoylation .

Nous avons synthétisé les Bis oxazolidinones-sulfonamide par la condensation des carboxylsulfamides avec les oxazolidinones dans des conditions douces.

Nous avons également réalisé la synthèse des Bis oxazolidinones sulfone par cyclisation intramoléculaire des carboxylsulfamides réduits dans les conditions de la réaction de Mitsunobu.

Les Bis oxazolidinones laissent présager d'intéressantes perspectives sur le plan chimique et pharmacologique.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles infrarouge, résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse.

Mots clés : Isocyanate de chlorosulfonyl , Bis oxazolidinone sulfonamide, Bis oxazolidinone sulfone, réduction sélective, Réaction de Mitsunobu , Carboxylsulfamide , Oxazolidinone.

Abstract

In this work, we describe the synthesis of carboxylsulfamides resulting from α -hydroxyester and secondary amines, via chlorosulfonyl isocyanate (ICS) functional arrangement by a reaction of carbamoylation –sulfamoylation.

We have synthesised the Bis oxazolidinones –sulfonamides by condensation of carboxylsulfamides with oxazolidinones rings in mild conditions .

We have realised the synthesis of Bis oxazolidinones sulfone by intramolecular cyclisation of reduction carboxylsulfamide under Mitsunobu conditions

These Bis oxazolidinones let predict interesting properties on the chemical and pharmacological level.

These structures can lead to interesting new chemical and/or pharmacological potentialities.

All of these compounds were characterized by usual spectroscopic methods **IR, RMN ¹H, SM** .

Key words: chlorosulfonyl isocyanate, sulfonamide Bis oxazolidinone, sulfonyl Bis oxazolidinone

, selective reduction , Mitsunobu Reaction , carboxylsulfamide, oxazolidinone.

AVANT PROPOS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de chimie bioorganique de l'université d'Annaba sous la direction du **Dr .MALIKA BERREDJEM**.

Avant d'aborder cet exposé, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mes cordiaux remerciements à ma directrice de thèse **Dr.M. BERREDJEM**, mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail par ses compétences scientifiques, par ses conseils et ces encouragements.

J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur **N. Aouf**, Professeur à l'université d'Annaba , ma profonde gratitude pour son aide précieuse durant les années de recherches au sein du laboratoire , son respect et ses compétences scientifiques ont été plus bénéfiques .

J'adresse également mes remerciements à Monsieur **Z. Régānia** , professeur à l'université d'Annaba pour son aide. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect.

Je présente ma reconnaissance à Monsieur **M.KADRI** professeur à l'université de Guelma pour avoir bien accepté de juger ce travail et de prendre part au jury.

Je remercie vivement Madame **H.DJEBBAR**, maître de conférences à l'université d'Annaba qui m'a honoré par sa présence.

Je ne manquerai pas d'adresser mes remerciements à tout le personnel des services d'analyses de l'université de Montpellier et de l'université Mantouri –Constantine pour l'enregistrement des spectres de RMN¹H et de masse.

TITRE : Synthèse des Bis oxazolidinones à partir des carboxylsulfamides. Evaluation toxicologique.

AUTEUR : ASSIA ALLAOUI

LIEU : Université BADJI MOKHTAR –ANNABA

Département de chimie –Laboratoire de chimie bio-organique

ANNEE : 2006

MOTS CLES : Isocyanate de chlorosulfonyle, Réaction de Mitsunobu , Carboxylsulfamide , Oxazolidinone, Bis oxazolidinone sulfone, Bis oxazolidinone-sulfonamide, hydroxyester.

RESUME : Nous avons synthétisé les Bis oxazolidinones-sulfonamide par la condensation des carboxylsulfamides avec les oxazolidinones dans des conditions douces.

Nous avons également réalisé la synthèse des Bis oxazolidinones sulfone par cyclisation intramoléculaire des carboxylsulfamides réduits dans les conditions de la réaction de Mitsunobu.

Les Bis oxazolidinones laissent présager d'intéressantes perspectives sur le plan chimique et pharmacologique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
SCHEMA SYNOPTIQUE	3
Bibliographie	4

CHAPITRE I

CHIMIE DES OXAZOLIDINONES ,ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE SYNTHESE ET REACTIVITE

I- Aperçu Bibliographique sur les oxazolidinones Modifiées	5
I-1 Activité pharmacologique	5
I-2- Méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées	7
I-2- a) A partir des aziridines	8
I-2- b)- Synthèse sur résine	8
I-2- c) A partir de carboxysulfamide	9
I-2- d) A partir d'un carbamate	9
I-2-e) A partir de diéthylcarbonate	9
I-2-A partir de l'éthylchloroformate	10
I-2- g) A partir le N,N'-disuccinimidyl (DSC)	11
I-3 Réactivité des oxazolidinones	11
I-3-1 Réaction d'acylation	11
I-3-2 Réaction d'alkylation	12
I-3-3 Réaction de Diels –Alder	12
I-3-4 Réaction de duplication	13
I-3-5 . Réaction de cycloaddition	14
I-3-6.Synthèse d'hydroxyamide dérivé d'oxazolidinone	14
I-3-7 Réaction de Reissert	14
Conclusion	15
Bibliographie	16

CHAPITRE II

CHIMIE DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE ET REACTION DE MITSUNOBU

II-Chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle	19
Introduction	19
II-1 Réactions sur le site isocyanate	19
II-1-a Réaction avec des composés à hydrogène mobile	19
II-1-b Avec l'eau	19
II-1-c Accès aux nitriles et amides	20
II-1-d Avec les acides carboxyliques	20
II-1-e Réaction avec des composés à liaison (s) multiple (s)	20
II-1-f Avec les aldéhydes et les cétones non énolisables	21
 II- 2-Aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle	21
II-2-a) Accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires	22
II-2-b) Accès aux analogues 5' – O- sulfamoyluridines	22
II-3 Aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle	24
 Introduction	24
II-3-a-Déshydratation Intramoléculaire et Intermoléculaire	24
II-3-a-1-Déshydratation intramoléculaire	25
II-3-a-2-Déshydratation intermoléculaire	26
II-3-b- Avantages et inconvénients	26
II-3-b- 1-Les avantages	27
II-3-b- 2-les inconvénients	27
 II-3-c- Les caractéristique essentielles de la réaction de Mitsunobu	27
II-3-d- Mécanisme proposé par la réaction de Mitsunobu	28
II-3-d-1- Effets de basicité du contre-ion	30
II-3-d-2- Effets de la substitution du motif triarylphosphine sur la vitesse	

de l'activation d'alcool	32
II-3-e- Considération expérimentale de la réaction de Mitsunobu	33
Conclusion	33
Bibliographie	35

CHAPITRE III

ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES SULFAMIDES

SYNTHESE ET REACTIVITE

Introduction	37
III-1 Activité biologique des sulfamides modifiés	37
III-2 Synthèse des carboxylsulfamides	37
III-2 –a) A partir d'un α - hydroxyester	38
III-2 –b) A partir d'un halogénoalcool	39
III-2 c) Accès aux N-[N'- alkoxycarbonylsulfamides]	40
III-2 –d) Sulfamoylation par les acides aminés	40
Conclusion	41
Bibliographie	42

CHAPITRE IV

IV-1-Synthèse des oxazolidinones chirales	43
IV-1-1 Réduction des aminoacides	43
IV-1-2- Préparation des oxazolidin –2-ones chirales	44
IV-2-Préparation de carboxylsulfamide	45
IV-2-1-Etude structurale et physico-chimique	47
IV-2-1-a-Caractéristiques spectroscopiques	48
IV-2-1-b- Spectroscopie dans l'infrarouge	49
IV-2-1-c- Spectrométrie de masse	49
IV-3- Préparation des Bis oxazolidinoes-sulfonamide	49
IV-4- Réduction des carboxylsulfamides	50
IV-5- la réaction de Mitsunobu	51
Conclusion	52
Conclusion générale	53

Perspective	53
Bibliographie	54

CHAPITRE V

Partie expérimentale

1-Partie expérimentale	55
------------------------	----

Evaluation toxicologique

Evaluation de la toxicité de carboxylsulfamide	78
Evaluation de l'effet de deux sulfamides de synthèse sur la viabilité et la multiplication de cellules lymphocytaires et toxoplasmiques	79

Liste des schémas

Schéma	Titre de schéma	Page
Chapitre I		
1	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir des aziridines	8
2	synthèse sur résine	8
3	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir de carboxyl sulfamide	9
4	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir d'un carbamate	9
5	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir le diéthylcarbonate	10
6	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir d'éthylchloroformate	10
7	méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées a partir le N,N'-disuccinimidyl (DSC)	11
8	réactivité des oxazolidinones , réaction d'acylation	11
9	réactivité des oxazolidinones , réaction d'alkylation	12
10	réactivité des oxazolidinones , réaction de Diels –Alder	13
11	réactivité des oxazolidinones ,réaction de duplication	13
12	réactivité des oxazolidinones, réaction de cycloaddition	14
13	réactivité des oxazolidinones, méthode pour former le N-acyl imide	14
14	réactivité des oxazolidinones, réaction de Reissert	15
Chapitre II		
1	préparation de l'isocyanate de chlorosulfonyle	19
2	réactions sur le site isocyanate,avec des composés à hydrogène mobile	19
3	réactions sur le site isocyanate ,avec l'eau	20
4	réactions sur le site isocyanate ,accès aux nitriles et amides	20
5	réactions sur le site isocyanate à partir des acides carboxyliques	20
6	réactions sur le site isocyanate à partir des composés à liaison (s) multiple (s)	21
7	réactions sur le site isocyanate à partir des aldéhydes et les cétones non énolisables	21
8	aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle	22
9	accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires	22
10	accès aux analogues 5' – O- sulfamoyluridines	23
11	exemple d'application de l'isocyanate de chlorosulfonyle	24

12	<i>exemple d'application de l'isocyanate de chlorosulfonyl à partir de l'époxyde</i>	24
13	<i>aménagement trifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl, introduction</i>	25
14	<i>déshydratation intramoléculaire à partir d'hydroxy acide</i>	25
15	<i>déshydratation intramoléculaire à partir de β-hydroxycarboxamide</i>	26
16	<i>déshydratation intermoléculaire</i>	26
17	<i>les caractéristiques essentielles de la réaction de Mitsunobu</i>	28
18	<i>mécanisme proposé par la réaction de Mitsunobu</i>	28
19	<i>la formation de l'intermédiaire d'ion, la formation d'une bétaine</i>	29
20	<i>la formation d'une bétaine</i>	29
21	<i>formation de l'intermédiaire oxyphosphonium</i>	29
22	<i>l'intermédiaire oxyphosphonium</i>	31
Chapitre III		
1	<i>synthèse des carboxylsulfamides à partir d'un α-hydroxyester</i>	39
2	<i>synthèse des carboxylsulfamides à partir d'un halogénoalcool</i>	40
3	<i>accès aux N-[N'-alkoxycarbonylsulfamides]</i>	40
4	<i>sulfamoylation par les acides aminés</i>	41
Chapitre IV		
1	<i>réduction des aminoacides</i>	43
2	<i>mécanisme proposé pour la réduction</i>	44
3	<i>préparation des oxazolidin-2-ones chirales</i>	44
4	<i>mécanisme proposé pour la réaction de préparation des oxazolidin-2-ones</i>	45
5	<i>préparation de carboxylsulfamide</i>	46
6	<i>La formation de carbonate</i>	47
7	<i>mécanisme réactionnel de synthèse des carboxylsulfamides</i>	47
8	<i>présentation de la forme céto-énolique de sulfamide</i>	48
9	<i>La formation d'un anion</i>	48
10	<i>préparation des Bis oxazolidinoes-sulfonamide</i>	49
11	<i>mécanisme réactionnel de synthèse des Bis oxazolidinones-sulfonamide</i>	50
12	<i>réduction des carboxylsulfamides</i>	51
13	<i>la réaction de Mitsunobu</i>	52

Liste des tableaux

Tableau	Titre de tableau	Page
Chapitre IV		
1	caractéristiques physico – chimiques des β aminoalcools	44
2	caractéristiques physico-chimiques des oxazolidin –2- ones chirales	45
3	caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides	47
4	caractéristiques physico-chimiques des Bis oxazolidinones-sulfonamide	50
5	caractéristiques physico-chimiques des alcools	51
6	caractéristiques physico-chimiques des Bis oxazolidinones sulfone	52

Liste des figures

Figure	Titre de figure	page
1	oxazolidinones modifiées	2
Chapitre I		
1	structure chimique des premières oxazolidinones S-6123	5
2	structure chimique des oxazolidinones Dup105 et Dup721	5
3	structure chimique de linelozolid et son dérivé eperzolid	6
4	structure chimique de quelques dérivés développés de linezolid	7
5	combinaison oxazolidinone - quinolone	7
Chapitre II		
1	la structure d'oxyphosphonium	30
Chapitre III		
1	sulfamides à usage intestinal	38
2	sulfamides à usage intestinal strict	38
Evaluation toxicologique		

1	évaluation de la toxicité de carboxylsulfamide	78
2	relation dose/effet des molécules MA et MB sur la viabilité et la multiplication des lymphocytes humains	82

Introduction générale

L'ère moderne de la chimiothérapie antibactérienne a été ouverte en 1935 par la mise en évidence de l'activité antibactérienne des sulfamides par DOGMAK¹.

Progressivement en quelques années toutes les grandes familles d'antibiotiques ont été découvertes comme les pénicillines, Céphalosporine et aminoglycosides de même que les agents antibactériens de synthèses comme les oxazolidinones modifiées².

Les sulfamides donnèrent naissances aux sulfones, partant de l'hypothèse que l'atome de soufre est le pivot de l'activité antibactérienne des sulfamides. Tréfouël prépara les dérivés dans lequel l'atome de soufre est oxydé. Le dérivé le plus actif a été le para amino phénylsulfone ou dapsone¹.

L'activité des sulfonamides repose sur le groupement aminé et le groupement sulfonyle. Si l'on remplace $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ par $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-P-NH}_2$ l'activité antibactérienne est similaire, par contre $\text{NH}_2\text{-CO}$ ou $\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-P-NH}_2$ inactive le produit.

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide $\text{NH-SO}_2\text{-NH}$, et le motif oxazolidinone³.

L'introduction de ces deux motifs dans la même structure peut générer d'intéressante propriétés chimiques et /ou pharmacologiques

Récemment ; beaucoup de travaux décrivent la synthèse et l'activité biologique de composés à visées diverses⁴. Parmi ces composés, les sulfamides modifiés constituent une famille importante d'antibiotiques. Les oxazolidinones occupent toujours une place importante dans la chimiothérapie des maladies infectieuses.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse de composés d'intérêt biologique⁵ contenant le motif sulfamoyle, nous nous sommes intéressés à la synthèse des carboxylsulfamides **3**, des Bis -oxazolidinones sulfone **4** et des Bis oxazolidinones sulfonamides **5**.

Dans un travail antérieur⁶, nous avons préparé le composé **2** en **4** étapes à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, d'hydroxyester et d'amine primaire.

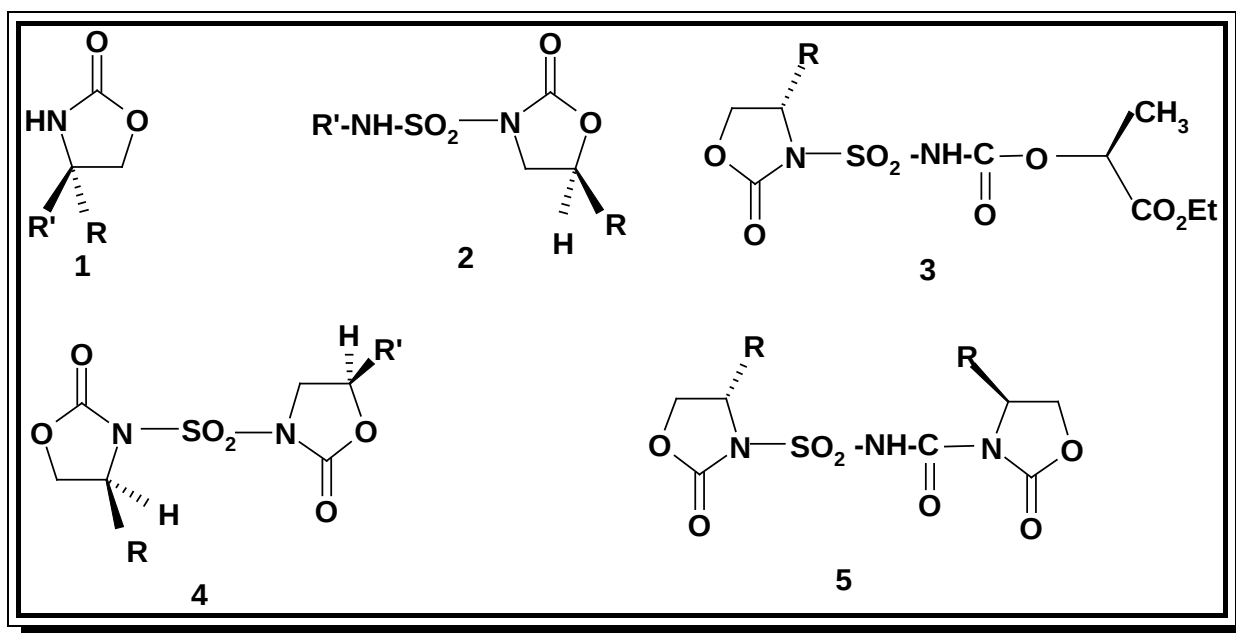


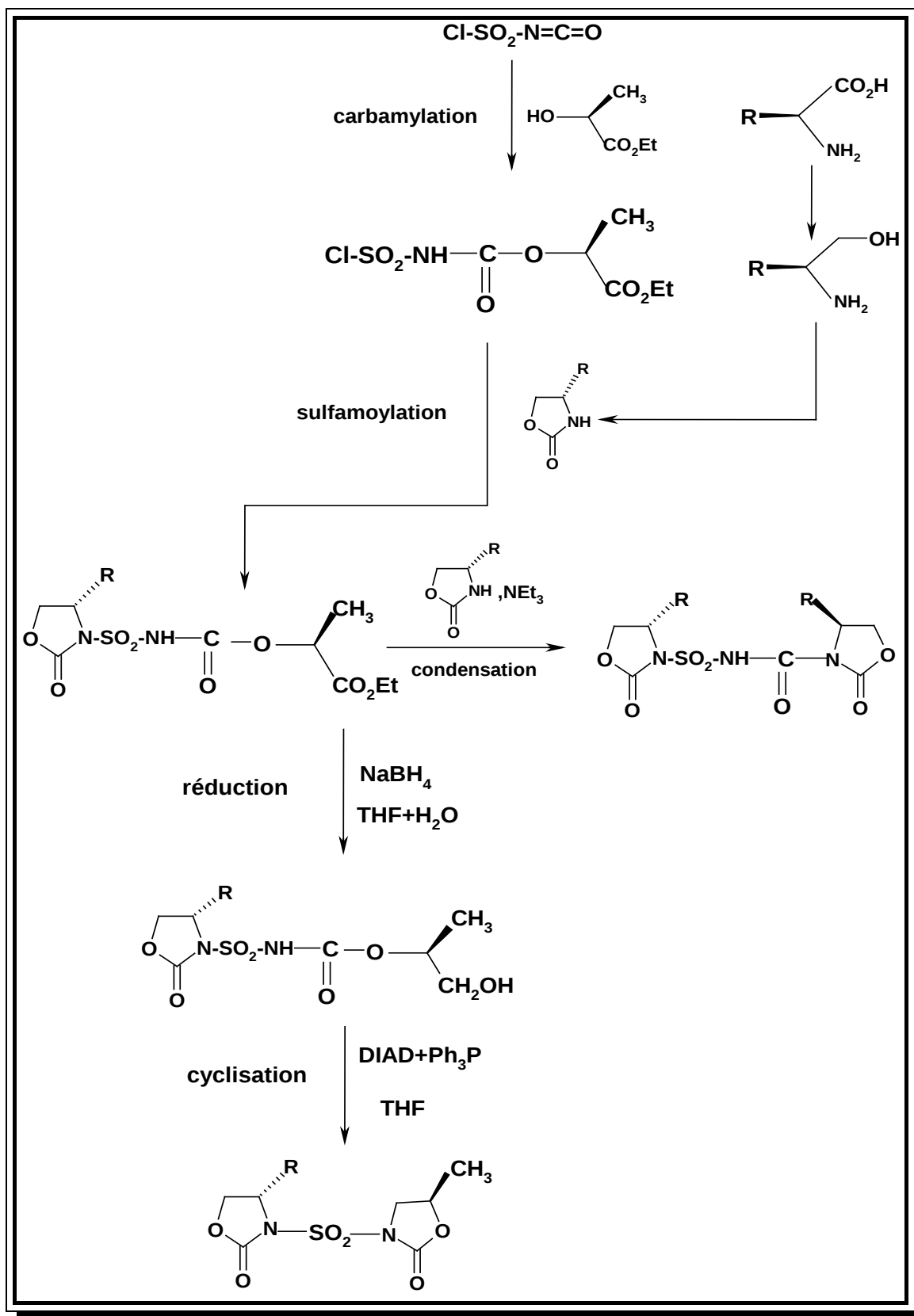
Fig-1-

Notre travail sera présenté comme suit :

- ❖ Dans le premier chapitre, nous aborderons une mise au point bibliographique sur les applications biologiques et chimiques des oxazolidinones et leurs dérivés.
- ❖ Le deuxième chapitre sera consacré à la chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle et la réaction de Mitsunobu.
- ❖ Dans le troisième chapitre sera décrit la synthèse des carboxylsulfamides.
- ❖ Dans le quatrième chapitre, nous décrirons la synthèse et la réactivité des carboxylsulfamides modifiés, ainsi que leurs dérivés tels que les Bis oxazolidinones sulfone et Bis oxazolidinones sulfonamide.
- ❖ En annexe sera présenté l'évaluation biologique des sulfamides et des Bis sulfonamides.

Ci dessous est présenté sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisées.

Schéma synoptique



REFERENCE:

- 1- André Bryskier *Antibiotiques, Agents Antibactériens et Antifongiques*, Ellipse **1996**, 39.
- 2- **(a)** Fred, L.; Ciske, M.R.; Barbachin, M.J.; Genin, K.C.; Crega, C.S.; Lester, A.; Dolak, E.P.; Seest, E.P.; Adams, J.M.; Friis, C.W.; Ford, C.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4235. **(b)** Jones, R.N.; Biedenbach, D.J.; Andereg, T.;R. *Diagnostic Microbiol. Infects. Dis.* **2002**, 42, 119. **(c)** Gravestock, M.B.; Acton, D.G.; Betts, M.J.; Dennis, M.; Hatter, G.; Mc Gregor, A.; Swain, M.L.; Wilson, G.; Woods, L.; Wookey, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 23, 4179.
- 3- **(a)** Sheo B.; Singh and John F.; Barrett. *Biochemical Pharmacolog.* **2006**,71, 1006-1015 **(b)** Cristina E.; and Bernat V. *Tetrahedron Letters* .**2002**,43,1019-1021. **(c)** Zhong L.; Xiangdong. G.; Liuqing W.; Kevin R.; Alliston, Hongyi Yu H.; and WilliamC.; Groutas .*Archives of biochemistry and biophysics*, **2004**, 429, 191-197.
- 4- **(a)** Rene Hoehn, Andreas H. Groll, Volker Schaefer, Karl Bauer and Rolf L. Schloesser. *International Journal of Antimicrobial Agents*.**2006**,27,256-258. **(b)** Florian Islinger, Pejman Dehghanyar, Robert Sauermann, Cornelia Bürger, Charlotte Kloft, Markus Müller and Christian Joukhadar. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2006**, 27,108-112 .
- 5-**(a)** Dewynter,G.;Montero.J-L.*C.R.Acad.Sci.Paris,Ser.II*.**1992**,315,1675. **(b)** Dewynter, G.; Aouf, N-E.; Criton, M.; Montero, J-L. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 65. **(c)** Abdaoui, M.; Dewynter. G.; Aouf,N.; Favre,G.; Morère,A.; Montero, J-L.*Bioorg. Med.Chem*.**1996**, 4, 1227. **(d)** Abdaoui, M.; Dewynter, G. ;Montero, J-L.*Tetrahedron Lett* .**1996**, 37, 5695. **(e)** Abdaoui, M. ; Dewynter, G. ;Aouf, N. ; Montero, J-L.*Phosphorus,Sulfur and Silicon* **1996**,118,39. **(f)** Dewynter, G. ; Abdaoui, M. ; Regainia, Z . ; Montero, J-L. *Tetrahedron* **1996**,52,14217. **(g)** Abdaoui, M. ; Dewynter, G. ;Toupet, L. ; Montero, J..L.*Tetrahedron.* **2000**,56,2427. **(h)** Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N-E. ; Dewynter, G. ; Montero, J-L. *tetrahedron.* **2000**, 56, 381.
- 6-Berredjem, M. ; Regainia, Z.; Djahoudi,A.; Aouf N. E. Dewynter. G. ; Montero, J.L *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**,165,249.



CHAPITRE I

CHIMIE DES OXAZOLIDINONES

ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE, SYNTHÈSE

ET REACTIVITE

I-Aperçu Bibliographique sur les oxazolidinones Modifiées :

I-1 Activité pharmacologique :

Les oxazolidinones ¹⁻⁵ appartiennent à une nouvelle classe d'agents antibactériens de synthèse, dont plusieurs dérivés sont en cours de développement.

Une série de molécules a été synthétisée par Dupont Merck, pharmacia-upjohn et Bayer. Ces molécules présentent en commun un squelette composé d'un noyau oxazolidin-2-

one substitué en position 5 par une chaîne acétamide et un noyau phényle substitué en position 3. (Fig 1).

La première molécule de cette série, S-6123 était peu active in vitro ⁶.

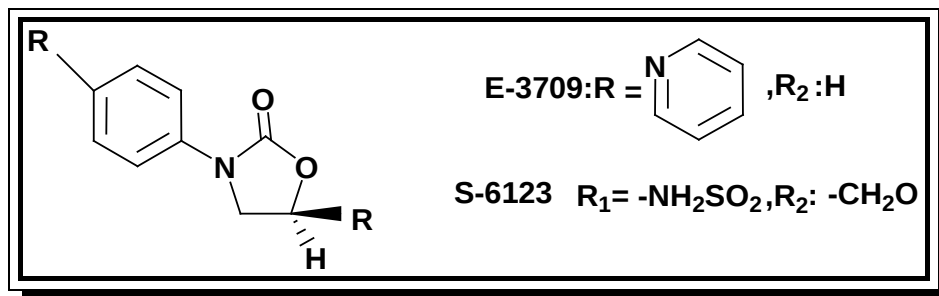


Fig-1: Structure chimique des oxazolidinones S-6123

Slee et al ⁷ décrivent des composés qui appartiennent à la classe des oxazolidinones, nommés **Dup 105** et **Dup 721** (Dupont de neumours) et développés afin d'être actifs envers les germes à Gram- positif (Fig 2).

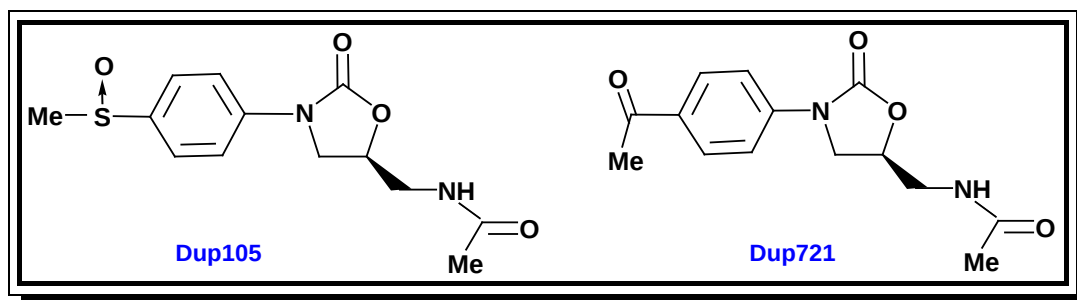


Fig -2 : Structure chimique des oxazolidinones Dup 105 et Dup 721

Récemment des études ont mené à la synthèse des analogues non toxiques avec une activité antibactérienne plus importante ; il s'agit des 2 dérivés linezolid et eperzolid (Fig 3) .

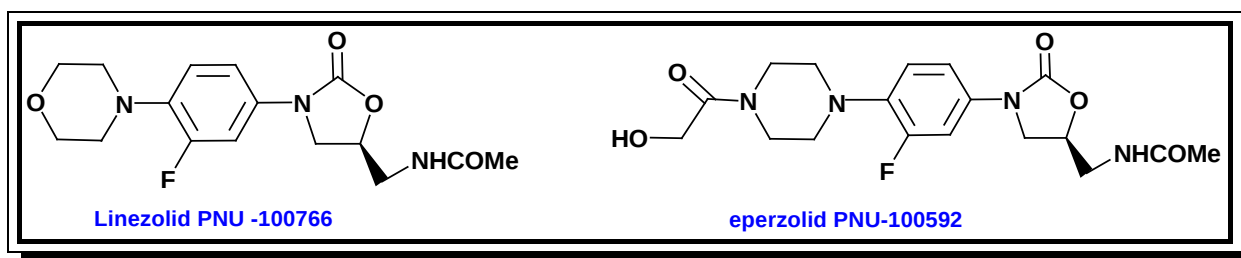


Fig-3: Structure chimique de Linezolid et son dérivé Eperzolid

Les oxazolidinones du type linezolid sont généralement des antibactériens qui agissent contre un large spectre de bactéries à Gram-positifs et anaérobies en inhibant la synthèse de la protéine à l'origine⁸.

Récemment, les dérivés de linezolid ont présenté une excellente activité contre les agents pathogènes humains par l'inhibition de la synthèse protéique des bactéries à un stade d'initiation. Notamment l'épidermide methicilline – susceptible et staphylococcus aureus (MRSA), methicilline – susceptible résistants et résistants de staphylococcus, les entercoques vemcomycin résistants (VRE) et le streptocoque résistant à la pénicilline les pneumoniae (PRSP), et un bon profil d'effet nuisible, ils peuvent être administrés en intraveineuse et oralement à une disponibilité biologique de 100%⁹⁻¹².

Des études de relation structure – activité (SAR) des oxazolidinones basés sur l'amélioration de leur activité biologique par modifications bio-isostériques ce qui a permis de donner naissance à plusieurs composés analogues plus actifs¹³⁻¹⁴ (Fig 4).

