



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 الإيفونيل في ياناتي كلو و ل الكربمويلسد يون و السلفمويلسد يون لاعط اء سلسل لماميد، ه دا الاخي ريكسد ع ال ي تحوي ل رجيوسبيسد فيك ال ي كد ول اميني و المرطة الاخيرة هى تكاتف 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/ كربوكسيلسلفاميد/ كحول اميني/ تكاتف 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 <b>44a-b.</b>	28
2	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides <b>45a-b.</b>	29
3	Caractéristiques physico-chimiques des $\beta$ -hydroxycarboxylsulfamides <b>46a-b.</b>	30
4	Caractéristiques physico-chimiques des oxathiadiazépanes <b>47a-d.</b>	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 <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .	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 <sub>3</sub> CN	: acetonitrile
CHCl <sub>3</sub>	: chloroforme
CCM	: chromatographie sur couche mince
CDCl <sub>3</sub>	: 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 <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: eau oxygéné
IR	: infra rouge
M	: masse moléculaire
Nu	: nucléophile
NaBH <sub>4</sub>	: borohydrure de sodium
N-Boc	: N- <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Ph	: phényl
PhCN	: cyanure de phényl
R <sub>f</sub>	: 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

<b>Introduction générale</b>	1
<b>Chapitre I : Chimie des sulfamides linéaires</b>	5
<i>Introduction</i>	
<b>I-Chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle</b>	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
<b>II-Aperçu bibliographique sur les sulfamides linéaires</b>	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>	
<b>Chapitre II : Activité biologique et synthèse des analogues d'oxathiadiazépane</b>	16
<i>Introduction</i>	
<b>I-Activité biologique et chimique des analogues d'oxathiadiazépane</b>	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
<b>II-Synthèse des analogues d'oxathiadiazépane</b>	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
<b>III- Réactivité des analogues d'oxathiadiazépane</b>	23
III-1-Comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique	23
III-1-Comme précurseur de dérivé d'intérêt biologique	23
<i>Conclusion</i>	
<b>Chapitre III : Synthèse des dioxydes d'oxathiadiazépane.</b>	25

<b>I-Synthèse des 1,4,3,5-oxathiadiazépanes 4,4-dioxydes</b>	26
I-1-Estérification 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 $\beta$ -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>	
<b><i>Conclusion générale et perspectives</i></b>	33
<b>Chapitre IV : Protocoles expérimentaux</b>	36
<b>annexe</b>	<b>Partie</b>

# Introduction générale

Les sulfamides sont des médicaments antibactériens<sup>1</sup> 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 antivirale<sup>2</sup>, à des bétaines<sup>3</sup> décrites dans les couplages redox comme dans les conditions de la réaction de Mitsunobu<sup>4</sup> ainsi qu'à des tryptamines utilisées dans le traitement de la migraine<sup>5</sup>.

Le motif sulfamide **NH-SO<sub>2</sub>-NH** a été reconnu dans une variété de molécules biologiquement actives (diurétiques<sup>6</sup>, herbicide<sup>7</sup>, fongicides et hypoglycémiques<sup>8</sup>), 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 antidépresseurs<sup>9</sup> **1**, agents contre les maladies chroniques<sup>10</sup> **2** et des inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH<sup>11-13</sup> **3** et (fig-1-).

---

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

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

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

<sup>4</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

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

<sup>6</sup> Goldstein, A.; Aronow, L.; Kalman, S-M. *Principal of Drugs Action (the basic of pharmacology)* **1968**, 786.

