



Faculté des sciences
Département de chimie

Année 2010

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de magistère

SYNTHESE D'UNE NOUVELLE SERIE DE DIOXYDES D'OXATHIADIAZEPANE

Option
Chimie Organique et Bioorganique

Par
Wahida BOUFAS

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Zine REGAINIA Professeur Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

PRESIDENT : *Zine-Edine DJEGHABA* Professeur Université d'Annaba

EXAMINATEURS : *Malika BERREDJEM* Professeur Université d'Annaba

Fouad FERKOUS Professeur Université d'Annaba

ملخص

في هذه العمق، ابوصد فاصل سد طنل تعجدي دة م ن ث اني أكسد يلكسد تيبطن يحد وي عاى حلقة سلفاميد المشتقة من الاحماض الامنية (البرولين و السركوزين).

اصد طناع اني أكسد يلكسد تياذيزبان أج ريفي أربي ع خط وانف نخ لالاحم اض الأينة و سد الإينفونيل ف ياناتي كلو و ل الكربمويلسد يون و السلفمويلسد يون لاعط اء سلسل لفاميد، ه دا الاخير ريكسد مع ال ي تحوي ل رجيوسبيسد فيك ال ي كد ول امين ي والمرطة الاخيرة هى تكائف بين الكحول اميني و الالدهيد.

هاته الحلقات تلعب دور مهم في التركيب العضوي هم متشابهون سلفونيا مع الاكسديازبنون الدين

يستعملون في التركيب الغير متجانس كمعطي للكرالية.

تح لذ هاتاف هاق جدي دة دات اهمية قصوى في المجال الكيمياء والصيدلي.

الكلمات الدالة : ايزو سينات كلورو سيلفونيل / الاحماض الامينية/ كربوكسيلفاميد/ كحول اميني/ تكائف و اكستياذيزبان.

Abstract

In this work, we described the synthesis of a new serie of 1,4,3,5-oxathiadiazépane 4.4 dioxides containing the motif sulfamide derivative aminoacids (L-prolin and sarcosin).

The synthesis of dioxides oxathiadiazépane was conducted from amino acid and chlorosulfonyl isocyanate in the reaction of carbamoylation and sulfamoylation give the carboxylsulfamids, this latter subject a regiospecific reduction, and the final step is a condensation between the aminoalcools and the aldehyds.

These heterocycles play a prominent role in organic synthesis. They are analogues to sulfonated oxadiazépinones which are used in asymmetric synthesis as chiral inducer.

These new heterocycles synthesized suggest interesting prospects on the plans chemical and biological.

Key word: Chlorosulfonyl isocyanate, L–aminoacids, carboxylsulfamids, aminoalcools, condensation and oxathiadiazépane.

Résumé

Dans ce travail, nous avons décrit la synthèse d'une nouvelle série de 1,4,3,5-oxathiadiazépane 4,4-dioxydes renfermant le motif sulfamide dérivés d'aminoacides (L-proline et sarcosine).

La synthèse des dioxydes d'oxathiadiazépanes a été réalisée à partir d'aminoacide et l'isocyanate de chlorosulfonyle dans une réaction de carbamoylation et sulfamoylation pour accéder aux carboxylsulfamides, ces derniers subissent une réduction régiospécifique en aminoalcools et l'étape finale est une condensation entre les aminoalcools et les aldéhydes.

Ces hétérocycles jouent un rôle remarquable en synthèse organique. Ce sont des analogues sulfonés d'oxadiazépinones qui sont utilisés en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité.

Ces nouveaux hétérocycles synthétisés laissent présager d'intéressantes perspectives sur les plans chimique et biologique.

Mot clés : Isocyanate de chlorosulfonyle, L–aminoacides, carboxylsulfamides, aminoalcools, condensation et oxathiadiazépane.

REMERCIEMENTS

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein de laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de l'Université Badji-Mokhtar d'Annaba.

Mes premiers remerciements vont à Dieu le tout puissant, qui grâce à lui nous avons eu la force et le courage pour achever ce modeste travail.

*Je tiens particulièrement à exprimer ma reconnaissance envers le Professeur **Zine REGAINIA** mon directeur de mémoire. Je le remercie de m'avoir fait confiance durant ces années et ces spéciaux conseils qu'il me donner au cours de ce travail. Je lui témoigne un profond respect pour ses qualités non seulement scientifiques qui m'ont permis d'apprendre énormément, mais aussi pour ses qualités humaines.*

*Mes remerciements vont ensuite évidemment au Professeur **Nour-Eddine AOUF** qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire, de l'intérêt constant, les spéciaux conseils qu'il ma prodigués et une compétence dans le domaine de la recherche.*

*Je remercie vivement **Zine-Eddine DJEGHABA** Professeur à l'Université d'Annaba qui a bien voulu accorder un intérêt particulier à ce travail en tant que président de jury.*

*Mes sincères remerciements à **Malika BERRDJEM** Professeur à l'Université d'Annaba pour tous les bons conseils et toute l'aide qu'elle a me donner tout au long de ce travail. Je la remercie aussi pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'examiner ce travail.*

*Je remercie également le Professeur **Fouad FERKOUS** de l'Université d'Annaba pour avoir bien accepter de juger ce travail et de prendre part au jury.*

Je remercie tout le groupe du laboratoire de Chimie Bioorganique pour leur sympathie et pour tous les bons moments qu'ils m'ont fait passer.

*Ce travail n'aurait pu être réalisé sans la compétence des services d'analyse de l'Université de Constantine qui a assuré l'enregistrement des spectres **RMN, IR**.*

*Enfin, je voudrais remercier toute ma famille, particulièrement **mes parents** (pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix professionnels et personnels.), à **mon marie** (pour les bons conseils et toute l'aide qu'il a me donner je le remercie énormément), à **Karim et Noura** et ses enfants **Sameh et Afaf**, à **Nadia et Nour Eddine** et son fils **Mido**, à **Noura et Mohamed** et son fils **Nedjm eddine** (qui m'a été d'un grand secours lorsque j'ai eu besoin), à mes frères **Mounir et Fayçel**, à mes très chères sœurs **Mimi, Safia, Imen, Selma** (pour m'avoir supporté pendant toutes ces années).*

Je dédie ce travail à

Mes très chers parents

Mon marie

Mes frères, mes sœurs

Mes neveux, Mes nièces et toute ma famille

Toute l'équipe de laboratoire de chimie biomolécule, Université d'Annaba.

Mes amis et tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
01	Activité biologique des sulfamides cycliques à sept chaînons.	3
02	Structure du deux analogues sulfonés.	4
03	Activité biologique des sulfamides linéaires.	10
04	Structure d'oxadiazépinone.	17
05	Structure de thiadiazépine.	17
06	Structure de sulfamide cyclique inhibiteur potentiel de la protéase du VIH.	18
07	Structure de benzoxathiazépane.	19

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
1	Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques d' aminoesters chlorhydrates 44a-b.	28
2	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides 45a-b.	29
3	Caractéristiques physico-chimiques des β -hydroxycarboxylsulfamides 46a-b.	30
4	Caractéristiques physico-chimiques des oxathiadiazépanes 47a-d.	31

LISTE DES SCHEMAS

N°	Titre	Page
01	Addition nucléophile de l'ICS sur les composés à hydrogène mobile.	6
02	Synthèse de nouveaux hétérocycles.	7
03	Synthèse des sulfahydantoïnes.	8
04	Synthèse des sulfamides cycliques à sept chaînons.	9
05	Préparation des carboxylsulfamides à partir de l'ICS.	11
06	Préparation des carboxylsulfamides à partir de l'ICS par le micro-onde.	11
07	Préparation des carboxylsulfamides à partir du SO ₂ Cl ₂ .	12
08	Synthèse des cyclosulfamides.	13
09	Synthèse des sulfamoyloxazolidinones.	13
10	Synthèse des sulfahydantoïnes modifiés.	14
11	Glycosylation des sulfahydantoïnes.	14
12	Synthèse des oxadiazépinones.	20
13	Synthèse des thiadiazépines.	21
14	Synthèse des sulfamides cycliques hydroxylés.	22
15	Synthèse des benzoxathiazépanes.	22
16	Ouverture d'oxadiazépinone par l'organométallique.	23
17	Alkylation de thiadiazépine par les amines primaires.	23
18	Estérification des acides aminés.	26
19	Synthèse des carboxylsulfamides.	28
20	Synthèse des <i>hydroxycarboxylsulfamides</i> .	29
21	Synthèse des oxathiadiazépanes.	30

LISTE DES ABREVIATIONS

Unité :

°C	: Degré Celsius
g	: gramme
Hz	: hertz
Mn	: minute

Autres :

AcOEt	: acétate d'éthyl
Boc	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
CH ₃ CN	: acetonitrile
CHCl ₃	: chloroforme
CCM	: chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	: chloroforme deutéré
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DIAD	: diisopropylazodicarboxylate
DMAP	: 4-diméthyl-amino pyridine
Eq	: équivalent
EtONa	: ethalonate de sodium
F	: point de fusion
J	: constante de couplage
H ₂ O ₂	: eau oxygénée
IR	: infra rouge
M	: masse moléculaire
Nu	: nucléophile
NaBH ₄	: borohydrure de sodium
N-Boc	: N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Ph	: phényl
PhCN	: cyanure de phényl
R _f	: rapport frontal
Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire

SM : spectrométrie de masse
THF : tétrahydrofurane
***t*Bu** : tert-butyl
TEA : triéthylamine
T.amb : température ambiante
Tamis mol : tamis moléculaire
VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine
Δ : chaleur

Liste des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Chimie des sulfamides linéaires	5
<i>Introduction</i>	
I-Chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle	6
I-1-Réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle	6
I-1-a-Accès aux nouveaux hétérocycles	7
I-1-b - Préparation des sulfahydantoïnes modifiés	8
I-1-c - Accès aux sulfamides cycliques	8
II-Aperçu bibliographique sur les sulfamides linéaires	9
II-1-Activité biologique	9
II-2-Synthèse	11
II-2-a-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	11
II-2-b-A partir du chlorure de sulfuryle	12
II-3-Réactivité	12
II-3-a- Accès aux cyclosulfamides	12
II-3-b -Accès aux N-sulfamoyloxazolidinones	13
II-3-c- Préparation des sulfahydantoïnes et leurs glycosylation	14
<i>Conclusion</i>	
Chapitre II : Activité biologique et synthèse des analogues d'oxathiadiazépane	16
<i>Introduction</i>	
I-Activité biologique et chimique des analogues d'oxathiadiazépane	17
I-1- Les oxadiazépinones	18
I-2-Les thiadiazépines	18
I-3-Analogue d'oxathiadiazépane inhibiteur potentiel de la protéase du VIH-1	19
II-Synthèse des analogues d'oxathiadiazépane	20
II-1-Synthèse des oxadiazépinones	20
II-2-Synthèse des thiadiazépines	21
II-3-Synthèse des sulfamides cycliques	21
II-4-Synthèse des benzoxathiazépanes	22
III- Réactivité des analogues d'oxathiadiazépane	23
III-1-Comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique	23
III-1-Comme précurseur de dérivé d'intérêt biologique	23
<i>Conclusion</i>	
Chapitre III : Synthèse des dioxydes d'oxathiadiazépane.	25

I-Synthèse des 1,4,3,5-oxathiadiazépanes 4,4-dioxydes	26
I-1-Estérfication des acides aminés	26
I-1-a- Synthèse	26
I-1-b- Caractérisation	27
I-2-Préparation des carboxylsulfamides	27
I-2-a- Synthèse	27
I-2-b- Caractérisation	28
I-3- Préparation des β -hydroxyéthylsulfamides	29
I-3-a- Synthèse	29
I-3-b- Caractérisation	30
I-4- Synthèse des 1, 4, 3, 5-oxathiadiazépane 4,4-dioxydes	30
I-4-a- Synthèse	30
I-4-b- Caractérisation	31
<i>Conclusion</i>	
<i>Conclusion générale et perspectives</i>	33
Chapitre IV : Protocoles expérimentaux	36
annexe	Partie

Introduction générale

Les sulfamides sont des médicaments antibactériens¹ à large spectre, ils ont permis d'élaborer des méthodes rationnelles pour le traitement des maladies infectieuses et ont été à l'origine de la chimiothérapie au sein de la microbiologie clinique. Ils inhibent la multiplication des bactéries en agissant comme inhibiteurs compétitifs de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans le cycle du métabolisme de l'acide folique.

Les sulfamides sont d'excellents intermédiaires pour accéder à des analogues nucléosidiques utilisés en chimiothérapie antivirale², à des bétaines³ décrites dans les couplages redox comme dans les conditions de la réaction de Mitsunobu⁴ ainsi qu'à des tryptamines utilisées dans le traitement de la migraine⁵.

Le motif sulfamide **NH-SO₂-NH** a été reconnu dans une variété de molécules biologiquement actives (diurétiques⁶, herbicide⁷, fongicides et hypoglycémiques⁸), le développement de nouvelles méthodes pour l'introduction de ce motif est une alternative intéressante dont les critères de sélectivité et rendement sont pris en compte.

De nombreuses applications des hétérocycles contenant ce motif tels que les sulfamides cycliques à sept chaînons ont été décrites dans la littérature comme antidépresseurs⁹ **1**, agents contre les maladies chroniques¹⁰ **2** et des inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH¹¹⁻¹³ **3** et (fig-1-).

¹ Nishino, Y.; Kobayashi, M.; Shinno, T.; Izumi, K.; Yonezawa, H.; Masui, Y.; Takahira, M.; Anovell B-methylcarbapenem antibiotique, *org. Process Res-Dev.* **2003**, 846.

² Dewynter, G.; Aouf, N.; Regainia, Z.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 993.

³ Gastro, J-L.; Matassa, V-G.; Ball, R.G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2289.

⁴ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

⁵ Castro, J-L.; Matassa, V-G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4705.

⁶ Goldstein, A.; Aronow, L.; Kalman, S-M. *Principals of Drugs Action (the basic of pharmacology)* **1968**, 786.

⁷ Ziedler, A.; Fisher, A.; Weiss, G. *Ger. Chem. Abs.* **1969**, 70, P37847.

⁸ Gilman, A-G.; Rall, T-W.; Nies, A-S. *Goodman and Gilman's, the Pharmacological Basis of Therapeutics* **1990**.

⁹ Gianoti, D.; Giovani, V.; Sbraci, P.; Pastelini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Melli, A.; Dapprto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

¹⁰ Santora, V-J.; Covell, J-A. *PCT Int. Appl. WO 2008005338; Chem. Abstr.* **2008**, 148, 14452.

¹¹ Kung, R.; Venkataraman, R.; Ruan, S.; Groutas, W-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 539.

¹² Groutas, W-C.; Kuang, R.; Ruan, S.; Epp, J-B.; Venkataraman, R.; Truong, T-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 661.

¹³ Markgrem, P-O.; Schaal, W.; Hamalainen, M.; Karlen, A.; Hallberg, A.; Samuelsson, B.; Danielson, U-H. *J. Med. Chem.* **2002**, 2, 5430.