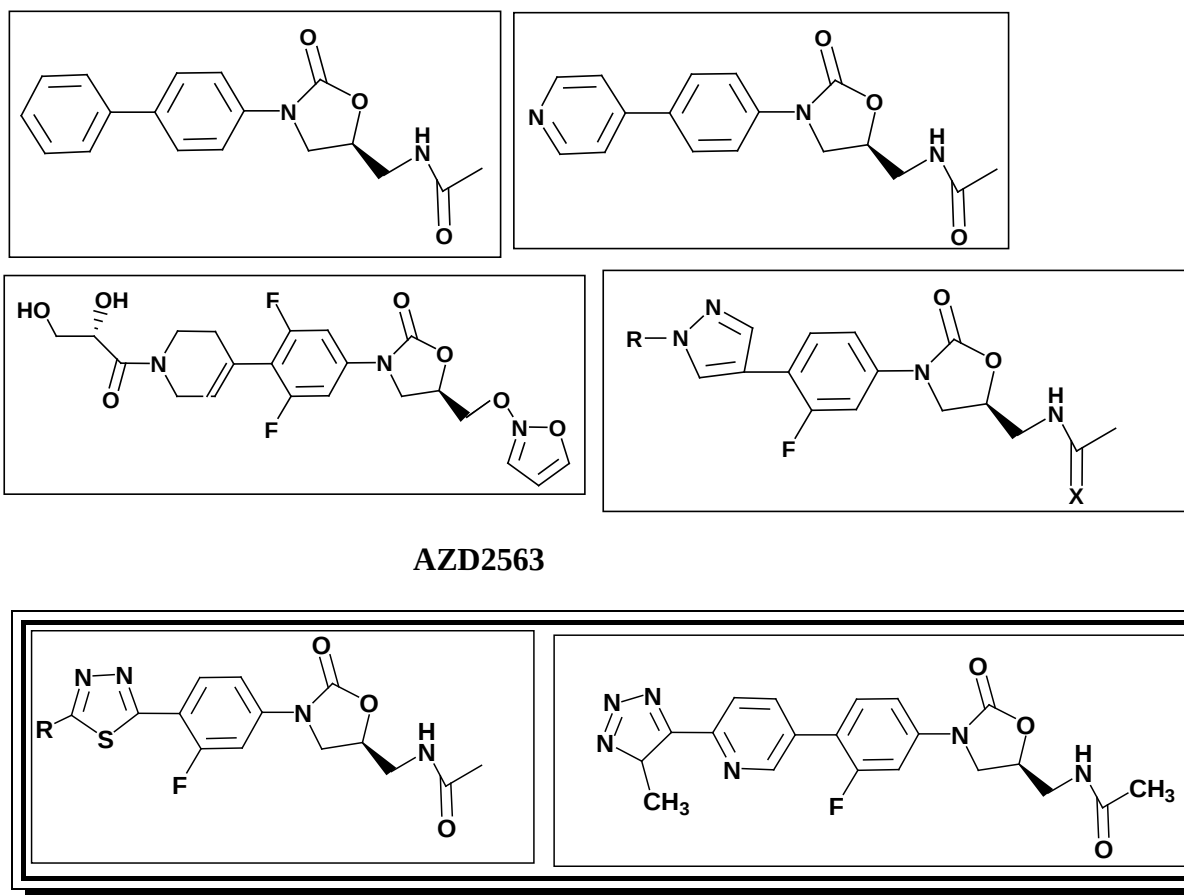


Fig-4: Structure chimique de quelques dérivés développés de Linezolid

Dans le but d'augmenter la réactivité, diminuer la toxicité et réduire le risque, les oxazolidinones sont souvent combinés à d'autres molécules bactériostatiques.

En effet, les composés obtenus par la combinaison de l'hétérocycle oxazolidinone et le pharmacophore quinolone hybride sont très actifs contre une variété de bactéries à gram positifs et gram négatifs ¹⁵⁻¹⁶ (Fig 5).

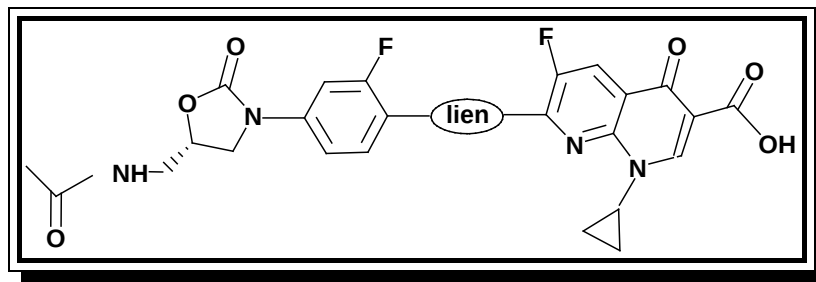


Fig -5 Combinaison Oxazolidinone - Quinolone

La présence du motif oxazolidinone dans une large variété de composés induit des propriétés pharmacologiques : anti – dépressants¹⁷, immunosuppressants ¹⁸ et dans d'autres applications ¹⁹.

I-2- Méthodes d'accès aux oxazolidinones modifiées :

Les oxazolidin-2-ones chirale sont développées par **Evans** et **Coll** au début des années 80 ²⁰⁻²¹, c'est un simple fragment chiral et un auxiliaire de base dans les réactions asymétriques.

Cet auxiliaire versatile peut être synthétisé facilement à partir des β - amino alcools ²²⁻²³ ou de leurs dérivés ²⁴ ainsi que les aminoacides qui sont utilisés comme précurseurs pour ce type de synthèse.

L'utilisation des oxazolidinones se faisant majoritairement avec l'oxazolidin-2-ones. La littérature rapporte essentiellement la synthèse de celle-ci, nous citerons quelques méthodes de synthèse :

I-2- a) A partir des aziridines

L'expansion du cycle aziridine -2-carboxylate peut se réaliser en présence de méthyl chloroformate dans l'acétonitrile à reflux pour donner l'oxazolidinone correspondant²⁵

(Schéma 1).

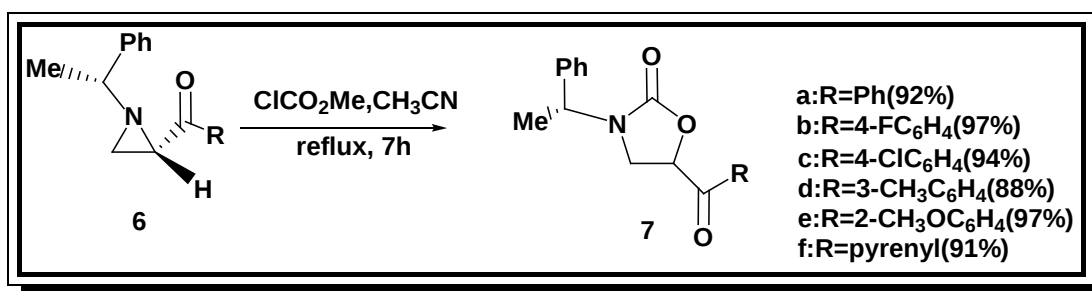


Schéma-1-

I-2- b)- Synthèse sur résine

Les résines polystyréniques de wang liées aux phenylcarbamates sont alkylées avec l'épibromohydrine en présence de l'iodure de lithium (LiI) et de la base bis (triméthylsilyl) amide de lithium $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ pour donner les époxydes. L'ouverture nucléophile des époxydes se réalise par la benzylamine pyrrolidine en présence de perchlorate de lithium (LiClO_4)²⁶ (Schéma2).

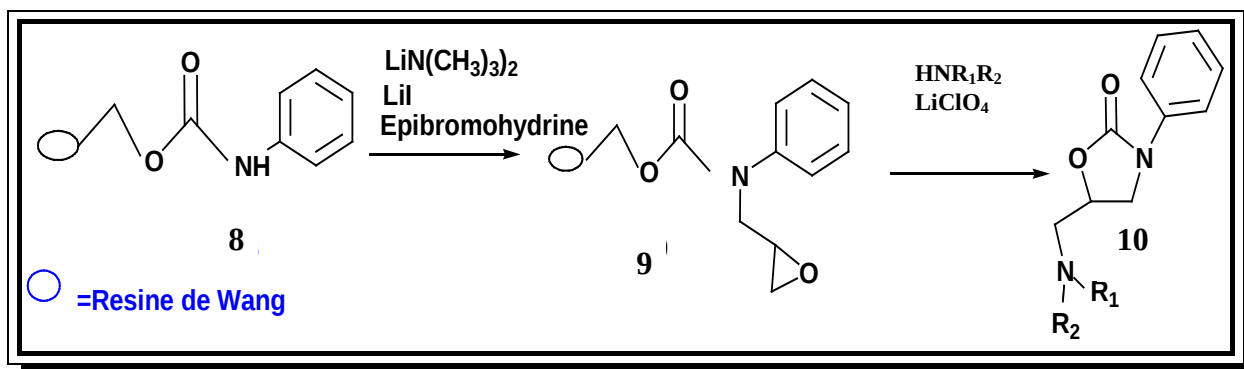


Schéma-2-

I-2- c) A partir de carboxysulfamides :

Les dérivés hydroxylés **12** sont obtenus par réduction des carboxysulfamides **11**. L'accès aux oxazolidinones **13** est réalisé par cyclisation intramoléculaire des composés **12** dans les conditions de la réaction de Mitsunobu²⁷.

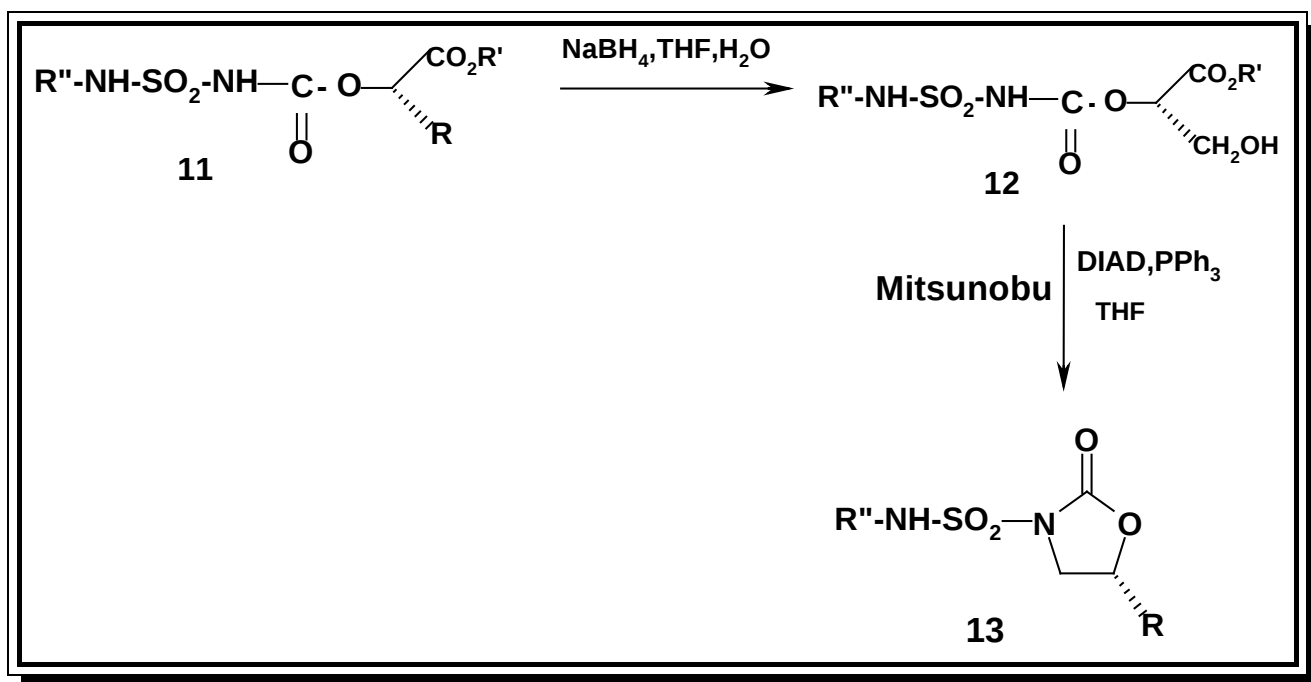


Schéma-3-

I-2- d) A partir d'un carbamate :

La réaction est menée à -78°C , le traitement du carbamate **14** avec le $n\text{-BuLi}$ et la présence de (R) –glycidylbutirate dans le THF , a conduit à l'oxazolidin-2-one **15** ²⁸

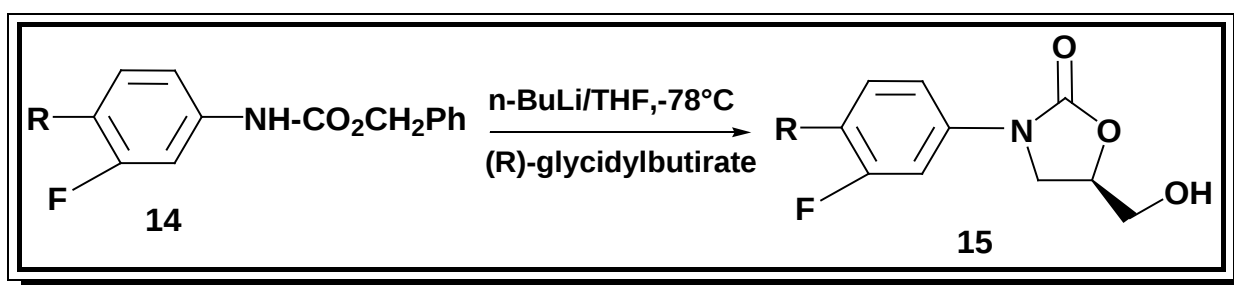


Schéma-4-

I-2-e) A partir de diéthylcarbonate :

La synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir des dialkyles carbonates a été développée²⁹. L'oxazolidin-2-one chirale **17** a été préparé à partir d'un aminoalcool **16** et du diéthyle carbonate en milieu basique³⁰ (Schéma-5-).

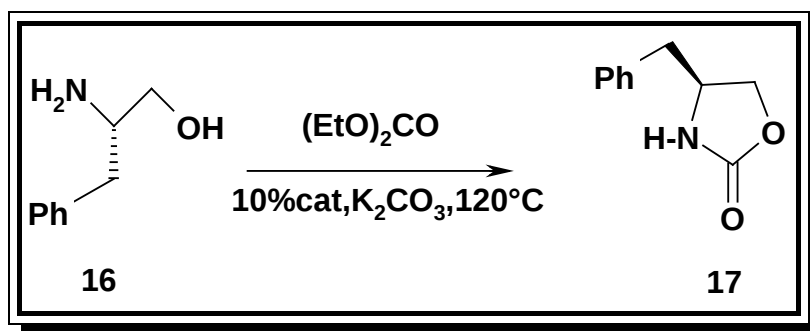


Schéma-5-

I-2- f) Avec l'éthylchloroformate :

Cette approche met à profit deux voies de synthèse d'oxazolidin-2-ones :

La réduction d'acides aminés **18** en aminoalcools **19** suivie par la formation d'un carbamate **20** en utilisant le EtO_2CCl , puis la cyclisation de ce dernier conduit aux oxazolidin-2-ones **21**.

La deuxième voie utilise deux aménagements fonctionnelles (formation du carbamate puis réduction)³¹

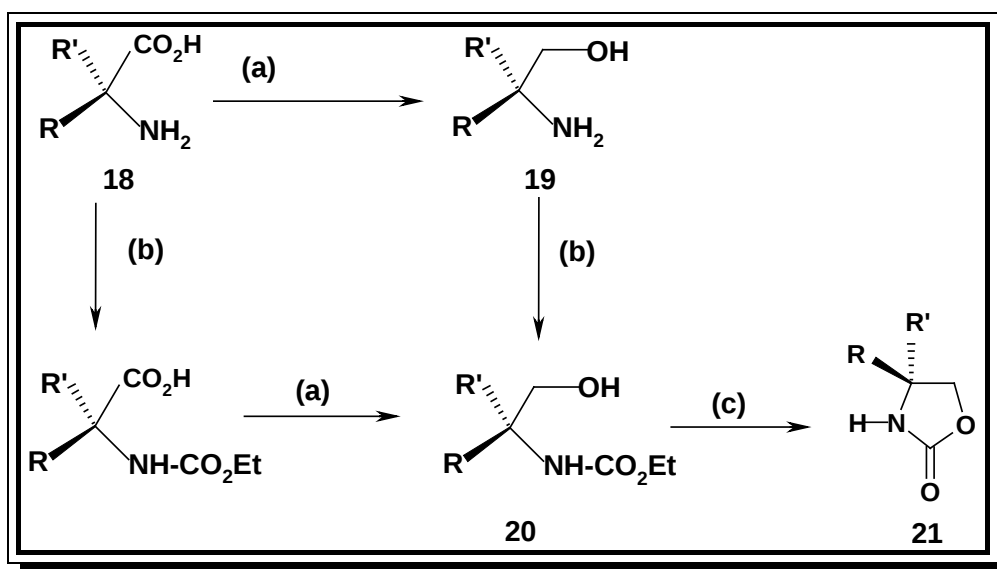


Schéma-6-

(a) $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$, (b) $\text{EtO}_2\text{CCl}/\text{Na}_2\text{CO}_3$, (c) cat, K_2CO_3 ($100-130^\circ\text{C}/\text{vacuum}$).

I-2- g) Avec le N,N'-disuccinimidyl (DSC) :

Le traitement d'α-aminoalcool **22** avec le N,N'-disuccinimidylcarbonate (DSC) et l'hydrolyse alcaline permet d'accéder aux dérivés d'oxazolidin-2-ones **23**³² correspondantes.

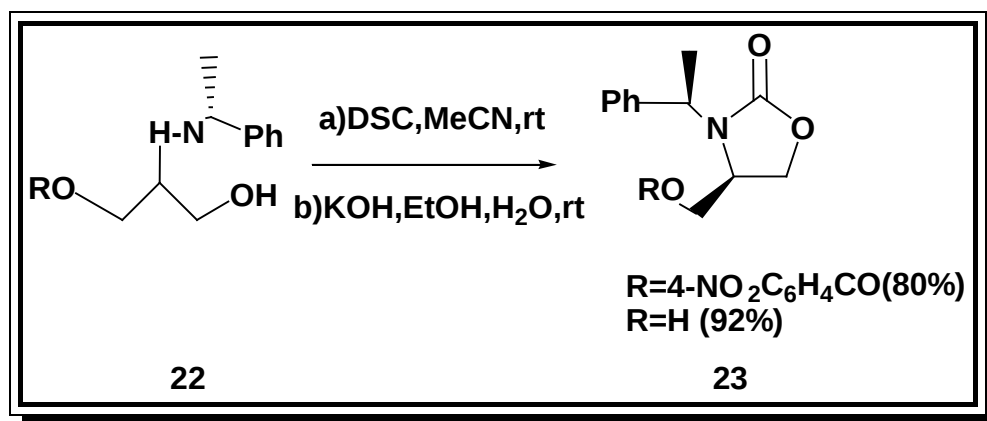


Schéma-7-

I-3 Réactivité des oxazolidinones :

La réaction des oxazolidin-2-ones est due principalement au caractère nucléophile de l'azote hétérocyclique. Cette réactivité constitue l'étape clé dans les différentes transformations synthétiques et en plus l'oxazolidin-2-one est le premier système qui a été utilisé comme auxiliaire chirale par Evans et al³³

I-3-1 Réaction d'acylation

Les dérivés d'oxazolidin-2-one **24** sont acylés à température ambiante avec la triéthylamine et une quantité catalytique de N-N'-diméthyl 4-amino pyridine avec le chlorure d'acyle comme agent d'acylation³⁴

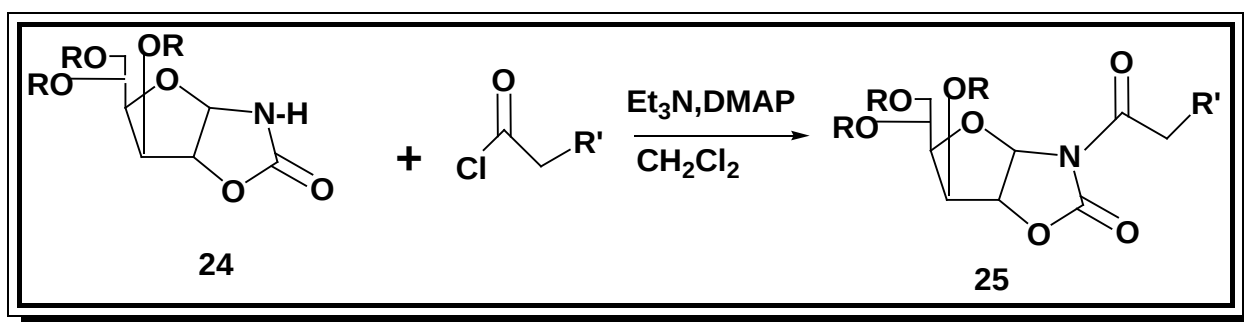


Schéma-8-

I-3-2 Réaction d'alkylation :

Le dérivé d'oxazolidin-2-one **27** obtenu est caractérisé par la présence de la fonction alcool qui lui permet de former une résine de polymère par cycloaddition avec des

diènes ou des styrènes. Le polymère **29** est utilisé comme un support solide en chromatographie gazeuse dans la synthèse asymétrique pour la séparation des mélanges racémiques³⁵⁻³⁶.

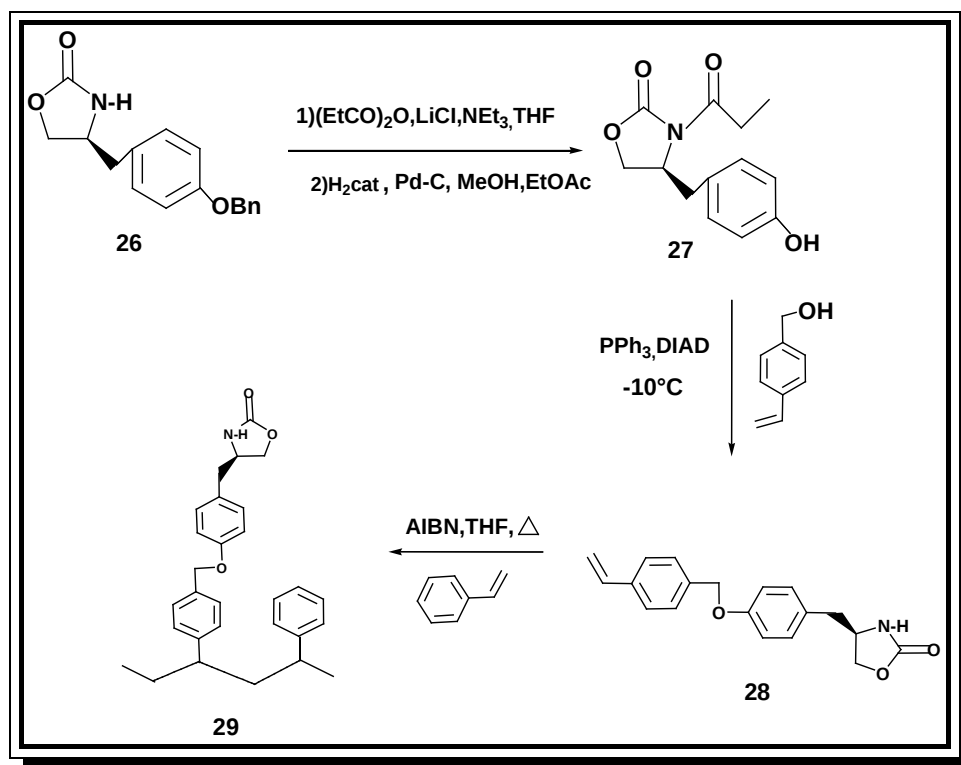


Schéma-9-

I-3-3 Réaction de Diels –Alder :

Dans le but d'étudier la stéréosélectivité endo/ exo de Diels –Alder , une méthode synthétique a été mise au point Cainelli.G et al³⁷: le 3-crotonyl- oxazolidin-2-one est traité par le cyclo pentadiène pour conduire aux dérivés (exo, endo) **30** et **31** a températures et solvants différents .

T° :95 → 96.

Solvants :THF,CH₂Cl₂, Toluène, anisole,1, 2-dichlorométhane.

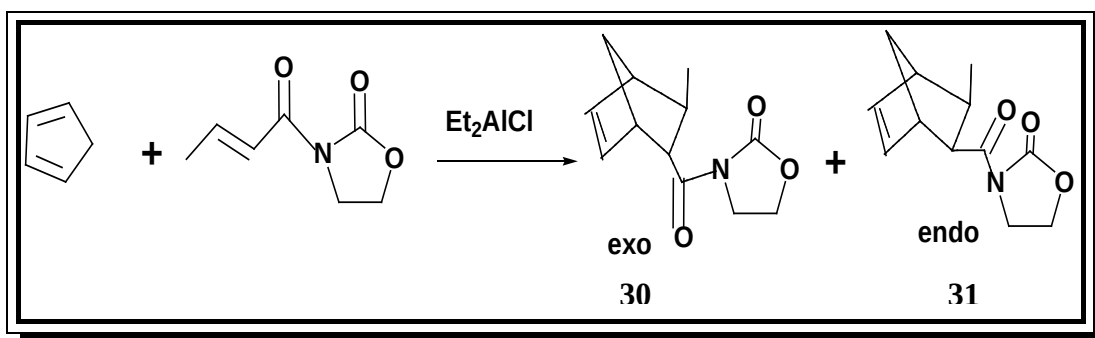


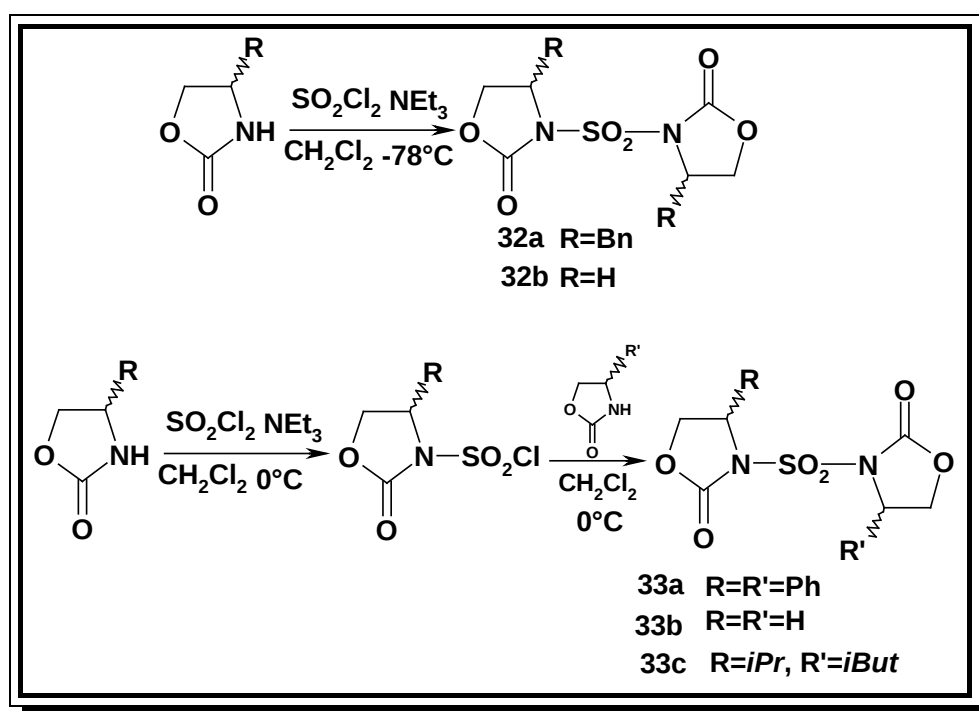
Schéma-10-

I-3-4 Réaction de duplication :

Les bis-oxazolidinones sulfone ont été synthétisé par deux voies synthétiques:

La première voie consiste à faire réagir le chlorure de sulfuryle avec l'oxazolidinone chirale à -78°C , en présence de triéthylamine et une quantité catalytique de DMAP dans le dichlorométhane anhydre.

Dans la deuxième voie, la synthèse de bis oxazolidinone sulfone est réalisée en deux étapes, la formation du chlorosulfonyloxazolidinone en milieu basique à 0°C suivie par la condensation avec un équivalent d'oxazolidinone ³⁸.



Shéma-11-

I-3-5. Réaction de cycloaddition :

La réaction de cycloaddition d'oxyde de nitriles avec le 3-acryloyl-2-oxazolidinone conduit à la formation diastérisélective de 2-isoxazoline³⁹

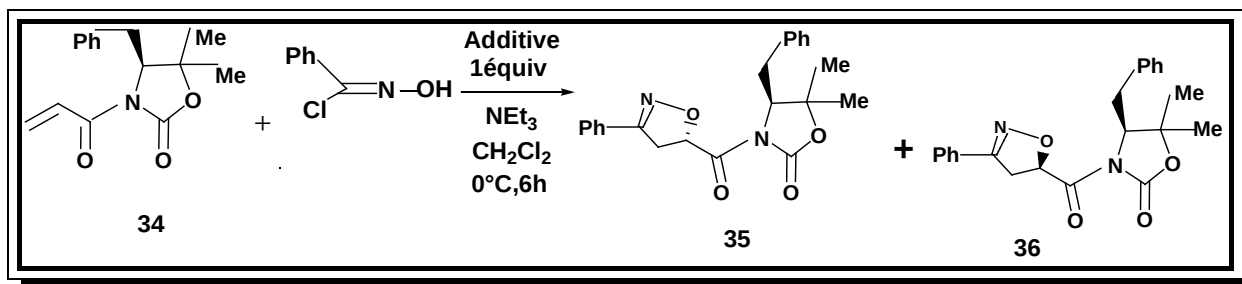


Schéma-12-

I-3-6.Synthèse d'hydroxyamide derivé d'oxazolidinone :

La réactivité des oxazolidin-2-ones a été décrite selon les méthodes suivantes :

Une série d'oxazolidin-2-ones substituées en position 5 avec différents substitutions 37,38,39,40,41, a été synthétisée et leur activité antibactérienne a été évaluée in vitro pour former les N-acyl amides⁴⁰.