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

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

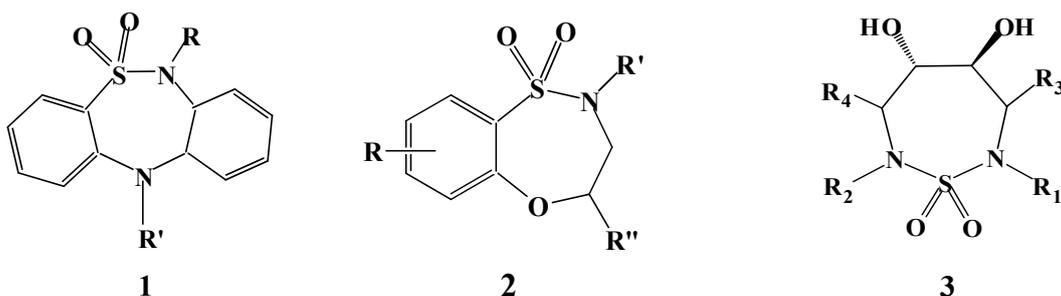
<sup>9</sup> Gianoti, D.; Giovani, V.; Sbraci, P.; Pastelini, V.; Volterra, G.; Borsini, F.; Lecci, A.; Melli, A.; Dapprto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1356.

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

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

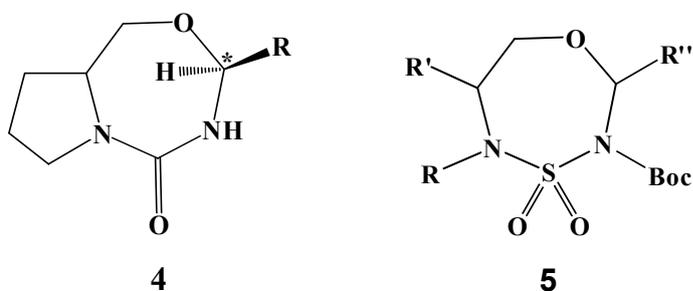
<sup>12</sup> Groutas, W-C.; Kuang, R.; Ruan, S.; Epp, J-B.; Venkataraman, R.; Truong, T-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 661.

<sup>13</sup> 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.*<sup>14</sup> 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.

<sup>14</sup> 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-SO<sub>2</sub>-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-SO<sub>2</sub>-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 ans<sup>15</sup>, fut préparé au laboratoire par action de l'anhydride sulfurique ou de trioxyde de soufre (SO<sub>3</sub>) sur le chlorure de cyanogène (Cl-CN)<sup>16</sup>. 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 amines<sup>17-18</sup> 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 SO<sub>2</sub>Cl. Les composés à hydrogène mobile réagissent en premier lieu sur la fonction isocyanate par addition nucléophile (schéma-1-).

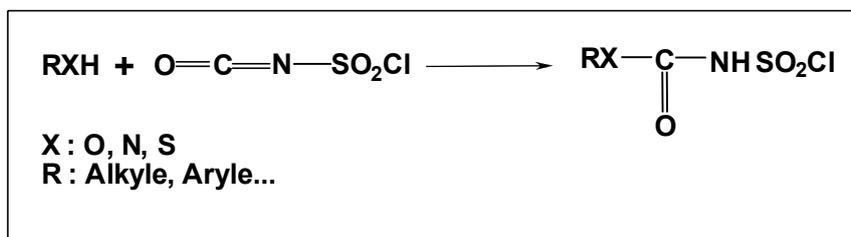


Schéma-1-

<sup>15</sup> Graf, R. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1071.

<sup>16</sup> 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 amides<sup>19</sup>. 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/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fournit les nitrones **7** correspondantes. Ces dernières sont soumises à l'action de l'ICS<sup>20</sup> pour conduire à la formation de nouveaux composés hétérocycliques **8** renfermant le motif oxadiazolidinone (schéma-2-).