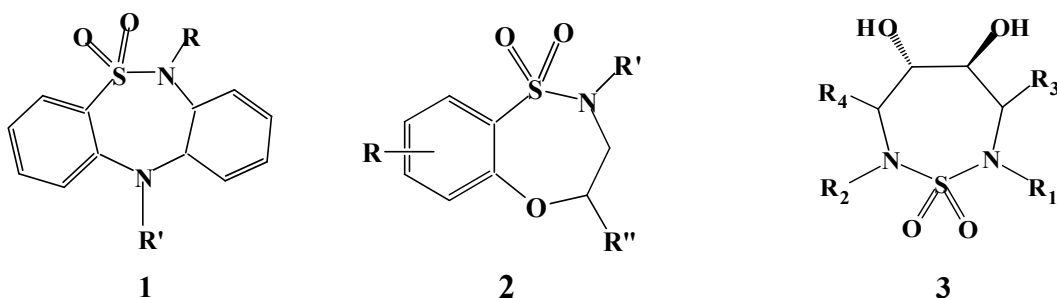


Fig-1- Activité biologique des sulfamides cycliques à sept chaînons.

L'homologie structurale entre les groupements carbonyle et sulfamoyle peut être mise à profit pour la recherche de nouveaux hétérocycles thérapeutiquement actifs. En effet Hiroshi et *al.*¹⁴ ont décrit une série d'oxadiazépinones **4** qui sont utilisés en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité. Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse de composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dioxydes d'oxathiadiazépane **5** dérivés d'acides aminés naturels en quatre étapes (fig-2-).

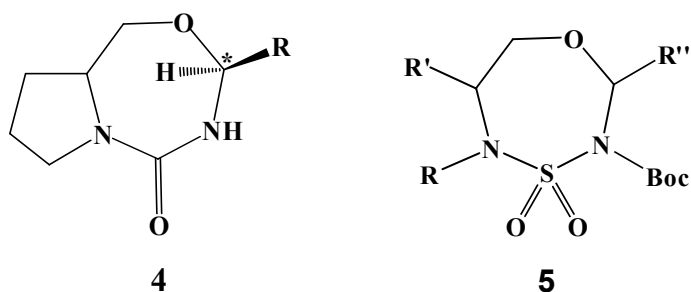


Fig-2- Structure des deux analogues sulfonés.

Des types de variations structurales peuvent être envisagés sur cette famille de composés, telles que la chiralité du carbone en position 2 ainsi que la nature du substituant greffé sur ce même carbone.

¹⁴ Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

Notre travail sera présenté comme suit :

Dans le premier chapitre, nous aborderons une mise au point bibliographique sur les applications biologiques et chimiques des sulfamides linéaires.

Le deuxième chapitre sera consacré à la chimie des analogues d'oxathiadiazépane.

Dans le troisième chapitre seront décrites la synthèse et l'étude structurale des dioxydes d'oxathiadiazépane et leurs précurseurs.

Dans le quatrième chapitre, nous présenterons les protocoles expérimentaux.

CHPITRE I

Chimie des sulfamides linéaires: activité pharmacologique, synthèse et réactivité.

Introduction

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfamide **NH-SO₂-NH**. L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ ou pharmacologiques.

L'accès à ces composés repose essentiellement sur la particularité des réactifs utilisés et des réactions appropriées. Pour cela, nous avons choisi l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) qui nous a semblés le plus adapté pour introduire le motif **NH-SO₂-NH**; donc nous allons donner un aperçu bibliographique sur l'ICS.

I- CHIMIE DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

L'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS), découvert par Graf il y a 53 ans¹⁵, fut préparé au laboratoire par action de l'anhydride sulfurique ou de trioxyde de soufre (SO₃) sur le chlorure de cyanogène (Cl-CN)¹⁶. Il possède deux sites électrophiles, le carbone du carboxylate et le soufre du chlorure de sulfonyle. Sa réactivité exceptionnelle vis-à-vis des réactifs à hydrogène mobile tels que les alcools, les thiols, les phénols et les amines¹⁷⁻¹⁸ lui confère une place importante en synthèse organique. La très grande réactivité de la fonction isocyanate par rapport à la fonction sulfonyle vis-à-vis des composés à hydrogène mobile, est due à la polarisation de la liaison N=C, induite par le groupement électroattracteur SO₂Cl. Les composés à hydrogène mobile réagissent en premier lieu sur la fonction isocyanate par addition nucléophile (schéma-1-).



Schéma-1-

¹⁵ Graf, R. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1071.

¹⁶ Graf, R. *Org. Synth.* **1966**, 46, 23.

I-1- Réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle

L'ICS a montré une réactivité très particulière, puisqu'il permet d'effectuer des réactions de cycloaddition, d'addition et de substitution électrophile aromatique. Il peut subir des réactions de substitution nucléophile avec des composés contenant des hydrogènes mobiles tels que les phénols, les alcools, les thiols et les amides¹⁹. De nombreuses réactions ont été décrites dans la littérature mettant en jeu l'aménagement fonctionnel de l'ICS nous citerons :

I-1-a - Accès aux nouveaux hétérocycles

L'oxydation des 2-hydroxybenzuldienalkylamines **6** par l'intermédiaire du système PhCN/H₂O₂ fournit les nitrones **7** correspondantes. Ces dernières sont soumises à l'action de l'ICS²⁰ pour conduire à la formation de nouveaux composés hétérocycliques **8** renfermant le motif oxadiazolidinone (schéma-2-).

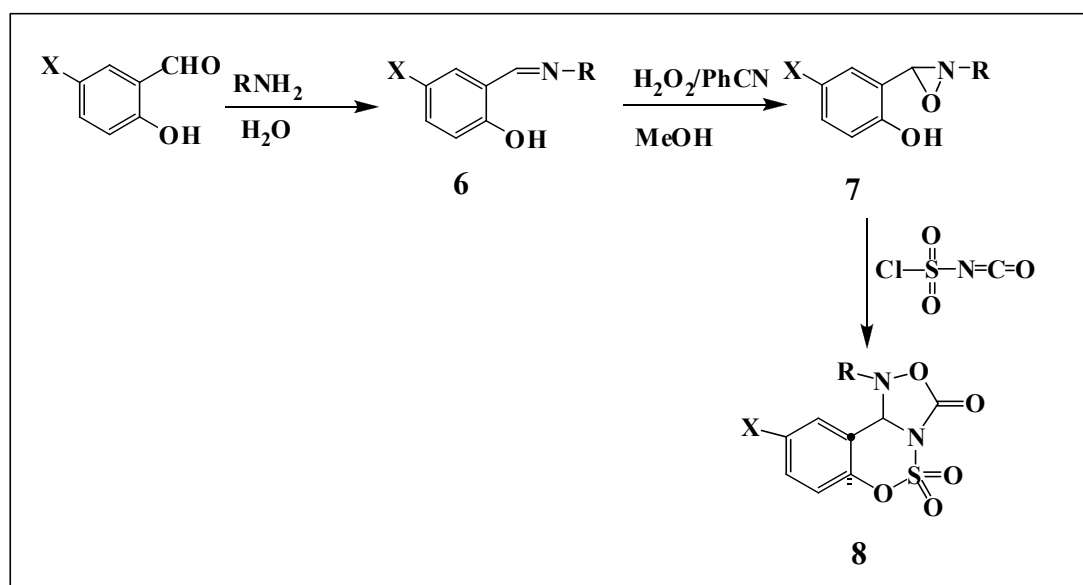


Schéma-2-

¹⁷ Graf, R. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 509.

¹⁸ (a) Graf, R. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 56.

(b) Sceers, E-H. *U. S. Patent* **1963**, 311, *C. A.* **1964** 60, 53956.

¹⁹ Alvarez, R-M.; Cuten, E-H: *spectrochimique Acta* **1996**, 51A, 555.

²⁰ Kraim, J.; kacem, Y.; Bahy, A.; Ben hassine, B. *C. R. Chimie* **2007**, 827.

I-1-b - Préparation des sulfahydantoïnes modifiés

Une méthode récente permet d'accéder à des sulfahydantoïnes modifiés en deux étapes²¹ ; la première étape est une sulfamoylation utilisant l'ICS avec le chloroéthanol, et l'acide aminé (glycine méthylester) dans la triéthyle amine conduisant aux oxazolidin-sulfonyle **9**, qui réagit avec la benzylamine pour fournir les sulfahydantoïnes **10**. La N- protection s'est faite facilement avec le (Boc₂O) dans le DMAP (schéma-3-).

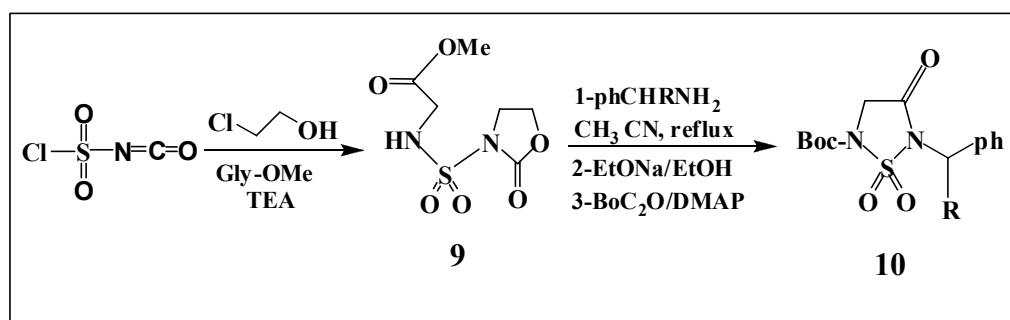


Schéma-3-

I-1-C- Accès aux sulfamides cycliques

La condensation de l'aminoester avec le chlorosulfonyl carbamate (préparé par action de l'ICS sur l'alcool allylique à 0°C) conduit aux carbamate sulfamoylé **11**, ce dernier réagit dans les conditions de la réaction de Mitsunobu²² pour obtenir le composé **12** qui est cyclisé en milieu catalytique pour donner le sulfamide cyclique à neuf chaîons **13** (schéma - 4-).

²¹ Bouchouk, D.; Colcacino, E.; Touplet, L.; Aouf, N-E.; Martinez, J.; Dewynter, G. *Tetrahedron lett.* **2009**, 50, 1100.

²² Dougherty, J-M.; Jiménez, M.; Hanson, P-R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6218.

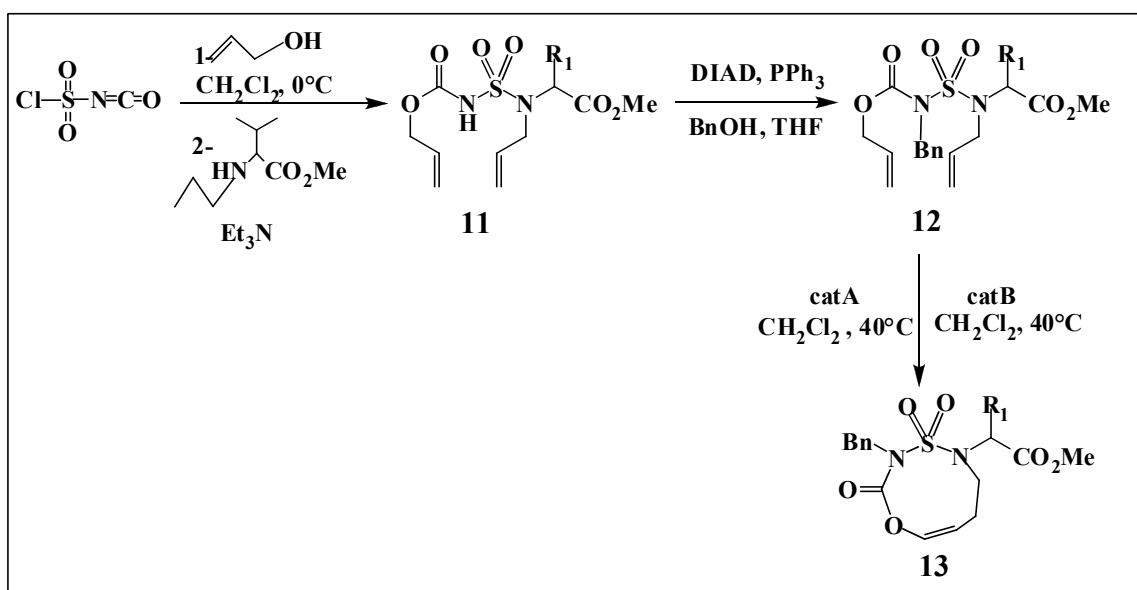


Schéma -4

II- Aperçu bibliographique sur les sulfamides linéaires

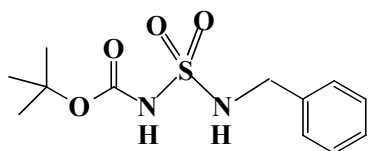
II-1-Activité biologique

Les sulfamides représentent une importante classe de composés pharmacologiques utilisés dans le domaine thérapeutique. Ils ont été les premiers médicaments antibactériens à large spectre et ont permis d'élaborer des méthodes rationnelles pour le traitement des maladies infectieuses. Les sulfamides se révélèrent efficaces dans le traitement d'autres infections streptococciques, comme l'érysipèle, les fièvres puerpérales.

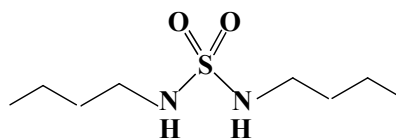
L'introduction du motif sulfamide ($\text{NH-SO}_2\text{-NH}$) dans les dérivés de synthèse peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques.

Sur le plan pharmacologique, les sulfamides linéaires jouent un rôle essentiel dans la chimie médicinale, ils ont été décrits dans la littérature comme anti convulsant²³ **14**, antiépileptique²⁴ **15**, inhibiteur de l'anhydrase carbonique²⁵⁻²⁶ **16** et des agents antimittotiques utilisés en chimiothérapie anti tumorale²⁷⁻²⁸ **17** (Fig-3-).

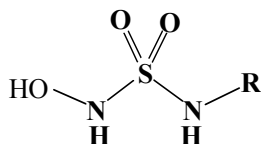
²³ Gavernet, L.; Barrios, T-A.; SellaCavero, M.; BruioBlanch, L-E. *Médical chemistry* **2007**, 15, 5604.



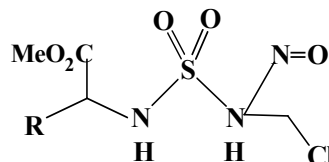
14



15



16



17

Fig-3- Activité biologique des sulfamides linéaires.

Sur le plan chimique, les sulfamides linéaires jouent un rôle essentiel dans la synthèse de molécules spécifiques qui peuvent avoir des propriétés importantes.

²⁴ Gavernet, L.; Dominguez-Cabrera, M.; Brumo Blanch, L-E.; Estitu, G-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 1556.

²⁵ Winum, J-Y.; Innocenti, A.; Nasr, J.; Montéro, J-L.; Scozzafava, A.; Vullo, D.; Supuran, C-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2353.

²⁶ Casini, A.; Winum, J-Y.; Montero, J-L.; Scozzafava, A.; Supran, C-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 837.

²⁷ Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N-E.; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 381.

²⁸ Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Toupet, L.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 427.

II-2- Synthèse

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

II-2-a-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle

Les carboxylsulfamides **18** ont été synthétisés selon les procédures standards par la préparation d'un pot de synthèse d'isocyanate de chlorosulfonyle, *tertio*-butanol et de l'amine correspondante en présence de DMAP ²⁹ (schéma-5-).