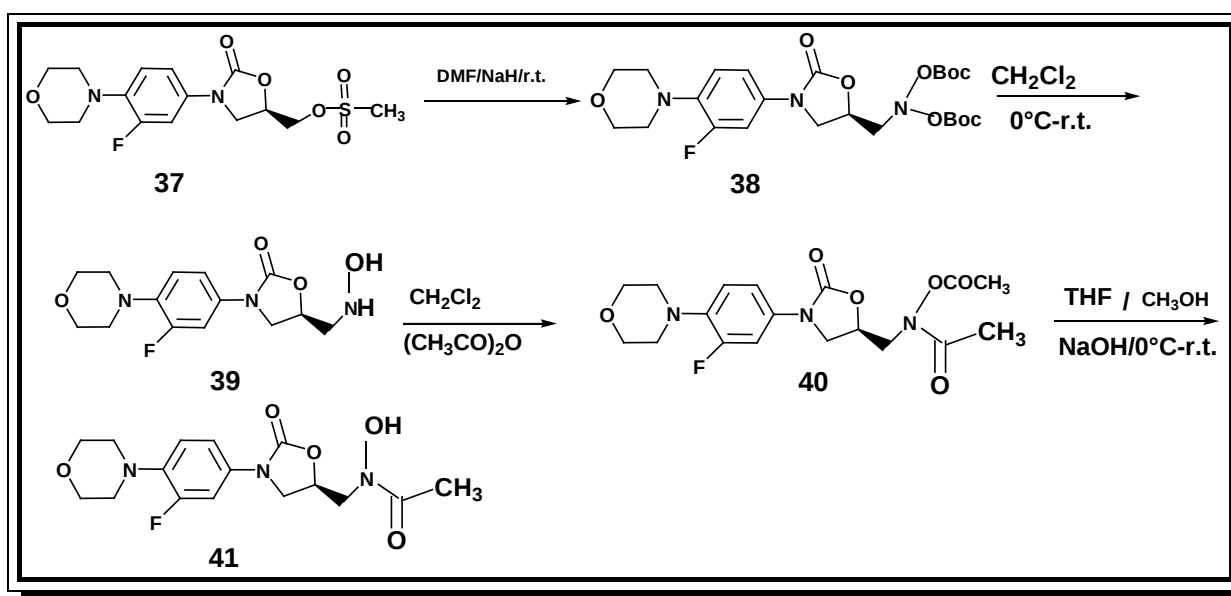


Schéma-13-

I-3-7 A partir de quinoléine et isoquinoléine

Réaction de Reissert : Réaction de déprotection :

Le dérivé d'oxazolidin-2-one **43** obtenu est caractérisé par l'existence de la fonction N-acyl imide des mélanges racémiques dans la synthèse asymétrique⁴¹

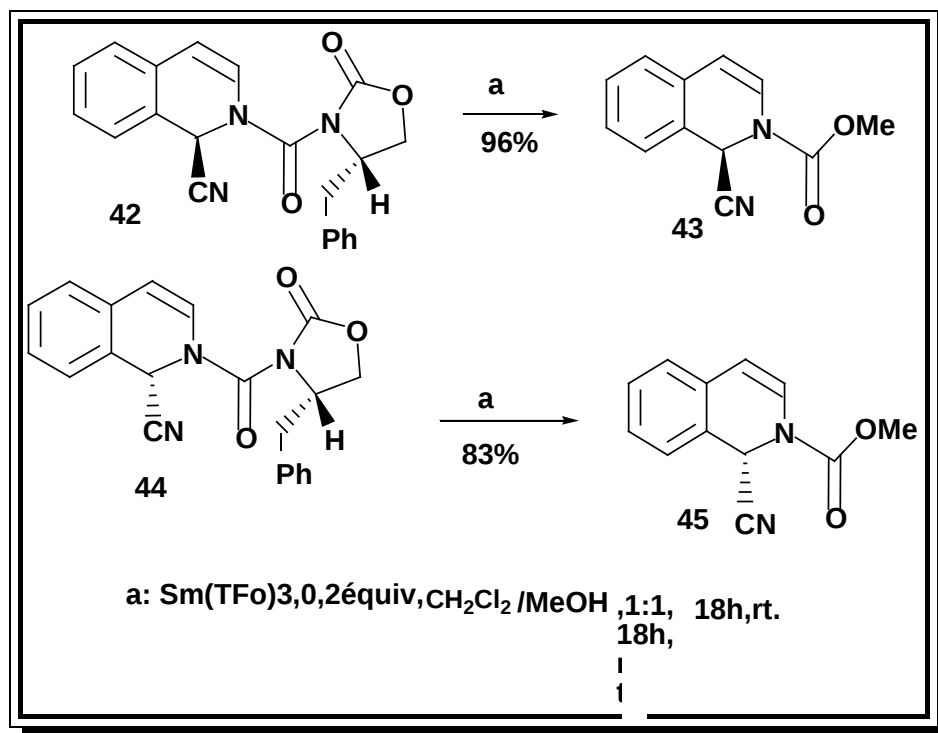


Schéma-14-

Conclusion :

Les oxazolidinones sont des auxiliaires chiraux qui jouent un rôle très important dans la synthèse asymétriques de composés optiquement actifs. Elles ont été utilisées dans beaucoup de réactions en synthèse asymétrique.

Les dérivés de l'oxazolidinone peuvent intervenir dans différents types de réactions tels que l'acylation, l'alkylation et la cycloaddition.

REFERENCE :

- 1-** Bozdogan, B.; Appelbaum, PC, *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2004**, 23, 113-119.
- 2-** Mohamed Takhi, C.; Murugan, M.; Munikumar, K.M.; Bhaskarreddy, Gurpreet Singh, K.; Sreenivas, M.; Sitaramkumar, N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 60, 2391-2395.
- 3-** Norbby, R.; linozelid, a Review of the first oxazolidinone, *Exp, Opin. Pharmacother*, **2001**, 2, 1-10.
- 4-** Rajesh Kumar Mishra, Kevin D. Revell, Cristina M.; Coates, Edward Turos, Sonja Dickey and Daniel V. Lim. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16, 2081-2083
- 5-** Adam R. Renslo, Hongwu Gao, Priyadarshini Jaishankar, Revathy Venkatachalam, Marcela Gómez, Johanne Blais, Michael Huband, J.V.N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16, 1126-1129.
- 6-** Daly, J.S.; Eliopoulos, G.M.; Willy, S.; Moellering, R.C. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1988**, 32, 1341.
- 7-** Slee et al., *Antimicrob . Agentschemother.* **1987**, 31, 1791-1797.
- 8-(a)** Perry, C.M.; Jarvis, B. *Drugs*. **2001**, 61, 525.
- (b)** Noorby, R. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2001**, 2, 293.
- 9-** Toshihiro, kitahashi.; Itaru Furuta, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **2004**, 35, 615-620.
- 10-** Diekkema, D.L.; Jones ,R.N.; Oxazolidiones: rev . *Pubmed .Drugs*. **2000**, 59(1), 7-16.
- 11-** Schulin ,K. T.; Thauvin-Eliopoulos, R.C.; Moellering, jr., And Eliopoulos , G.; M, *Amer. Soc. Microb .Antimicrob Agents Chemother.* **1999**, 43(12), 2873-2876.
- 12-** Kevin, T.; Mc Henry.; Ankala, V.; Gohsm Arun.K.; and Fenteany, G, *Chembiochem*. **2002**, 3, 1105-1107
- 13-** Lohray , B.B .; Lohray , B.V. ; Srivastava , K.B.; Gupta , S.; Solanki , M.; Kapadnis ,P.; Takale , V.; pandia , P, *Bioorganique and Medicinal Chemistry Letters*. **2004**, 14, 3139-3142.
- 14-** Hye young ji.; Hye won lee.; Seung Goo Chang .; Jong Jin Lee.; Jae Kieol Rhee.; Zon Bae kim .; Hye Suk lee , *Biomed . Chromatogr* . **2004**, 18, 86-89.

- 15- Hubschwerl, C.; Speckling, L.J.; Baeschlin, K.D.; Borer, Y.; Haefeli, S.; Sigwalt, C.; Schroeder, S.; Locher, H.H., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* .**2003**,13, 4229-4233.
- 16-Wee Gyo Lee, Mechanisms of Glycopeptide and Oxazolidione Resistance in Enterococci, Ajou Univ. Korea **2003**.
- 17-Rabasseda, X.; Sorbera, L.; Castaner, J. *Drugs Future* **1999**,24,1057.
- 18-Jones, T.K.; Reamer, R.A.; Desmond, R.; Mills, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**,112,2998.
- 19-(a) Ishizuka, T.; Ishibushi, S.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **1993**,49,1841. (b) Seneci, P.; Caspani, M.; Ripamonti, R.; Ciabatti, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**,2345.
- 20-Gage, J.R.; Evans, D. A. *Organic Synthesis* **1989**, 68, 77
- 21-Evans, D. A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- 22-Lane, C.-F.; Myatt, H.-L.; Danelo, J.; Hopps, H.-B. *J. Org. Chem.* **1974**, 40, 3527.
- 23-Penidexter, G.; S.; Meyers, A.-I. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3527.
- 24-Nicolas, E.; Russell, K.-C.; Huby, V.-J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 766.
- 25-Won Koo Lee.; Hyun-Joonha, *aldrichimica Acta* . **2003**, Vol.36, N°02, 57-63.
- 26-Buchstaller, H. P.; Devant, R. M.; argonaut Technologies. **2000**
- 27-Berredjem, M.; Regainia, Z.; Djahoudi, A.; Aouf, N-E.; Montero, J-L.; Dewynter, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* .**2000**,165,249.
- 28-Yu, D.; Huiyuan, G. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* **1999**, 50, 8691.
- 29-Gage, J-R.; Evens, D-A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 77.
- 30-Scolz, K-H.; Heine, H-G.; Hartmann, W. *Org. Synthesis* .Wiley .New York .**1990**, 7, 4.
- 31-Wu, Y.; Shen, X. *Tetrahedron Asymmetry* .2000,11,4359.
- 32-Sugiyama, S.; Ioue, T.; Ishu, K. *Tetrahedron Asymmetry*.**2003**,14,2153
- 33-Evans, D-A, In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J-Dd. Academic:Orlando.**1984**,vol3,pp 87. Berredjem, M.; Zine, R.; Dewynter, G; Montero, J.L and Aouf, Nour-Eddine. *Heteroatom Chemistry*. **2006**, 17, 1.
- 34-Stover, M.; Lutzen, A.; Koll, P. *Tetrahedron Asymmetry*.**2000**, 11, 371.
- 35-Chemical Communication (8). Apr **1997**,785.
- 36-Desimoni, G.; Faita, Galbiati, A.; Pasini, D. *Tetrahedron Asymmetry* .**2002**,13,333.
- 37- Caineli, G.; Galleti, P.; Giacomini, D. *Tetrahedron Lett* .**2003**, 44, 93.

- 38-** Berredjem, M. ; Regainia, Z. ; Dewyter, G. ; Montero.;Heteroatom Chemistry 2006 , 17, 1.
- 39-**Yamamoto, H. ; Watambe , S. ; Kadotani ,K.; Hasergawa , M. ; Noguchi , M. ; Kanemasa ,S.Tetrahedron Lett. **2000**, 41, 3136.
- 40-**Tokuyama, R. ; Takahashi, Y. ; Tomita, Y. ; Tsubouchi, M. ; Yoshida,T. ; Iwasaki, N. ; Kado,N. ; Okezaki, E. ; Nagata, S.; Chem. Pharm. Bull. **2001**, 49, 353.
- 41-**(a)Evans, D. A. ; Coleman, P.j. ; Carlos Dias, L. Angew. Chem. Int. ; Ed.**1997**, 36, 2738 ; 2741 (b) arrison–Marc-hand, A.; Collet, S. ; Guingant, A.; Pradère, j. P. ; Toupet, L.*Tetrahedron* **2004**, 60, 1827-1839



CHAPITRE II
CHIMIE DE
L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE ET
REACTION DE MITSUNOBU

II-Chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle

Introduction

Pour accéder à des composés de sulfonation, l'une des méthodes utilise un réactif puissant qui est l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS). Ce réactif permet l'insertion du motif sulfamoyle isostère du groupement carboxamide présent dans les biomolécules.

L'ICS est le réactif de base autour duquel s'articulent toutes les synthèses de ce travail. L'ICS c'est un réactif commercial qui peut être préparé à partir de trioxyde de soufre et de chlorure de cyanogène ¹⁻² (Schéma 1).

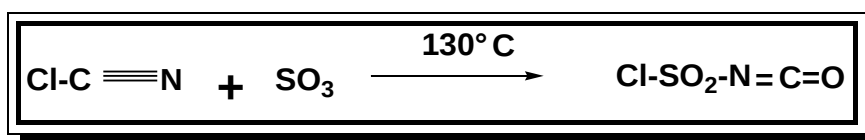


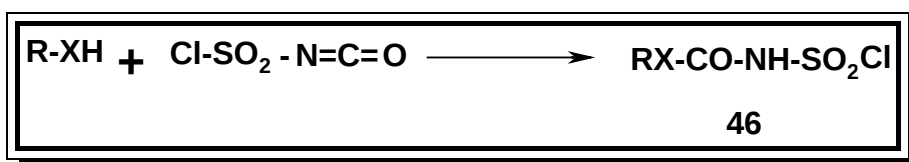
Schéma – 1-

La réactivité particulière de l'ICS est due à la présence de deux sites électrophiles, le carbone du carbonyle et le soufre du chlorure de sulfonyle. La forte électronégativité du groupement SO₂ rend la liaison C = N plus polaire. Cette grande réactivité impose l'utilisation de solvants aprotiques anhydres (dichlorométhane, éther, chloroforme et benzène).

II-1 Réactions sur le site isocyanate

II-1-a Réaction avec des composés à hydrogène mobile

L'ICS peut subir des réactions d'addition nucléophile sur le site isocyanate avec les alcools, les thiols et les amines ³ (Schéma 2).



R=H, Alkyle, Aryle.

X=O, NH, S

Shéma-2-

II-1-b Avec l'eau

L'hydrolyse de l'ICS en quantité équimolaire, fournit après décarboxylation le chlorure de sulfamoyle (Schéma 3).

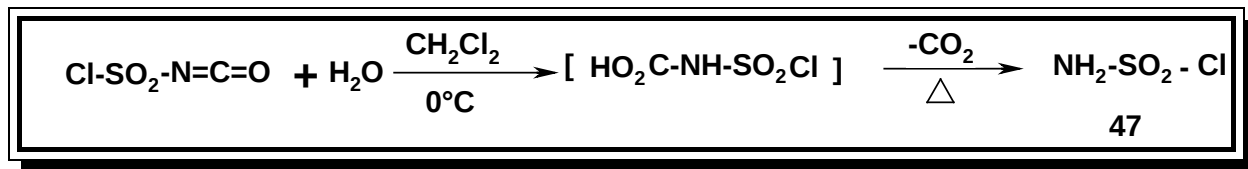


Schéma-3-

II-1-c Accès aux nitriles et amides

Le carbamate de chlorosulfonyle peut subir des transformations supplémentaires. Il conduit aux amides par hydrolyse après élimination du chlorosulfonyle et aux nitriles par traitement avec le diméthylformamide ⁴⁻⁵ (Schéma 4).

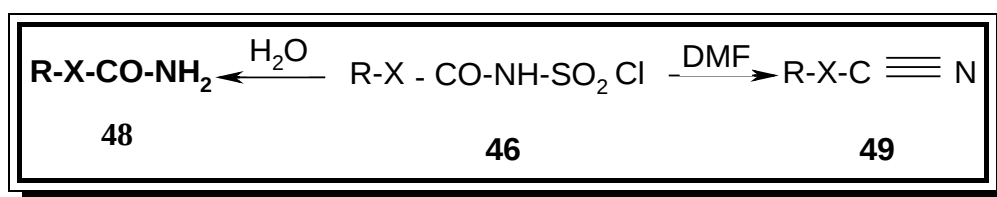


Schéma -4-

II-1-d Avec les acides carboxyliques

L'ICS réagit facilement avec les acides carboxyliques en formant l'anhydride carbamique comme produit intermédiaire instable qui perd ensuite une molécule de dioxyde de carbone pour fournir le N-chlorosulfonyl carboxamide **51** ⁶ (Schéma 5).

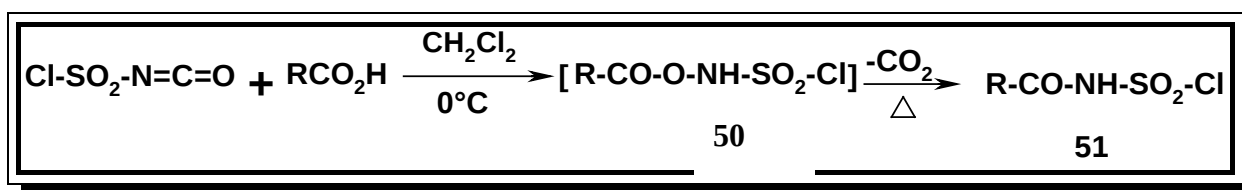


Schéma – 5-

II-1-e Réaction avec des composés à liaison (s) multiple (s)

L'ICS peut subir une cycloaddition [2+2] avec différents types d'oléfines en formant des β -lactames **53** des s- dioxydes d'oxathiazine **52** et des triazinediones N- sulfonylées **54** ⁷⁻⁸ (Schéma 6).

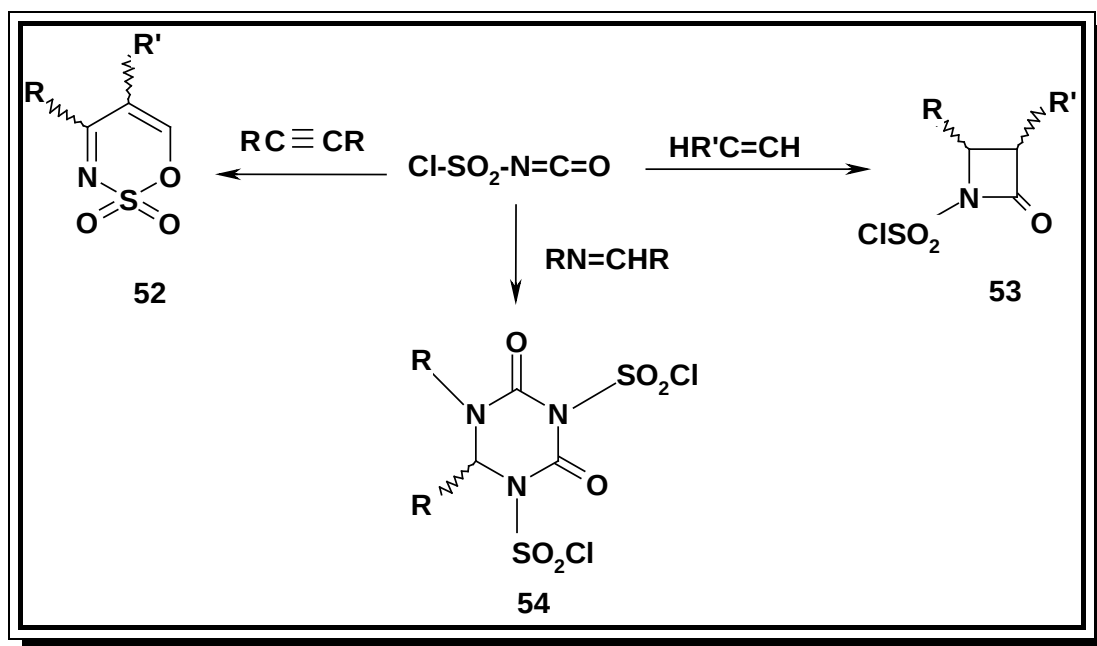


Schéma – 6-

II-1-f Avec les aldéhydes et les cétones non énolisables :

L'action de l'ICS sur les aldéhydes et les cétones non énolisables conduit aux sulfonylimides ⁶ (Schéma 7).

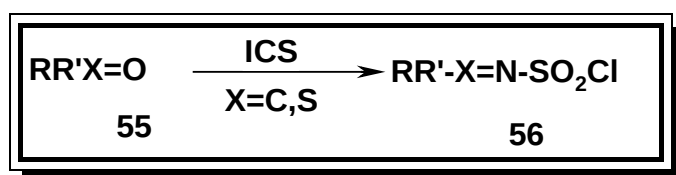


Schéma-7-

II- 2-Aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle

L'isocyanate de chlorosulfonyle possède deux sites électrophiles il réagit d'abord sur le site isocyanate puis sur le site chlorosulfonyle pour permettre la préparation de carboxylsulfamides et de carboxylsulfamates par la succession d'une addition sur un alcool et substitution sur une amine ou un autre alcool (Schéma 8).

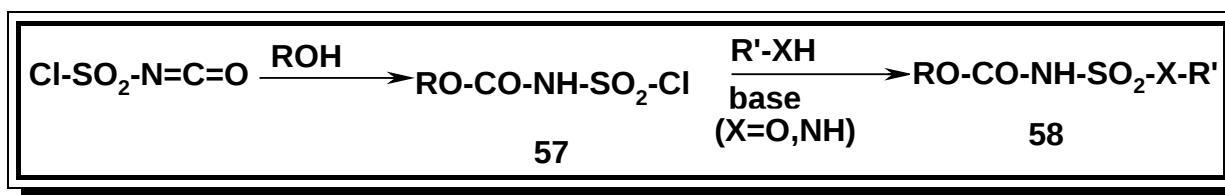
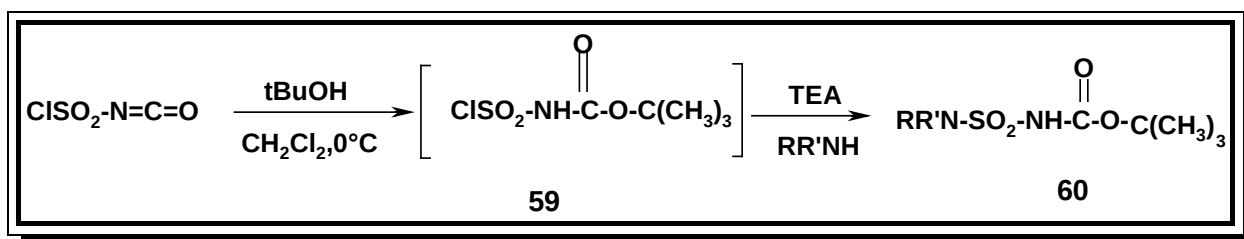


Schéma -8-

De nombreux composés ont été décrits dans la littérature mettant en jeu l'aménagement bifonctionnel de l'ICS⁴.

II-2-a) Accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires

Une nouvelle approche mise au point par notre groupe, nous a permis d'accéder à une suite de Boc – sulfamides **60** par l'addition du tertibutanol sur l'ICS suivie d'une sulfamoylation par des amines primaires ou secondaires⁹ (Schéma 9).



RR'NH : isopentylamine, Hexylamine, Dicyclohexylamine, Diphénylamine, Benzylamine.

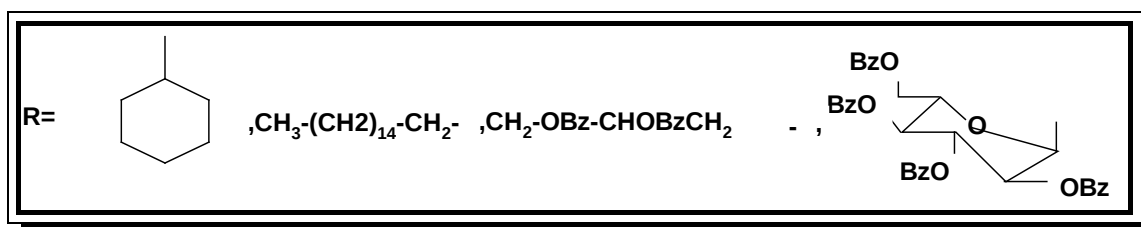
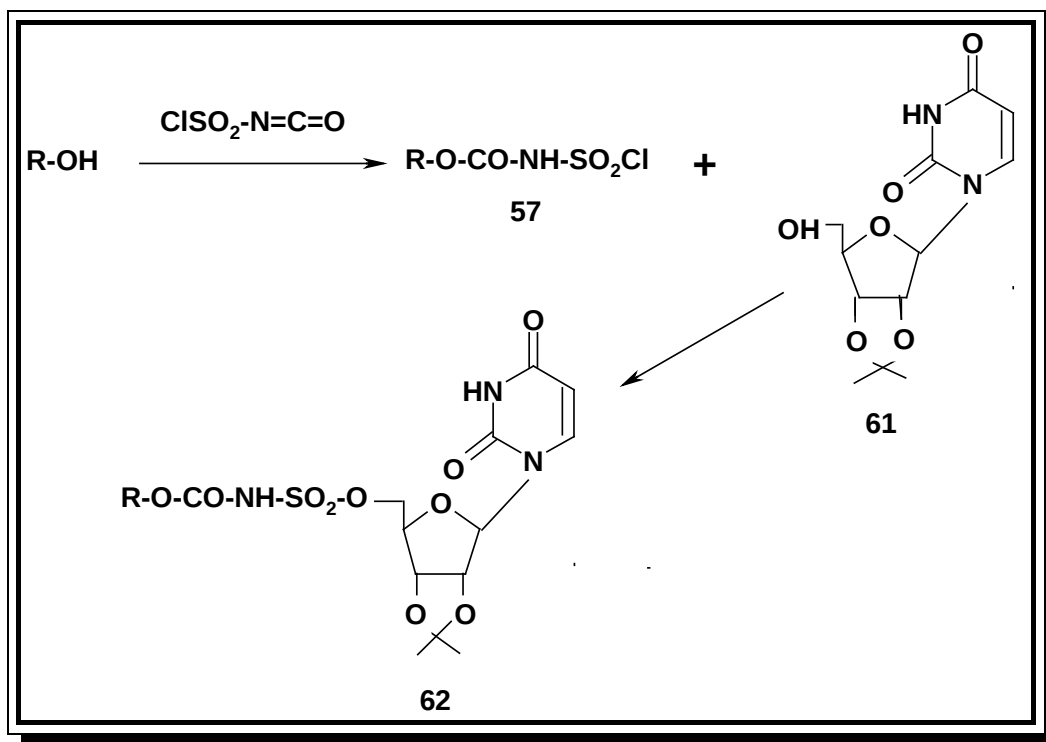
Schéma -9-

Le choix de l'alcool tertibutylque est motivé par le fait qu'il devient protecteur après la réaction de carbamoylation, activateur après sulfamoylation.

Le Boc exerce un effet électroattracteur qui augmente la réactivité de l'azote adjacent, qui peut être alkylé par la suite selon la réaction de Mitsunobu¹⁰ par des dérivés hydroxylés primaires ou secondaires.

II-2-b) Accès aux analogues 5' – O- sulfamoyluridines

Fiandor et Coll ¹¹⁻¹² ont décrit les analogues de l'uridine glucosé 5'-Odiphosphate (UDPG) dont le groupe phosphate a été remplacé par un groupe isostère O-CO-NH-SO₂-O. Les 5'-O sulfamoyluridines sont préparés par action de dérivés d'alcools sur l'isocyanate de chlorosulfonyl. Le produit intermédiaire réagit avec la 2', 3' -O – isopropylidène uridine pour conduire aux dérivés **62** (Schéma 10)



α-mannosyle, α-glactosyle

Schéma -10-

Ces dérivés ont montré une activité antivirale similaire à celle des analogues glucosés correspondants ¹³.

D'autres applications de l'isocyanate de chlorosulfonyl ¹⁴.

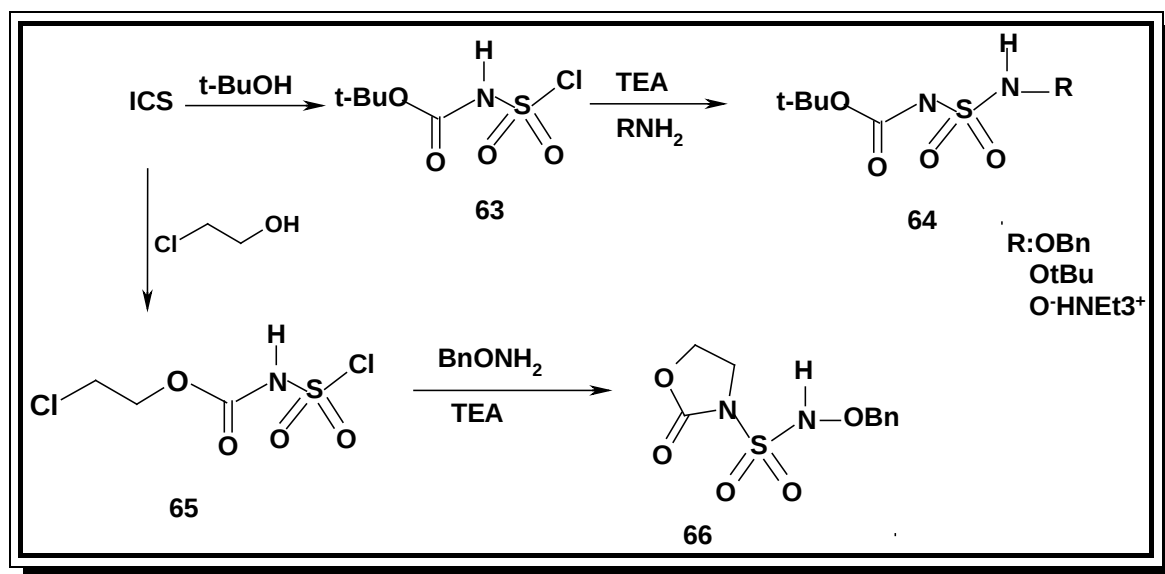


Schéma-11-

2- A partir de l'époxyde ¹⁵ :

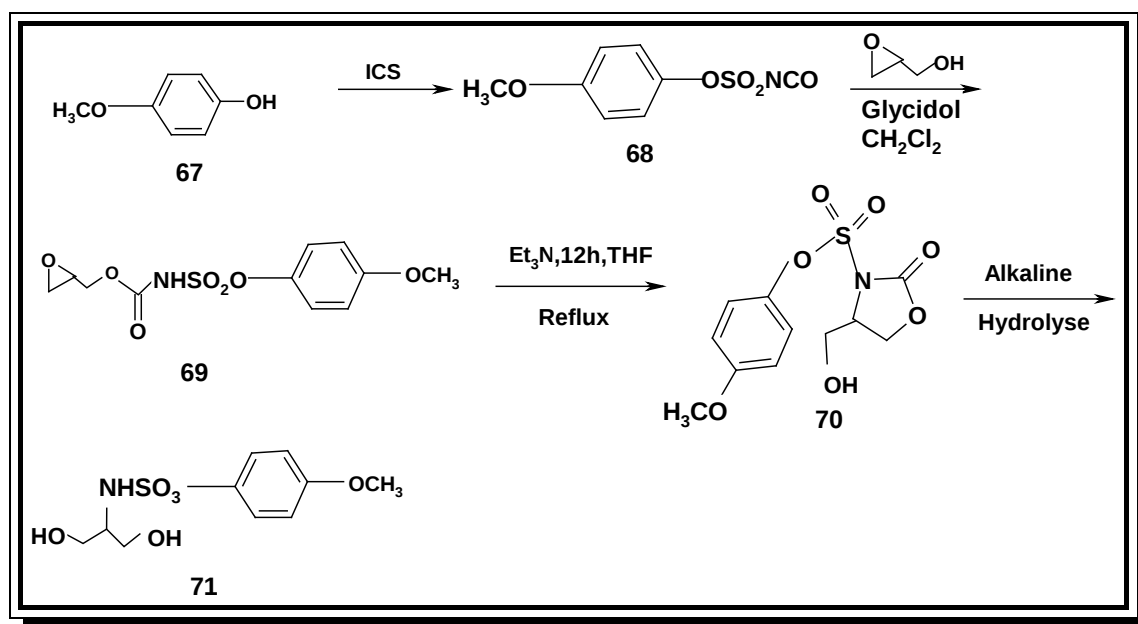


Schéma-12-

II-3 Aménagement trifonctionnel de l'ICS

Introduction :

La réaction de Mitsunobu a été découverte par Mitsunobu et ses collaborateurs en 1967 ¹⁶. Depuis celle-ci a trouvée une large application en synthèse organique. Les premières applications en synthèse fondamentale de la réaction de Mitsunobu ont concerné particulièrement l'inversion de la stéréochimie de l'alcool comme le montre le nombre élevé

de références sur le sujet contenu dans la première revue de 1981 sur la réaction de Mitsunobu ¹⁰.

C'est une méthode assez flexible, qui a concerné en premier lieu la condensation d'un alcool ROH et plusieurs nucléophiles (ou acides) de type HA pour conduire au produit RA comme le montre le schéma 13. Il s'agit alors d'une déshydratation qui fait suite à la condensation d'un acide carboxylique et d'un alcool après addition d'un mélange de PPh₃ et de DEAD (DIAD) et formation d'une bétaine comme intermédiaire, en milieu étheré ¹⁷.