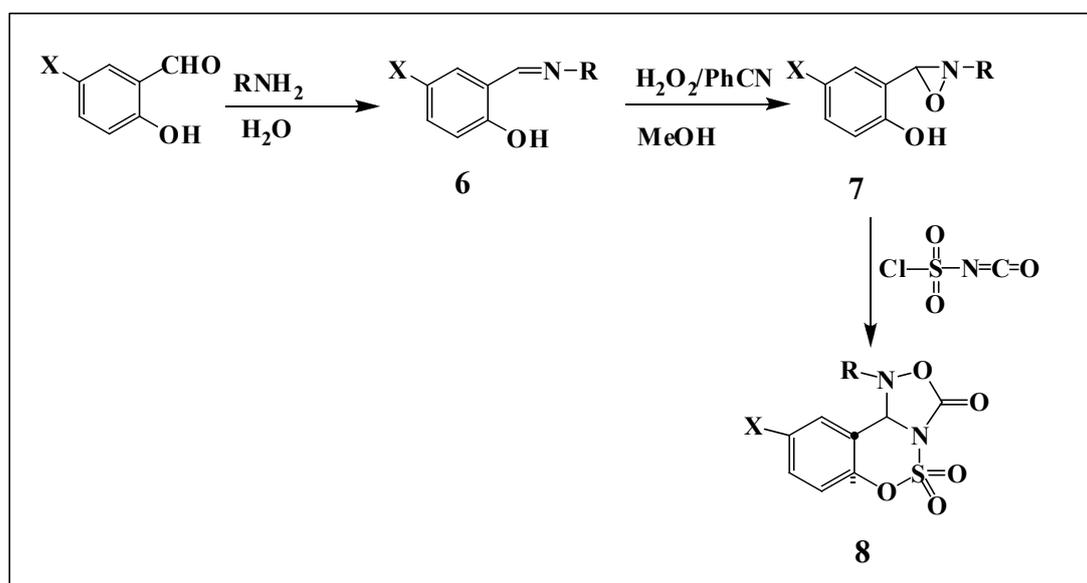


Schéma-2-

<sup>17</sup> Graf, R. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 509.

<sup>18</sup> (a) Graf, R. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 56.

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

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

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

### I-1-b - Préparation des sulfahydantoines modifiés

Une méthode récente permet d'accéder à des sulfahydantoines modifiés en deux étapes<sup>21</sup> ; 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 sulfahydantoines **10**. La N- protection s'est faite facilement avec le (Boc<sub>2</sub>O) dans le DMAP (schéma-3-).

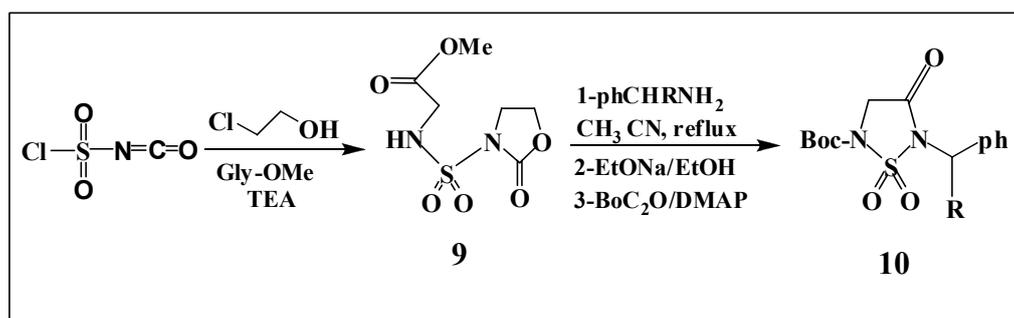


Schéma-3-

### 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 Mitsunobu<sup>22</sup> pour obtenir le composé **12** qui est cyclisé en milieu catalytique pour donner le sulfamide cyclique à neuf chaîons **13** (schéma - 4-).