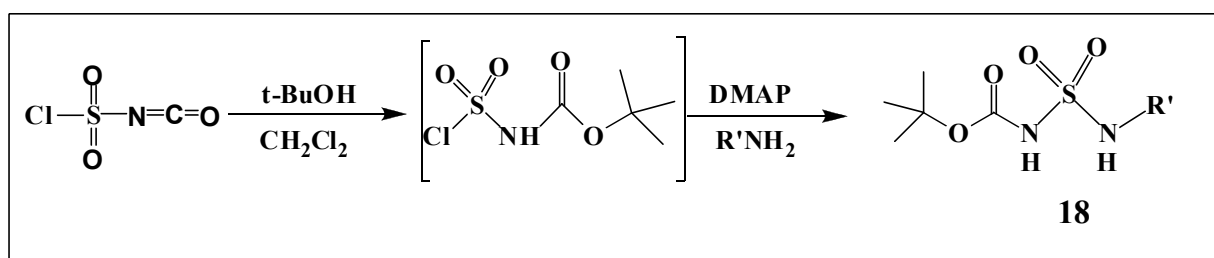
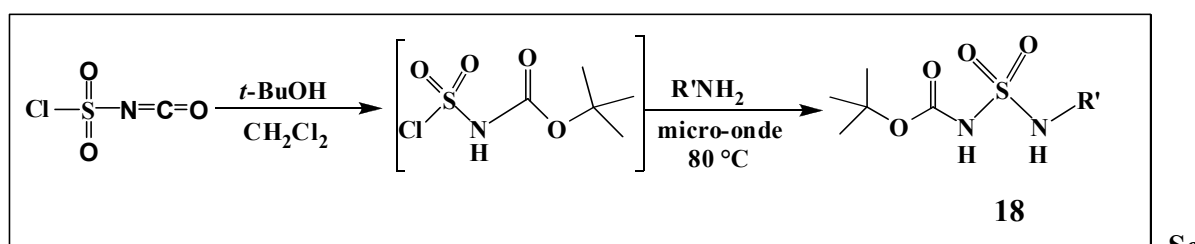


Schéma-5-

Une méthode utilisant l'ICS, le *tertio*-butanol, l'amine et le micro-onde pour la préparation des carboxylsulfamides a été récemment décrite³⁰ (schéma-6-).



Sc

héma-6-

II-2-b-A partir du chlorure de sulfuryle

Danek et al. ³¹ ont mis au point une méthode de synthèse de carboxylsulfamide **20** à partir d'aminoester **19** en présence de chlorure de sulfuryle dans le pentane (schéma-7-).

²⁹ Winum, J-Y.; Toupet, L.; Barragan, V.; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Org. Lett.* **2001**, 14, 2241.

³⁰ Ghassemi, S.; Fush, K. *Molecular Diversity* **2005**, 9, 295.

³¹ Danek, S-K.; Kelly, D-P. *J. org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

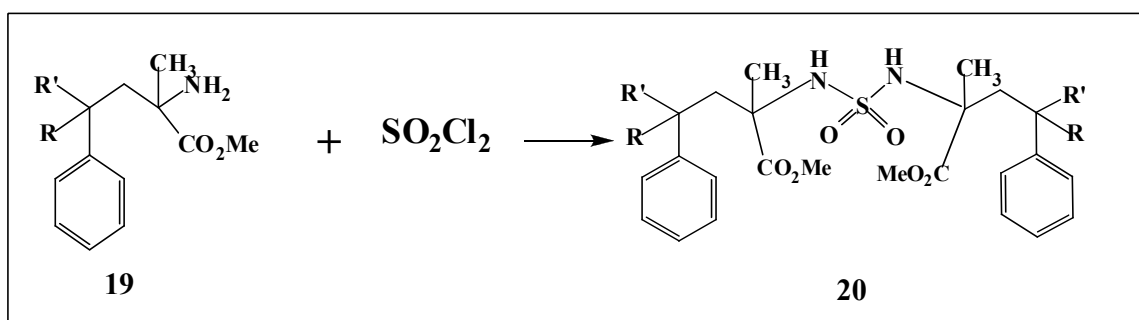


Schéma-7-

II-3- Réactivité

Les sulfamides linéaires constituent une classe très intéressante de composés chimiques. Ils jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules spécifiques qui peuvent avoir des propriétés importantes.

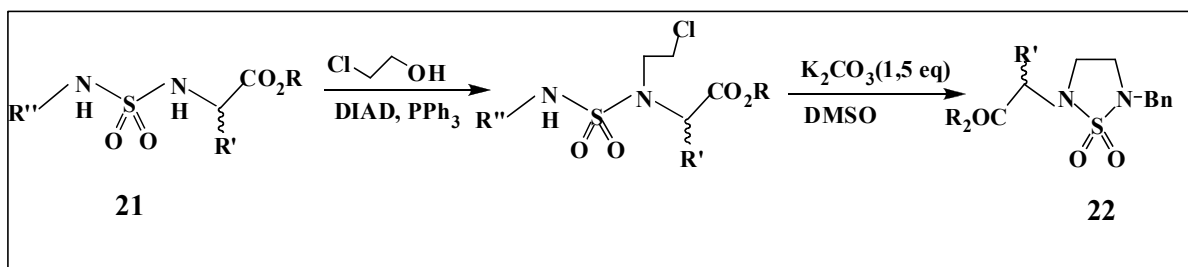
Les sulfamides linéaires présentent sur l'azote carbamique un proton labile et une charge anionique non délocalisée, ce qui leur confère un excellent pouvoir nucléophile, cette propriété a été mise à profit pour des réactions de cyclisation, de substitution et de condensation.

II-3-a- Accès aux cyclosulfamides

La nucléophilie de l'azote carbamique des carboxylsulfamides **21** a été mise à profit dans une alkylation réégiospécifique³²⁻³³ par un halogénoalcool dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, puis en milieu basique dans le DMSO fournit le cyclosulfamide **22** (schéma-8-).

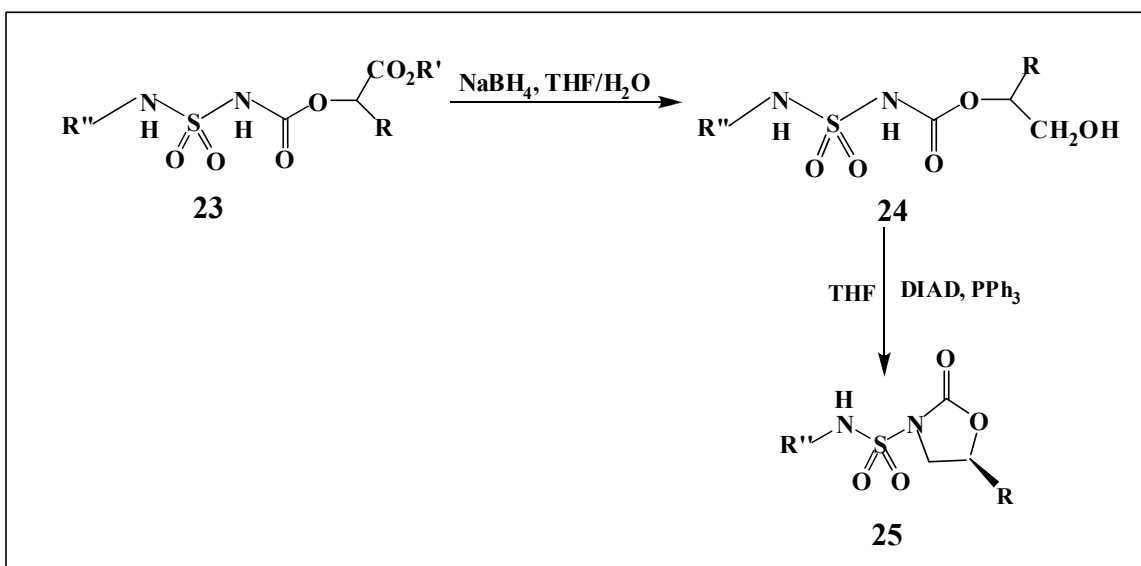
³² Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N-E.; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 381.

³³ Bendjeddou, A.; Djeribi, R; Régainia, Z.: Aouf, N-E.; *Molecule* **2005**, *10*, 1387.



II-3-b -Accès aux N-sulfamoyloxazolidinones

La réduction de la fonction ester des carboxylsulfamides **23** par le borohydrure de sodium dans le mélange de solvant THF/eau fournit les carboxylsulfamides hydroxylés **24**. La cyclisation intramoléculaire des dérivés obtenus dans les conditions de la réaction de Mitsunobu³⁴ conduit aux sulfamoyloxazolidinones **25** avec de bons rendements (schéma-9-).



³⁴ Berredjem, M.; Regainia, Z.; Djahoudi, A.; Aouf, N-E.; Dewynter, G. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **2000**, 16, 249.

II-3-c- Préparation des sulfahydantoïnes et leurs glycosylation

La réactivité particulière des carboxylsulfamides a permis une N-protection régeospecifique³⁵ dans les conditions de la réaction de Mitsunobu et l'accès aux dioxydes de N₂-benzoyl-1-thia-2-5-diazolidin-3-one **26** (schéma-10-).

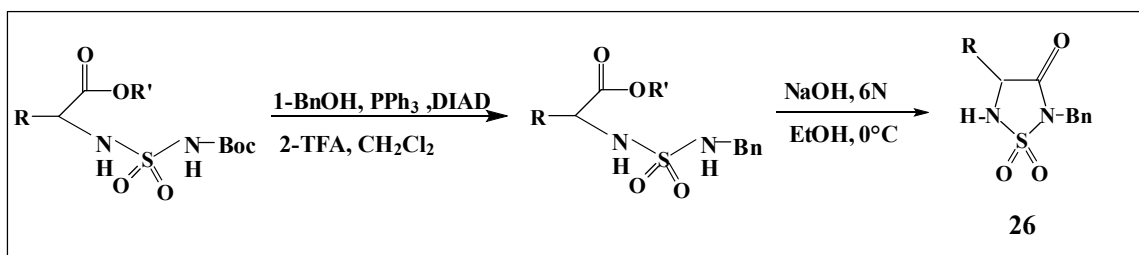


Schéma-10-

Par ailleurs les mêmes auteurs³⁶ ont développé la synthèse des pseudonucléosides **27** à partir des sulfahydantoïnes (schéma-11-).

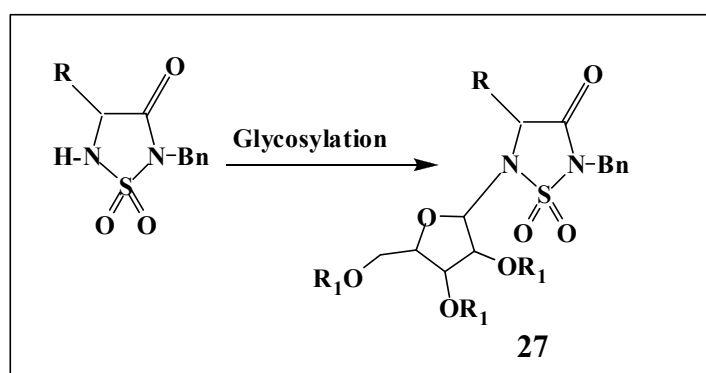


Schéma-11

³⁵ Dewynter, G.; Aouf, N-E.; Critton, M.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 65.

³⁶ Dewynter, G.; Aouf, N-E.; Regainia, Z.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 933.

Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons étudié les réactions mettant en jeu la participation de l'ICS dans la synthèse organique. Nous avons également présenté l'activité pharmacologique des carboxylsulfamides et leurs méthodes de synthèse. La grande réactivité des carboxylsulfamides a été mise à profit pour des réactions de cyclisation, d'alkylation, de substitution et de condensation.

CHPITRE II

Activité biologique et synthèse des analogues d'oxathiadiazépane

Introduction :

Les hétérocycles azotés constituent une classe importante de composés chimique, ils sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, colorant, conducteurs organiques et comme produits pharmaceutiques³⁷. Ils jouent un rôle remarquable en synthèse de molécules spécifiques qui peuvent avoir des propriétés intéressantes sur le plan biologique et chimique.

Les sulfamides cycliques à sept chaînons représentent une classe hétérocyclique très importante en synthèse organique, ils ont suscités beaucoup d'intérêts en raison de leurs activités biologiques, ils ont été décrits dans la littérature comme antidépresseurs³⁸, inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1³⁹⁻⁴⁰ et inhibiteurs de la sérine protéase⁴¹.

Dans notre travail, nous avons choisi de synthétiser une nouvelle famille du sulfamide cyclique à sept chaînons qui sont les oxathiadiazépanes, donc nous allons présenter un aperçu bibliographique sur leurs analogues.

I- Activité biologique et chimique des analogues d'oxathiadiazépane

L'analogie structuro-fonctionnelle du groupement sulfamoyle avec le groupement carboxamide présent dans les biomolécules a été mise à profit dans la recherche de nouveaux hétérocycles d'intérêt biologique.

En générale, les dioxydes d'oxathiadiazépanes sont des hétérocycles constitués de deux atomes d'azote séparés par un oxygène et des méthylènes fonctionnalisés ou pas dont un azote au moins est lié au soufre (SO₂), ils seront appelés sulfamide cyclique.

Plusieurs composés présentant une analogie avec les oxathiadiazépanes ont été décrits dans la littérature.

³⁷ Source : actualité chimique, avril 2002, 4-14.

³⁸ Gianoti, D.; Giovani, V.; Sbraci, P.; Pastelini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Melli, A.; Dapprto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

³⁹ Kung, R.; Venkataraman, R.; Ruan, S.; Groutas, W-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 539.

⁴⁰ Groutas, W-C.; Kuang, R.; Ruan, S.; Epp, J-B.; Venkataraman, R.; Truong, T-M.; *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 661.

⁴¹ Groutas, W-C.; Kuang, R.; Venkataraman, R.; Epp, J-B.; Ruam, S.; Prakash, O. *Biochemistry* **1977**, 36, 4739. *Med. Chem. Lett.* **1988**, 8, 539.

I-1-Les oxadiazépines

L'analogie carbamoyle-sulfamoyle laisse présager des propriétés chimiques pour les oxathiadiazépanes. En effet, les oxadiazépines **28** ont été utilisés dans la synthèse asymétrique⁴² comme inducteur de chiralité (fig-4-).

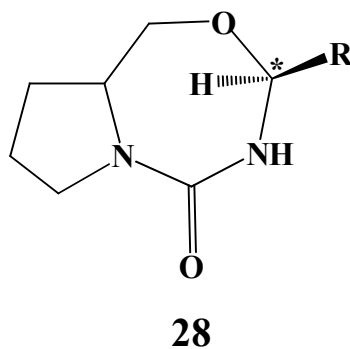


Fig-4- Structure d'oxadiazépine.

I-2-Les thiadiazépines

Les sulfamides cycliques symétriques **29** ont été décrits par Dougherty et *al.*⁴³ comme un excellent intermédiaire pour l'accès à des peptides contraints (fig-5-).

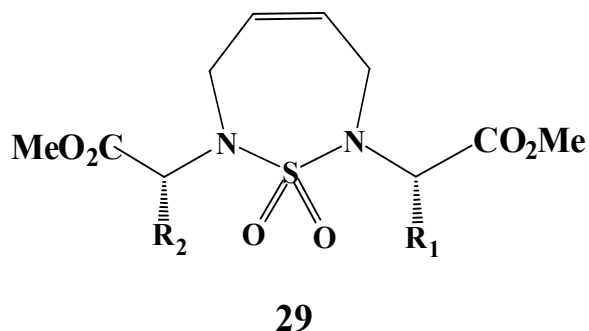


Fig-5- Structure de thiadiazépine

⁴² Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

⁴³ Dougherty, J-M.; Probst, D-A.; Robinson, R-E.; Moore, J-D.; Klein, T-A.; Snelgrove, K-A.; Hanson, P-R. *Tetrahedron* **2000**, 9781.