Schéma-13-

II-3-a-Déshydratation Intramoléculaire et Intermoléculaire :

II-3-a-1-Déshydratation intramoléculaire :

On peut accéder aux lactones et lactames par déshydratation intramoléculaire.

Ainsi Verberbas et ses collaborateurs ont pu accéder à basse température (-78°C) à la lactone **73** après déshydratation intramoléculaire de l'hydroxyacide **72** en présence d'un mélange de PPh₃/DEAD, dans le THF (schéma 14) ¹⁷⁻¹⁸.

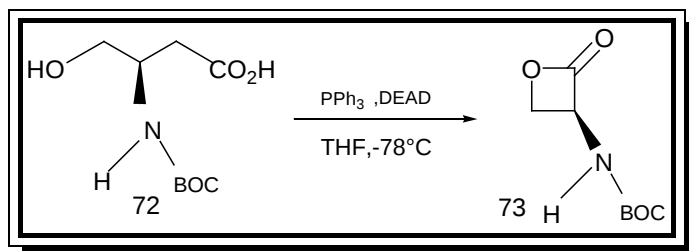


Schéma -14-

Dans l'exemple ci-dessous divers β -lactames ont été obtenus par déshydratation intramoléculaire de dérivés -hydroxycarboxamides. Cependant cette réaction est accompagnée par la formation d'aziridine **76** et d'oxazoline **77** ¹⁹, qui sont des produits secondaires.

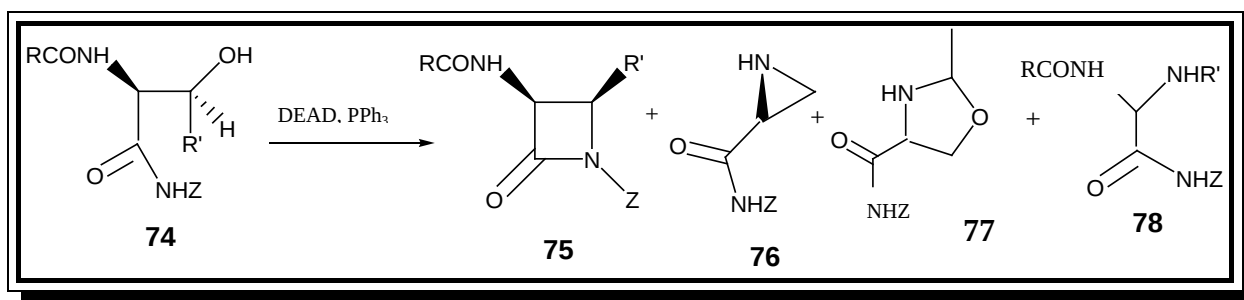
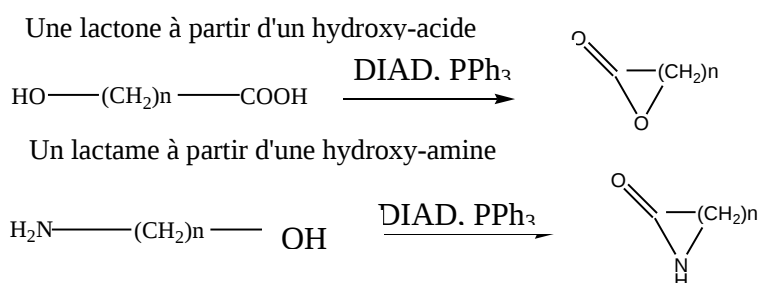


Schéma-15-

Ainsi on peut obtenir selon la nature du substrat, soit une lactone ou un lactame, par déshydratation intramoléculaire comme décrit ci-dessous:



II-3-a-2-Déshydratation intermoléculaire :

C'est une réaction qui a lieu sous conditions neutres et douces, selon un mécanisme S_N₂, elle est utilisée dans la synthèse et la transformation de diverses classes de produits comme les esters, éthers, thioethers et isothiocyanates (Schéma 16).

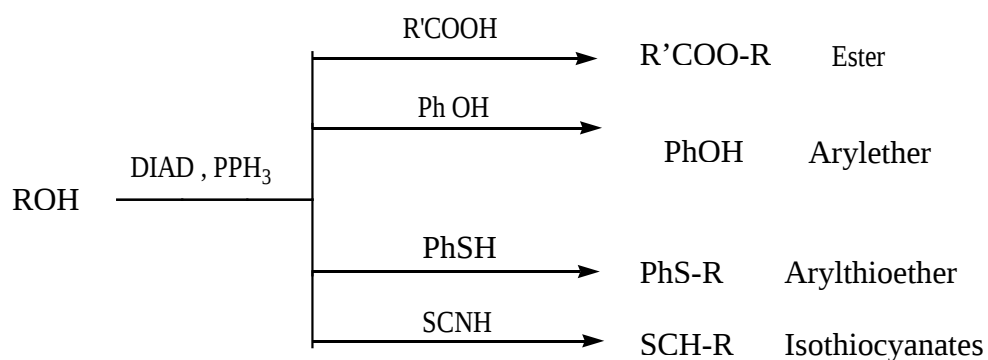


Schéma -16-

II-3-b- Avantages et inconvénients:

D'une manière générale les substitutions nucléophiles s'articulent essentiellement sur l'activation du groupe hydroxyle, suivie de son déplacement par un nucléophile approprié. Dans le cas de la réaction de Mitsunobu, l'activation de l'alcool se fait grâce au sel

d'oxyphosphonium ($\text{PPh}_3=\text{O}$). Ainsi les termes de comparaison entre ces diverses méthodes, seront le rendement, la stéréosélectivité, et la mise en œuvre de la réaction.

II-3-b- 1-Les avantages :

Parmi les avantages de la réaction de Mitsunobu on citera principalement ²⁰ :

- a) Le bon rendement de la réaction, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un alcool primaire comme substrat.
- b) La conservation de la stéréochimie lors de l'utilisation de substrat énantiomériquement pur.

II-3-b- 2-les inconvénients:

Parmi les inconvénients les plus souvent rencontrés on citera particulièrement :

- a) La difficulté d'enlever l'oxide de triphénylphosphine ($\text{PPh}_3=\text{O}$) ²¹ lors de la purification du produit par chromatographie sur colonne, ceci est devenue une des inquiétudes majeures, dans l'utilisation de la réaction de Mitsunobu.
- b) L'instabilité des réactifs de déshydratation notamment le DEAD qui est potentiellement explosif ²².

II-3-c- Les caractéristique essentielles de la réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu est caractérisée par :

- Sa chimiospécificité: qui ne concerne que les composés hydroxylés (alcools primaires ou secondaires) ²³.
- Sa régiosélectivité: la régiosélectivité de cette réaction pour les hydroxyles primaires par rapport aux secondaires, est due à la meilleure stabilité thermodynamique du dialkoxytriphénylphosphorane/ ou dialkoxytriphénylphosphonium de l'alcool primaire par rapport à celui de l'alcool secondaire ²⁴.
- La stéréosélectivité: Il s'agit d'une inversion de configuration qui fait suite à une attaque dorsale sur un carbone asymétrique lors de la substitution nucléophile $\text{S}_\text{N}2$.

Pour illustrer cette dernière caractéristique nous reproduisons un exemple assez significatif :

Ainsi la condensation du (S) (+)- 2-octanol sur le phthalimide ²⁵, produit le (R)(-)-2-octylamine avec une totale d'inversion de configuration (Schéma 17).

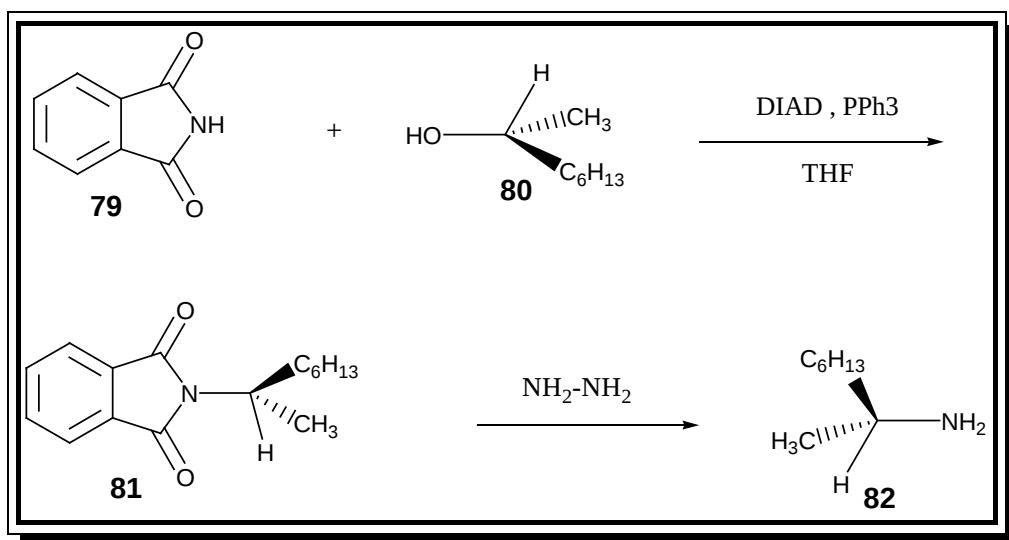


Schéma -17-

II-3-d- Mécanisme proposé par la réaction de Mitsunobu :

La recherche bibliographique sur ce sujet nous a permis de conclure que les mécanismes proposés sont globalement identiques. Il s'agit d'un mécanisme en trois étapes comme le montre le (schéma 19)²⁶.

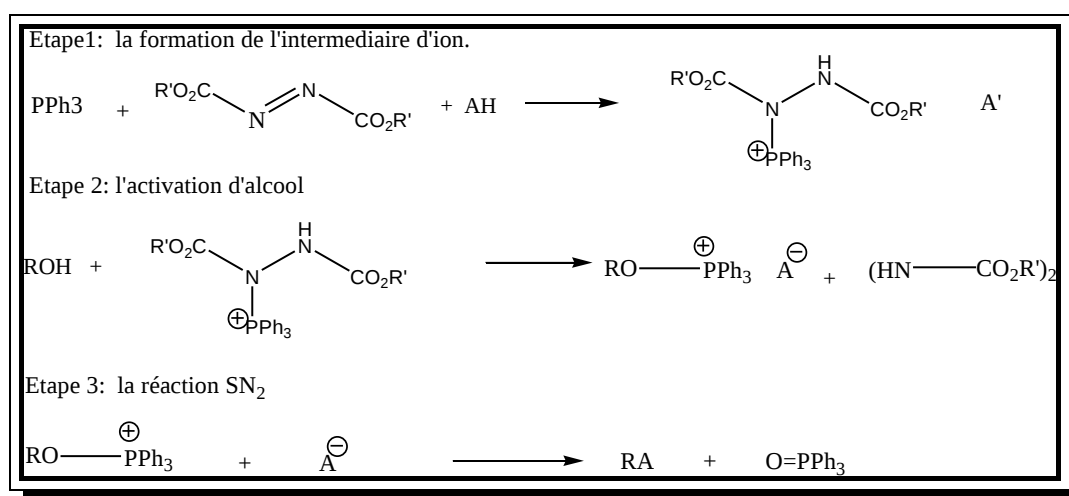
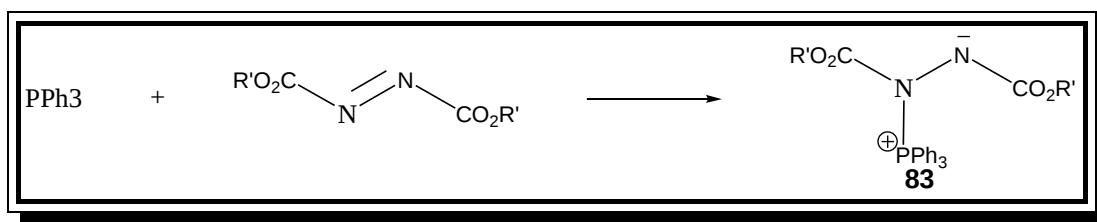


Schéma -18-

❖ **ETAPE I :** La formation de l'intermédiaire d'ion.

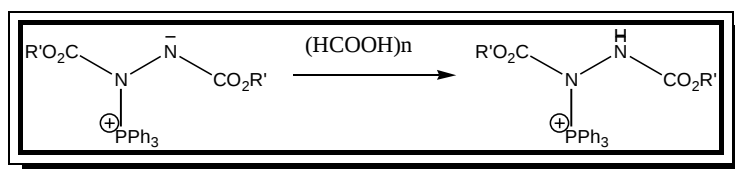
Cette étape se traduit par l'addition goutte à goutte de DIAD (DEAD) sur un mélange de PPh₃, d'alcool (ROH) et d'un nucléophile (AH) en présence d'un solvant étheré ou chloré.

La formation de la bétaine (mélange 83) entre le DIAD (DEAD) et PPh₃ se fait à température ambiante 20°C (schéma 19).

**Schéma -19- : la formation d'une bétaine**

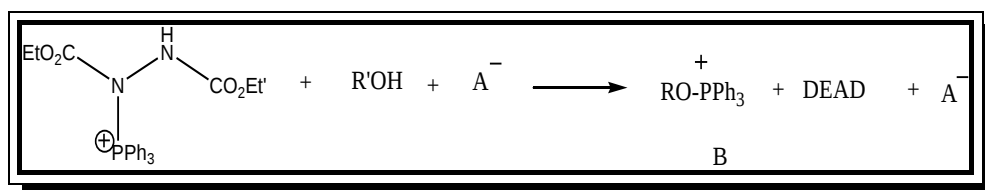
La formation de la bétaine a été proposée à l'origine par Morrison²⁷ et établie plus tard par Bunn et Huisgen²⁸, on suppose généralement que la bétaine est formée à partir d'une attaque nucléophile de type Michaël de la phosphine sur l'azote ; c'est une réaction irréversible²⁹. En absence de solvant, une solution rouge foncée apparaît lors d'une réaction exothermique. Cette couleur a été notée pour la première fois par Mitsunobu³⁰ qui a suggéré que des radicaux et des ions radicaux peuvent être présents. Cette suggestion a été confirmée par la suite par Jenkins³¹.

Si le nombre de moles d'acides est équivalent avec ceux du DIAD et PPh₃ c'est-à-dire dans des proportions 1 : 1 : 1, alors la quantité d'ester produite sera faible, ce qui est probablement dû à la fixation de l'acide sur l'azote (comme le montre le schéma -20) ; car l'augmentation du nombre d'équivalent-gramme d'acide par rapport aux autres réactifs de 1 à 2 équivalents permet d'obtenir une bonne estérification.

**Schéma-20-**

❖ **ETAPE II** : l'activation de l'alcool

L'activation de l'alcool se fait par addition de la bétaine (obtenue après un mélange de PPh₃ de DEAD et d'acide AH) sur l'alcool ROH, transfert de PPh₃ de la bétaine à l'alcool, ce qui facilitera ainsi la substitution nucléophile.

**Schéma -21- : formation de l'intermédiaire oxyphosphonium**

Il ya trois facteurs qui sont a l'origine de ce transfert :

- 1) la basicité du contre-ion produit lors de la formation du complexe DIAD/ PPh_3 .
- 2) L'importance de l'hydrogène lié à ce contre-ion.
- 3) Les effets de substitution dans le triarylphosphine.

Mitsunobu note l'importance de la structure de l'intermédiaire oxyphosphonium; en proposant à l'origine un sel du phosphonium comme intermédiaire – structure **84** de la (figure 1), où le phosphore à une charge positive et une géométrie tétraédrique. Cependant , l'existence de l'oxyphosphonium neutre –structure **85** qui contient deux molécules d'alcools par molécule de phosphore ³¹ a été récemment rapportés.

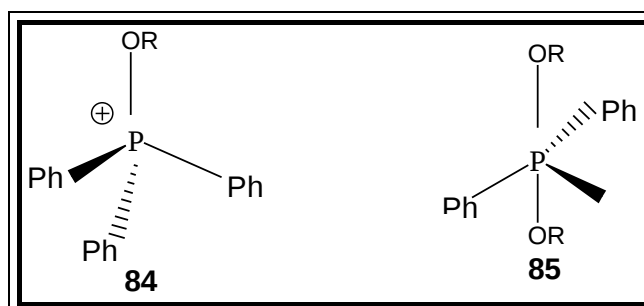


Figure -1: la structure d'oxyphosphonium

Des essais ont montrés que la manière la plus prudente consiste à utiliser dès le départ un mélange de PPh_3 de DIAD et d'acide, car l'absence de ce dernier au démarrage de la réaction peut être à l'origine de la formation de la PhOH **85**, et permet ainsi d'éliminer les réactions parallèles.

II-3-d-1- Effets de basicité du contre-ion :

Ces effets ont fait l'objet lors d'une étude sur la substitution de groupe hydroxyle se situant sur la chaîne latéral de β -lactames faite par Hughes ³² et ses collaborateurs et qui ont pu conclurent que la vitesse de transfert du groupe PPh_3^+ du complexe DIAD- PPh_3 **86** à l'alcool R-OH dépend beaucoup de la basicité du contre-ion, et aussi de l'importance de l'hydrogène lié à l'alcool.

Généralement , cette considération montre l'importance du rôle de ce contre-ion comme base arrachant le proton de l'alcool qui ensuite va attaquer la bétaine (schéma 23).

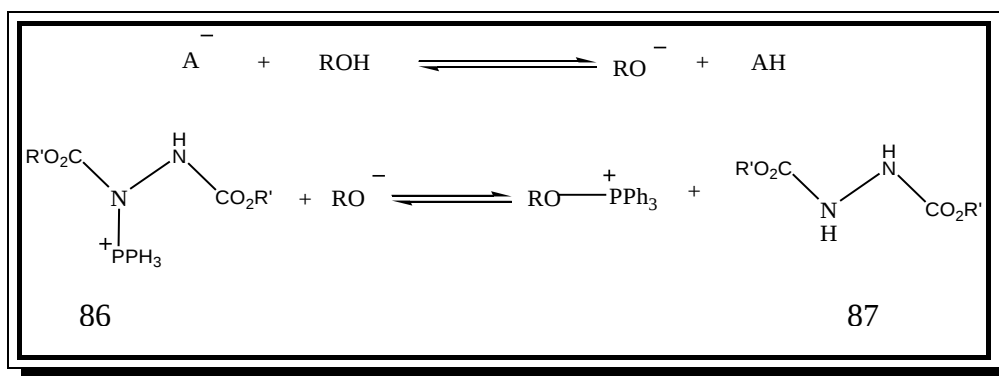


Schéma -22 : l'intermédiaire oxyphosphonium B

Hughes ³³ a confirmé cette hypothèse, en effet il a observé que si le complexe DEAD-PPh₃ **86** est préparé en présence de p-TsOH, la formation de l'intermédiaire d'oxyphosphonium **87** ne se produit pas à cause de la faible basicité de p-TsO⁻ qui ne peut déprotoner l'alcool. Cependant, l'addition d'une base plus forte à la même réaction, tel que la triéthylamine (TEA); permet l'accès à l'intermédiaire oxyphosphonium (**B**). Ce qui lui permet de conclure que la vitesse de formation de cet intermédiaire dépend de la basicité du contre-ion (A⁻) et de la proportion du couple AH/A⁻.

Ainsi on peut conclure que A⁻ joue le rôle d'une base et d'un nucléophile dans les deux premières étapes de la réaction de Mitsunobu.

Cela peut s'expliquer par le fait que si A⁻ est une base forte et un nucléophile faible l'oxyphosphonium (**B**) est formé, alors que dans la situation opposée, c'est-à-dire quand A⁻ est une base faible et un nucléophile fort, il est alors en compétition avec le complexe DIAD-PPh₃, dans sa réaction avec l'alcool.

Cependant, il existe une limitation concernant l'acidité de HA dont le p_ka doit être inférieur à onze (p_ka < 11) ³⁴ pour que la réaction puisse se dérouler de manière satisfaisante.

- Si HA a un p_ka > 11, le rendement chimique de RA est considérablement bas; et avec un p_ka > 13; la réaction sa marche plus. Il est possible de mettre en œuvre la à normal passe de DEAD/PPh₃ ou DIAD/PPh₃ à ADDP[(1-1 azodicarboxyl) dipeptide] en association avec la tributyle phosphine parce que dans ce système :

- La phosphine permet l'augmentation de la nucléophilie lors de la formation de betaine (**86**)
- La charge positive est localisée sur P et facilite ainsi l'attaque nucléophilique de RO⁻.

- La charge négative est localisée sur l'azote et augmente ainsi sa basicité dans la bétaine (86).

II-3-d-2- Effets de la substitution du motif triarylphosphine sur la vitesse de l'activation d'alcool :

Hughes a étudié l'effet de substitution du motif triarylphosphine sur la vitesse d'activation de l'alcool et a trouvé comme prévu que les groupes électroattracteurs, tel que le chlore en position 2 ou 4 augmente l'électrophilie du phosphore.

❖ ETAPE III : la réaction de SN_2

La dernière étape de la réaction du Mitsunobu est une réaction de SN_2 de l'anion A^- sur l'intermédiaire d'oxyphosphonium B. Généralement cette réaction a lieu avec une inversion totale de la stéréochimie. Cependant pour certains substrats, cet état des choses n'est pas respecté, et on peut relever une racémisation partielle. D'un autre côté une élimination E_1 n'est pas à exclure, et peut dans plusieurs cas être la réaction majoritaire.

Comme la concentration des réactifs diminue, la concentration ionique est aussi réduite, donc la vitesse de la réaction SN_2 dépend de cette concentration.

Plusieurs effets peuvent influencer sur la vitesse de substitution SN_2 , l'un de ces effets est la basicité du carboxylate quand le nucléophile est un acide. Par contraste à l'étape d'activation de l'alcool, où il y a une faible dépendance entre la vitesse SN_2 et la basicité du carboxylate. Cela peut être une indication que l'état de transition SN_2 peut avoir aussi un caractère de SN_1 , avec une petite incidence sur la fréquence de formation des liaisons et une grande incidence sur la rupture des liaisons.

L'influence de l'acidité sur la réaction SN_2 a aussi été étudiée pour les acides d'aryles substitués³⁵. Il a été démontré que lorsque l'acidité est moindre (plus basique), l'espèce carboxylate influe sur le ralentissement à la réaction SN_2 . Cependant, avec plus d'acidité (moins de basicité) la vitesse d'activation de l'alcool et les étapes décrivant la réaction SN_2 (étapes 2 et 3) sont comparables.

Sommairement, la réaction de Mitsunobu est très influencée par la nature du composé acide. Ainsi une bonne efficacité est en relation avec la constante de dissociation de l'acide. Plus il y a d'espèces acides dans le milieu plus il y a un meilleur rendement du produit de l'inversion stéréochimique SN_2 . Il apparaît aussi que le rendement dépend de la nature électroattractrice des substituants sur l'acide arylcarboxylique.

Il n'y'a pas que les acides carboxylates qui peuvent jouer le rôle de composés nucléophiles mais aussi les amides ³⁶, phtalimides ³⁷, N-alkylsulfonamides ³⁸, et N – méthyltrifluorométhanesulfonamides ³⁹.

II-3-e- Considération expérimentale de la réaction de Mitsunobu :

Les rendements de la réaction de Mitsunobu dépendant en grande partie de la nature de l'alcool et du nucléophile, mais d'autres facteurs peuvent influencer comme :

➤ **Le solvant:**

Le THF est plus souvent utilisé puisque il donne des meilleurs résultats ; la réaction est décrite avec d'autres solvants comme : Le dioxane, le toluène, le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, et le benzène, alors que l'acétonitrile et le DMF sont rarement utilisés.

➤ **Phosphine :**

La triphénylphosphine (PPh₃) est utilisé à 90% dans la réaction de Mitsunobu, le reste se partage entre le n-tributylphosphine, la triarylphosphine substitué, tri(diméthylamino)phosphine, et la trialkylphosphite. L'usage de PPh₃ sous forme polymère permet d'éliminer le problème d'enlever O=PPh₃ du produit.

➤ **Azodicarboxylate :**

Soit le DIAD ou DEAD sont utilisés dans la plupart des réaction de Mitsunobu. Le diméthylazodicarboxylate (DMAD) est utilisé moins souvent, mais a l'avantage d'élimination du sous produit hydrazine peuvent être faite par extraction aqueuse.

➤ **Température :**

La plupart des réactions ont lieu entre 0°C et 25°C.

➤ **Ordre d'addition de réactif :**

PPh₃, l'alcool et nucléophile sont dissous dans le solvant et DEAD(DIAD) est rajouté goutte à goutte.

Conclusion :

L'aménagement bifonctionnel de l'ICS et sa forte réactivité font de lui un précurseur intéressant pour l'élaboration des structures contenant le motif sulfamoyl. La différence de la réactivité entre ses deux sites électrophiles permet la formation d'un carbamate de chlorosulfonyl par addition d'un composé à hydrogène mobile sur l'ICS, puis

l'accès aux carboxylsulfamides et carboxylsulfamates par substitution d'une amine ou d'un alcool sur le site chlorosulfonyle.

La réaction de Mitsunobu est une réaction de déshydratation pouvant être aussi bien être inter- qu'intra-moléculaire avec perte d'une molécule d'eau entre l'alcool et l'acide carboxylique à température ambiante ⁴⁰, c'est une affinité forte ⁴¹ pour l'oxygène par PPh_3 et pour l'hydrogène par le DIAD (DEAD).

La réaction de Mitsunobu dépend beaucoup de la nature de l'acide, son rendement dépend en grande partie de la nature de l'alcool et du nucléophile, mais d'autres facteurs comme la nature du solvant : bien que le THF soit couramment utilisé puisqu'il donne des meilleurs résultats.

Cette réaction marche bien avec les bons nucléophiles de types (R-Nu) où la différence d'acidité entre l'ion A^- et l'alcool est marqué. Par exemple ; les acides tels que les acides phosphoriques (mono ou diester), les oximes de méthylènes activés dont le pK_a est inférieure à 11 réagissent bien dans les conditions de la réaction de Mitsunobu.

En revanche, quand l'acidité des alcools et de R-Nu sont de même ordre, il peut y avoir un autre mécanisme : une réaction compétitive conduit au produit d'alkylation de l'azodicarboxylate.

REFERENCE:

- 1-Graf, R .Chem.Ber.**1959** , 29 , 509.
- 2-Dhar, D.N.; Murthy,K.S.K.Synthésis **1986** , 437 .
- 3-(a) Alvarez, R. M. S. ;Cuten E.H :*Spectrochimica Acta* **1996**, 51A, 555.
 (b) Szabo,W. A. *Aldrichimica Acta*, **1977**,10, 23.
 (c) Graf, R. Chem. Ber. **1963**, 96, 56.
- 4-Graf, R.; Angew. Chem. Int. Ed.; Engl. **1968**, 7, 172.
- 5- Lohaus , G .Chem . Ber . **1967**, 100, 2719 .
- 6-Rasmussen, J. K.; Hassner, A. Chem.Rev. **1976**, 76, 393.
- 7- Moriconi , E .J .; Shimakawa, Y. J. *Org . Chem.* **1972**, 37, 196.
- 8- (a) Nasser Uddine, Riegl, J.S.; Skattebol, L. *J. Chem . Comm.* **1973**, 271.
 (b) Warlond, R.E.; Suschitzky, ibid. Chem. Comm. **1973**, 570.
- 9- Abdaoui, M.Thèse de doctorat d'état.Université de Annaba. **1997**.
- 10- Mitsunobu, O. Synthésis **1981**, 1.
- 11- Fiandor, J. ; Lopez, M.T.G. ; De Las Heras, F.G. ; Mendez Castrollon, P.P. ; Fernandez, . C.J. ; Perez, S. ; Villas, P. ; Perez, C. ; Gancedo, A. G. Nucléosides Nucléotides **1989** , 8 , 257.
- 12- Fiandor, J. ; Lopez, M.T.G. ; De Las Heras, F.G. ; Mendez Castrillon, P.P. ; Felix, A. S. ; Alarcon, B. ; Carrasco, L.Eur. *J.Med . Chem.* **1987**, 22, 59.
- 13- Camarasa, M.J. ; Resa, P.F. ; Lopez, M.T.G. ; De Las Heras, F.G. ; Mendez Castrillon, P.P. ; Alacon , B. ; Carraso, L.*J.Med .Chem.* **1985**, 28, 20 .
- 14-Hajri , A. ; Dewynter,G. ; Criton ,M. ; Dilda,P. ; Montero, Heteroat. Chem. ; **2001**, 12, 1.
- 15-Gautun ,H. ; Bergan , T. ; Carlsen ,P.; *Acta Chem . Scand .* **1999**, 53, 446.
- 16-O.Mitsunobu, M.Yamada, T. Makaiyama, Bull. Chem.Soc. Jpn.; 40, 935, **1967**.
- 17-M.Koreeda, D. C. Visger, *Tetrahedron Lett.*; 33, 6603, **1992**.
- 18-D.Verberbas, K. R. Jeong, *Tetrahedron Lett* .; 36, 7189, **2001**.
- 19-E.Slusarka,Zwirzak.Liebig.Ann.Chem.;402,**1986**.
- 20-A.G. M. Barrett, N. Koike et P. A. Procopiou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; 1403, **1995**.
- 21-M.Eguchi, Bull.Chem. Soc. *Jpn.*; 44,3427, **1971**.
- 22-D.Camp, I. D.; Jenkins, Aut, J. Chem. **1992**, 45, 47.
- 23-G. M. Barrett, D.C. Braddock, A.R.James, N. Koike et P.A.Procopiou.; *J.Org. Chem.*; 63, N°18, 6273-6280, **1998**.
- 24-S. Itot, T. Tsunodo, Pure Appl. Chem.; 71, 1053-1057, **1999**.

- 25-J.A.Dodge,J.I.Trujello,M.Presnoll,*J.Org.Chem.*;59,234,**1994**.
- 26-A. Patuard-Copper, S. A. Evans Jr.; *J. Org. Chem.*; 54, 2485, **1989**.
- 27-D. C. Morrison, *J Org. Chem.*; 23, 1072, **1958**.
- 28-E.Bunn, R. Huisgen.; *Angew. Chimie. Int. Ed. Engl.*; 8, 513, **1969**.
- 29-T. C. Michael, M. P. Jennifer, G. N. Philippe, S.K-M. Agnes, B.T.James, H. W. Scott, and S. W. Allan .; *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**, 845-34463,122.
- 30-K. Keto, O. Mitsunobu, *J. Org. Chem.*; 35, 4227, **1970**.
- 31-D.Camp, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.*; 60, 2977, **1995**.
- 32-D.L.Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan et J. J. Grabowski. *J. Am. Chem. Soc.*; 110,6487-6491, **1988**
- 33-L. D. Hughes, *Org.Reaction.*; 42, 378, **1992**.
- 34-D. L. Comins, Gao, *J. Tetrahedron Lett.*; 35, 2819, **1994**.
- 35-M.A.Walker, *J. Org. Chem.*; 60, 5352, **1995**.
- 36-T.Fukuyama, C. K. Jow, M. Cheung.; *Tetrahedron Lett.*; 36, 6373, 1995.
- 37-E.Fabiano, B.T. Gloging, M. M. Sadeghi, *Sythesis.*;190,**1987**.
- 38-B.R.Brown,The Organic Chemistry Of Aliphatic Nitrogen Compounds Oxford University , New York.; **1994**.
- 39-O. Mitsunobu, M.Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*; 94, 679-680, **1972**.
- 40-J.R.Pfister, *Synthesis.*; 969, **1984**.
- 41-M. J. Horvath,D. Saylik, P.S. Elmes, W. R. Jackson,C. G.Lovel, K. Moody, *Tetrahedron Lett.*,40,363,**1994**.