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

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

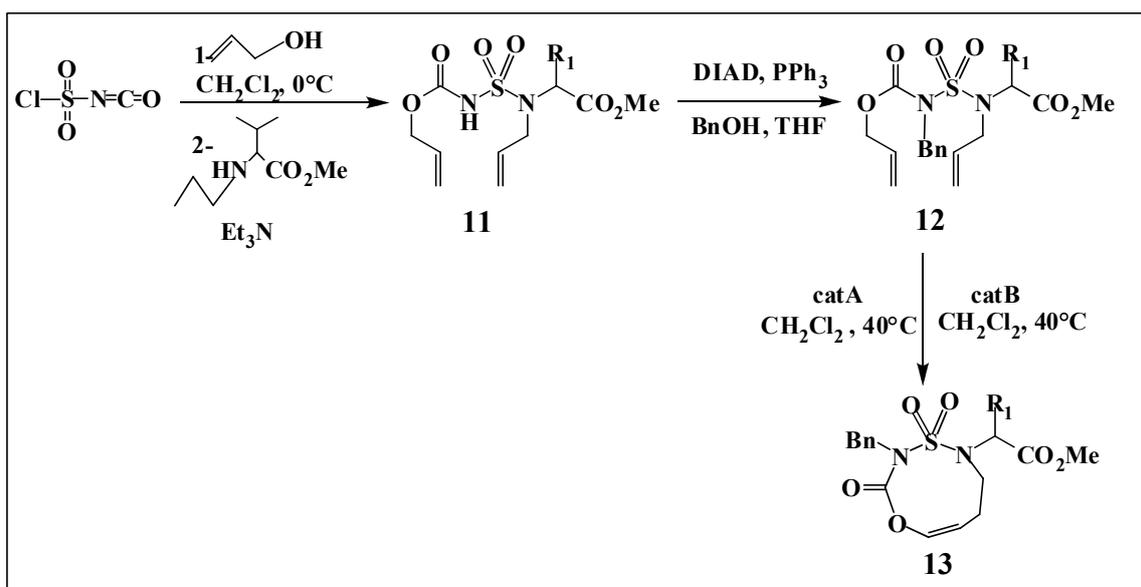


Schéma -4

## II- Aperçu bibliographique sur les sulfamides linéaires

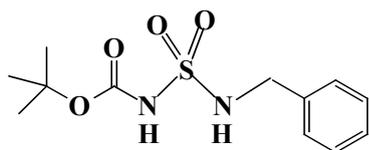
### II-1-Activité biologique

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.

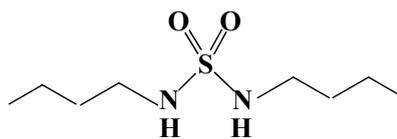
L'introduction du motif sulfamide ( $\text{NH-SO}_2\text{-NH}$ ) dans les dérivés de synthèse peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques.

Sur le plan pharmacologique, les sulfamides linéaires jouent un rôle essentiel dans la chimie médicinale, ils ont été décrits dans la littérature comme anti convulsant<sup>23</sup> **14**, antiépileptique<sup>24</sup> **15**, inhibiteur de l'anhydrase carbonique<sup>25-26</sup> **16** et des agents antimittotiques utilisés en chimiothérapie anti tumorale<sup>27-28</sup> **17** (Fig-3-).

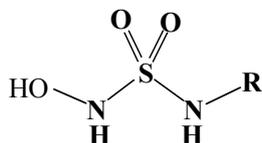
<sup>23</sup> Gavernet, L.; Barrios, T-A.; SellaCavero, M.; BruioBlanch, L-E. *Médical chemistry* **2007**, 15, 5604.



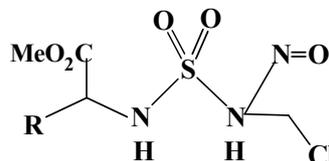
14



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.

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

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

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

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

<sup>28</sup> 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 <sup>29</sup> (schéma-5-).