I-3-Analogue d'oxathiadiazépane inhibiteur potentiel de la protéase du VIH-1

Actuellement, les dérivés cycliques de sulfamide ont été introduits dans les essais cliniques comme inhibiteurs de protéase.

La protéase du virus d'immunodéficience humaine de type (VIH-1) qui est le principale agent du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)⁴⁴ transforme les polyprotéines virales (Pr55gog et Pr160 gog-pal) en protéines et enzymes (y compris la protéase elle-même). Son rôle est essentiel dans l'assemblage et la maturation du virus infectieux⁴⁵. Par conséquent, la protéase est une cible importante en chimiothérapie⁴⁶.

Récemment, Jung et *al.*⁴⁷ ont décrit une série de sulfamide cyclique modifié **30** comme étant des inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 (fig-6-).

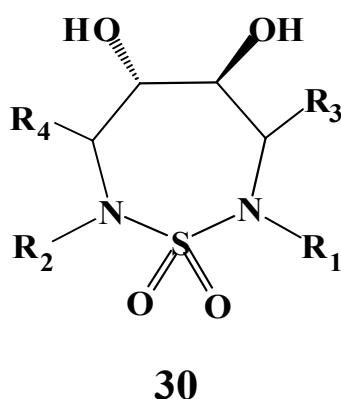


Fig-6- Structure du sulfamide cyclique inhibiteur potentiel de la protéase du VIH-1

⁴⁴ (a)-Barré-sinoussi. *F. science*. **1983**, 220, 368.

(b)-Gollo, R. *C. science*. **1983**, 220, 865.

(c)-Clavel. *F. science*. **1986**, 233, 343.

⁴⁵ Kohn, N-E.; Emimi, E-A.; Schleif, W-A. *Proc. Nath. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 4686.

⁴⁶ (a)-Tomasselli, A-G.; Hove, W-J.; Sawyer, T-K.; Whodawer, A.; Heinrikson, R-L. *Chim. Oggi*. **1991**, 9, 6.

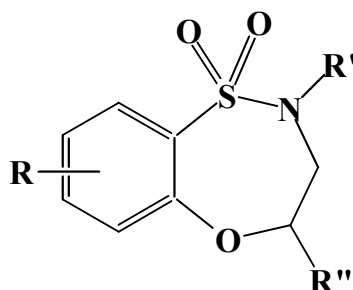
(b)-Debouck, C. *Aids. Res. Human Retroveruses* **1992**, 8, 153.

(c)-Darke, P-L.; Huff, J-R. In *Advances in pharmacology*. August, J-T.; Anders.M-W et Murad, F. *Eds. Academic. Press*. **1994**, 25, 3990.

⁴⁷ Jun, J-H.; Dougherty, J-A.; Jimenez. M-D.; Hanson, P-R. *Tetrahedron* **2003**, 8901.

I-4- Les benzoxathiazépanes

Généralement les benzoxathiazépanes **31** ont été utilisés dans le traitement des maladies chroniques⁴⁸, par exemple le diabète⁴⁹ (fig-7-).



31

Fig-7- Structure du benzoxathiazépane

II-Synthèse des analogues d'oxathiadiazépane

II-1-Synthèse des oxadiazépinones

La réaction du (S)-prolinol **32** avec le cyanate du potassium⁵⁰ conduit au (S)-carbamoyl-2-hydroxyméthylpyrrolidine **33**. Un nouvel hétérocycle sulfamidique **28** obtenu par une condensation du dérivé **33** avec des différents aldéhydes (benzaldéhyde, anisaldéhyde et naphtaldéhyde) (schéma-12-).

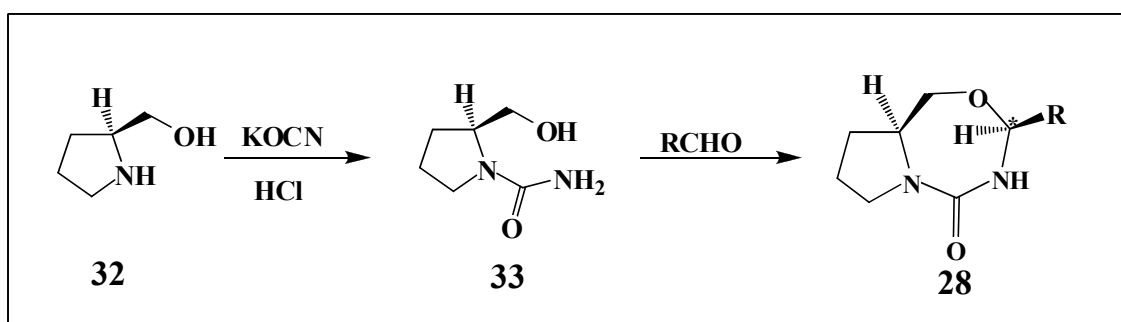


Schéma-12-

⁴⁸ Santora, V-J.; Covell, J-A. PCT Int. Appl. WO 2008005338; *Chem Abstr.* **2008**, 148, 14452.

⁴⁹ (a)-Campbell, L.; Pike, K-G.; Suleman, A.; Waring, M-J. PCT Int. Appl. WO 20080050101; *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 495984.

(b)-Mckerrecher, D.; Pike, K-J.; Waring, M-J. PCT Int. Appl. WO 2006125972; *Chem Abstr.* **2006**, 146, 27865.

⁵⁰ Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

II-2-Synthèse des thiadiazépines

La condensation des amino-esters avec le chlorure du sulfuryle donne des sulfamides symétriques linéaires **34**, après une dialkylation du ce dernier conduit au dérivés **35**. Un nouveau cyclosulfamide symétrique **29** obtenu par une cyclisation catalytique⁵¹ avec un bon rendement (schéma-13-).

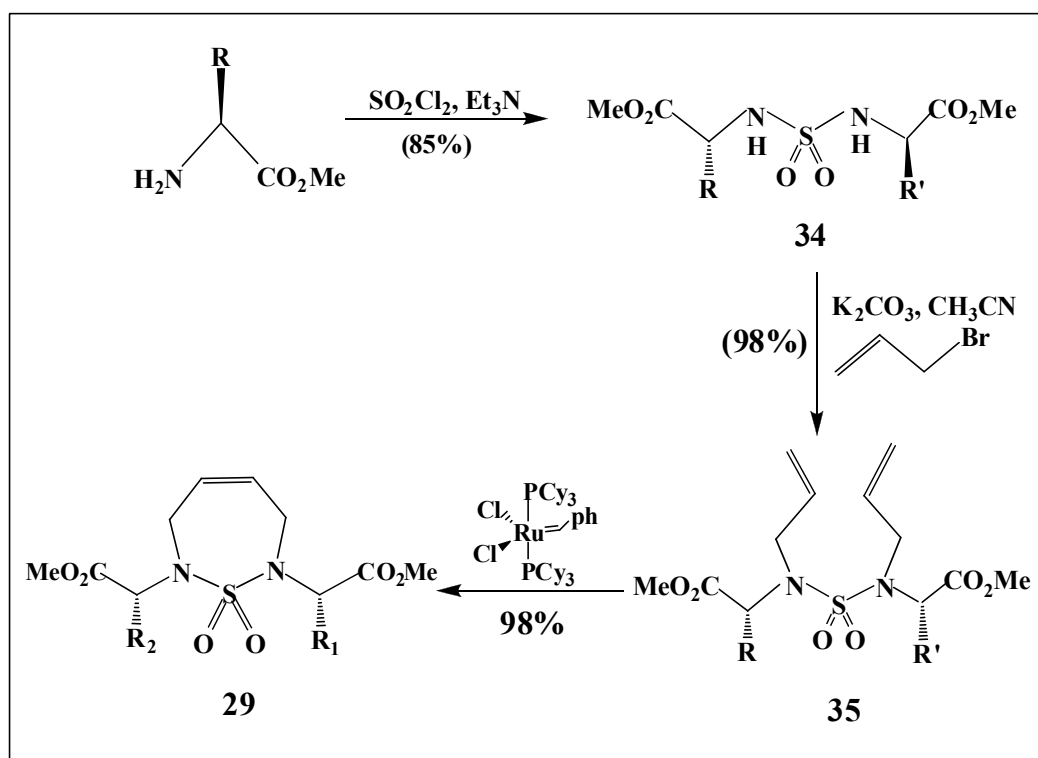


Schéma-13-

II-3-Synthèse des sulfamides cycliques

La dialkylation avec le bromure du benzène et la réduction avec LiAlH₄ du sulfamide symétrique conduit au dialdol **36** qui subit une alkylation dans les conditions de la réaction de Wittig pour fournir le diène sulfamide **37**, ce dernier cyclisé⁵²⁻⁵³ en milieu catalytique puis hydroxylé avec l'OsO₄ pour obtenir le sulfamide cyclique **30** (schéma-14-).

⁵¹ Dougherty, J-M.; Probst, D-A.; Robinson, R-E.; Moore, J-D.; Klein, T-A.; Snelgrove, K-A.; Hanson, P-R. *Tetrahedron* **2000**, 9781.

⁵² Jun, J-H.; Dougherty, J-A.; Jimenez, M-D.; Hanson, P-R. *Tetrahedron* **2003**, 8901.

⁵³ Chattopadhyay, S-K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumbar, K-C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3919.

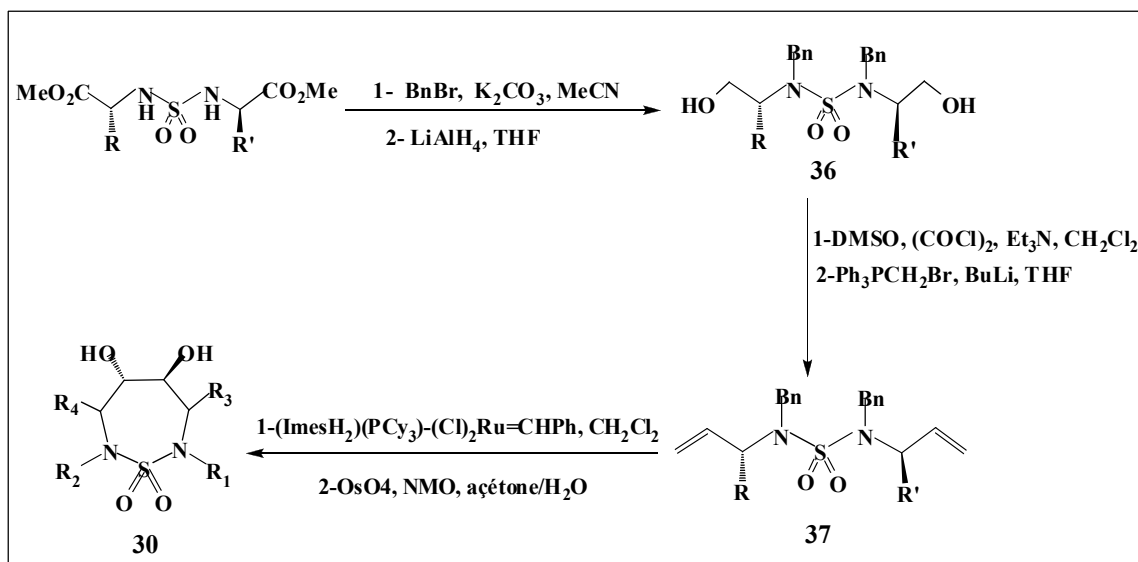
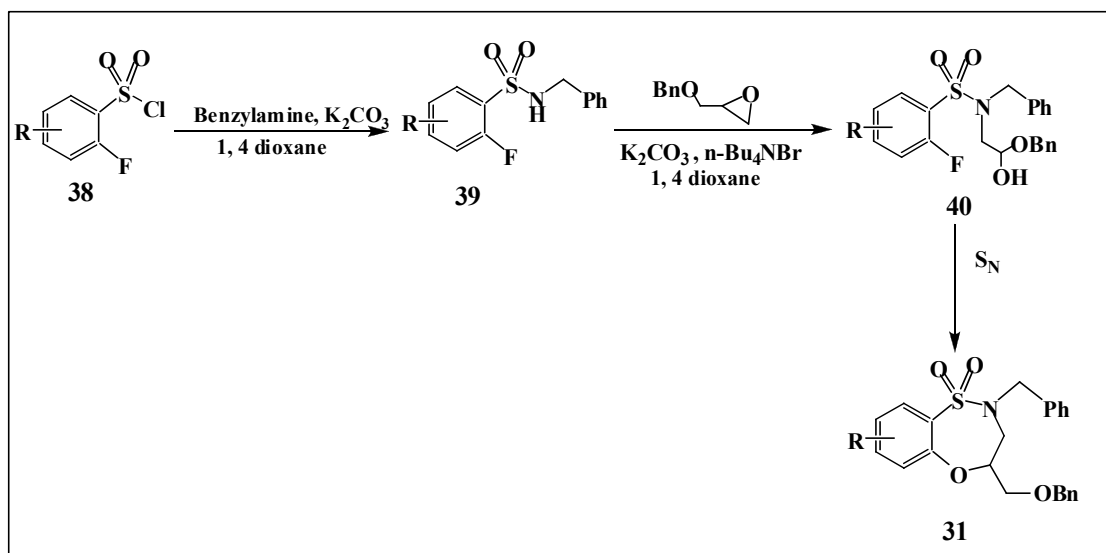


Schéma-14-

II-4-Synthèse des benzothiazépanes

L'addition⁵⁴ du chlorure de fluorobenzènesulfonyle **38** avec la benzylamine en milieu basique dans le dioxane conduit au sulfonamide **39** qui est réagit avec l'époxyde en présence de K_2CO_3 pour fournir l'alcool **40**, ce dernier subit une substitution nucléophile pour donner le benzothiazépane **31**(schéma-15-).



⁵⁴ Cleator, Ed.; Baxter, C-A.; O'Hagon, M.; Timoty, J-C.; Sheen, F-J.; Stewart, G-W. *Tetrahedron* **2010**, 1079.

III- Réactivité des analogues d'oxathiadiazépane

III-1-Comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique

La réaction d'oxadiazépinone avec les organométalliques conduit aux diastéréoisomères **41**, **42** avec un bon rendement. La structure de ces derniers a été confirmée par la RMN¹H. Ils sont utilisés en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité⁵⁵. (schéma-16-).

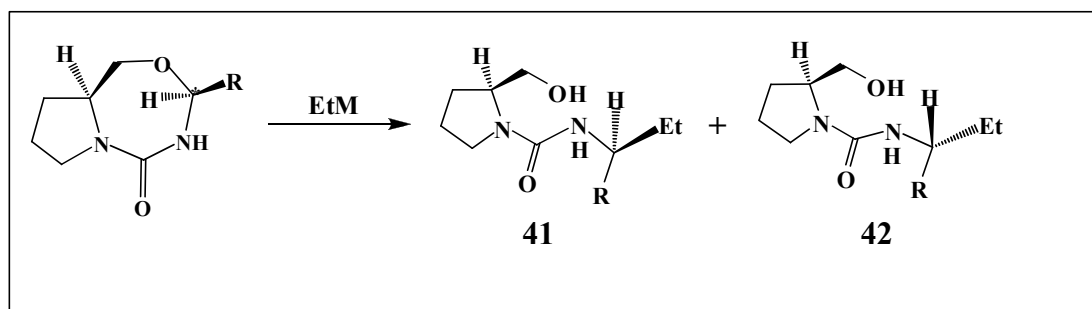


Schéma-16-

III-1-Comme précurseur de dérivé d'intérêt biologique

L'alkylation du sulfamide cyclique avec l'amine primaire (méthylamine) dans le méthanol conduit aux dérivés **43** qui sont utilisés en synthèse asymétrique et peptidique⁵⁶ (schéma-17-).