CHAPITRE III

ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE DES SULFAMIDES, SYNTHÈSE ET REACTIVITE

Introduction :

Les sulfamides sont des composés chimiques dont la formule est $R-SO_2-NH_2$. Leur mise au point en 1935 a marqué une date importante en chimie thérapeutique infectieuse.

Sur cette structure introduite par voie chimique sur les molécules modèles tels que les médicaments ou les biomolécules peut générer une amélioration des propriétés pharmacologiques déjà établies¹.

Ces sulfamides modifiés peuvent être des précurseurs des cyclosulfamides possédant une analogie structurale avec ceux testés sur l'inhibition de la protéase du virus d'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) qui est le principal agent du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)²; ou bien des analogues sulfonés des 1, 2, 4-oxadiazine-3-ones agissant comme inhibiteurs des hormones androgènes³.

III-1 Activité biologique des sulfamides modifiés :

Les sulfamides ont ouvert l'ère moderne de la chimiothérapie antibactérienne. En thérapeutique anti-infectieuse, les sulfamides ont vu leur rôle se réduire du fait de leurs effets secondaires, de la résistance bactérienne et de l'apparition d'autres agents antibactériens. Ils ont retrouvé un rôle dans certaines infections parasitaires notamment chez le patient immunodéprimé. En association avec un macrolide, une activité intéressante est retenue chez l'enfant. L'utilisation du triméthoprim comme potentialisation de l'activité des sulfamides est introduite en thérapeutique depuis 1968 et a depuis lors des indications importantes en pathologie bactérienne et en pathologie parasitaire chez l'immunodéprimé, notamment au cours du SIDA.

Les sulfamides actuellement utilisés sont dérivés de la sulfanilamide (para-aminobenzènesulfonamide) qui est de structure similaire à l'acide paraminobenzoïque, un facteur requis par les bactéries pour la synthèse de l'acide folique. Un groupement aminé en position 4 est associé à une activité antibactérienne accrue. Une augmentation de l'inhibition de l'acide PABA est obtenue par substitution du SO_2 fixé en C-1, comme dans la sulfadizine, le sulfisoxazole et le sulfaméthazole tous plus actifs que la sulfanilamide. Le type de substitutions entraîne des modifications pharmacologiques (absorption, solubilité et tolérance digestive)⁴.

De nombreux sulfamides ont été utilisés.

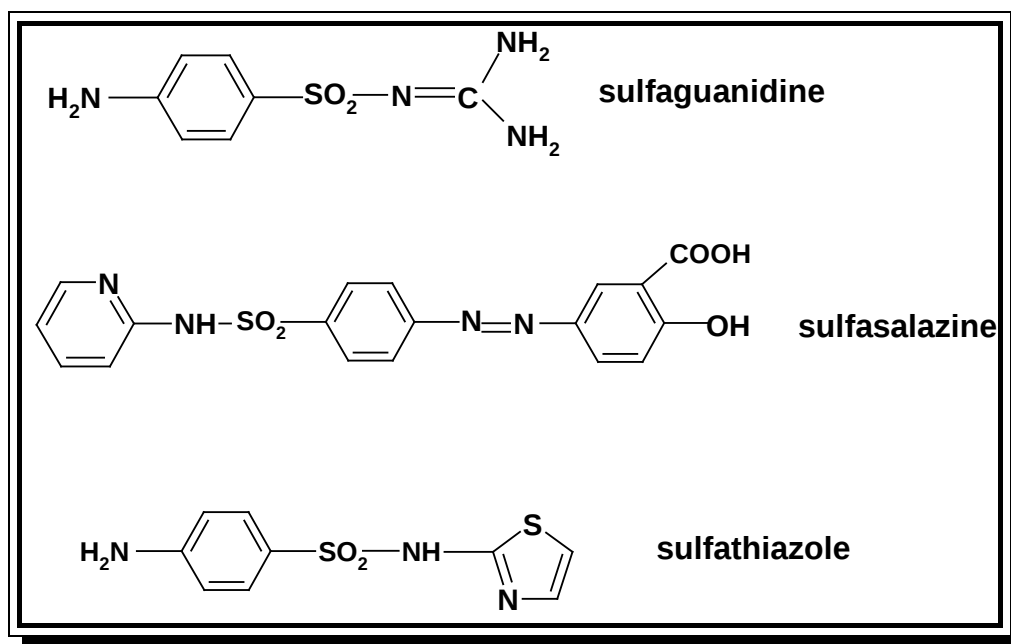


Fig-1-sulfamides à usage intestinal

➤ Sulfamides à usage intestinal strict

La sulfaguanidine (N'-amidinosulfamide), le succinylsulfathiazole, la sulfathalidine sont peu absorbés. La salicylazosulfapyridine (sulfasalazine) est un dérivé sulfamide absorbés sous forme de sulfapyridine et est utilisé dans les colites ulcéreuses (Fig 2)

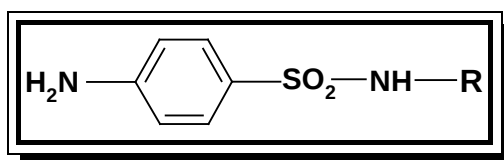


Fig-2-

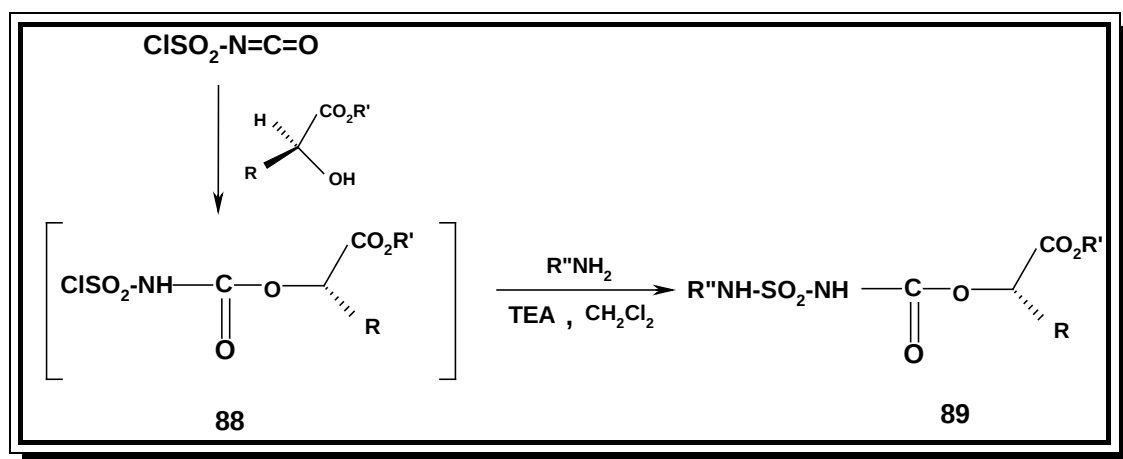
En synthèse asymétrique, les carboxylsulfamides peuvent être utilisés comme auxiliaires chiraux.

III-2 Synthèse des carboxylsulfamides:

L'accès aux carboxylsulfamides a été envisagé par différentes voies réactionnelles, dans la majorité des cas en se basant sur l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chloro-sulfonyle (ICS) .

III-2 –a) A partir d'un α - hydroxyester

Les carboxylsulfamides sont obtenus à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl, d'amines primaires et d' α -hydroxyesters. Après réduction alcaline ; ces carboxylsulfamides sont cyclisés dans les conditions de la réaction de Mitsunobu pour conduire aux N-sulfamoyloxazolidinones chirales avec des rendements élevés ⁵.



1a (R=Ph, R'=Et, R''=PhCH₂) ; **1b** (R=Ph, R'=Et, R''=C₆H₁₁) ;

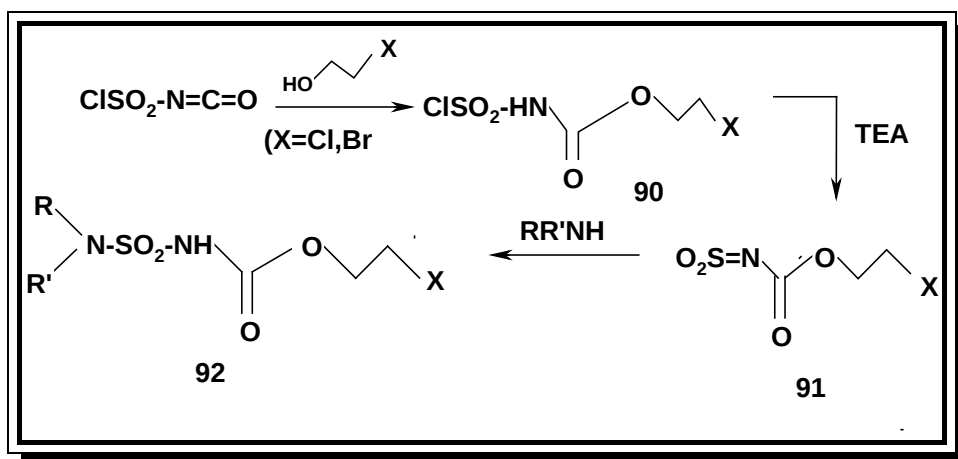
1c (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=CH₃(CH₂)₄) ; **1d** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=PhCH₂) ;

1e (R=Me, R''=Et, R''=C₆H₁₁) ; **1f** (R=Me, R''=Et, R''=C₅H₉) ; **1g** (R=Me, R''=Et, R''=C(CH₃)₃) ; **1h** (R=Me, R''=Et, R''=iBu) ; **1i** (R=Me, R''=Et, R''=PhCH₂) ; **1j** (R=Me, R''=Et, R''=Ph) ; **1k** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=Ph) ; **1l** (R=CH₂CO₂Me, R'=Me, R''=C₆H₁₁) .

Schéma-1-

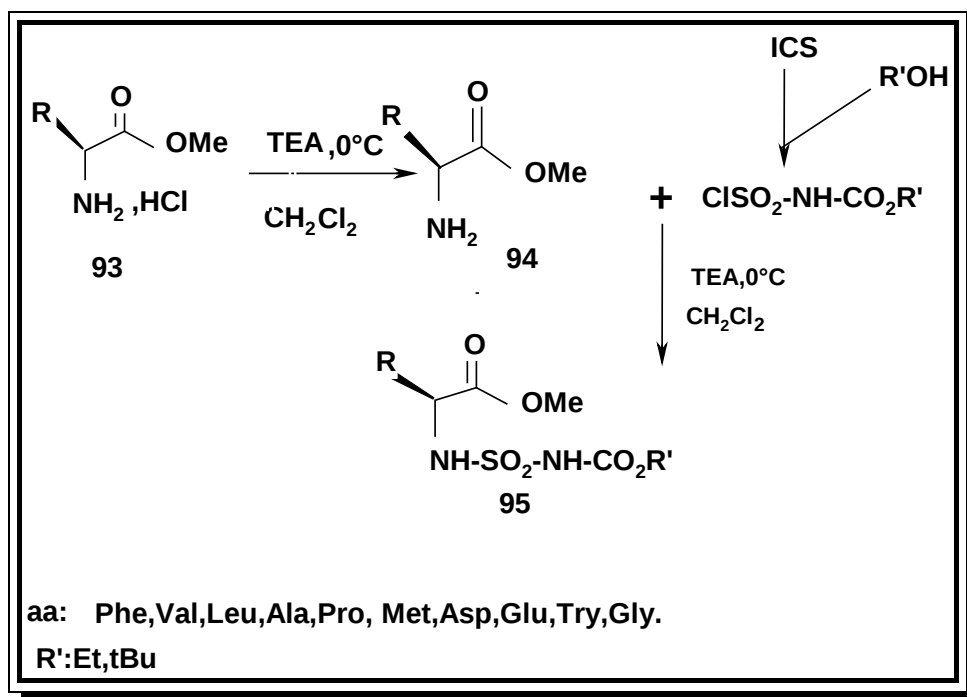
III-2 -b) A partir d'un halogénoalcool :

Les β - halogénoéthoxycarbonysulfamides sont obtenus par addition du chloroéthanol sur le site isocyanate suivie d'une substitution du chlore du chlorosulfonyl par des amides ⁶ (Schéma 2).



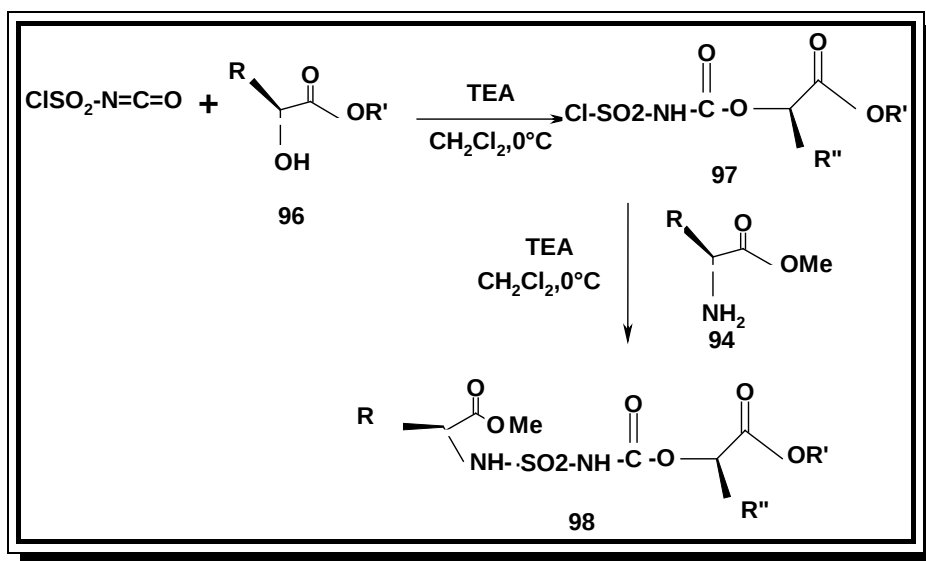
III-2 c) Accès aux N-[N'- alkoxy carbonylsulfamides]

L'accès à ces sulfamides est réalisé en deux étapes avec des rendements élevés selon le schéma réactionnel suivant ⁷(Schéma 3) .



III-2 -d) Sulfamoylation par les acides aminés:

Le carbamate de chlorosulfonyl décrit précédemment permet une Sulfamoylation par un acide aminé pour fournir le carboxylsulfamide correspondant ⁸(Schéma 4) .



R=Val, Phe, Try $\text{R}'=\text{Me, Et}$; $\text{R}''=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

Schéma -4-

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons rapporté l'essentiel des activités biologiques des sulfamides. Nous avons également fait le point des différentes méthodes d'accées à des sulfamides modifiées décrites dans la littérature. Nous avons envisagé l'accès à des carboxylsulfamides via l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) par une suite réactionnelle :

Carbamoylation, sulfamoylation à partir d'aminoacides, α -hydroxyesters et aminoesters.

REFERENCE :

- 1- Henrik Gold, Anna Ax.; Lotta Vrang, Bertil Samuelsson, Anders Karlén, Anders Hallberg and Mats Larhed. *Tetrahedro.*, **2006**, 62, 4671-4675.
- 2- *Talanta*, Marianna A.; Busch and Kenneth ,W. **2006**, 68, 1574-1583
- 3- Bonne, C. ; Peronnet, J. ; *Teche, A. Chem. Abstr.* **1977**, 87, 23340W.
- 4- André Bryskier *Antibiotiques, Agents Antibactériens et Antifongiques*, Ellipse **1996**, 39.
- 5- Berredjem, M. ; Regainia, Z. ; Djahoudi, A. ; Aouf, N.E.; Dewynter, G. ; Winum, j.Y. ;
Montero, J.L, *Phosphorus sulfur and silicon* .**2000**, 165, 249.
- 6- Dewynter, G.F ; Doctorat Es-Sciences; Université MontpellierII Science
Techniques (Septembre **1984**).
- 7- Aouf , N. ; Dewynter , G.F. ; Montero , J.L. *Tetrahedron Lett.* **1991** , 32 , 6545.
- 8- Sid , A. Thèse de Magister . Université de Annaba .**1998**.



CHAPITRE IV

SYNTHESE DES CARBOXYLSULFAMIDES AINSI QUE LES BIS -OXAZOLIDINONES

IV-1-Synthèse des oxazolidinones chirales

La préparation des oxazolidinones chirales a été réalisée en deux étapes ; la réduction des amino-acides avec le borohydrure de sodium suivie par cyclisation intramoléculaire utilisant le carbonate de diéthyle.

Les aminoacides peuvent être utilisés comme vecteur biologique ou comme synthon de départ et ils permettent l'accès à des composés chiraux à visés diverses, ceci due principalement à leur facile assimilation par l'organisme vivant.

En ce qui nous concerne, nous avons choisi les L- aminoacides parce que seuls les dérivés d'aminoacides ayant la structure et la configuration des produits naturels sont capables d'améliorer les phénomènes de diffusion et d'assimilation au niveau de la cellule et de présenter d'autres activités biologiques (les systèmes biologiques hautement spécifiques ne reconnaissent en général que les structure naturelles).

IV-1-1 Réduction des aminoacides

L'utilisation du NaBH_4 comme agent réducteur¹ nous a permis de réduire facilement les aminoacides en aminoalcools avec de bons rendements (Schéma 1)

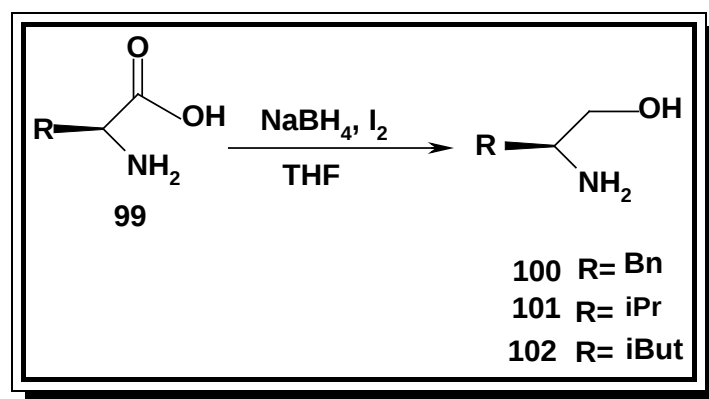


Schéma -1-

Mécanisme proposé pour la réduction :

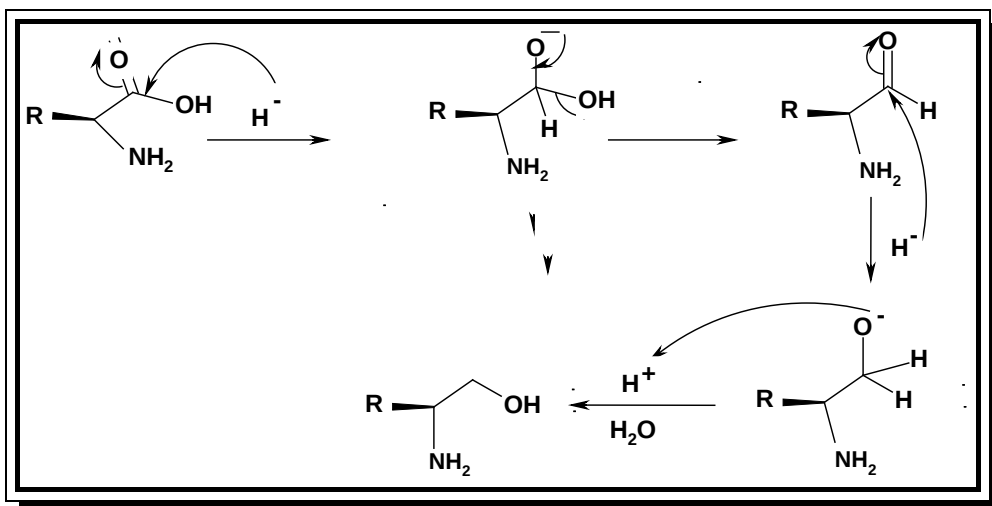


Schéma 2-

Tableau 1 : caractéristiques physico – chimiques des -β aminoalcools

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt	Rf (AcOEt/MeOH, 9/1)
100	Benzyle	151	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$	90-92	73	0,60
101	Isopropyle	103	$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$	30-34	70	0,40
102	Isobutyle	117	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$	88-89	75	0,50

IV-1-2- Préparation des oxazolidin –2-ones chirales

Les oxazolidin -2- ones peuvent être considérées comme des agents intéressants en synthèse asymétrique, cette propriété stéréochimique peut être obtenue facilement à partir des β-aminoalcools chiraux appropriés. Dans notre étude, nous avons synthétisé les oxazolidinones chirales **103-105** par une cycloaddition d'un β-aminoalcools avec le carbonate de diéthyle en présence du carbonate de potassium² (Schéma 3) .

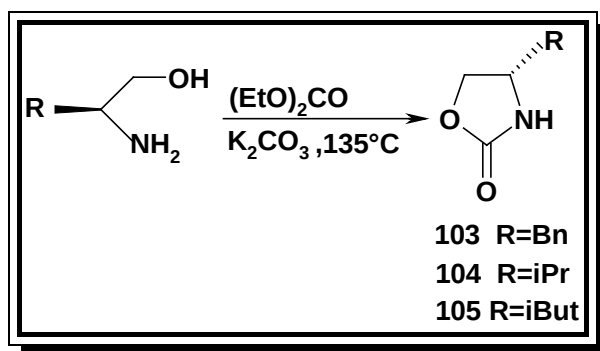


Schéma 3-

Mécanisme proposé pour la réaction :

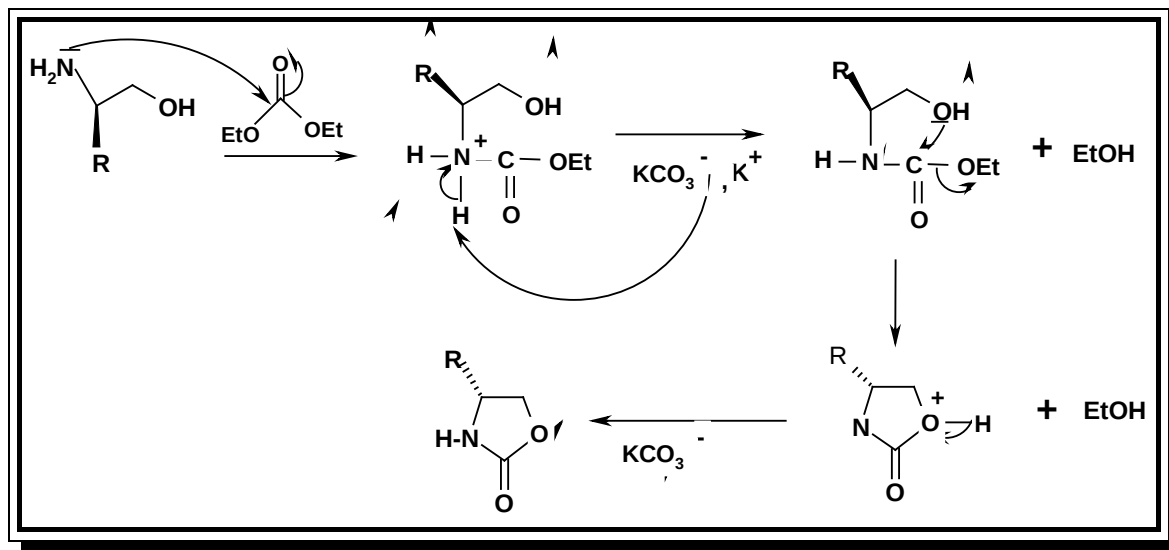


Schéma -4-

Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques des oxazolidin –2- ones chirales

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 9/1)
103	Benzyle	177	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	88-90	80	0,78
104	isopropyle	129	C ₆ H ₁₁ NO ₂	72-74	77	0,65
105	isobutyle	143	C ₇ H ₁₃ NO ₂	82-84	75	0,70

IV-2-Préparation des carboxylsulfamides:

Les sulfamides répondent en général à la formule R-SO₂-NH₂. Les représentants de l'une et l'autre de ces classes sont extrêmement nombreux, R pouvant être constitué par un radical, un noyau ou une chaîne très variable de la chimie organique. D'après la nomenclature stricte, les sulfamides vrais est le diamide de l'acide sulfurique qui devrait remplir les conditions suivantes³ :

- Avoir une activité antibactériennes à la fois intense et à large spectre d'action.

-Possède des qualités pharmacologiques favorables à son activité antibactérienne.

C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant dans ce chapitre de synthétiser des carboxyl-sulfamides inédits à visé antibactérienne à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle.

L'analogie structurale peut entraîner une activité similaires aux composés modèles (médicaments, biomolécules).

L'accès aux carboxylsulfamides est réalisé en deux étapes selon le mode opératoire décrit par Graf ⁴, l'hydroxyester est additionné à 0°C à une solution de l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le dichlorométhane anhydre en quantité équimoléculaire. Dans ces conditions le site isocyanate réagit préférentiellement et on obtient le carbamate sulfochlorure **106**, ce carbamate est alors opposé in situ à l'oxazolidinone, en présence de 1,1 équivalent de triéthylamine. Cette amine tertiaire permet la formation des carboxylsulfamides de type **107-109**.

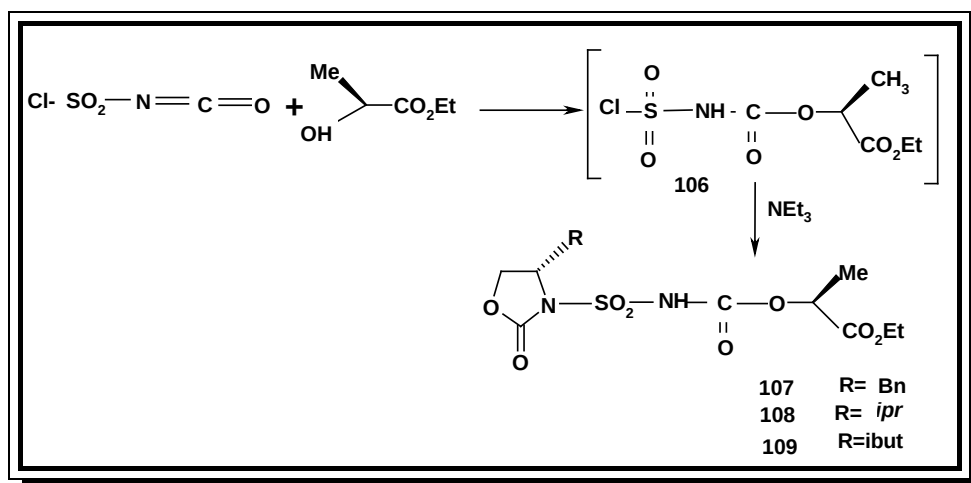


Schéma -5-

La réaction doit s'effectuer dans des conditions strictement anhydres pour éviter, ou limiter la formation de carbamate de type **110** par perte du groupement sulfochlorure. Ces sulfamides sont obtenus avec des rendements élevés.

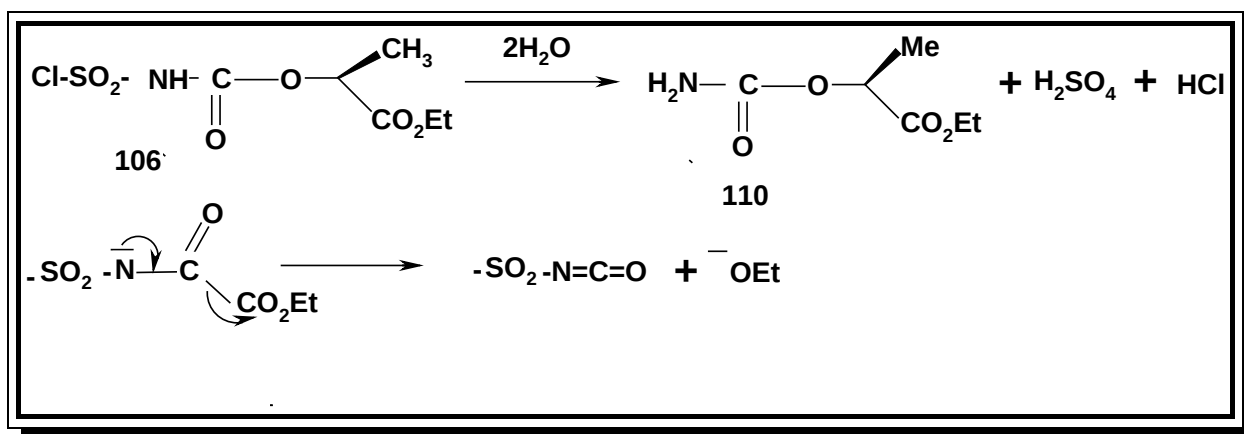


Schéma-6-

-Mécanisme réactionnel de synthèse des carboxysulfamides:

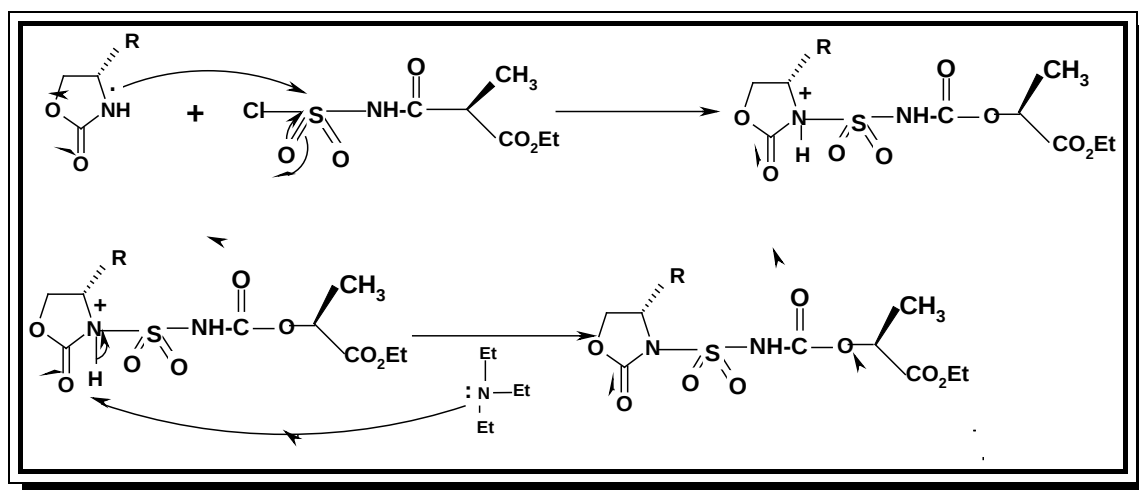


Schéma-7-

Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des carboxysulfamides :

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt(%)	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 9/1)
107	Benzyle	400	C ₁₆ H ₂₀ O ₈ N ₂ S	117-118	61	0,70
108	isopropyle	352	C ₁₂ H ₂₀ O ₈ N ₂ S	118-120	72	0,85
109	isobutyle	366	C ₁₃ H ₂₂ O ₈ N ₂ S	90-92	70	0,87

IV-2-1-Etude structurale et physico-chimique

Les sulfamides dérivés d'hydroxyesters sont des solides blancs qui cristallisent dans l'éther et l'hexane. Ils sont révélés à la ninhydrine, visible à l'UV et leur point de fusion est compris entre 90 et 120°C. Ils sont bien solubles dans les solvants polaires tel que l'acétate d'éthyle et le méthanol et pratiquement peu soluble dans le dichlorométhane.