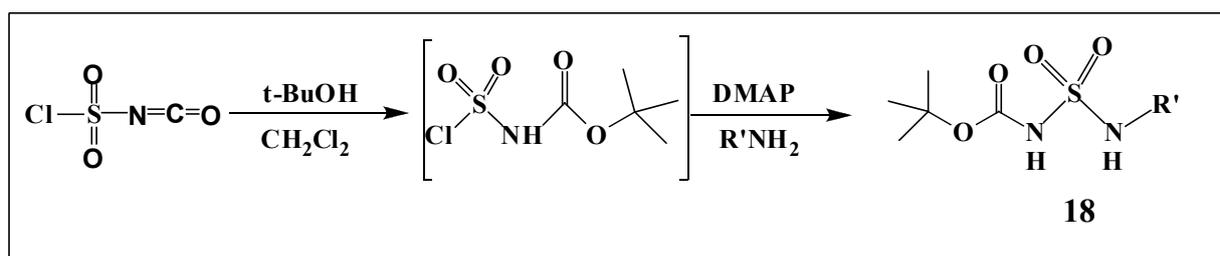
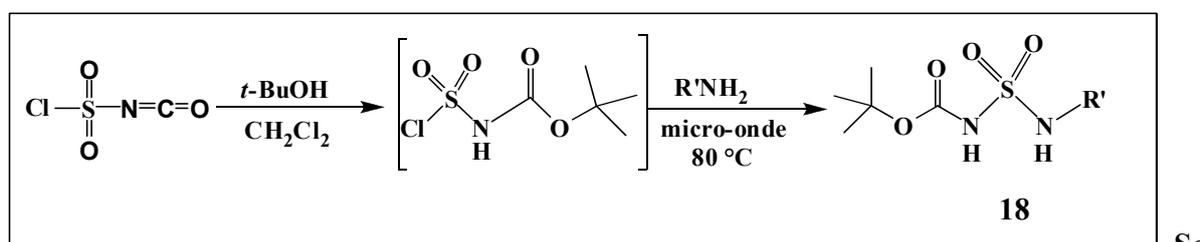


Schéma-5-

Une méthode utilisant l'ICS, le *tertio*-butanol, l'amine et le micro-onde pour la préparation des carboxylsulfamides a été récemment décrite<sup>30</sup> (schéma-6-).



Sc

héma-6-

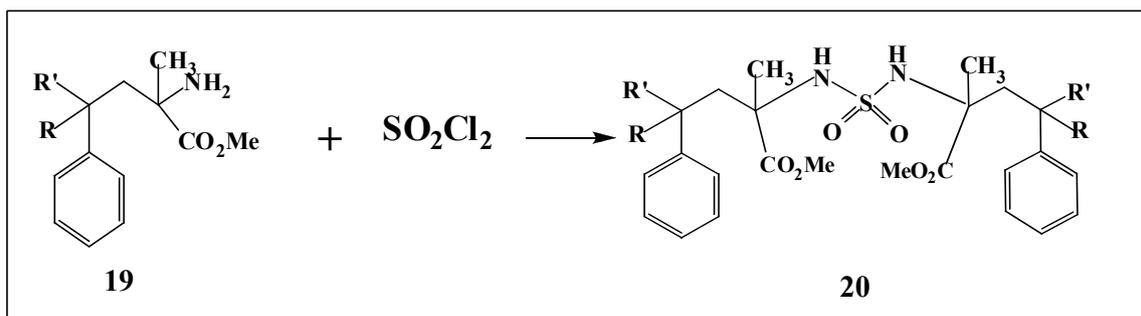
### II-2-b-A partir du chlorure de sulfuryle

Danek et al. <sup>31</sup> 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-).

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

<sup>30</sup> Ghassemi, S.; Fush, K. *Molecular Diversity* **2005**, 9, 295.

<sup>31</sup> 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.