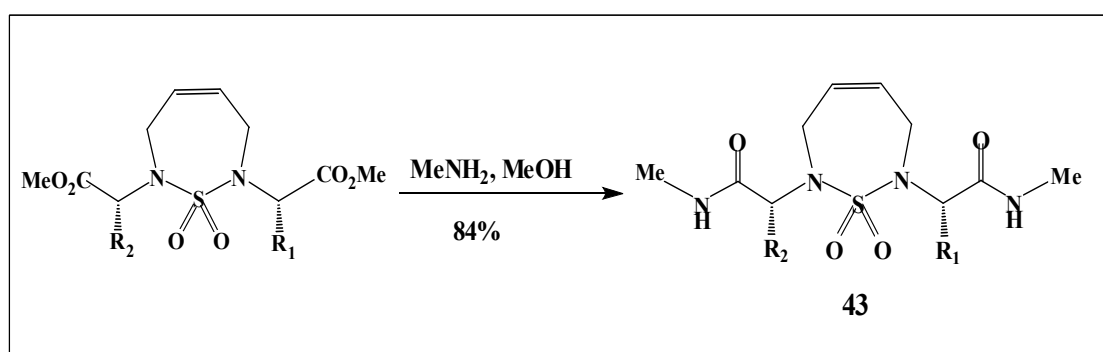


Schéma-17-

⁵⁵ Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

⁵⁶ Dougherty, J-M.; Probst, D-A.; Robinson, R-E.; Moore, J-D.; Klein, T-A.; Snelgrove, K-A.; Hanson, P- R. *Tetrahedron* **2000**, 9781.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons rapporté l'essentiel d'activité biologique et chimique des analogues d'oxathiadiazépane, nous avons également fait le point des différentes méthodes d'accès à ces analogues ainsi que leurs réactivités.

Nous avons envisagé l'accès à des oxathiadiazépanes *via* l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) par une suite réactionnelle, carbamoylation, sulfamoylation, réduction et condensation.

CHPITRE III

Synthèse des 1,4,3,5-oxathiadiazépanes 4,4-dioxydes

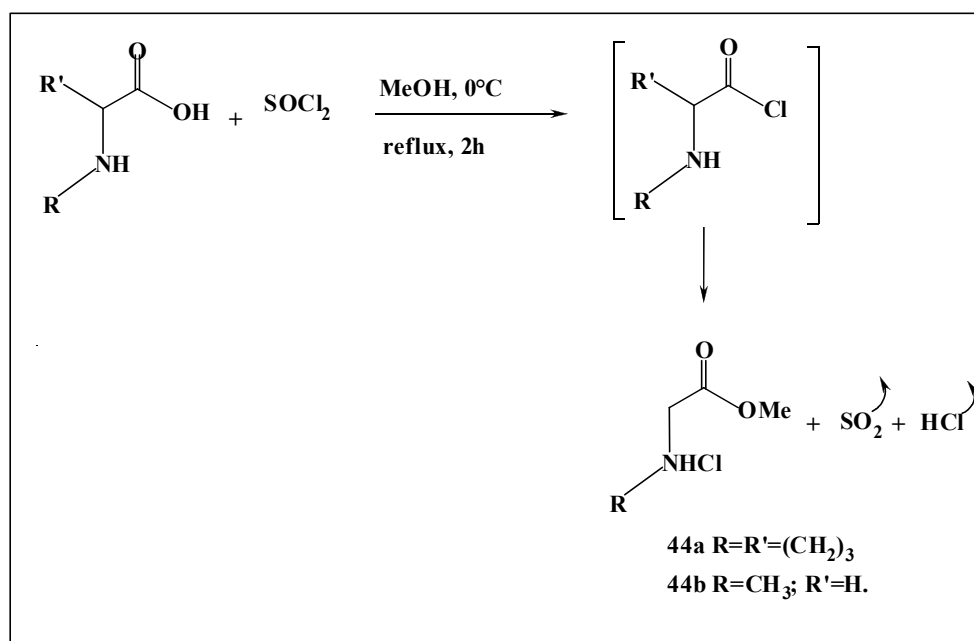
Vu les activités biologiques et chimiques annoncées pour les composés oxadiazépinones, thiadiazépines et benzoxathiazépines, notre attention a été dirigée vers la préparation de leurs analogues; les dioxydes d'oxathiadiazépanes qui sont des sulfamides cycliques à sept chaînons dérivés des L-aminoacides.

I- SYNTHESE DES 1,4,3,5-OXATHIADIAZEPANE 4,4-DIOXYDES DERIVES DES L-AMINOACIDES

I-1-Estérification des acides aminés

I-1-a- Synthèse

Plusieurs méthodes d'estérification des aminoacides sont obtenues dans la littérature; la méthode classique de Fischer, la méthode de sel alcalin, la méthode utilisant le chlorure de tosylo et la méthode de Brunner et Hubber. Notre choix s'est porté sur le procédé de Brunner et Hubber⁵⁷; il permet d'accéder facilement aux aminoesters chlorhydrates sans traitements appropriés et avec des rendements quantitatifs. Cette réaction est effectuée par action du chlorure de thionyle sur l'acide amino qui donne un intermédiaire réactionnel instable; ce dernier réagit avec les alcools (dans notre cas le méthanol) pour conduire aux esters d'acide aminés sous forme d'huile **44 a-b** (schéma-18-).



SCHEMA-18-

⁵⁷ Brunner et Hubber, *M.W.Hlev. Chim. Acta.* 1953, **36**, 1114.

Les aminoesters chlorhydrates synthétisés sont obtenus sous forme d'une huile et sur plaque ccm, ces sels restent au start (ils n'ont pas un rapport frontal).

i-1-b- caractérisation

les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des composés 44 a-b sont regroupés dans le tableau 1 :

tableau-1 caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques d'aminoesters chlorhydrates 44 a-b.

REF	R	FORMULE BRUTE	M[G/MOLE]	IR Y (C=O) [CM ⁻¹]	F [°C]	RDT[%]
44A	PROL	C ₆ H ₁₂ CLNO ₂	165.5	1752	HUILE	85
44B	SARC	C ₄ H ₉ CLNO ₂	139.5	1754	HUILE	90

I-2-Préparation des carboxylsulfamides

I-2-a- Synthèse

Les *carboxylsulfamides* sont les précurseurs d'oxathiadiazépanes, ils sont obtenus *via* l'aménagement fonctionnel de l'ICS respectivement par :

Carbamoylation

L'alcool *tert*-butylique s'ajoute sur la fonction isocyanate de l'ICS à basse température (0°C) dans un solvant anhydre (dichlorométhane) et fournit le chlorosulfonylcarbamate de *tertiobutyle* (schéma-19-).

Sulfamoylation

Le carbamate de chlorosulfonyl préparé extemporanément réagit *in situ* sur le chlorhydrate d'aminoester. Cette réaction de sulfamoylation est conduite en présence de deux équivalents de triéthylamine (TEA) à basse température puis à température ambiante dans du dichlorométhane anhydre (schéma-19-). La TEA est utilisée comme base avec le carbamate de chlorosulfonyl pour piéger l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction.

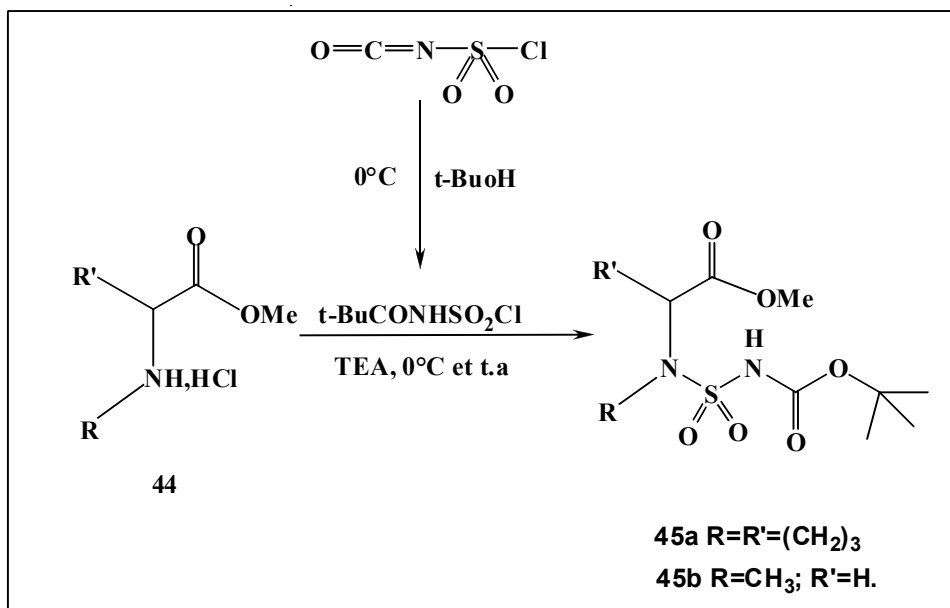


Schéma-19-

Les *carboxylsulfamides* **45a-b** sont recueillis avec de bons rendements sous la forme de cristaux blancs, alors que celui issu de la sarcosine est une huile.

I-2-b- Caractérisation

Les *carboxylsulfamides* ont été identifiés par les données spectroscopiques **IR**, **RMN¹H** et **SM**.

En **IR**, Les composés **45a-b** sont facilement identifiés par la présence de la bande carbonyle ($\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1710-1695 \pm 10\text{cm}^{-1}$) et les bandes du motif sulfone qui présentent deux vibrations d'élongations symétrique et antisymétrique (1130 ± 20 et $1330 \pm 20 \text{cm}^{-1}$). Une bande caractéristique du groupement NH apparaît entre 3500 et 3300cm^{-1} .

En **RMN¹H**, les *carboxylsulfamides* **45a-b** sont caractérisés par un singulet vers 3,7 ppm de trois protons du groupement méthoxy (OCH₃), le signal du proton NH apparaît sous forme d'un singulet vers 7,62 ppm, le signal des 9 protons du *tert*-Butyle est un singulet à 1.44 ppm. Le spectre du dérivé **45b** est plus simple : tous les protons résonnent sous forme de singulet. Pour le dérivé **45a**, les protons du cycle proline apparaissent sous forme d'un système plus complexe.

En **SM**, le pic moléculaire [M+H] apparaît avec une abondance élevée et les fragments par perte du Boc sont présents.

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **45a-b** sont rassemblées dans le tableau 2 :

Tableau-2 Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides **45a-b**

Ref	R	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f [*]	Rdt [%]
45a	Prol	308	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	132-133	0,58	80
45b	Sarc	282	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	Huile	0,76	75

* solvant d'éluion [CH₂Cl₂]

I-3- Préparation des β -hydroxyéthylsulfamides

De toutes les méthodes de réduction des esters en alcools, nous avons retenu celles qui nous a permis de réduire l'ester méthylique ou éthylique et épargnant l'ester *tertiobutylique*.

Kanellis et *coll.*⁵⁸ ont rapporté que le complexe borane-tetrahydrofurane (BH₃-THF) permet l'obtention de différents alcools avec de bons rendements épargnant d'avantage les groupements protecteurs.

I-3-a-Synthèse

Nous avons utilisé le borohydrure de sodium (NaBH₄) en suspension dans le mélange (THF-eau) dans les proportions 4 :1(v/v). La réaction est suivie par ccm et le produit de la réaction est nettement plus polaire. La réduction régiosélective de l'ester méthylique sur l'ester *tertiobutylique* est totale au bout de huit heures d'agitation à température ambiante (schéma-20-). Les *B-hydroxyéthylsulfamides* sont obtenus avec des rendements élevés.

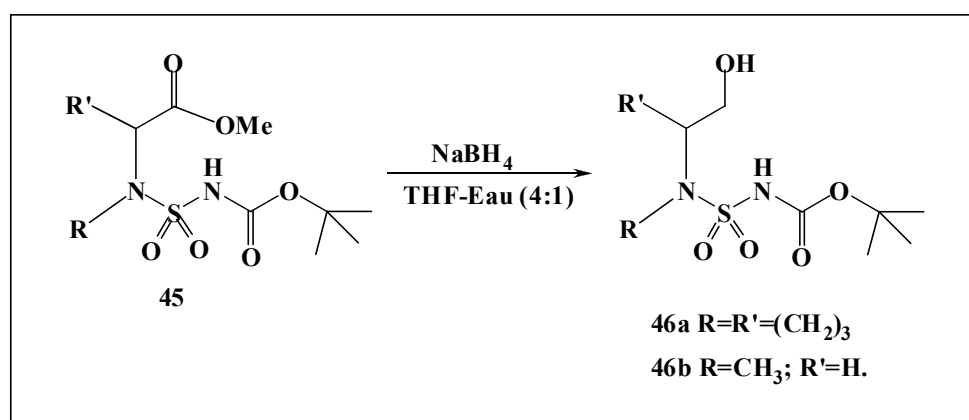


Schéma-20-

⁵⁸ Stanfield, C-F.; Parker, J-E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4797.

La chromatographie sur couche mince montre l'apparition de produits plus polaires que leurs précurseurs. Le résidu issu de la proline est recueilli sous forme de solide blanc, par contre celui issu de la sarcosine est une huile.

I-3-b- Caractérisation

La structure des produits réduits a été caractérisée :

En **IR**, par l'apparition de la bande d'absorption de la fonction alcool (OH) vers 3500 cm^{-1} et une seule bande d'élongation du carboxyle de l'ester tertiobutylique vers 1700 .

En **RMN ^1H** , par la présence du signal de l'hydrogène de la fonction alcool (OH) et la disparition du signal des hydrogènes du méthoxy (CH_3O) de la fonction ester.

Le tableau **3** rassemble toutes les caractéristiques physico-chimiques des produits réduits.

Tableau-3- Caractéristiques physico-chimiques des *B*-hydroxyéthylsulfamides **46a-b**

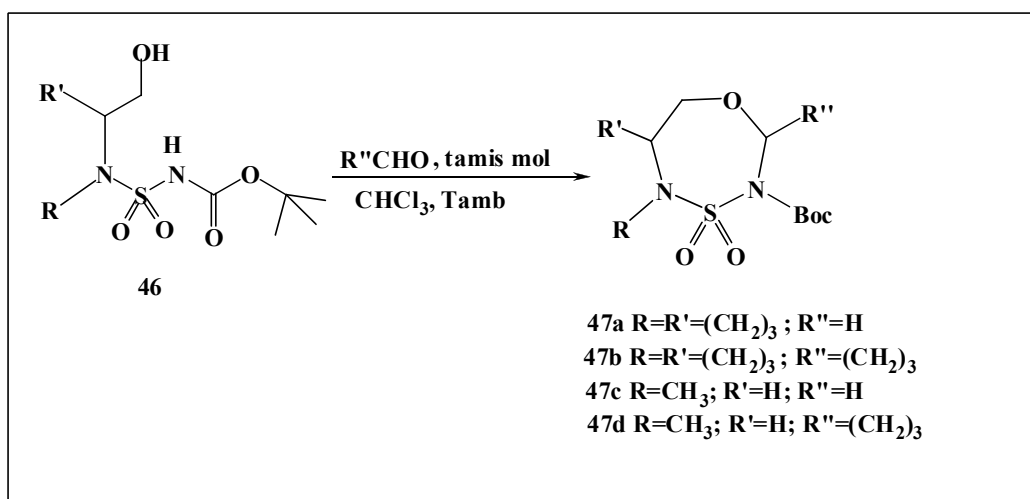
Ref	R	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f *	Rdt [%]
46a	Prol	280	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	108-110	0,48	70
46b	Sarc	254	$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Huile	0,54	65

* solvant d'élution [CH_2Cl_2 / MeOH : 90 /10].