Le caractère acide particulier du proton $R-SO_2-NH-CO-O-$ consécutif aux effets électroattracteurs cumulés des groupements SO_2 et CO_2 , mais aussi à l'absence de forme céto-énolique qui délocaliseraient ce proton.

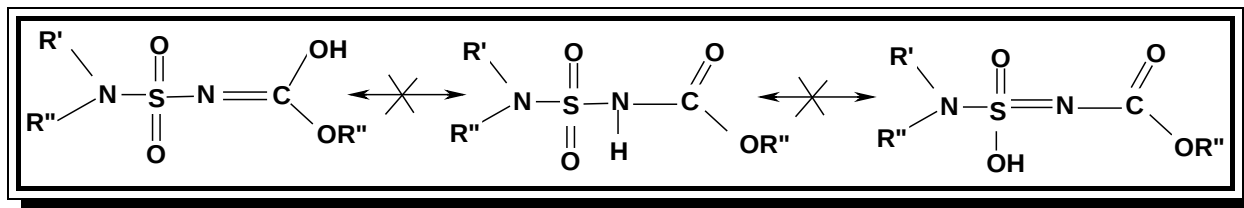


Schéma-8-

Cette structure particulière favorise la formation d'un anion en α du carbonyle SO_2-N-CO_2-R qui peut alors faciliter la décomposition de l'ester carbamique.

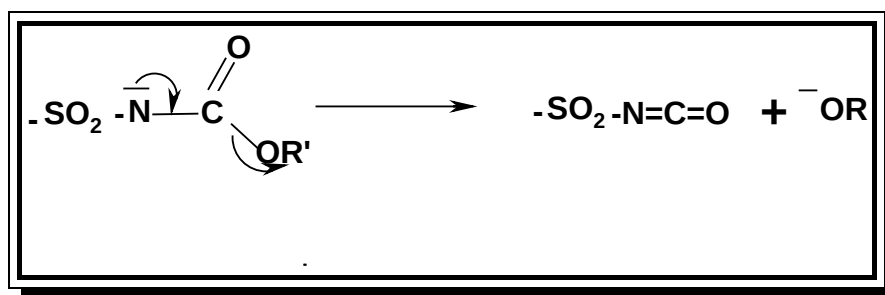
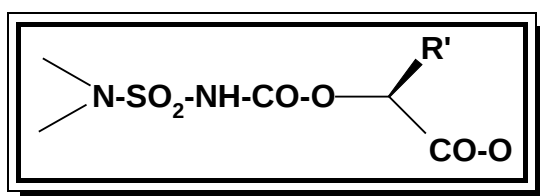


Schéma-9-

IV-2-1-a-Caractéristiques spectroscopiques :

La structure des carboxylsulfamides **107-109** a été établie sur la base des données spectroscopiques ; infrarouge, résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse.

a) Résonance magnétique nucléaire 1H :



Le motif commun est caractérisé par le signal du proton porté par l'azote carbamique qui apparaît sous la forme d'un singulet à champ faible entre (7-8ppm) , ce singulet est sensible à la dilution , le proton porté par le carbone asymétrique apparaît sous la forme d'un multiplet ou d'un quadruplet vers 4.1 et 5.1 ppm respectivement pour R'= méthyle .

IV-2-1-b- Spectroscopie dans l'infrarouge

Le motif commun est identifié par la bande de l'ester carbamique vers ($1730\pm 30\text{cm}^{-1}$) les groupements NH sont responsables d'une absorption vers ($3250\pm 30\text{cm}^{-1}$), les bandes d'absorption de vibrations d'élongation symétrique et assymétrique du SO_2 absorbent respectivement vers $1140\text{-}1190\text{cm}^{-1}$ et $1300\text{-}1350\text{cm}^{-1}$.

IV-2-1-c- Spectrométrie de masse :

Tous les carboxylsulfamides que nous avons étudiés présentent un pic moléculaire $[\text{M}+1]$ et $[\text{M}+23]$.

IV-3- Préparation des Bis oxazolidinones-sulfonamide :

L'accès aux Bis oxazolidinones sulfonamide a été basé sur l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS). Ils sont des solides blancs qui cristallisent dans le mélange (éther/dichlorométhane) et leur point de fusion est compris entre $[144,9 \text{ et } 147,2]$, le rendement est élevé pour la phényl alanine que les autres dérivés .

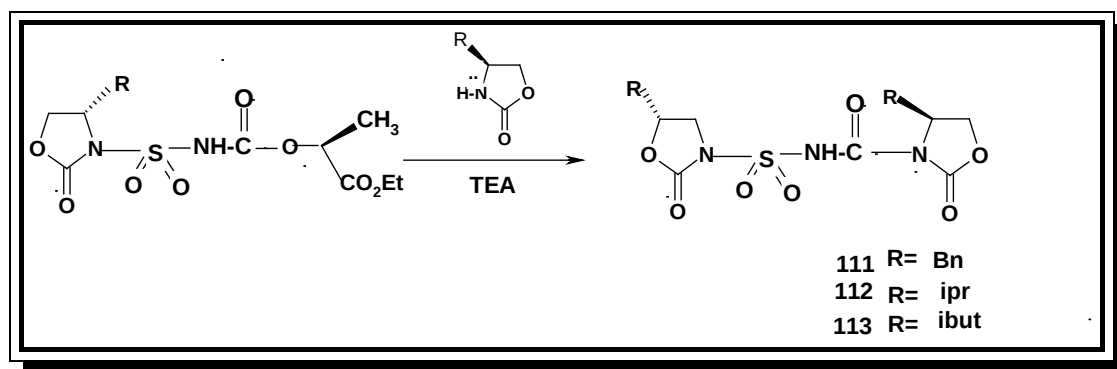


Schéma-10-

-Mécanisme réactionnel de synthèse des Bis oxazolidinones-sulfonamides :

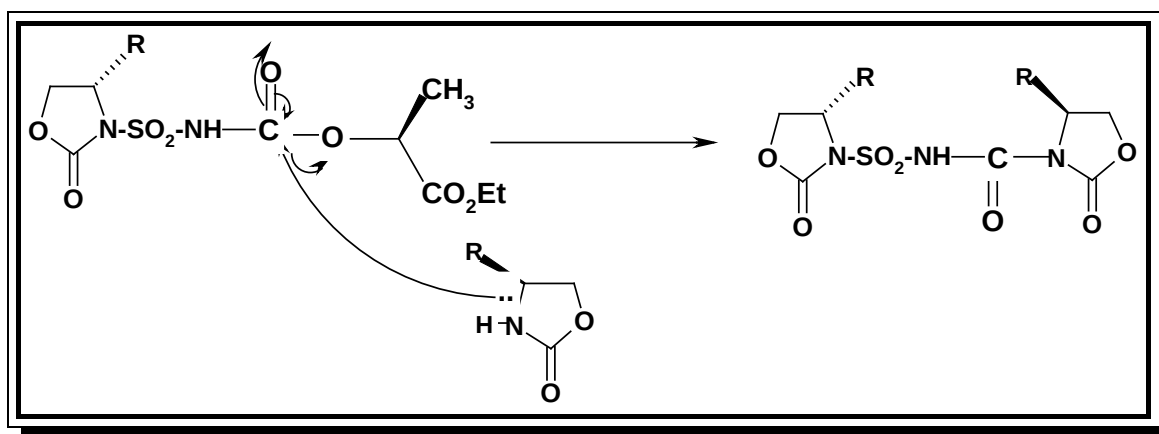


Schéma-11-

Tableau-4 : Caractéristiques physico-chimiques des Bis oxazolidinones-sulfonamide :

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt (%)	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 9/1)
111	Benzyle	459	C ₂₁ H ₂₁ O ₇ N ₃ S	147,2	80	0,56
112	isopropyle	363	C ₁₃ H ₂₁ O ₇ N ₃ S	145,6	70	0,78
113	isobutyle	391	C ₁₅ H ₂₅ O ₇ N ₃ S	144,9	62	0,62

IV-4- Réduction des carboxylsulfamides :

La réduction des carboxylsulfamides est réalisée avec le borohydrure de sodium dans le mélange (THF+H₂O) à 0° pendant 1 heure ⁵. Après traitement et purification, un produit est isolé avec un rendement de 65% .

L'analyse de son spectre de RMN du proton (DMSO) confirme bien la présence de 2 protons échangeables (1OH,1NH) , ceci implique qu'il y a une élimination du groupement OR lors de la réduction par NaBH₄ .

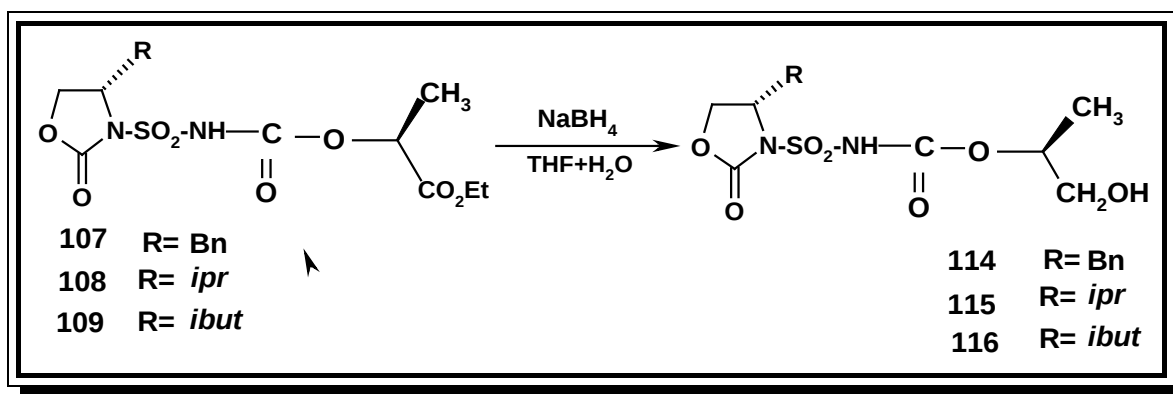


Schéma-12-

Tableau 5 : Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides réduits :

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt (%)	Rf Acétate d'éthyle
114	Benzyle	358	C ₁₄ H ₁₈ O ₇ N ₂ S	127-130	50	0,68
115	isopropyle	310	C ₁₀ H ₁₈ O ₇ N ₂ S	130-135	65	0,69
116	isobutyle	324	C ₁₁ H ₂₀ O ₇ N ₂ S	118-121	69	0,72

Les alcools sont des solides blancs qui cristallisent dans le mélange (éther/CH₂Cl₂). Ils sont révélés à la ninhydrine et leur point de fusion est compris entre 118-135°C. Ils sont plus polaire que leurs précurseurs.

IV-5- la réaction de Mitsunobu :

Les carboxylsulfamides dérivants des amines secondaires présentent sur l'azote carbamique un proton labile ce qui permet une attaque nucléophile interne favorisée pour des raisons stériques et/ou cinétiques.

Nous avons mis en évidence une réaction de cyclisation entre l'azote carbamique et la fonction alcool dans les conditions de la réaction de Mitsunobu en présence de DIAD / PPh₃.

Les produits cyclisés sont obtenus après une purification sur colonne de gel de silice qui donne successivement le PΦ₃ en excès, le(s) de substitution (s) et éventuellement le

$P\Phi_3O$ qui reste après une précipitation à l'éther. Ces produits sont généralement des solides dont le point de fusion est plus bas que leurs précurseurs.

Les Bis oxazolidinones sont obtenus avec des rendements faibles.

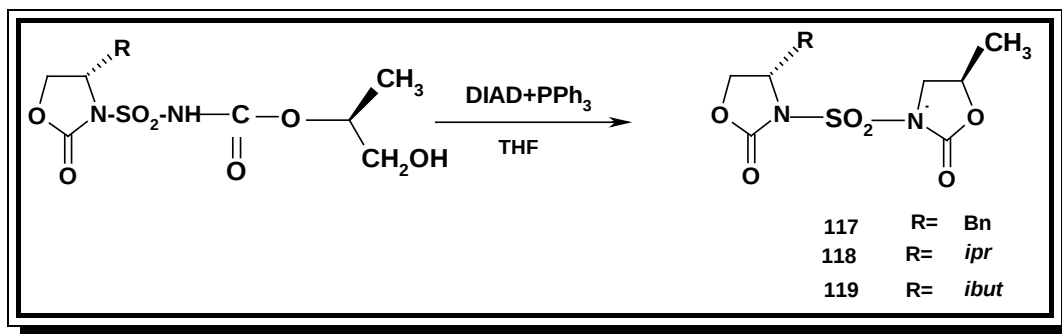


Schéma-13-

La rétention de configuration lors de la cyclisation peut s'expliquer par la non implication du carbone asymétrique.

Tableau-6 : Caractéristiques physico-chimiques des Bis oxazolidinones sulfone :

Réf	R	M	Formule brute	F°C	Rdt (%)	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 9/1)
117	Benzyle	340	C ₁₄ H ₁₆ O ₆ N ₂ S	112,9	25	0,88
118	<i>isopropyle</i>	292	C ₁₀ H ₁₆ O ₆ N ₂ S	113,7	20	0,77
119	<i>isobutyle</i>	306	C ₁₁ H ₁₈ O ₆ N ₂ S	108,6	15	0,71

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons décrit une nouvelle série de sulfamides modifiés inédits sur le modèle des sulfamides utilisés en clinique, à partir du lactate et d'oxazolidinone selon le mode opératoire donné par Graf. Le NH carbamique subit un double effet électroattracteur du SO₂ et de l'ester carbamique, la formation de cet azote oriente de façon prépondérante la réactivité de cette famille de composés.

Conclusion générale :

Dans ce travail, nous avons décrit trois familles de composés ; les carboxylsulfamides, les Bis-oxazolidinones sulfones et les Bis-oxazolidinones sulfonamides.

L'accès aux carboxylsulfamides a été réalisé en mettant à profit la bifonctionnalisation de l'isocyanate de chlorosulfonyl à partir d' α -hydroxyester et d'oxazolidinone chirale.

Ces composés ont été préparés sur la base de l'analogie structuro-fonctionnelle ; carbonyl, sulfonyl, le motif carbonyl existe dans les biomolécules (Urée, Acides nucléiques).

Ces carboxylsulfamides modifiés ont été préparés en deux étapes ; carbamoylation, sulfamoylation avec des rendements élevés. Cette méthode est parfaitement mise au point (Insertion de sulfamoyl).

Certains de ces carboxylsulfamides ont présenté une activité bactériostatique intéressante.

Nous avons mis au point une stratégie en deux étapes pour accéder aux oxazolidinones, par réduction avec NaBH_4 et cyclisation intramoléculaire via la réaction de Mitsunobu. Les alcools et les oxazolidinones sont obtenus avec des bons rendements.

Toutes les structures ont été élucidées par les méthodes spectrométriques usuelles, Résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C infrarouge et spectrométrie de masse.

❖ Perspectives

Les précurseurs (carboxylsulfamides et alcools) peuvent être intéressants dans la synthèse de composés présentant une analogie structurale avec les médicaments de synthèse des biomolécules.

Les composés cyclisés peuvent également subir un aménagement fonctionnel pour conduire à des dérivés qui peuvent générer une activité biologique intéressante.

REFERENCE :

- 1-(a) Unterhalt ,B. and Hanewacher,G-A.Arch.Pharm.**1989**,322,389.
(b) Weiss,G.;Schulze ,G.Liebigs Ann.Chem.**1969**,72,940.
- 2- Gage ,J. R. ; Evans , D.A. *Organic Synthesis* **1990**,68,77.
- 3- N..Neuman,Vade Mecum des Antibiotiques Ed .Maloine S.A Paris .
- 4- Graf .R,Org .Synth **1966**,46,23.
- 5- Marc J.Mc.Kennon and .AI Meyers *J.Org .Chem.*(**1993**) 58,3568.



CHAPITRE V

PROTOCOLES

EXPERIMENTAUX

Techniques utilisées :**1-La chromatographie :****1-1 –Généralités :**

C'est une technique de séparation très puissante qui permet de travailler sur des quantités allant jusqu'au microgramme (μg).

Les séparations chromatographiques qui mettent en œuvre des techniques basées sur des propriétés physiques générales des molécules «volatilité, solubilité et adsorption ».

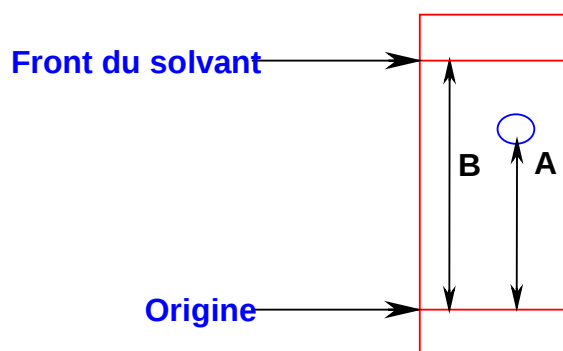
Les mélanges des substances à séparer sont placés dans des conditions dynamiques dans lesquelles deux de précédentes propriétés peuvent se manifester.

1-2 La chromatographie sur couche mince CCM :

La CCM a été réalisée sur plaques de silice **Merck 60 F₂₅₄ (ART,5554)**, la visualisation des produits selon leur absorbance UV (254nm) est suivie par pulvérisation de la ninhydrine dans l'éthanol sur les plaques puis chauffage .

Le mélange à fractionner est dissout dans un solvant convenable est appliqué à un point de (3-5mm) de diamètre sur la plaque CCM à environ 2cm de bord.

On laisse le solvant s'évaporer et on place la plaque verticalement dans une chambre de développement contenant un solvant (environ 1cm de solvant au fond de la cuve .On laisse le solvant monter dans la couche absorbante jusqu'à 10-15 cm de hauteur du point d'application). Si le solvant est bien choisi, une série de taches apparaissent à différentes hauteurs qui correspondent à autant de composés différents. Si les taches ne sont pas colorées, on peut les révéler en vaporisant différents réactifs. Le comportement d'un composé particulier dans un système chromatographique déterminé est souvent déterminé par le «Rf» qui représente le rapport de la distance parcourue par le solvant à la distance parcourue par le composé. Le «Rf» varie de 0 à 1.



A : distance parcourue par le composé.

B : distance parcourue par le solvant.

1-3- Chromatographie sur colonne :

Cette technique de Chromatographie solide – liquide est de type préparatif. Elle permet la séparation des quantités de substance qui peuvent varier de 500mg à plusieurs gramme tout dépend de diamètre de la colonne et de quantité d'adsorbant.

Dans un premier temps, on remplit la colonne de la phase solide adsorbante imprégnée d'un solvant, le niveau du liquide dans la colonne est abaissé au sommet de l'adsorbant (on utilise souvent 20-30g de silice pour 1g de produit). L'échantillon à fractionner est dissout dans un minimum de solvant (celui qui est déjà utiliser); on le dépose au sommet de la colonne pour subir l'élution.

Le solvant est ajouté à la colonne pour développer la séparation.

L'effluent est récupéré sous forme de plusieurs fractions qui sont analysées par CCM. Les fractions de l'effluent contenant les mêmes substances sont conditionnées et isolées par évaporation du solvant.

Les Chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec la silice **Merck 60 H (Art 9365)**.

1-4- L'extraction :

L'extraction est une méthode de purification qui consiste à isoler une substance d'un solide à l'état pur, ou d'une solution par contact avec un solvant qui dissout sélectivement le produit désiré; la séparation s'effectue dans une ampoule à décanter qui permet la séparation des phases organiques et aqueuses avec un minimum de perte.

1-5-La distillation :

C'est la principale méthode de séparation et de purification des liquides. Elle consiste à évaporer le liquide par chauffage, condenser les vapeurs obtenus et récupérer le condensât.

1-6- L'évaporation sous pression réduite:

Cette méthode permet de décanter les solutions par décantation du solvant sous vide. L'aspiration du solvant est réalisée par plusieurs pompes (trompe à eau, pompes à palettes, ...etc).

- Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermal **Barnstead / Electrothermal**.
- Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectromètre **Perkin –Elmer**.

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil **AC200 (Bruker)**. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du **DMSO-d₆** fixé à:

2,49 ppm ou CDCl₃ fixé à 7,24 ppm pris comme références internes.

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

Les spectres de masse ont été enregistrés par la technique d'ionisation électrospray (**ESI**) dans le méthanol.

- Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-1600. Les échantillons sont analysés sous forme de pastilles avec le KBr ou sous forme de film entre deux pastilles. Les bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.
- Les pouvoirs rotatoires sont mesurés avec un appareil Perkin Elmer réglé sur la raie D du sodium.

Liste des abréviations utilisées :

ICS : isocyanate de chlorosulfonyle.

DIAD : diisopropylazodicarboxylate.

PΦ₃ : triphénylphosphine

PΦ₃O : Oxyde de triphénylphosphine

TEA : Triéthylamine.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

Bn : benzyle.

THF : Tétrahydrofuranne.

iBu : isobutyle

iPr : isopropyle

VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine (le **VIH-1** fut le premier identifié et c'est le plus étudié, découvert en Afrique occidentale).

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

Rf : Rapport frontale

Rdt : Rendement

F : Point de fusion

M : Masse moléculaire

DMF : Diméthylformamide

CENS : 2-Chloroéthynitrososulfamides

CENU : 2-Chloroéthynitrosourées

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane

AcOEt : Acétate d'éthyle

MeOH : Méthanol

NaBH₄ : Borohydrure de sodium

Et₂CO₃ : Diéthylcarbonate

K₂CO₃ : Carbonate de potassium

HCl : Acide chlorhydrique

Na₂SO₄ : Sulfate de sodium

CaCl₂ : Chlorure de calcium

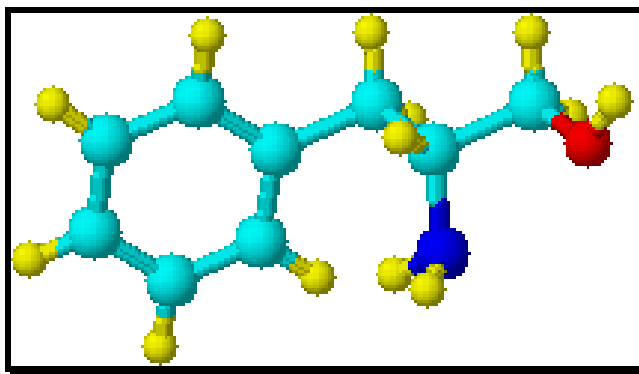
I-Préparation des β -aminoalcools

Mode opératoire général

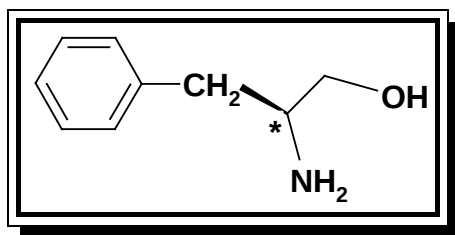
Dans un bicol sec de 250 ml sous agitation magnétique, sont placés dans le THF anhydre 2.4 équivalents de NaBH₄ et 1 équivalent d'acide. A l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl₂, et additionnée goutte à goutte 1 équivalent d'une solution d'iode dans le même solvant à 0°C. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidit à température ambiante sous l'évolution de la rotation. La réaction est suivie par (CCM) qui montre l'apparition d'un produit révélé à la ninhydrine.

Traitement

Le traitement consiste à ajouter un volume de méthanol à la réaction jusqu'à ce que la solution devienne claire. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite et on obtient une pâte blanche qui est dissoute dans une solution aqueuse de KOH (20%) pour détruire l'excès d'hydruure. Le mélange est abandonné sous agitation pendant 4 heures, ensuite, la phase organique est extraite plusieurs fois par l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le produit recueilli est recristallisé dans l'hexane pour conduire à un solide blanc avec un bon rendement.



✚ **Phénylalaninol: (amino-2, phenyl-3, propanol-1)** [100](#)



- **M** = 151,21g /mol [C₉H₁₃ ON]
- **Rdt** = 73%
- **F** = 90-92°C
- **Rf** = 0,6 [AcOEt : MeOH, (9 :1)]
- **[α]_D** = -22,8° (C=1,2 [1N] HCl).

❖ Interprétation des spectres :

IR (KBr. ν en cm⁻¹) : 3300 (NH) et 3360 (OH); 1475-1680 (Ar); 690-700 (monosubstitution de cycle aromatique).

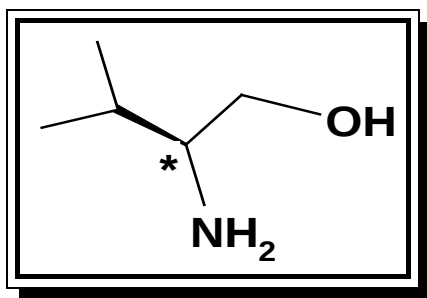
RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 7.10-7.40 (m, 5H, H-Ar); 3,70 (dd , J= 13.7Hz; 1H;

HCHOH); 3,50 (dd, $J=11.7\text{Hz}$; **HCHOH**); 3,10 (m, 1H; ***CH**); 2,8 et 2,5 (2dd, $J= 13.5; 13.9$ Hz; 2H; **CH₂Ph**); 1,5-2,1(s, 3H; **NH₂** et **OH**).

RMN ¹³C (**CDCl₃**, δ en ppm): 138 (C-Ar) ; 129, 128, 127 (3**CH-Ar**) ; 65 (**CH₂OH**) ; 54 (**C*H**) , 40,45 (**CH₂-Ph**)

HRMS (**ESI⁺**) 30 eV : $m/z = 152$ (**[M+H]⁺**, 100%, 136 (**[M-OH]⁺** 5%).

Valinol: (amino-2, méthyl-3, butanol-1) [101](#)



- **M** = 103,17g /mol [**C₅H₁₃ ON**]
- **Rdt** = 70%
- **F°C** = 30-34
- **Rf** = 0,40 [**AcOEt** : **MeOH**, (9 : 1)]
- **[α]_D** = +17° (C=10, **C₂H₅OH**).

❖ Interprétation des spectres :

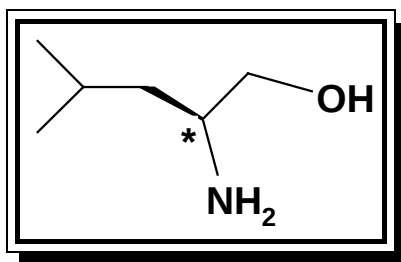
IR (**KBr**. ν en cm^{-1}) : 3300 (**NH**) et 3360 (**OH**).

RMN ¹H (**CDCl₃**, δ en ppm) : 3,59 - 3,76 (dd, $J=10.4$ Hz; 2H; **CH₂OH**); 3,24 – 3,31 (m; $J=10\text{Hz}$; 1H; ***CH**); 1,79 et 1,61 (m, $J = 7$ Hz; 1H; **CHiPr**); 1,78 (s “large”; 3H; **NH₂** et **OH**); 0,9 (2d, $J = 6.1\text{Hz}$; 2**CH₃**).

RMN ¹³C (**CDCl₃**, δ en ppm): 64 (**CH₂OH**); 58 (***CH**); 31,5 (**CHiPr**); 18,3 et 18,9 (2**CH₃**)

HRMS (**ESI⁺**) 30 eV : $m/z = 104$ (**[M+H]⁺**, 100%).

✚ **Leucinol (amino-2, méthyl-4, pentanol-1)** : [102](#)



- **[C₆H₁₅ON]**
- **M** = 117,19g /mol
- **Rdt** = 75%
- **F°C** = 88-89
- **Rf** = 0,50 [AcOEt : MeOH, (9 : 1)]
- **[α]_D** = +4° (c = 9, C₂H₅OH)

❖ **Interprétation des spectres :**

IR (KBr. ν en cm⁻¹) : 3300 (NH₂) et 3360 (OH).

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm): 3,6 - 3,4 (dd; *J*=10.4 Hz; 2H; CH₂OH);

3,3 (m, *J*=10Hz; 1H; *CH); 2,50 et 2,57 (m, *J*=7; Hz; 2H; CHiBu); 1,76 (m, 3H; NH₂ et OH);
1,96-1,61 (m, *J* = 7,1 Hz; 1H; CHiBu); 0,9 (2d, *J* = 6.1 Hz; 2CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ en ppm): 64 (CH₂OH); 58 (*CH); 32 (CHiBu); 19,5 et 20 (2CH₃)

HRMS (ESI⁺) 30 eV : m/z = 118 ([M+H]⁺, 100%) et m/z =140 ([M+Na]⁺, 100%)

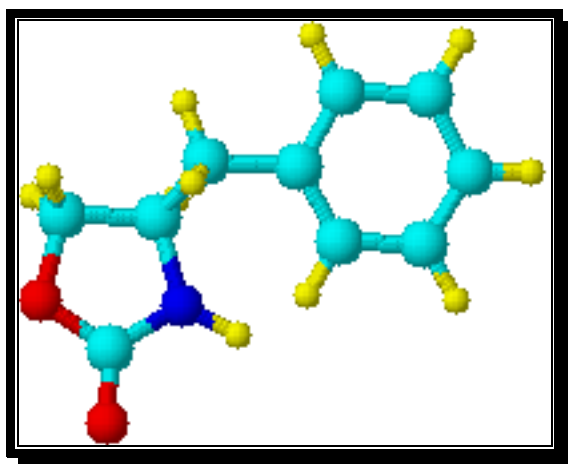
II- Préparation des oxazolidinones :

Mode opératoire général

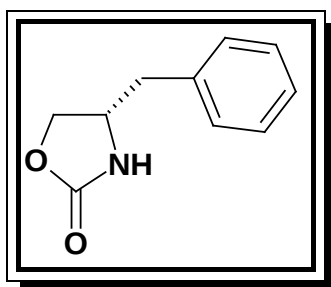
Dans un ballon équipé d'un système de distillation, on met 1 équivalent d'aminoalcool, 0.1 équivalent de K_2CO_3 et 2,05 équivalents de Et_2CO_3 . Le mélange réactionnel est chauffé à $135^\circ C$ sous agitation magnétique pendant 10 heures. L'évolution de la réaction est suivie sur ccm, qui montre la formation d'un produit moins polaire révélé à la ninhydrine. La distillation d'une quantité d'éthanol ($T^\circ Eb \text{ éthanol} = 78^\circ C$) montre que la réaction est en cours. On obtient une solution d'une couleur jaune.

Traitement

Après refroidissement du système, le milieu réactionnel est dilué dans le CH_2Cl_2 , lavé par l'eau distillée jusqu'à pH neutre puis séché sur Na_2SO_4 , la phase organique est concentrée sous pression réduite et on obtient une huile jaune. Une recristallisation est effectuée dans l'éther pour donner un solide blanc.