I-4- Synthèse des 1, 4, 3, 5-oxathiadiazépane 4,4 dioxydes:

I-4-a- Synthèse

La condensation des *b-hydroxyethylsulfamides* avec les aldehydes en présence d'acide sulfurique en quantité catalytique dans le chloroforme (CHCl_3) conduit à température ambiante aux dioxydes d'oxathiadiazépanes **47a-d** avec des rendements satisfaisants (schema-21-).



SCHEMA-21-

Les produits cyclisés apparaissent moins polaires sur ccm que leurs précurseurs et sont moins révélateurs à la ninhydrine.

Après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane, ils ont été recueillis sous forme d'une huile.

I-4-b- Caractérisation

Les produits **47a-c** ont été illustrés par les méthodes spectroscopiques **IR**, **RMN¹H** et **¹³C**.

En **IR**, les composés **47a-c** sont caractérisés par les bandes d'absorption suivantes:

- SO₂ symétrique et antisymétrique à 1137-1215 cm⁻¹.
- C=O d'ester méthylique vers 1740 cm⁻¹.

On observe la disparition de la bande d'absorption de la fonction OH et la fonction NH au niveau des dérivés hydroxylés.

En **RMN¹H**, la structure de ces produits se traduit par la disparition du signal du proton de la fonction (OH) et (NH) et l'apparition d'un triplet à 4,5 ppm représentant le carbone asymétrique du cycle du produit **47d** et d'un doublet des protons du méthylène trouvés entre l'azote et l'oxygène (O-CH₂-N) pour le composé **47c**. En revanche pour le composé **47a** les protons du méthylène sortent sous forme d'un multiplet.

En **RMN¹³C**, les structures obtenues sont confirmées par les signaux suivants: C=O carbamique de Boc à 150 ppm, C-tBu à 103 ppm, C* à 83 ppm et les trois carbones *tert*-butylique varient dans l'intervalle (18-36) ppm.

Le tableau 4 regroupe les caractéristiques physico-chimiques des composés **47a-d**

Tableau-4- Caractéristiques physico-chimiques des oxathiadiazépines **47a-d**.

Ref	a/aminé	aldéhyde	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R _f *	Rdt [%]
47a	Prol	CH ₂ O	292	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ O ₅ S	Huile	0.72	30
47b	Prol	C ₄ H ₈ O	334	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	Huile	0.62	40
47c	Sarc	CH ₂ O	266	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Huile	0.74	30
47d	Sarc	C ₄ H ₈ O	308	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	Huile	0.60	60

*Solvant d'élution [CH₂Cl₂].

Conclusion

Nous avons utilisé une méthode aisée et performante pour la préparation des dioxydes d'oxathiadiazépanes à partir des L-aminoacides naturels de la L-proline et sarcosine. La réactivité exceptionnelle de l'isocyanate de chlorosulfonyle comme générateur du groupement (SO₂), a été mise à profit pour accéder aux carboxylsulfamides ayant servi de précurseurs dans la synthèse des oxathiadiazépanes.

La condensation des aldéhydes avec les aminoalcools dérivés des L-proline et sarcosine en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique a conduit aux dioxydes d'oxathiadiazépane.

Conclusion générale

Conclusion

Dans ce travail, nous avons décrit la synthèse d'une nouvelle série d'oxathiadiazépane renfermant le motif sulfamide dérivé d'acides aminés (proline et sarcosine).

Les dioxydes d'oxathiadiazépane jouent un rôle remarquable en synthèse organique. Ils sont des analogues sulfonés d'oxadiazépinones qui sont utilisés en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité.

L'accès aux dioxydes d'oxathiadiazépane a été réalisé en quatre étapes à partir d'acide aminé par carbamoylation, sulfamoylation, réduction et condensation.

La synthèse des dioxydes d'oxathiadiazépane repose sur l'utilisation des acides aminés naturels et l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS). L'acide aminé précurseur comme inducteur de chiralité, il est également considéré comme vecteur biologique et l'isocyanate de chlorosulfonyl comme générateur du groupement sulfamide dans les structures divers.

La réaction de l'ICS respectivement avec le *tert*-butanol et l'ester aminé génère des carboxylsulfamides, dont la réduction régiospécifique fournit les β -hydroxycarboxylsulfamides.

La condensation des β -hydroxycarboxylsulfamides avec les aldéhydes (paraformaldéhyde, butyraldéhyde) a conduit aux dioxydes d'oxathiadiazépanes.

Toutes les structures des molécules synthétisées au cours de ce travail ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques (IR et RMN ^1H , ^{13}C).

Perspectives :

L'élimination régiosélective du groupement (Boc) sur les hétérocycles préparés, génère un site nucléophile sur l'azote et servir de synthons dans des réactions de substitution et addition nucléophiles :

-Le greffage d'acides aminés sur ces hétérocycles déprotégés peut fournir des dipeptides contraints pouvant servir d'anticoagulants.

-Ces hétérocycles déprotégés peuvent être utilisés comme des pseudobases dans des réactions de glycosylation et conduire à des pseudonucléosides utilisés en clinique comme antiviraux et/ou antitumoraux.

-L'acylation de ces hétérocycles peut fournir des composés utilisés comme inducteurs asymétriques potentiels en synthèse asymétrique dans des réactions du type aldolisation.

CHPITRE IV

Protocoles expérimentaux

CONDITIONS GENERALES :

Chromatographie :

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

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

Point de fusion :

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

Pouvoirs rotatoires :

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été déterminés en utilisant un polarimètre Perkin-Elmer 241 réglé sur la raie D du sodium.

Infrarouge :

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

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés soit sur un appareil Jeol JMS-DX300 par la méthode d'ionisation impact FAB négatif ou positif, soit sur un appareil Waters 2615 Micromass/zq par la méthode d'Electro-spray en mode positif (ESI^+) et/ou en mode négatif (ESI^-).

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN du proton et carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker DPX 200, AC 250, ou DRX 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du $CDCl_3$ fixé à 7.24 ppm pris comme référence interne.

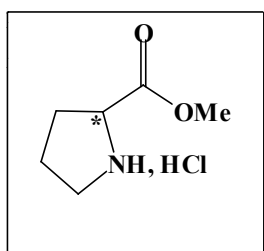
La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettres minuscules :

(s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet dédoublé, (m) multiplet ou massif. Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

1-Préparation des aminoesters chlorhydrates (44a-b) :

A une solution d'acide aminé en suspension dans le méthanol et maintenue à 0°C, on additionne goutte à goutte deux équivalents de chlorure de thionyle à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 mn, puis porté à reflux durant 2 heures. Après évaporation de l'excès de méthanol et de chlorure de thionyle, le brut est obtenu sous forme d'une huile.

- **L-prolinate de méthyle chlorhydrate 44a**



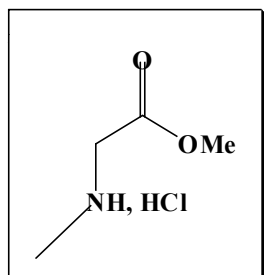
$M = 165.5[C_6H_{12}ClNO_2]$

Rdt [%] = 85.

F°C = Huile.

IR (Film, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 1752 (C=O)

- **L-sarcosinate de méthyle chlorhydrate 44b**



$M = 139.5[C_4H_9ClNO_2]$.

Rdt [%] = 90.

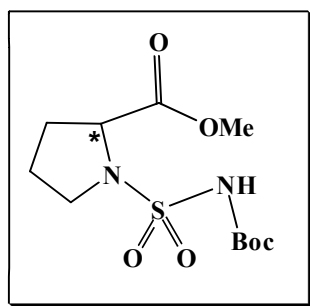
F°C = Huile.

IR (Film, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 1754 (C=O).

II-Préparation des carboxylsulfamides (45a-b):

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans du CH_2Cl_2 anhydre placé dans un ballon à fond émergé dans un bain de glace, une quantité équimolaire du *tert*-BuOH dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium, la solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi heure à la même température . La solution de carbamate de chlorosulfonyle issue de la première étape est transvasée dans une ampoule à brome puis additionnée goutte à goutte sur une quantité équivalente d'un aminoester dans du CH_2Cl_2 et placée dans un ballon bicol émergé dans un bain de glace. Deux équivalents de triéthylamine dans le même solvant sont ajoutés en même temps que le carbamate dans un ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par ccm et les produits sont révélés par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage à 110°C , la réaction est complète en 45 minutes. La solution est diluée (CH_2Cl_2), puis acidifier par une solution d'HCl 0.1 N jusqu'à pH acide puis laver à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant sous vide, les carboxylsulfamides issus de cette réaction sont recueillis directement par purification sur colonne de gel de silice éluee par du CH_2Cl_2 .

- (S) Méthyle N-(N'-*tert*- butyloxycarbonyl) –sulfamoyl]-prolinate: 45a



$M=308$ [$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$]

Rdt (%)=80.

$R_f=0,58$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

$F^\circ\text{C}=132$ -133.

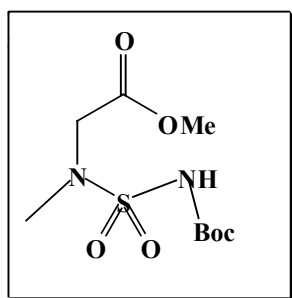
$[\alpha]_D = -9.5$ (C=1, MeOH).

IR (Film, ν cm^{-1}) = 3300 (NH); 1770, 1765 (C=O, ester méthylique et carbamique); 1360 et 1150 (SO_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7.52 (s, 1H, NH); 4.70 (m, 1H, C*H); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.4 (m, 2H, CH_2N); 1.88 ET 2.08 (m, 4H, 2CH_2); 1.48 (s, 9H, tBu).

MS (FAB>0): 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); 208($[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{Boc}$).

- **Méthyl [N- méthyle (N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl] - sarcosinate: 45b**



M=282 [$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$].

Rdt (%)=80.

R_f=0.76 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

F° C = Huile.

IR (Film, ν cm^{-1}) = 3200 (NH); 1770, 1763 (C=O, ester méthylique et carbamique); 1360 et 1150 (SO_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 7.62 (s, 1H, NH); 4,14 (s, 2H, CH_2); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 3.04 (s, 3H, N- CH_3); 1,49 (s, 9H,tBu).

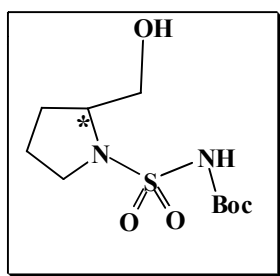
MS (FAB >0): 283 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); 172 ($[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{Boc}$).

3- Préparation des β -hydroxycarboxylsulfamides (46a-b) :

Le N-carboxylsulfamide dérivé d'ainoester dissous dans du THF, puis placé dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium est ajouté goutte a goutte à trois et demi équivalents de NaBH_4 en suspension dans le mélange THF- H_2O dans les proportions 4:1 (v/v) qui sont placés dans un ballon émerge dans un bain de glace. A la fin de l'addition, le ballon est retiré du bain et la solution est abondonnée sous agitation magnétique à température ambiante.

La réaction est suivie par ccm : le produit réduit très révélateur à la ninhydrine, apparaît plus polaire. Lorsque le produit de départ a été totalement consommé (quatre heures pour l'ester méthylique). La solution est traitée avec précaution par une solution aqueuse d'HCl 1N jusqu'à ce qu'elle devienne claire. Le THF est évaporé sous vide, l'aminoolcool dérivé du carboxylsulfamide est extrait par l'acétate d'éthyle (3×150ml). Les trois fractions sont réunies puis lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl (180ml) et à l'eau (180ml). Le produit de la réaction est recueilli sous forme de solide blanc soit directement après évaporation du solvant soit après purification sur colonne de gel silice.

- [N-(N'-*tert*-Butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-prolinol: 46a



$M=2.80$ [$C_{10}H_{20}N_2O_5S$].

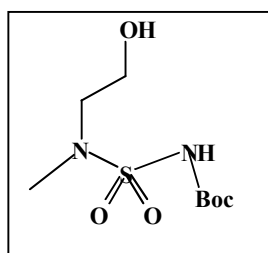
Rdt (%)=65.

$R_f=0.48$ (CH_2Cl_2 -MeOH 95:5).

$F^\circ C=108-110$.

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 7.65 (s, 1H, NH-Boc); 4.11(m, 1H, OH); 3.86(m, 1H, C*H); 3.64(m, 2H, CH_2OH) ; 3.38(m, 2H, CH_2-N); 2.20-2.05(m, 4H, 2 CH_2); 1.48(s, 9H, tBu).

- [N-Méthyl (N'-*tert*-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-sarcosinol : 46b



M= 254 [C₈H₁₈N₂O₅S].

Rdt (%)= 68.

R_f = 0.54 (CH₂Cl₂ -MeOH 95:5).

F° C = Huile.

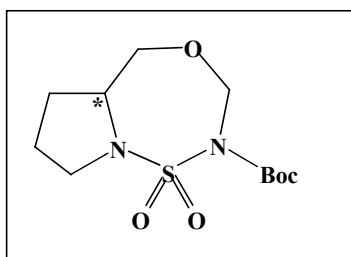
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.68 (s, 1H, NH); 3.82 (t, 2H, CH₂OH), 5.50 (t, 2H, N-CH₂);

3.02 (s, 3H, CH₃); 1.50 (s, 9H, tBu) .

4- Préparation des dioxydes d'oxathiadiazépanes (47a-d):

A une solution d'aminoalcool sulfone dans CHCl₃ placé dans un ballon surmonté d'une garde à chlorure de calcium, sont ajoutés quatre équivalents d'aldéhyde fraîchement distillé (butyraldéhyde) goutte à goutte avec une quantité de tamis moléculaire. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant trois heures à température ambiante et cela après l'ajout d'une goutte d'acide sulfurique concentré, la réaction est suivie par ccm montre la formation d'un produit moins polaire que leur précurseur et révélé à ninhydrine.

- 3-*tert*-butyloxycarbonyl-6-tetrahydro-5H-pyrrolo-1,4,3,5- oxathiadiazépane 4,4-dioxyde: 47a



M= 292[C₁₁H₂₀N₂O₅S].

Rdt (%) =40%.

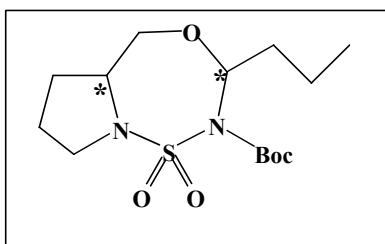
R_f = 0.72 (CH₂Cl₂).

F°C = Huile.