✚ (S) -4-Benzyl-1, 3-oxazolidin-2-one: [103](#)



- **M** = 177,20 g /mol [$C_{10}H_{11}O_2N$]
- **Rdt** = 80%
- **F** = 88-90°C
- **Rf** = 0,78 (CH_2Cl_2 / MeOH, 9-1)
- **$[\alpha]_D$** = -63° (C =1, $CHCl_3$).

❖ **Interprétation des spectres :**

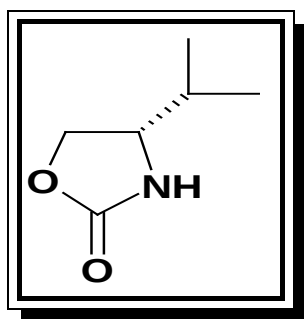
IR (KBr. ν en cm^{-1}) : 3300 (**NH**) et 1750 (**C=O**); 1475-1680 (**Ar**); 690-700 (monosubstitution de cycle aromatique).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en ppm): 7,10 – 7,40 (m, 5H; **H-Ar**); 6,50 (s, 1H; **NH**); 4.00-4.40 (m, 3H, ***CH** et **CH₂O**); 2.80-2.90 (dd, 2H, $J=14.6$ Hz, **CH₂Ph**) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm): 159 (**C=O**); 135,9 (**C-Ar**) ;127,2-128,5 et 129,06 (**Ar-CH**) ; 53 (***CH**); 41 (**CH₂O**) 27,16(**Ar-CH₂**)

MS (ESI $^+$) 30 eV : $m/z = 178$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%); $m/z = 355$ ($[\text{2M}+\text{H}]^+$, 100%) .

 **(S)-4-Isopropyl-1, 3-oxazolidin-2-one:** [104](#)



- **(C₆H₁₁ O₂N)**
- **M = 129g /mol**
- **Rdt = 77%**
- **F°C = 72-74°C**
- **Rf = 0,65** [CH_2Cl_2 : MeOH, (9 : 1)]
- **$[\alpha]_D = -18^\circ$** (C=6, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

❖ Interprétation des spectres :

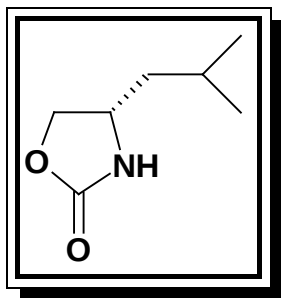
IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 3330 (**NH**) et 1780 (**C=O**).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en pm) : 7,25 (s, 1H, **NH**) ; 4,30 (dd, $J=8.6, 6.3\text{Hz}$, 1H, **HCHOH**); 4,00 (dd, $J=8.3, 6.3$ Hz, 1H, **HCHOH**); 3,55 (m, 1H, ***CH**); 1,74 (m, 1H, **CH**); 0,83 (2d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H, 2**CH₃**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm): 160 (**C=O**); 58 (***CH**); 68 (**CH₂**); 32(**CH**).

MS (ESI $^+$) 30 eV : $m/z = 130$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

✚ (S)-4-Isobutyl-1, 3-oxazolidin-2-one: [105](#)



- **M** = 143g /mol
- **Rdt** = 75%
- **F°C** = 82-84°C
- **Rf** = 0,70 [CH₂Cl₂ : MeOH, (9 : 1)]
- **[α]_D** = +22° (C=1, C₂H₅OH)

❖ **Interprétation des spectres :**

IR (KBr, ven cm⁻¹) : 3280 (NH) et 1775 (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ en pm) : 7,25 (S, 1H, NH); 4,40 -4,10 (2dd, J=6.3, 6.8, 8,5Hz, 1H, CH₂OH); 3,60(m, 1H, *CH); 2,00 (m, 1H, CH); 1,62 (m, 2H, CH₂); 0,93 (2d, J=6.6Hz, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ en ppm): 159 (C=O); 56 (*CH); 67 (CH₂ (oxazolidinone)); 24(CH); 21 (CH₂-iBu).

MS (ESI⁺) 30 eV : m/z = 144 ([M+H]⁺, 80%).

III- Préparation des carboxylsulfamides :

Mode opératoire générale :

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyl 1,62 g (0,0114 mole) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, 1 équivalent d'hydroxyester dans 5 ml de CH_2Cl_2 est ajouté goutte à goutte à 0°. Après 30 minutes d'agitation le carbamate formé est ajouté à une solution d'oxazolidinones (0,0114 mole), en présence de 1,1 équivalent de triéthylamine à 0°. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante sous agitation magnétique pendant 1 à 2 heures, l'évolution de la réaction est suivie sur CCM, avec l'apparition d'un produit révélé à la ninhydrine.

Traitement

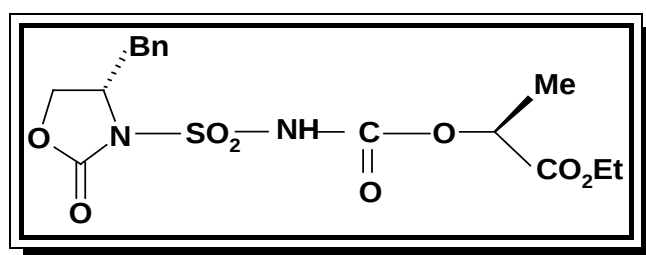
La solution organique lavée deux fois par 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther, et dans certains cas chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane/méthanol (9/1).

A une solution d'oxazolidinones 1,22 (0,0114 mole) dans 10 ml de CH_2Cl_2 anhydre sont ajoutés successivement in situ, à 0° sous agitation magnétique ; 1,1 équivalent de triéthylamine et 1 équivalent de chlorosulfonyl carbamate préparé par addition de 2,02 g de lactate d'éthyl (0,0114 mole) dans 5 ml de CH_2Cl_2 à une solution de 1,62 g d'isocyanate de chlorosulfonyl dans 10 ml du même solvant.

Le mélange réactionnel est amené à température ambiante et l'agitation poursuit pendant 1 heure. La ccm montre l'apparition d'un produit révélé à la ninhydrine. Le milieu réactionnel est lavé par deux fractions d'HCl 0,1N puis à l'eau. La solution est séchée avec du sulfate de sodium.

Après évaporation et cristallisation dans l'éther on obtient un solide blanc.

✚ éthyle-2[(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl)amino)carbonyl]oxy) propanoate : [107](#)



- **M** = 400 [C₁₆H₂₀O₈N₂S]
- **Rdt** = 61
- **Rf** = 0,70 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1
- **F °C** = 117-118

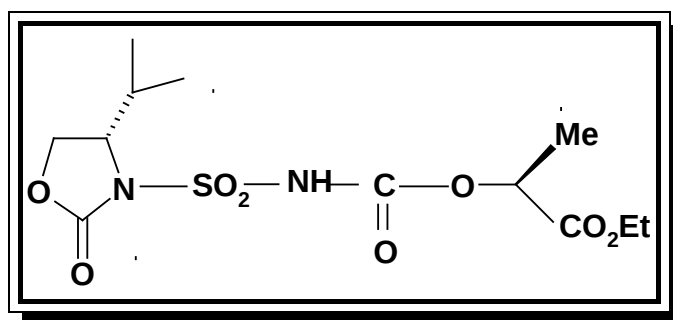
❖ Interprétation des spectres

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3250 et 3150 (NH) ; 1745-1685 (C=O) ; 1130 et 1340 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 8,0(s, 1H, NH); 4,6(q, 1H, **CH**-CH₃); 4,6(m, 1H, ***CH**-cyc); 4,10-4,25 (2dd, J=3.7, 5.3, 4.04, 2H, **CH**₂-O); 3,80(q, 2H, **CH**₂-CH₃); 3,40-2,80(2dd, J=3.5, 9.8, 9.3, 2H, **CH**₂-Ph), 1,1(t, 3H, **CH**₃-CH₂)

MS (ESI⁺) 30 eV : m/z=401[M+H]⁺, 100%.

✚ éthyl-2[(4S)isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl] sulfo no) carbonyl] oxy) propanoate: [108](#)



- **M** = 352 [C₁₂H₂₀O₈N₂S]
- **Rdt** = 72%
- **Rf** = 0,85 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1
- **F °C** = 118-120

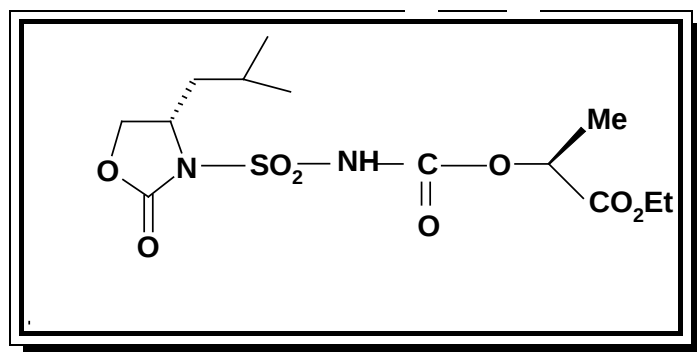
❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3200 (NH) ; 1730-1750 (C=O) ; 1132 et 1340 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 5,0(q, 1H, *CH-CH₃); 4,20(m, 1H, *CH-cyc); 3,75(q, 2H, CH₂-CH₃); 3,20 (m, 2H, CH₂-cyc); 1,50 (d, 3H, CH₃-CH₂); 1,40 (m, 1H, CH-*ipr*); 1,25 (t, 3H, CH₃-CH₂); 1,15 (2d, 6H, 2CH₃)

MS (ESI⁺) 30 eV : m/z=353 [M+H]⁺

🚦 éthyle-2-[(4S)-4-isobutyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl] sulfonyle amino)carbonyl]oxy) propanoate : [109](#)



- **M** = 366 [C₁₃H₂₂O₈N₂S]
- **Rdt** = 70%
- **Rf** = 0,85 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1

➤ F °C =90-92

❖ Interprétation des spectres

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3250 (NH) ; 1750-1720 (C=O) ; 1130 et 1350 (SO_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en ppm) : 8,9 (s, 1H, NH); 5,0 (q, 1H, CH- CH_3); 4,6 (q, 2H, CH $_2$ -CH $_3$), 4,0-4,3 (2dd, J=3.5,8.1,7.9 Hz, 2H, CH $_2$ -O); 4,1(m, 1H, CH-cyc); 2,0 (m, 1H, CH), 1,6(m, 2H, CH $_2$); 1,45 (d, 3H, CH $_3$ -*CH); 1,2 (t, 3H, CH $_3$ -CH $_2$); 0,9 (2d, J=7.2Hz, 6H, 2CH $_3$)

MS (ESI $^+$) 30 eV : m/z=367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 54%.

La réduction des carboxylsulfamides :

Mode opératoire général

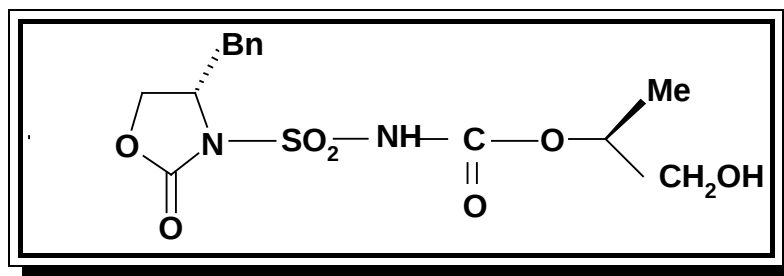
Une solution de carboxylsulfamides dérivé d' -hydroxyester (0,003 mole) dans 20ml de tétrahydrofurane, est ajoutée goutte à goutte à une solution de borohydrure de sodium 6 équivalents dans un mélange de THF/ H_2O 4/1 à 0°. Après une heure de réaction, le produit de départ a été totalement consommé. Le mélange réactionnel est neutralisé en ajoutant l'acide chlorhydrique 5% puis, le solvant est partiellement évaporé sous pression réduite et le résidu repris par 3x(30 ml) d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium est évaporée sous pression réduite, on obtient un solide blanc.

1 g de sulfamide **114** (0,00303 mole) mis dans 20 ml de tétrahydrofurane, est ajouté sous agitation magnétique et à 0° à une solution de 0,68 g de borohydrure de sodium dans 10 ml de THF et 2,5 ml d' H_2O . Après une heure de réaction l'addition d'HCl 5% neutralise l'excès de Na BH $_4$.

Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et on fait l'extraction 3 fois avec l'acétate d'éthyle. Après séchage sur Na $_2\text{SO}_4$ et évaporation on obtient un solide blanc.

🌈 2-hydroxy-1-méthyl[(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl] sulfonylcarbamate :

[114](#)



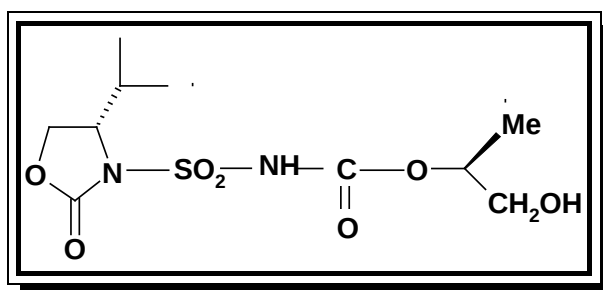
- **M** = 358 [C₁₄H₁₈O₇N₂S]
- **Rdt** = 50%
- **Rf** = 0,68 (AcOEt) 9/1
- **F °C** =127-130

❖ Interprétation des spectres

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3150 et 3010 (NH) ; 1700-1680 (C=O) ; 1130 et 1320 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 8,1(S,1H,NH); 7,20 (m, 5H, CH-Ar); 4,5 (m,1H,*CH-cyc); 4,4-4,2 (2dd, 2H, CH₂-cyc); 4,1(m, 1H, CH-CH₃); 3,8-3,6 (2dd, 2H,CH₂-Ph); 2,8-2,6 (dd,2H, CH₂-Ph); 2(S, 1H, OH); 1,4(d, 3H, CH₃-*CH)

🌈 2-hydroxy-1-methyl[(4S)-4-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]
sulfonylcarbamate : [115](#)



- **M** = 310 [C₁₀H₁₈O₇N₂S]

- **Rdt** = 65%
- **Rf** = 0,69 (AcOEt) 9/1
- **F °C** = 130-135

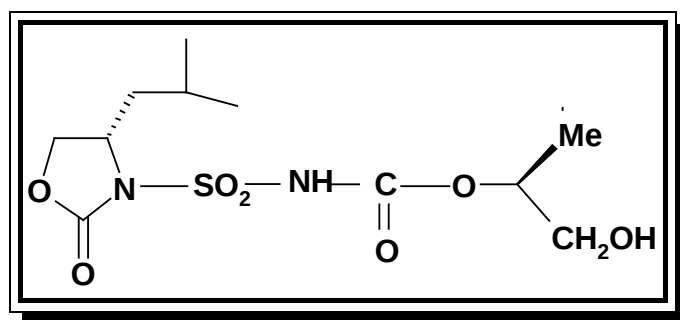
❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 3150 et 3020 (NH) ; 1680 (C=O) ; 1131 et 1320 (SO_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en ppm) : 8,0 (s, 1H, NH); 4,4-4,2 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cyc}$); 4,1 (m, 1H, $^*\text{CH-cyc}$); 3,8-3,6 (2dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 2,4 (m, 1H, $\text{CH-}i\text{pr}$); 2,1 (s, 1H, OH); 1,4 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 1,0 (d, 3H, 2CH_3).

✚ 2-hydroxy-1-methyl[(4S)-4-isobutyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl] sulfonylcarbamate :

[116](#)



- **M** = 324 [$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$]
- **Rdt** = 69%
- **Rf** = 0,72 (AcOEt) 9/1
- **F °C** = 118-121

❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 3150 et 3020 (NH) ; 1680 (C=O) ; 1131 et 1320 (SO_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en ppm) : 4,4-4,2 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cyc}$); 4,1 (m, 1H, $^*\text{CH-cyc}$); 3,9-3,7 (2dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 2,1 (s, 1H, OH); 1,8 (m, 1H, $^*\text{CH-}i\text{Bu}$); 1,4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-}i\text{Bu}$); 1,1 (d, 6H, 2CH_3).

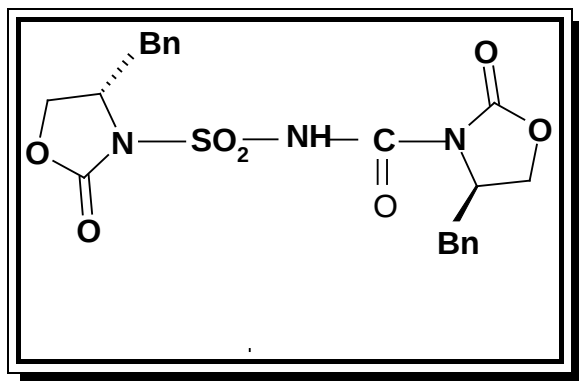
Réaction de Mitsunobu

Mode opératoire général :

Une solution de diisopropyle azodicarboxylate ($0,82 \cdot 10^{-3}$ mole) 1,1 équivalent dans le minimum de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution de carboxylsulfamide réduit et de 1,1 équivalent de triphénylphosphine dans 10 ml du même solvant. Après 1 heure de réaction le produit précurseur a complètement disparu au profit d'un autre moins polaire, révélé à la ninhydrine. Le traitement consiste en une précipitation à l'éther des produits de l'oxydo-réduction (oxyde de triphénylphosphine et hydrazinocarbamate de dialkyle), suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

Une solution de diéthylazodicarboxylate ($0,82 \cdot 10^{-3}$ mole) dans 2 ml de THF anhydre est ajoutée à une solution de 56b ($0,75 \cdot 10^{-3}$, 0,25 g) et de triphénylphosphine ($0,82 \cdot 10^{-3}$ mole) dans 10 ml du même solvant. Après 40 minutes de réaction le produit de départ a disparu au profit d'un autre moins polaire révélé à la ninhydrine, les produits de l'oxydo-réduction sont facilement éliminés par précipitation dans l'éther, le filtrat est concentré et chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane. Après évaporation sous pression réduite, on récupère un solide blanc.

✚ (4R)-4-benzyl-N-[[[(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carboxamide : [111](#)



- **M** = 459 [C₂₁H₂₁O₇N₃S]
- **Rdt** = 80%
- **Rf** = 0,56 (CH₂Cl₂/MeOH) 9/1
- **F °C** = 147.2

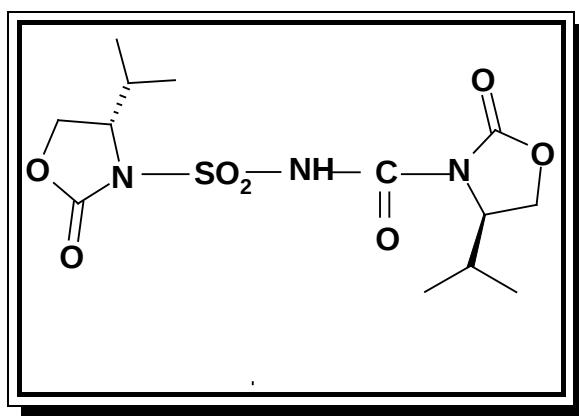
❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3240 et 3130 (NH) ; 1735-1682 (C=O) ; 1110 et 1310 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en pm) : 11(S, 1H, NH); 7,10 - 7,3 (m, 10H, H-Ar) ; 4,9 (m, 2H, *CH) ; 4,7(m, 2H, *CH); 4,2 (m, 4H, 2CH₂-cyc), 3,2 – 3,5 (2dd, J=3.5-3.6; 2H, CH₂-ph); 3,0(m, 2H, CH₂-ph); 1(S, 1H, NH).

MS (ESI⁺) 30 eV : m/z=460 [M+H]⁺.

✚ (4R)-4-isopropyl-N-[[[(4S)-4-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carboxamide : [112](#)



- **M** = 363 [$C_{13}H_{21}O_7N_3S$]
- **Rdt** = 70 %
- **Rf** = 0,78
- **F °C** = 145.6

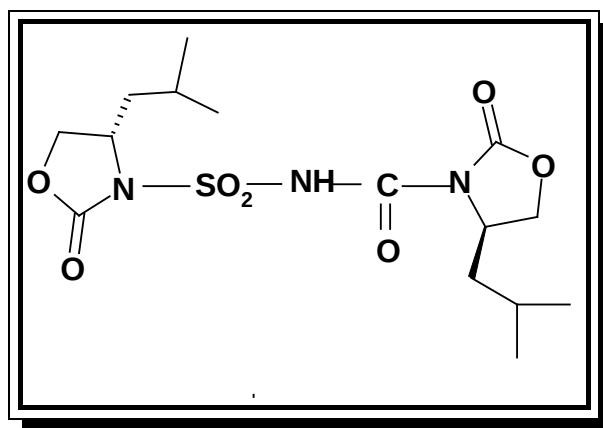
❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 3155 et 3031(NH) ; 1702-1675 (C=O) ; 1120 et 1345 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en pm) : 11,2 (S, 1H, NH); 4,4 (m, 2H, CH₂-cyc); 4,2 (m, 2H, CH₂-cyc); 4,1 (m, 1H, *CH); 4,0(m, 1H, *CH); 2,0 (m, 2H, 2*CH); 1,1-0,9 (2d, 12H, 4CH₃).

MS (ESI⁺) 30 eV : : m/z=362 [M-H]⁺.

✚ (4R)-4-isobutyl-N-[[[(4S)-4-isobutyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-yl]sulfonyl]-2-oxo-1,3-oxazolidine-3-carboxamide : [113](#)



- **M** = 391 [$C_{15}H_{25}O_7N_3S$]
- **Rdt** = 62 %
- **Rf** = 0,62
- **F °C** = 144.9

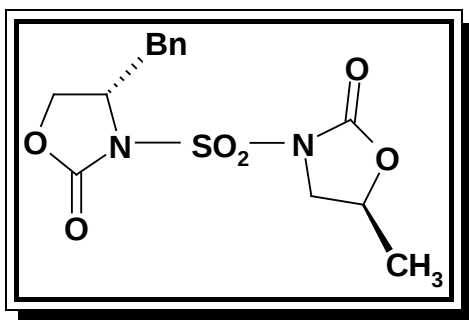
❖ **Interpretation des spectres**

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 3170 et 3028 (NH) ; 1678-1680 (C=O) ; 1130 et 1335 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en pm) : 11 (S, 1H, NH); 4,4-4,2 (m, 4H, CH₂-cyc); 4,4 (m, 1H, *CH); 4,2 (m, 1H, *CH); 1,01-0,9 (2d, 12H, 4CH₃).

MS (ESI⁺) 30 eV : m/z=414 [M+Na]⁺ 80%.

✚ (4S)-4-benzyl-3[(5S)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl]1,3-oxazolidin-2-one: [117](#)



- **M** = 340[C₁₄H₁₆O₆N₂S]
- **Rdt** = 25%
- **Rf** = 0,88
- **F °C** = 112.9

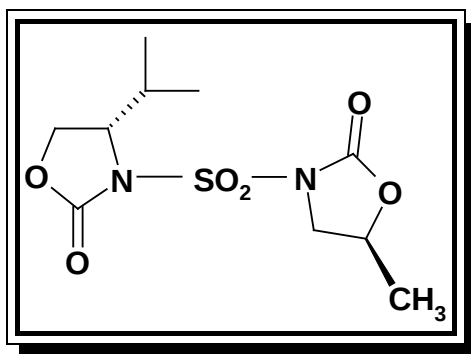
❖ Interpretation des spectres

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 1770-1780 (C=O) ; 1240-1380 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 7,2-7,1(m, 5H, H-Ar); 4,6(m, 1H, *CH-cyc); 4,7 (m, 1H, *CH-CH₃); 4,4-4,2 (2dd, 2H, CH₂-cyc); 3,3-3,1 (m, 2H, CH₂-*CH); 3,0-2,8 (2dd, 2H, CH₂-cyc); 1,4 (d, 3H, CH₃)

MS (ESI⁺) 30 eV : : m/z=339 [M-H]⁺ .

(4S)-4-isopropyl-3[(5S)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl]1,3-oxazolidin-2-one: [118](#)



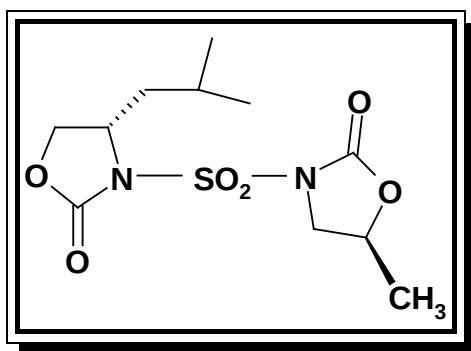
- **M** = 292 [$C_{10}H_{16}O_6N_2S$]
- **Rdt** = 20 %
- **Rf** = 0,77
- **F °C** = 113.7

❖ Interpretation des spectres

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 1767(C=O) ; 1115-1331 (SO₂)

RMN ¹H (CDCl₃, δ en pm) : 5,05 – 5,04 (m, 2H, 2*CH-cyc) ; 4,68 – 4.64 (dd, 2H, CH₂-O) , 4,50 – 4.47(dd, 2H, CH₂-N) ; 2,01 (m, 1H, *CH-*ipr*) ; 1,98 (d, 3H, CH₃) ; 0,84 (d, 6H, CH₃-*ipr*).

🌈 (4S)-4-isobutyl-3-[(5S)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]sulfonyl]1,3-oxazolidin-2-one: [119](#)



- **M** = 306 [$C_{11}H_{18}O_6N_2S$]
- **Rdt** = 15%

- **R_f** = 0,71
- **F °C** = 108.6

❖ Interpretation des spectres

IR (KBr, ν en cm^{-1}) : 1777-1780 (C=O) ; 1170-1311 (SO_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ en pm) : 5,05 – 5,01 (m, 2H, 2 $^*\text{CH-cyc}$) ; 4,92 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4,69 (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 1,96(d, 3H, CH_3) ; 1,67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-iBu}$) ; 0,84(d, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-iBu}$).

■ Evaluation de la toxicité de carboxylsulfamide:

Toxicité de trois molécules synthétisées, (107), (108) et (109) est évaluée grâce à la technique de polarographie utilisant une électrode à oxygène de type Hansatech. Le matériel biologique testé est un micro-organisme (protiste cilié unicellulaire biflagellé : **Tetraselmi sueci**) très proche des cellules des mammifères. Des cultures de micro-organismes sont réalisées au LTC (Laboratoire de Toxicologie Cellulaire) à la température de 20°C en présence de lumière continue. Les algues utilisées dans le test sont issues de cultures en phase exponentielle de croissance.

L'activité respiratoire du micro-organisme est continuellement mesurée à l'électrode oxygène et en milieu constamment remué. Les trois molécules sont dissoutes dans de l'acétone (0,2%) et la concentration utilisée pour chacune d'elles de 100 μM . Seule la toxicité à court terme est évaluée et ce à travers une cinétique de 15 minutes. Les courbes obtenues sont représentées dans la figure 1.

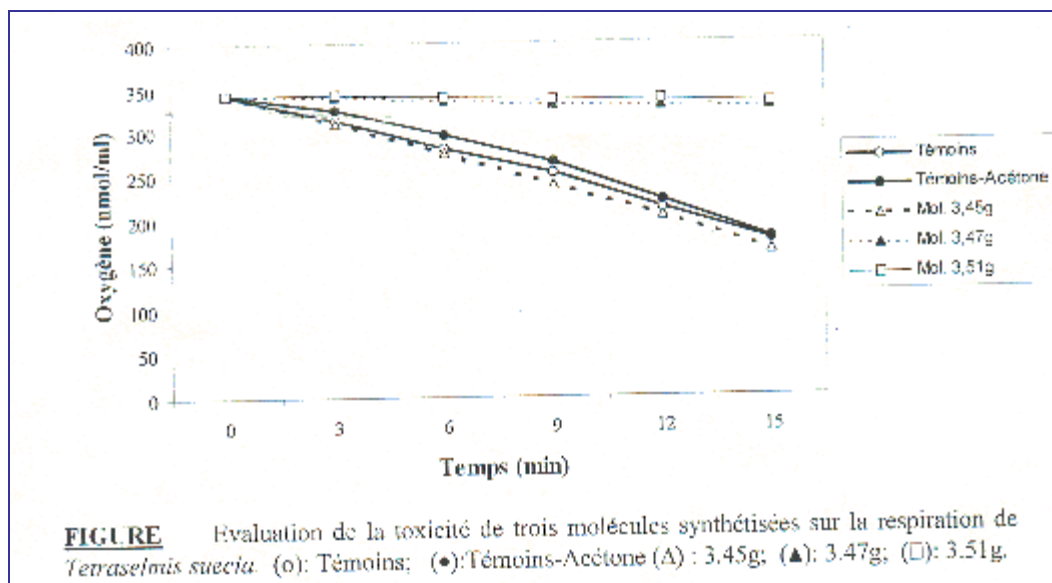


Figure 1

Les résultats montrent que l'activité respiratoire des micro-organismes témoins et témoins acétone évoluent de la même manière tout en augmentant en fonction du temps pour atteindre respectivement 175-177 nmoles oxygène consommées par ml de milieu de mesure (à $t =$

15 min). Le traitement par la molécules 108 tend à provoquer une stimulation de la respiration des micro-organismes (environ 10%), observée après 15 minutes. Cependant une forte inhibition de l'activité respiratoire des micro-organismes est obtenue après traitement avec les molécules 107-109 (90% et 93% respectivement).

On constate ainsi que les deux 107-109 sont très toxiques alors que la molécule 108 paraît plutôt non toxique ; elle semble même avoir un effet stimulateur sur l'activité respiratoire des micro-organismes utilisés, ce qui présager des perspectives prometteuse pour son utilisation en pharmaco-toxicologie.

Evaluation de l'effet de deux sulfamides de synthèse sur la viabilité et la multiplication de cellules lymphocytaires et toxoplasmiques

L'effet de deux molécules de sulfamides, nouvellement synthétisées (**111** et **112**), sur la croissance et la viabilité de deux types de cellules a été démontré *in vitro* sur culture cellulaire. Les cellules utilisées pour ces tests sont des lymphocytes humains obtenus à partir du sang périphérique humain et des cellules parasitaires de *Toxoplasma gondii* responsable de la toxoplasmose humaine et animale. Nous avons choisi de tester les molécules sur ces cellules, car parmi les principaux médicaments actifs contre *T.gondii*, les sulfamides présentent un intérêt majeur. En effet, ils ont la capacité de bien diffuser dans l'organisme et de franchir la barrière placentaire (1). Ils ont la capacité de freiner la synthèse de l'acide folique par le toxoplasme en inhibant la dihydrofolate synthétase, sans entraver celle de l'hôte (2).

L'étude de la relation dose-effet de ces deux molécules a été réalisée sur des cultures cellulaires en condition stériles, à 37°C en présence de CO₂. Les cellules lymphocytaires et les cellules parasitaires (souche virulente RH Sabin) sont mises en culture dans du milieu RPMI, respectivement à une concentration finale de 2.10⁵ lymphocytes/ml et 10⁶ parasites/ml. Les molécules **111** et **112** ont été utilisées aux concentrations suivantes : 4 ; 3 ; 2 ; 1,5 ; 0,75 et 0,37 µg/ml.