IR (Film, v cm⁻¹) : 1740(C=O), 1137-1215(SO₂).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4.9(m, 2H, O- CH_2 -N); 4.1-3.9(2dd, Ha-Hb, O- CH_2 -C*H, $J_1=2,38$ $J_2=2,28$ $J_3=2,38$ $J_4=2,28$), 3.6(m, 2H, CH_2 -N); 3.5(m, 1H, C*H); 2.01(m, 2H, CH_2 - prol); 1.7(m, 2H, CH_2 -prol); 1.25(s, 9H, tBu).

- 3-tert -butyloxycarbonyl-(2-6)propyltetrahydro-6H-prolin-1,4,3,5-oxathiadiazépane 4,4-dioxyde: 47b



M= 334[$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$].

Rdt (%) =30%.

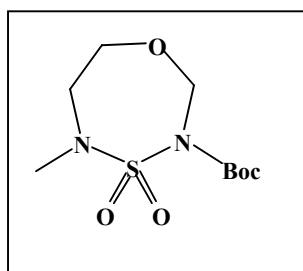
R_f = 0.62 (CH_2Cl_2).

F°C = Huile.

IR (Film, ν cm^{-1}) : 1740(C=O), 1137-1215(SO_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4.7(m, 2H, O- CH_2 -N); 4.2-4.0(2dd, Ha-Hb, O- CH_2 -C*H, $J_1=3,38$ $J_2=3,28$ $J_3=3,38$ $J_4=3,28$), 3.4(m, 2H, CH_2 -N); 3.3(m, 1H, C*H); 2.01(m, 2H, CH_2 - prol); 1.7(m, 2H, CH_2 -prol); 1.8(q, 2H, CH_2 -C*H); 1.6(s, 9H, tBu); 1.5(m, 2H, CH_2 - CH_3); 0.9(t, 3H, CH_3 - CH_2).

- 5-Méthyl -3-tert-butylloxycarbonyl-1,4,3,5-oxathiadiazépane 4,4-dioxyde: 47c



M=266 [C₉H₁₈N₂O₅S].

Rdt (%) =30.

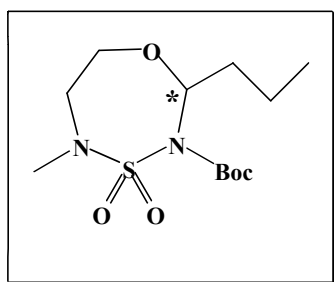
R_f = 0.74 (CH₂Cl₂).

F°C = Huile.

IR (Film, ν cm⁻¹) : 1740(C=O), 1137-1215(SO₂).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.80(2d, 2H, O-CH₂-N, J₁=9,36 J₂=13,26), 4.02(t, 2H, CH₂-O, J₁=4,86 J₂=4,96), 3.25(t, 2H, CH₂-N, J₁=4,86 J₂=4,96) ; 3.02(s, 3H, CH₃-N); 1,3(s, 9H, tBu).

- 5-méthyl-3-*tert*-butyloxycarbonyl-2-propyl-1,4,3,5-oxathiadiazépane 4,4-dioxyde: 47d



M= 308[C₁₂H₂₄N₂O₅S].

Rdt (%) =60

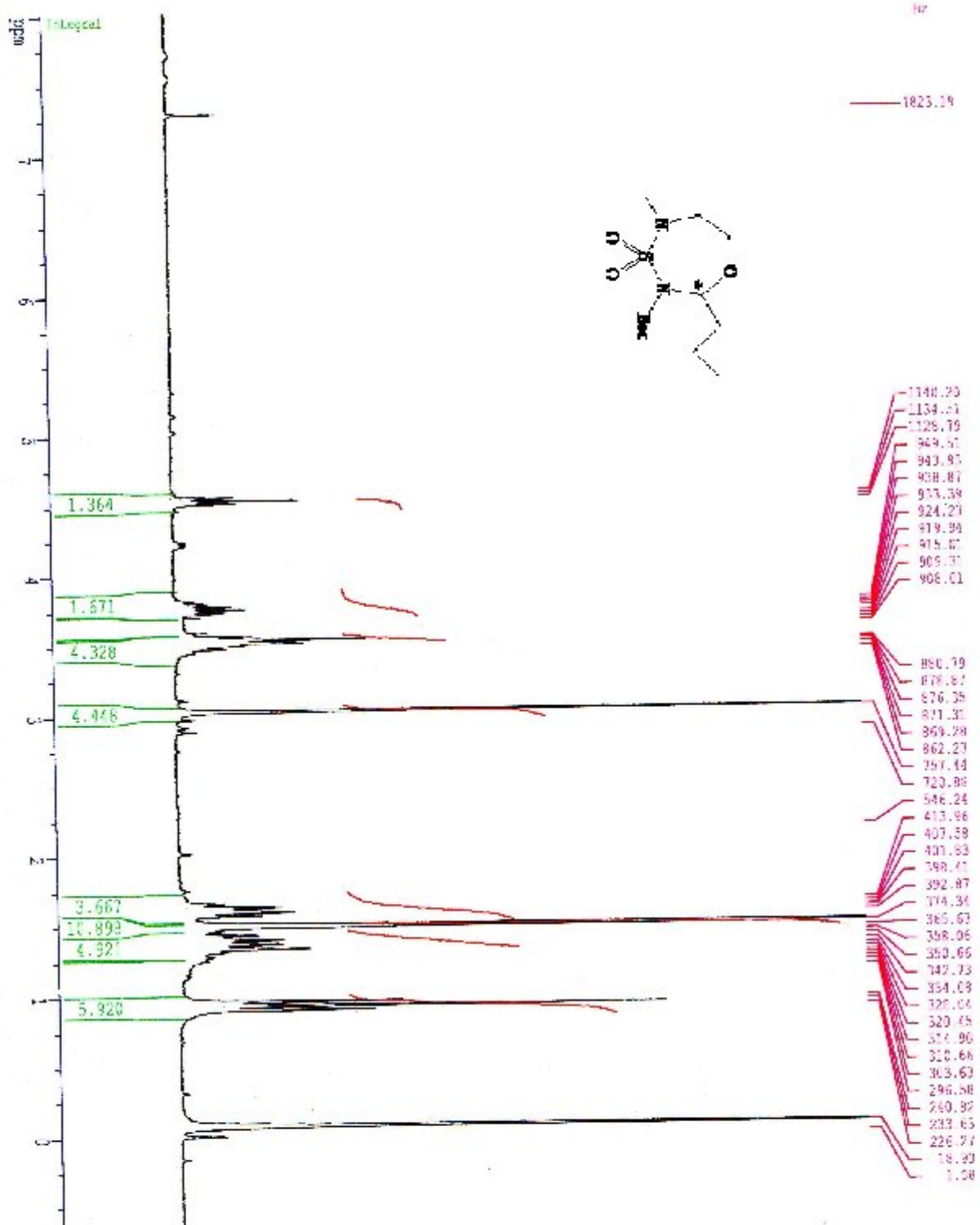
R_f = 0.60 (CH₂Cl₂).

F°C = Huile.

IR (Film, ν cm⁻¹) : 1740(C=O), 1137-1215(SO₂).

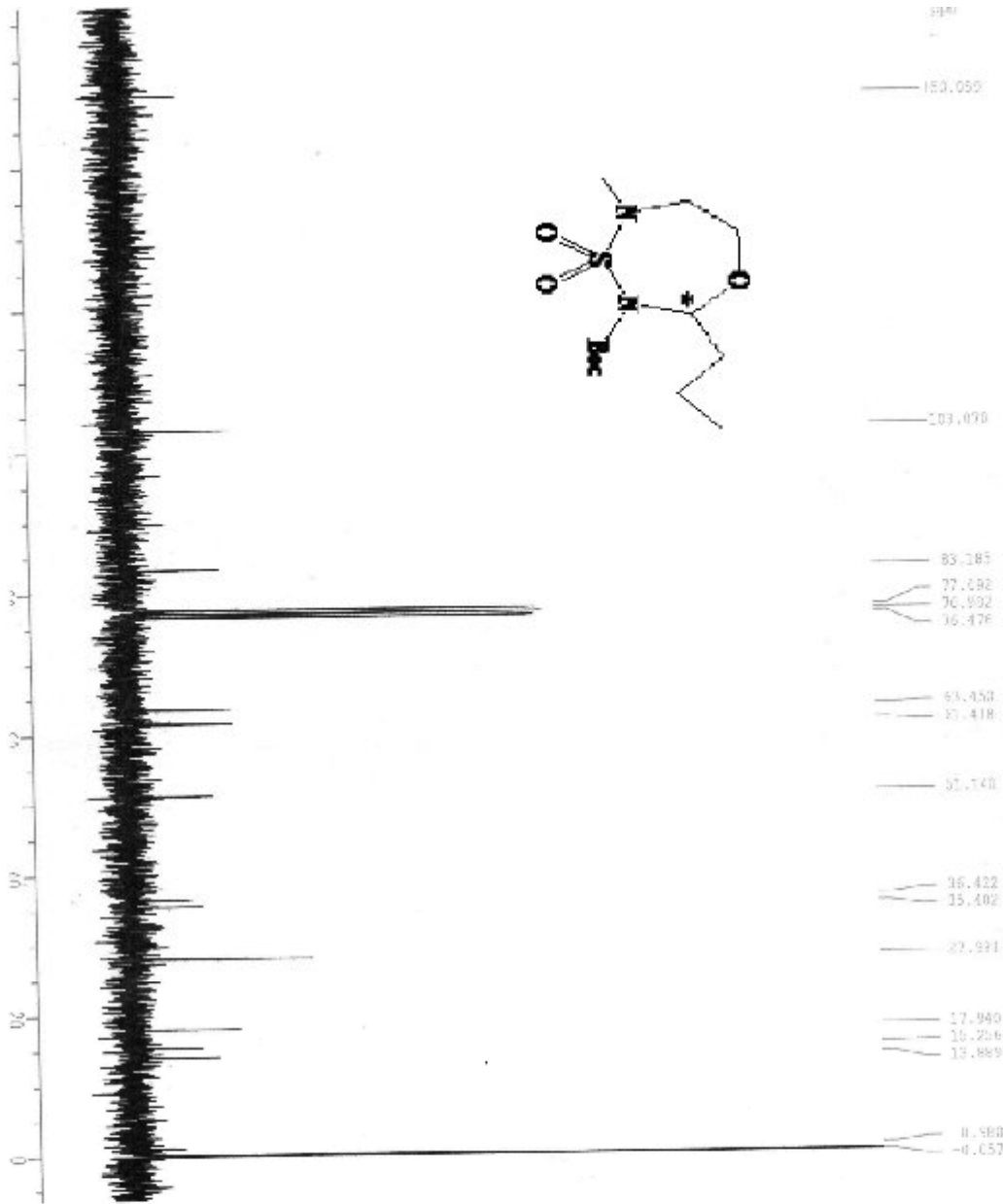
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.5(t, 1H, C*H, J₁=5,69 J₂=5,71); 3.8(m, 2H, CH₂-O); 3.4(m, 2H, CH₂-N); 3.01(s, 3H, CH₃-N); 1.7(q, 2H, CH₂-C*H); 1.6(s, 9H, tBu); 1.5(m, 2H, CH₂-CH₃); 0.9(t, 3H, CH₃-CH₂).