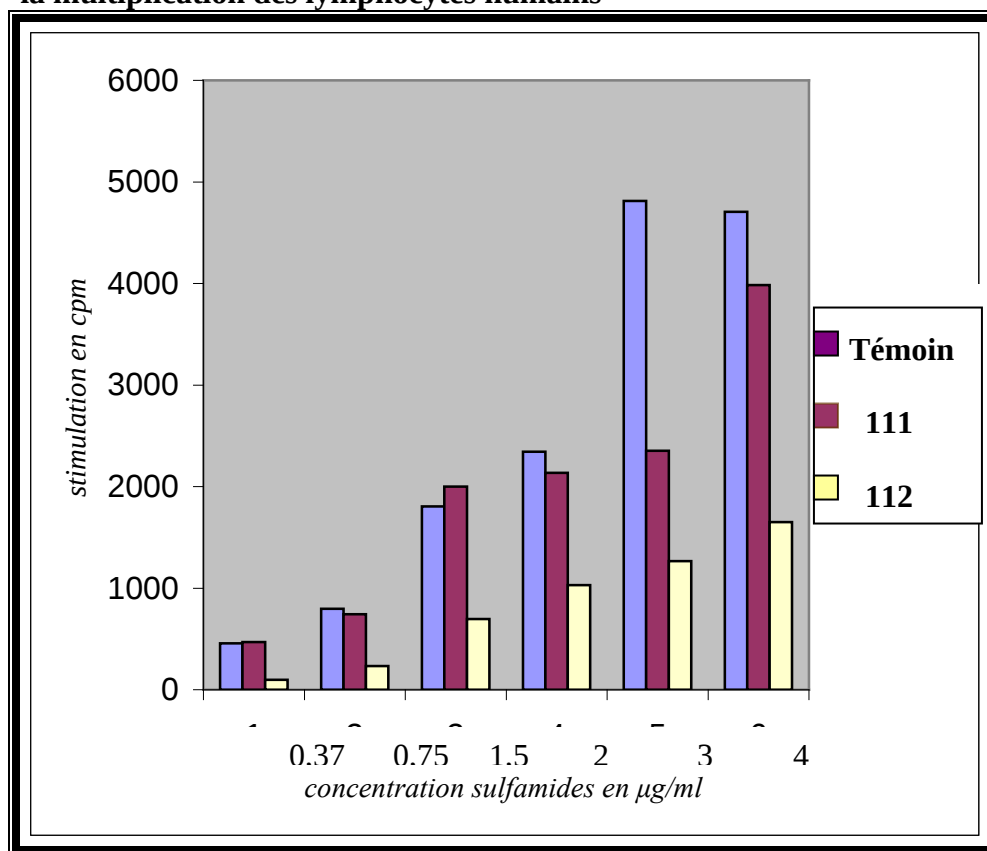
Pour chaque concentration, il a été procédé à une culture en triplicate. Des contrôles étant pratiqués sur les lymphocytes-parasites seuls et les lymphocytes-parasites plus l'acétone à 0,2%. 16 heures avant la fin de la culture, les lymphocytes sont additionnés de thymidine tritiée. Les cellules sont par la suite collectées sur fibre de verre. Elles seront additionnées de 3 ml de liquide de scintillation. La radioactivité exprimée en coups/minute est mesurée au compteur scintillation liquide. Les résultats sont exprimés en Indice de Stimulation (SI).

Quant aux cellules parasitaires, elles sont observées quotidiennement au microscope optique pour évaluer leur viabilité et leur aspect morphologique. On arrête la culture au bout de 5 jours et on compte les parasites grâce à une cellule Malassez.

L'effet inhibiteur des sulfamides de synthèse (**111** et **112**) est démontré en prolongeant le temps de contact entre le médicament et les cellules. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Culture lymphocytaire	Dose ($\mu\text{g/ml}$)	Valeurs de stimulation en cpm ($\bar{X} \pm \text{DS}$)	IS
Témoin culture		1975,37 $\pm$ 168,32	
Témoin-acétone		1886,49 $\pm$ 157,16	
Témoin mitogènes :			
PHA	10	117570,02 $\pm$ 2984,23	54,32
ConA	250	68935,61 $\pm$ 1658,09	31,16
Culture sulfamides :			
Sulfamide témoin (sulfadiazine) :	4	455,20 $\pm$ 62,03	0,57
	3	798,14 $\pm$ 131,40	0,83
	2,5	1806,11 $\pm$ 181,02	1,24
	1,5	2344,56 $\pm$ 326,33	1,72
	0,75	4812,55 $\pm$ 605,47	2,41
	0,37	4706,79 $\pm$ 591,10	2,29
111 :			
	4	468,25 $\pm$ 120,35	0,49
	3	743,63 $\pm$ 132,20	0,75
	2	1998,61 $\pm$ 298,54	1,25
	1,5	2136,73 $\pm$ 299,33	1,59
	0,75	2354,05 $\pm$ 301,21	2,06
	0,37	3984,69 $\pm$ 385,07	2,37
112:			
	4	98,16 $\pm$ 51,21	0,16
	3	231,60 $\pm$ 87,76	0,43
	2	695,08 $\pm$ 127,72	0,66
	1,5	1030,41 $\pm$ 148,16	0,87
	0,75	1266,32 $\pm$ 217,03	1,03
	0,37	1651,24 $\pm$ 253,05	1,12

Figure 1 : Relation dose/effet des molécules 111 et 112 sur la viabilité et la multiplication des lymphocytes humains



Les résultats obtenus montrent que l'effet inhibiteur des molécules étudiées augmente à partir d'une concentration seuil estimée à 3 µg/ml et 0,75 µg/ml respectivement pour les molécules **111** et **112** et ce dans le cas d'une culture lymphocytaire. Un effet cytopathogène est néanmoins observé pour la molécule BRT_{20.P35} et ce à la concentration de 4 µg/ml

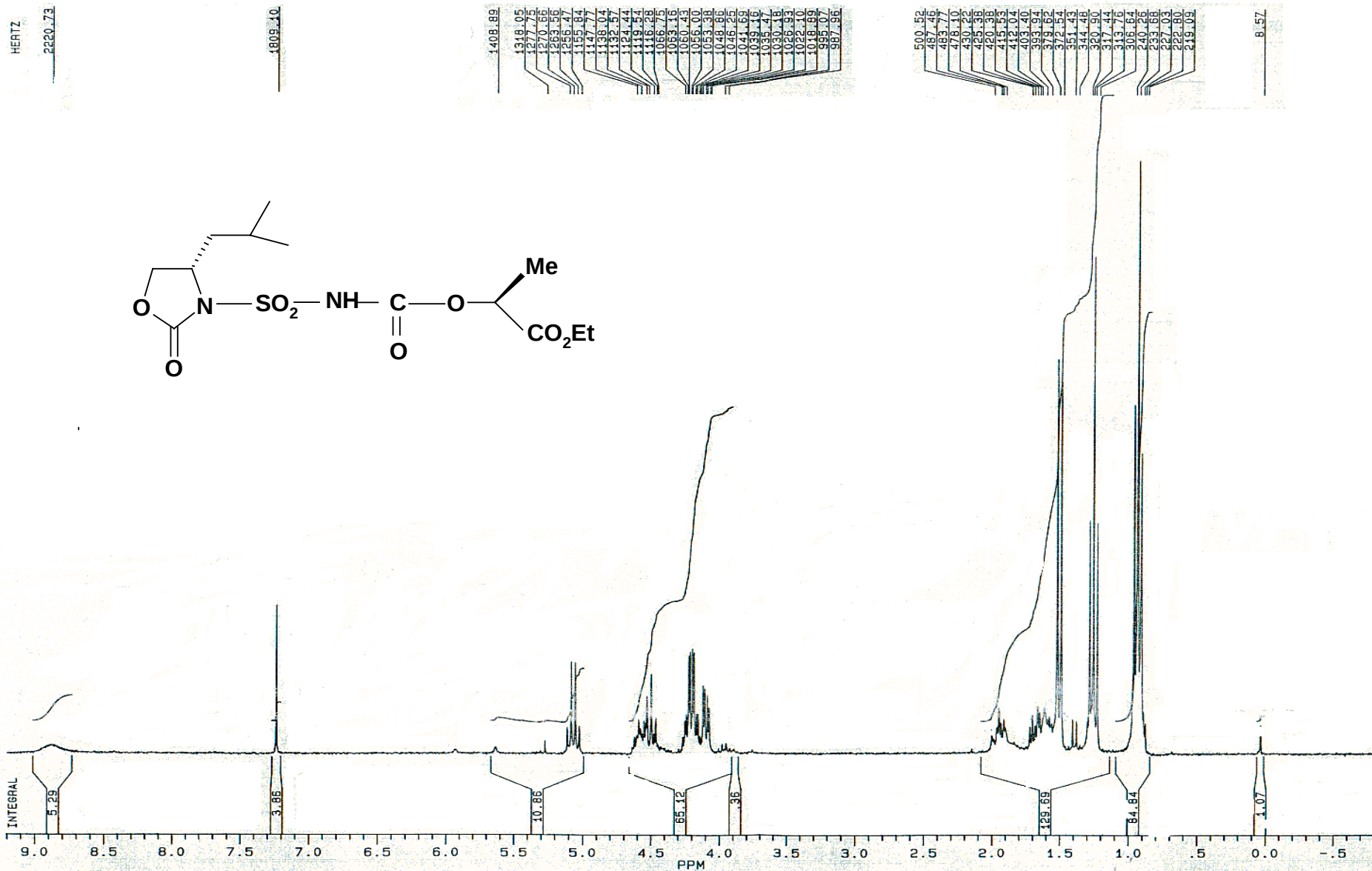
Dans le cas de cultures parasitaires, l'incubation des toxoplasmes avec les molécules de sulfamides et après observation au microscope a montré que dans le cas de la molécule **111** la CI50 est $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ alors que dans le cas de la molécule **112** la CI50 est $\geq 3 \mu\text{g/ml}$. Aucun effet cytopathogène n'est observé sur les cellules parasitaires aux doses inhibitrices, traduisant ainsi une activité plutôt parasitostatique.

Ainsi, suite à ces résultats, nous remarquons que la molécule **111** présente un effet inhibiteur pour les lymphocytes à des concentrations relativement élevées par rapport à la molécule **112**. Pour les cellules parasitaires, la CI50 est $2\mu\text{g/ml}$ (**111**) et $\geq 3\mu\text{g/ml}$ (**112**), ce qui traduit une action parasitostatique à faible concentration.

D'autre part ces résultats montrent que la molécule **111** serait moins toxique que **112** et présenterait un seuil d'activité à faible concentration. Après cette étude *in vitro* et à partir des résultats obtenus, nous remarquons que la molécule **112** présente un effet cytotoxique relativement faible pour les deux types de cellules.

D'autre part ces résultats montrent que la molécule **111** présenterait un seuil d'activité comparable à celui de la molécule témoin. Elle pourrait présenter un intérêt dans le traitement des infections toxoplasmiques aiguës et chroniques et pourquoi pas de certaines tumeurs. L'évolution actuelle de la recherche se fait vers l'étude de l'activité des médicaments sur les voies métaboliques de diverses pathologies ainsi que leur distribution tissulaires et leur action sur les sites de l'infection.

Des études *in vivo* permettraient certainement de mieux évaluer les effets cytotoxiques de cette molécule par l'étude de la mortalité et par histopathologie. Ces molécules pourraient présenter un intérêt dans le traitement des infections toxoplasmiques chroniques. Des études *in vivo* permettraient certainement de mieux évaluer les effets cytotoxiques de cette molécule par l'étude de la mortalité et par histopathologie.



BRUKER

MA300S.101
AU PROG:
X00.AU
DATE 30-3-6
TIME 15: 47

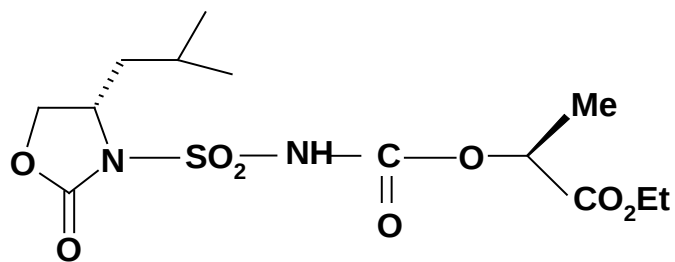
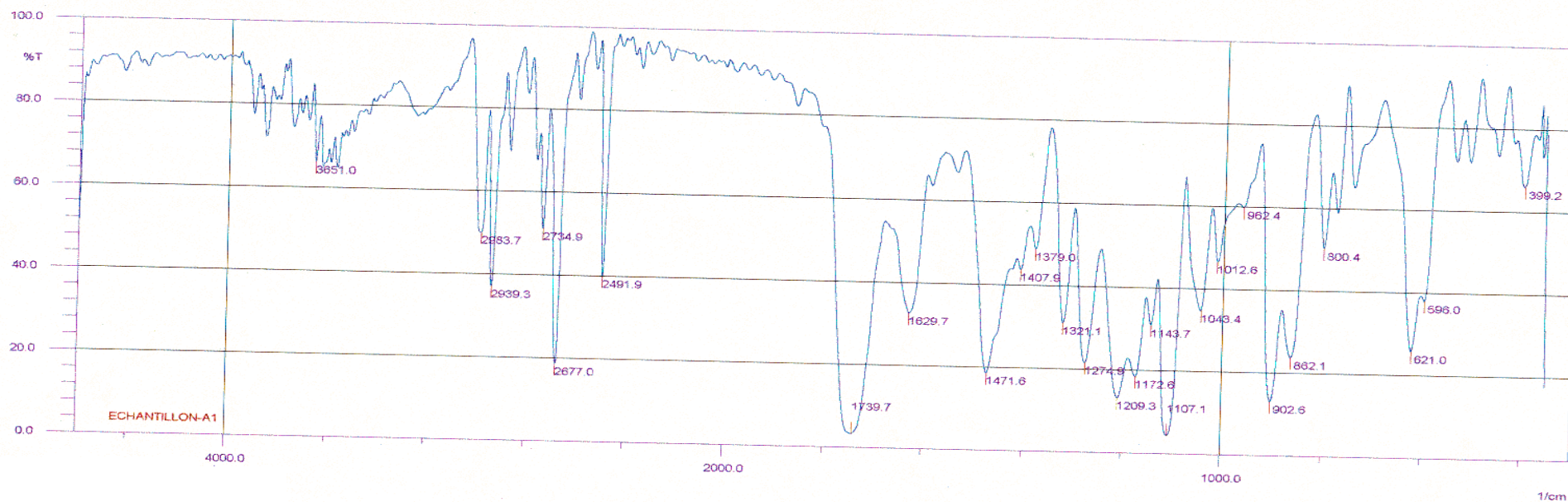
SF 250.133
SY 250.0
O1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

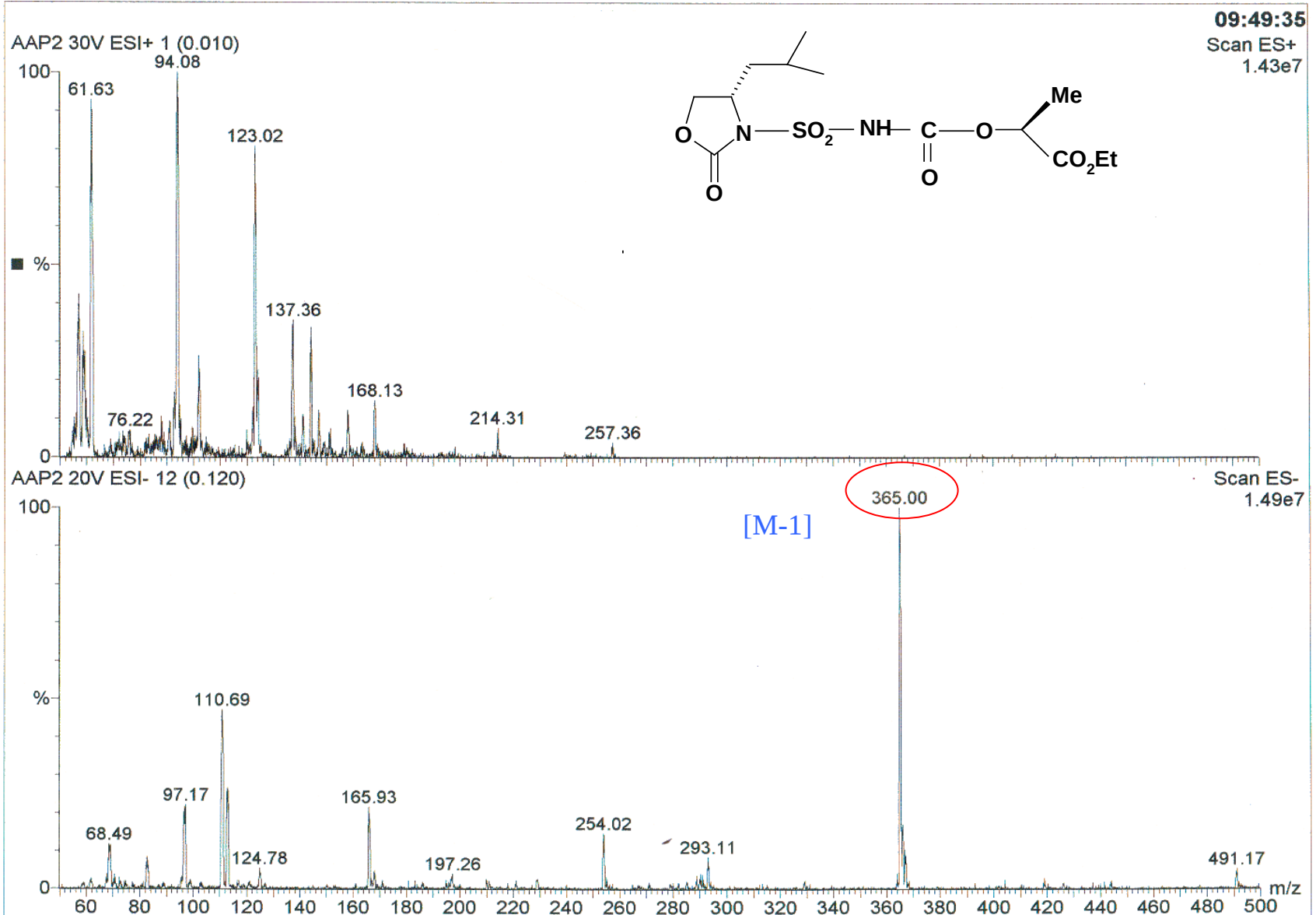
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

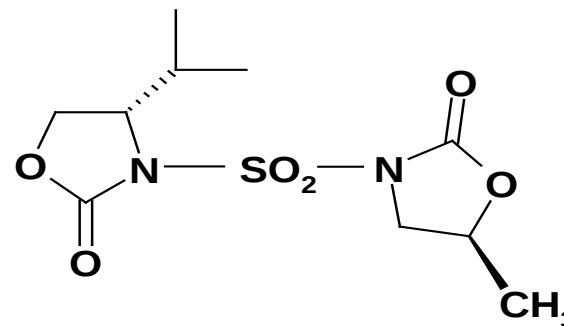
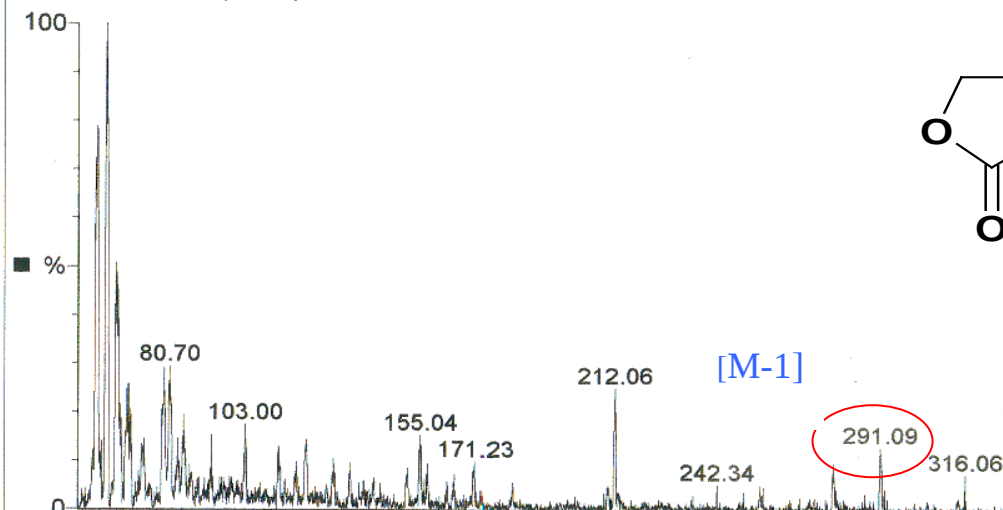
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202F
F2 -.798F
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 2861.31

D1 1.000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2





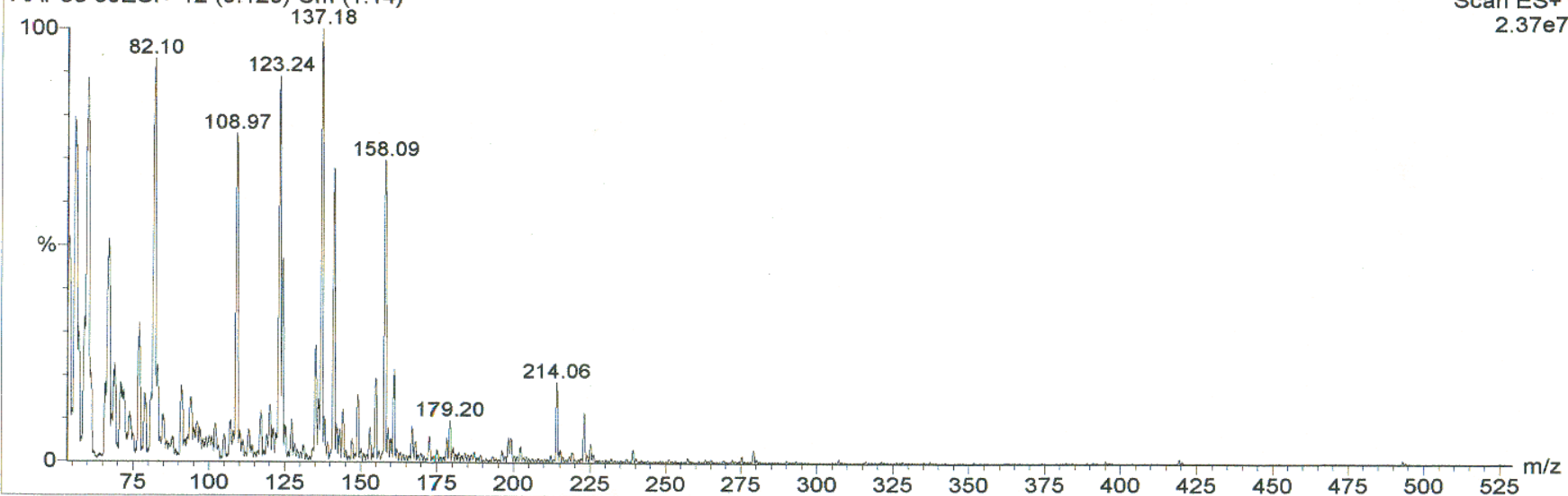
AAP33 20ESI- 1 (0.010)



11:04:25

Scan ES-
1.07e7

AAP33 30ESI+ 12 (0.120) Cm (1:14)

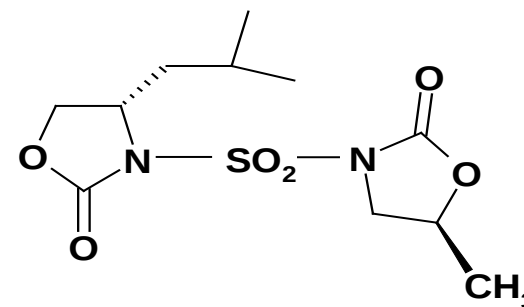
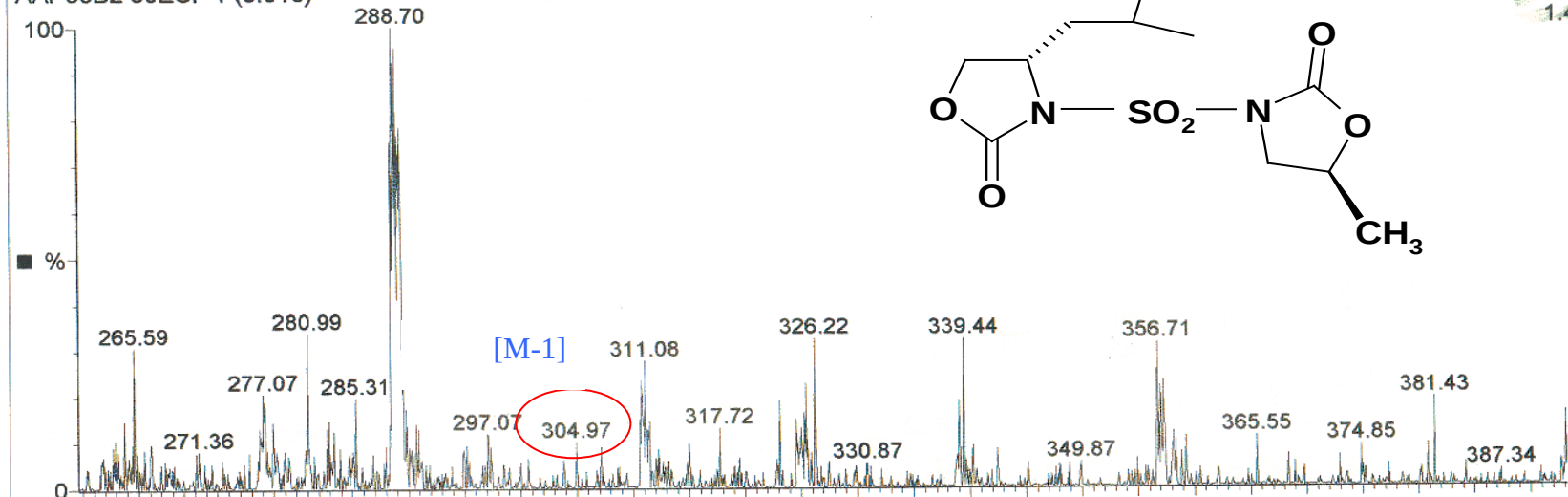


Scan ES+
2.37e7

30-Mar-2005

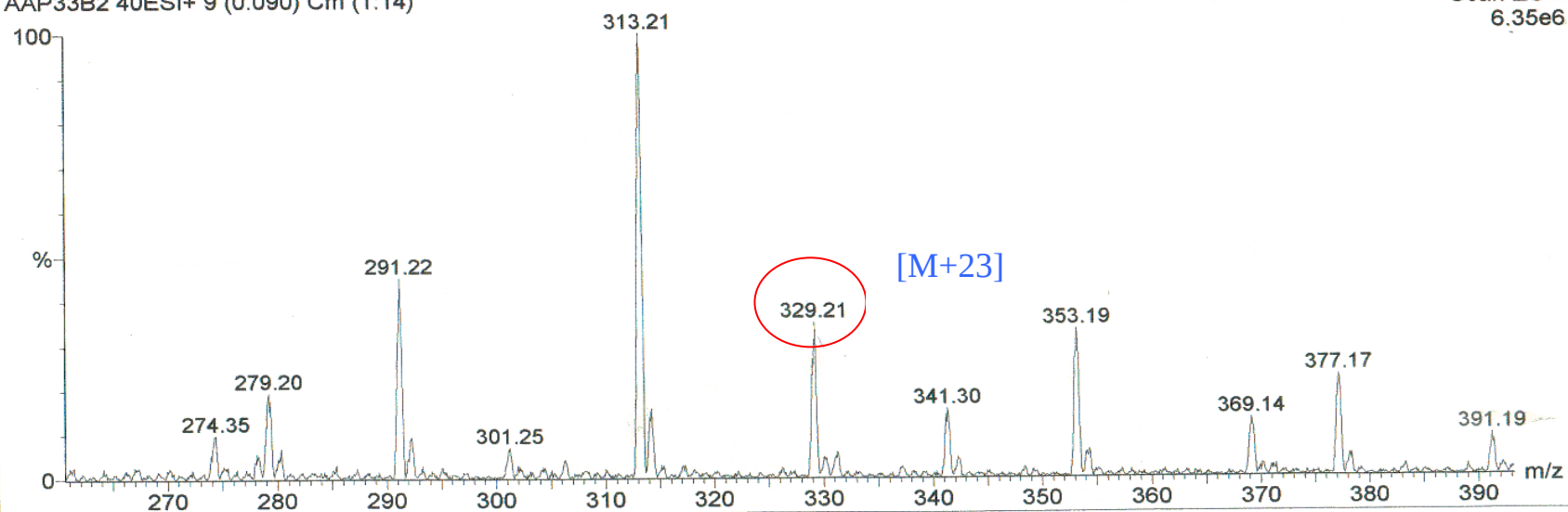
10:05:14
Scan ES-
1.44e6

AAP33B2 30ESI- 1 (0.010)



AAP33B2 40ESI+ 9 (0.090) Cm (1:14)

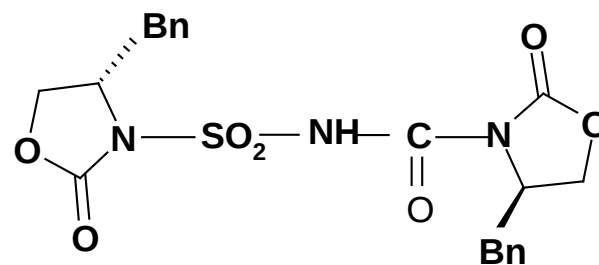
Scan ES+
6.35e6



Hz

2196.32

1666.52
1545.53
1486.23
1484.24
1477.68
1472.46
1470.76
1465.04
1462.56
1458.35
1441.25
1439.61
1433.43
1420.67
1385.59
1065.40
988.67
947.12
943.04
876.72
868.87
866.44
862.56
858.90
856.89
853.84
850.05
825.04
701.54
698.03
646.02
642.38
618.62
608.86
604.99
600.44
595.24
591.91
586.02
422.38
405.99
281.27
276.51
272.13
258.32
190.93
186.05
183.38
22.18



Current Data Parameters
NAME 12MAR57
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 13.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 3041.363 Hz
FIDPRG 0.092815 Hz
AQ 5.3871093 sec
RG 128
DW 164.400 usec
DE 71.54 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
P1 9.50 usec
DE 71.54 usec
SFO 400.1264000 MHz
NUC1 1H
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 16384
SF 200.1264000 MHz
NOM FM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CA 16.00 ap
FIR 12.000 ppm
F1 9471.57 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPM0 0.35297 ppm/cm
HZCM 70.63902 Hz/cm

Integral

4.924

48.091

8.859

18.590

4.552

14.540

0.444

ppm

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

09-Dec-2005

11:25:23

1: Scan ES+
7.09e6

AA f2 16 (0.295) Cm (13:24)