Partie annexe



Spectre Carbone: SECE:AMWRI

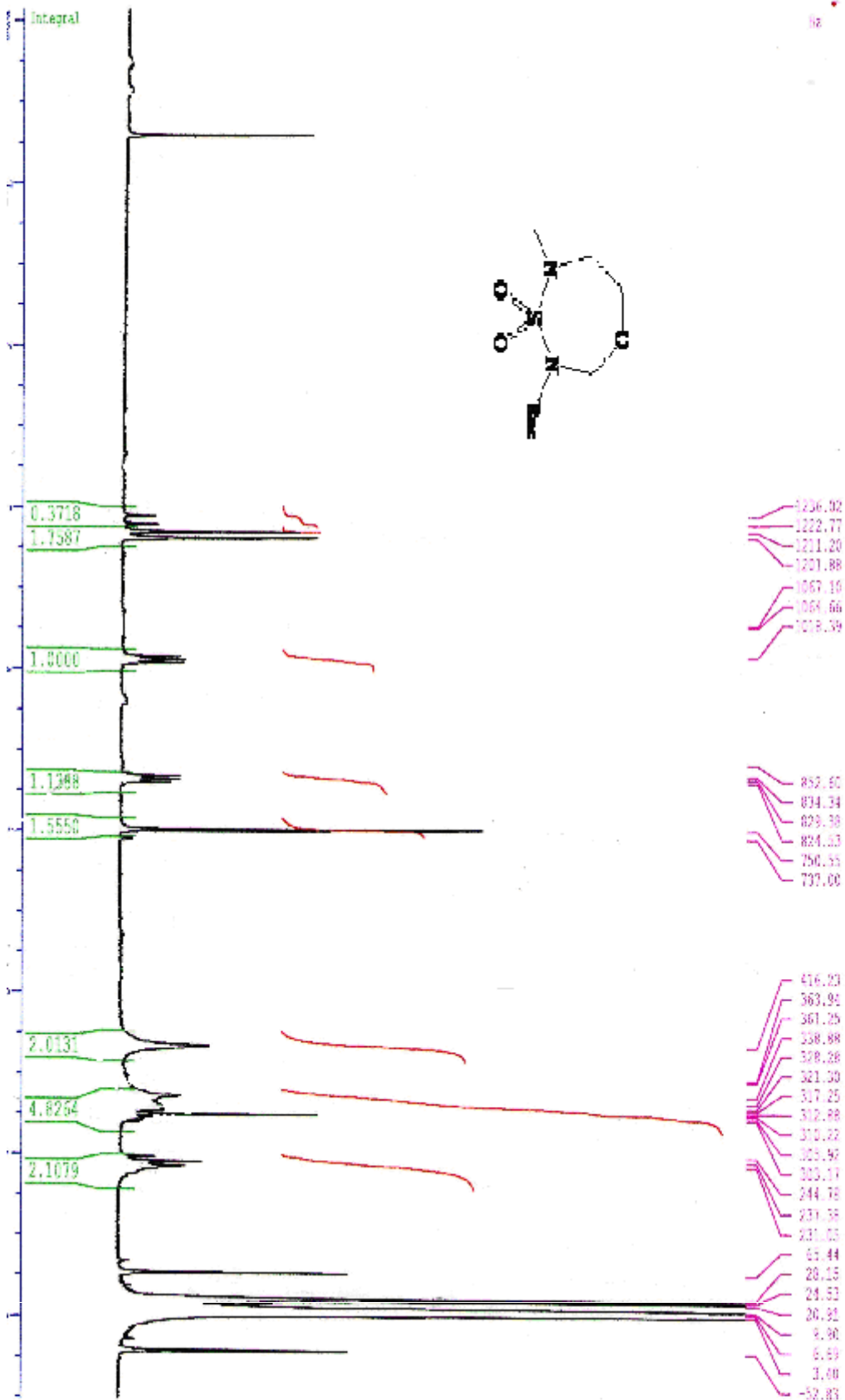
Dept De Chimie
Labo De RMN Constantine



```

Current data parameters
NAME          2
EXPNO        2
PROCNO       1
F2 - Acquisition Parameters
Date_         11/31
Time          09:07
INSTRUM      spect
PROBHD      5 mm QNP 1H
PULPROG      zgpg30
AQ          0.5256
RG           30
SOLVENT      CDCl3
NS           615
DS           2
AQ           1.03191661 Hz
SFO          101.25437 MHz
NUC1         13C
NUC2         1H
NUC3
PC           1.00000000 sec
SI           1.00 usec
SF           101.25437 MHz
WDW          EM
GB           0
PC1          1.00000000 sec
SI1          1.00 usec
SF1          101.25437 MHz
WDW1         EM
GB1          0
PC2          1.00000000 sec
SI2          1.00 usec
SF2          101.25437 MHz
WDW2         EM
GB2          0
PC3          1.00000000 sec
SI3          1.00 usec
SF3          101.25437 MHz
WDW3         EM
GB3          0
PC4          1.00000000 sec
SI4          1.00 usec
SF4          101.25437 MHz
WDW4         EM
GB4          0
PC5          1.00000000 sec
SI5          1.00 usec
SF5          101.25437 MHz
WDW5         EM
GB5          0
PC6          1.00000000 sec
SI6          1.00 usec
SF6          101.25437 MHz
WDW6         EM
GB6          0
PC7          1.00000000 sec
SI7          1.00 usec
SF7          101.25437 MHz
WDW7         EM
GB7          0
PC8          1.00000000 sec
SI8          1.00 usec
SF8          101.25437 MHz
WDW8         EM
GB8          0
PC9          1.00000000 sec
SI9          1.00 usec
SF9          101.25437 MHz
WDW9         EM
GB9          0
PC10         1.00000000 sec
SI10         1.00 usec
SF10         101.25437 MHz
WDW10        EM
GB10         0
PC11         1.00000000 sec
SI11         1.00 usec
SF11         101.25437 MHz
WDW11        EM
GB11         0
PC12         1.00000000 sec
SI12         1.00 usec
SF12         101.25437 MHz
WDW12        EM
GB12         0
PC13         1.00000000 sec
SI13         1.00 usec
SF13         101.25437 MHz
WDW13        EM
GB13         0
PC14         1.00000000 sec
SI14         1.00 usec
SF14         101.25437 MHz
WDW14        EM
GB14         0
PC15         1.00000000 sec
SI15         1.00 usec
SF15         101.25437 MHz
WDW15        EM
GB15         0
PC16         1.00000000 sec
SI16         1.00 usec
SF16         101.25437 MHz
WDW16        EM
GB16         0
PC17         1.00000000 sec
SI17         1.00 usec
SF17         101.25437 MHz
WDW17        EM
GB17         0
PC18         1.00000000 sec
SI18         1.00 usec
SF18         101.25437 MHz
WDW18        EM
GB18         0
PC19         1.00000000 sec
SI19         1.00 usec
SF19         101.25437 MHz
WDW19        EM
GB19         0
PC20         1.00000000 sec
SI20         1.00 usec
SF20         101.25437 MHz
WDW20        EM
GB20         0
PC21         1.00000000 sec
SI21         1.00 usec
SF21         101.25437 MHz
WDW21        EM
GB21         0
PC22         1.00000000 sec
SI22         1.00 usec
SF22         101.25437 MHz
WDW22        EM
GB22         0
PC23         1.00000000 sec
SI23         1.00 usec
SF23         101.25437 MHz
WDW23        EM
GB23         0
PC24         1.00000000 sec
SI24         1.00 usec
SF24         101.25437 MHz
WDW24        EM
GB24         0
PC25         1.00000000 sec
SI25         1.00 usec
SF25         101.25437 MHz
WDW25        EM
GB25         0
PC26         1.00000000 sec
SI26         1.00 usec
SF26         101.25437 MHz
WDW26        EM
GB26         0
PC27         1.00000000 sec
SI27         1.00 usec
SF27         101.25437 MHz
WDW27        EM
GB27         0
PC28         1.00000000 sec
SI28         1.00 usec
SF28         101.25437 MHz
WDW28        EM
GB28         0
PC29         1.00000000 sec
SI29         1.00 usec
SF29         101.25437 MHz
WDW29        EM
GB29         0
PC30         1.00000000 sec
SI30         1.00 usec
SF30         101.25437 MHz
WDW30        EM
GB30         0
PC31         1.00000000 sec
SI31         1.00 usec
SF31         101.25437 MHz
WDW31        EM
GB31         0
PC32         1.00000000 sec
SI32         1.00 usec
SF32         101.25437 MHz
WDW32        EM
GB32         0
PC33         1.00000000 sec
SI33         1.00 usec
SF33         101.25437 MHz
WDW33        EM
GB33         0
PC34         1.00000000 sec
SI34         1.00 usec
SF34         101.25437 MHz
WDW34        EM
GB34         0
PC35         1.00000000 sec
SI35         1.00 usec
SF35         101.25437 MHz
WDW35        EM
GB35         0
PC36         1.00000000 sec
SI36         1.00 usec
SF36         101.25437 MHz
WDW36        EM
GB36         0
PC37         1.00000000 sec
SI37         1.00 usec
SF37         101.25437 MHz
WDW37        EM
GB37         0
PC38         1.00000000 sec
SI38         1.00 usec
SF38         101.25437 MHz
WDW38        EM
GB38         0
PC39         1.00000000 sec
SI39         1.00 usec
SF39         101.25437 MHz
WDW39        EM
GB39         0
PC40         1.00000000 sec
SI40         1.00 usec
SF40         101.25437 MHz
WDW40        EM
GB40         0
PC41         1.00000000 sec
SI41         1.00 usec
SF41         101.25437 MHz
WDW41        EM
GB41         0
PC42         1.00000000 sec
SI42         1.00 usec
SF42         101.25437 MHz
WDW42        EM
GB42         0
PC43         1.00000000 sec
SI43         1.00 usec
SF43         101.25437 MHz
WDW43        EM
GB43         0
PC44         1.00000000 sec
SI44         1.00 usec
SF44         101.25437 MHz
WDW44        EM
GB44         0
PC45         1.00000000 sec
SI45         1.00 usec
SF45         101.25437 MHz
WDW45        EM
GB45         0
PC46         1.00000000 sec
SI46         1.00 usec
SF46         101.25437 MHz
WDW46        EM
GB46         0
PC47         1.00000000 sec
SI47         1.00 usec
SF47         101.25437 MHz
WDW47        EM
GB47         0
PC48         1.00000000 sec
SI48         1.00 usec
SF48         101.25437 MHz
WDW48        EM
GB48         0
PC49         1.00000000 sec
SI49         1.00 usec
SF49         101.25437 MHz
WDW49        EM
GB49         0
PC50         1.00000000 sec
SI50         1.00 usec
SF50         101.25437 MHz
WDW50        EM
GB50         0
PC51         1.00000000 sec
SI51         1.00 usec
SF51         101.25437 MHz
WDW51        EM
GB51         0
PC52         1.00000000 sec
SI52         1.00 usec
SF52         101.25437 MHz
WDW52        EM
GB52         0
PC53         1.00000000 sec
SI53         1.00 usec
SF53         101.25437 MHz
WDW53        EM
GB53         0
PC54         1.00000000 sec
SI54         1.00 usec
SF54         101.25437 MHz
WDW54        EM
GB54         0
PC55         1.00000000 sec
SI55         1.00 usec
SF55         101.25437 MHz
WDW55        EM
GB55         0
PC56         1.00000000 sec
SI56         1.00 usec
SF56         101.25437 MHz
WDW56        EM
GB56         0
PC57         1.00000000 sec
SI57         1.00 usec
SF57         101.25437 MHz
WDW57        EM
GB57         0
PC58         1.00000000 sec
SI58         1.00 usec
SF58         101.25437 MHz
WDW58        EM
GB58         0
PC59         1.00000000 sec
SI59         1.00 usec
SF59         101.25437 MHz
WDW59        EM
GB59         0
PC60         1.00000000 sec
SI60         1.00 usec
SF60         101.25437 MHz
WDW60        EM
GB60         0
PC61         1.00000000 sec
SI61         1.00 usec
SF61         101.25437 MHz
WDW61        EM
GB61         0
PC62         1.00000000 sec
SI62         1.00 usec
SF62         101.25437 MHz
WDW62        EM
GB62         0
PC63         1.00000000 sec
SI63         1.00 usec
SF63         101.25437 MHz
WDW63        EM
GB63         0
PC64         1.00000000 sec
SI64         1.00 usec
SF64         101.25437 MHz
WDW64        EM
GB64         0
PC65         1.00000000 sec
SI65         1.00 usec
SF65         101.25437 MHz
WDW65        EM
GB65         0
PC66         1.00000000 sec
SI66         1.00 usec
SF66         101.25437 MHz
WDW66        EM
GB66         0
PC67         1.00000000 sec
SI67         1.00 usec
SF67         101.25437 MHz
WDW67        EM
GB67         0
PC68         1.00000000 sec
SI68         1.00 usec
SF68         101.25437 MHz
WDW68        EM
GB68         0
PC69         1.00000000 sec
SI69         1.00 usec
SF69         101.25437 MHz
WDW69        EM
GB69         0
PC70         1.00000000 sec
SI70         1.00 usec
SF70         101.25437 MHz
WDW70        EM
GB70         0
PC71         1.00000000 sec
SI71         1.00 usec
SF71         101.25437 MHz
WDW71        EM
GB71         0
PC72         1.00000000 sec
SI72         1.00 usec
SF72         101.25437 MHz
WDW72        EM
GB72         0
PC73         1.00000000 sec
SI73         1.00 usec
SF73         101.25437 MHz
WDW73        EM
GB73         0
PC74         1.00000000 sec
SI74         1.00 usec
SF74         101.25437 MHz
WDW74        EM
GB74         0
PC75         1.00000000 sec
SI75         1.00 usec
SF75         101.25437 MHz
WDW75        EM
GB75         0
PC76         1.00000000 sec
SI76         1.00 usec
SF76         101.25437 MHz
WDW76        EM
GB76         0
PC77         1.00000000 sec
SI77         1.00 usec
SF77         101.25437 MHz
WDW77        EM
GB77         0
PC78         1.00000000 sec
SI78         1.00 usec
SF78         101.25437 MHz
WDW78        EM
GB78         0
PC79         1.00000000 sec
SI79         1.00 usec
SF79         101.25437 MHz
WDW79        EM
GB79         0
PC80         1.00000000 sec
SI80         1.00 usec
SF80         101.25437 MHz
WDW80        EM
GB80         0
PC81         1.00000000 sec
SI81         1.00 usec
SF81         101.25437 MHz
WDW81        EM
GB81         0
PC82         1.00000000 sec
SI82         1.00 usec
SF82         101.25437 MHz
WDW82        EM
GB82         0
PC83         1.00000000 sec
SI83         1.00 usec
SF83         101.25437 MHz
WDW83        EM
GB83         0
PC84         1.00000000 sec
SI84         1.00 usec
SF84         101.25437 MHz
WDW84        EM
GB84         0
PC85         1.00000000 sec
SI85         1.00 usec
SF85         101.25437 MHz
WDW85        EM
GB85         0
PC86         1.00000000 sec
SI86         1.00 usec
SF86         101.25437 MHz
WDW86        EM
GB86         0
PC87         1.00000000 sec
SI87         1.00 usec
SF87         101.25437 MHz
WDW87        EM
GB87         0
PC88         1.00000000 sec
SI88         1.00 usec
SF88         101.25437 MHz
WDW88        EM
GB88         0
PC89         1.00000000 sec
SI89         1.00 usec
SF89         101.25437 MHz
WDW89        EM
GB89         0
PC90         1.00000000 sec
SI90         1.00 usec
SF90         101.25437 MHz
WDW90        EM
GB90         0
PC91         1.00000000 sec
SI91         1.00 usec
SF91         101.25437 MHz
WDW91        EM
GB91         0
PC92         1.00000000 sec
SI92         1.00 usec
SF92         101.25437 MHz
WDW92        EM
GB92         0
PC93         1.00000000 sec
SI93         1.00 usec
SF93         101.25437 MHz
WDW93        EM
GB93         0
PC94         1.00000000 sec
SI94         1.00 usec
SF94         101.25437 MHz
WDW94        EM
GB94         0
PC95         1.00000000 sec
SI95         1.00 usec
SF95         101.25437 MHz
WDW95        EM
GB95         0
PC96         1.00000000 sec
SI96         1.00 usec
SF96         101.25437 MHz
WDW96        EM
GB96         0
PC97         1.00000000 sec
SI97         1.00 usec
SF97         101.25437 MHz
WDW97        EM
GB97         0
PC98         1.00000000 sec
SI98         1.00 usec
SF98         101.25437 MHz
WDW98        EM
GB98         0
PC99         1.00000000 sec
SI99         1.00 usec
SF99         101.25437 MHz
WDW99        EM
GB99         0
PC100        1.00000000 sec
SI100        1.00 usec
SF100        101.25437 MHz
WDW100       EM
GB100        0
  
```

Spectre proton : ECH : ANWB-F2



1D: 3986.910
CZ: 3986.910
F12: 3986.910
F11: 3986.910
F10: 3986.910
F9: 3986.910
F8: 3986.910
F7: 3986.910
F6: 3986.910
F5: 3986.910
F4: 3986.910
F3: 3986.910
F2: 3986.910
F1: 3986.910
S1: 3986.910
S2: 3986.910
S3: 3986.910
S4: 3986.910
S5: 3986.910
S6: 3986.910
S7: 3986.910
S8: 3986.910
S9: 3986.910
S10: 3986.910
S11: 3986.910
S12: 3986.910
S13: 3986.910
S14: 3986.910
S15: 3986.910
S16: 3986.910
S17: 3986.910
S18: 3986.910
S19: 3986.910
S20: 3986.910
S21: 3986.910
S22: 3986.910
S23: 3986.910
S24: 3986.910
S25: 3986.910
S26: 3986.910
S27: 3986.910
S28: 3986.910
S29: 3986.910
S30: 3986.910
S31: 3986.910
S32: 3986.910
S33: 3986.910
S34: 3986.910
S35: 3986.910
S36: 3986.910
S37: 3986.910
S38: 3986.910
S39: 3986.910
S40: 3986.910
S41: 3986.910
S42: 3986.910
S43: 3986.910
S44: 3986.910
S45: 3986.910
S46: 3986.910
S47: 3986.910
S48: 3986.910
S49: 3986.910
S50: 3986.910
S51: 3986.910
S52: 3986.910
S53: 3986.910
S54: 3986.910
S55: 3986.910
S56: 3986.910
S57: 3986.910
S58: 3986.910
S59: 3986.910
S60: 3986.910
S61: 3986.910
S62: 3986.910
S63: 3986.910
S64: 3986.910
S65: 3986.910
S66: 3986.910
S67: 3986.910
S68: 3986.910
S69: 3986.910
S70: 3986.910
S71: 3986.910
S72: 3986.910
S73: 3986.910
S74: 3986.910
S75: 3986.910
S76: 3986.910
S77: 3986.910
S78: 3986.910
S79: 3986.910
S80: 3986.910
S81: 3986.910
S82: 3986.910
S83: 3986.910
S84: 3986.910
S85: 3986.910
S86: 3986.910
S87: 3986.910
S88: 3986.910
S89: 3986.910
S90: 3986.910
S91: 3986.910
S92: 3986.910
S93: 3986.910
S94: 3986.910
S95: 3986.910
S96: 3986.910
S97: 3986.910
S98: 3986.910
S99: 3986.910
S100: 3986.910