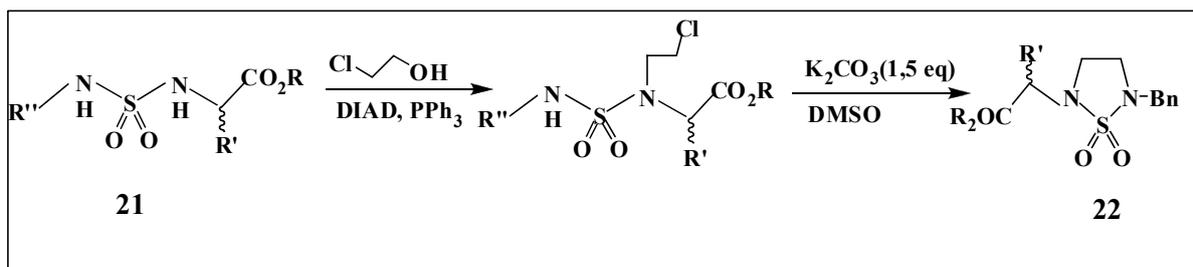
Les sulfamides linéaires présentent sur l'azote carbamique un proton labile et une charge anionique non délocalisée, ce qui leur confère un excellent pouvoir nucléophile, cette propriété a été mise à profit pour des réactions de cyclisation, de substitution et de condensation.

#### II-3-a- Accès aux cyclosulfamides

La nucléophilie de l'azote carbamique des carboxylsulfamides **21** a été mise à profit dans une alkylation réégiospécifique<sup>32-33</sup> par un halogénoalcool dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, puis en milieu basique dans le DMSO fournit le cyclosulfamide **22** (schéma-8-).

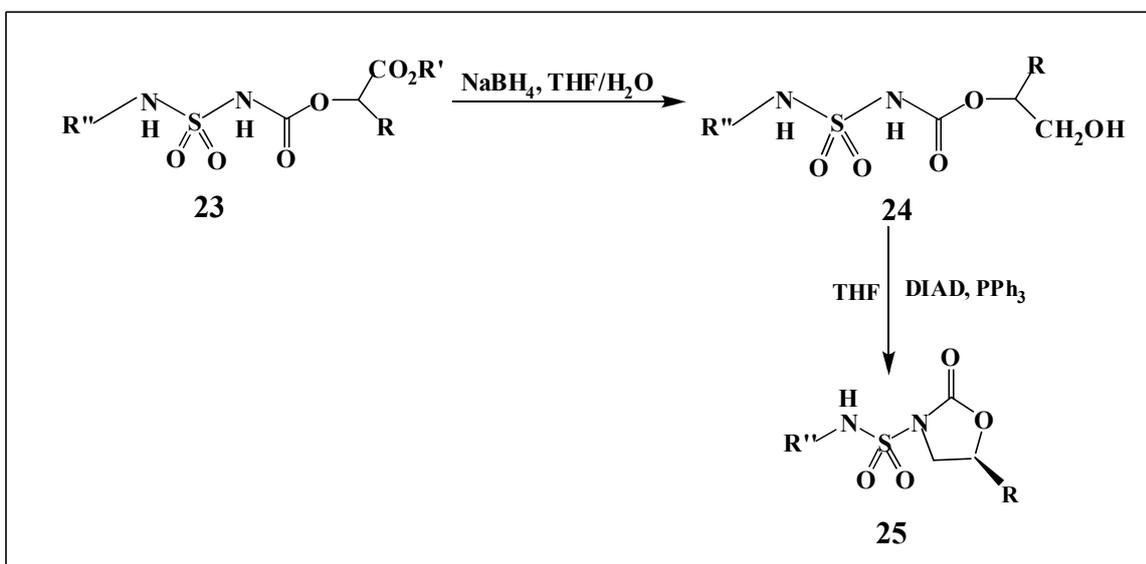
<sup>32</sup> Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N-E.; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 381.

<sup>33</sup> 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 Mitsunobu<sup>34</sup> conduit aux sulfamoyloxazolidinones **25** avec de bons rendements (schéma-9-).



**éma-9-**

<sup>34</sup> 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 régeospecifique<sup>35</sup> dans les conditions de la réaction de Mitsunobu et l'accès aux dioxydes de N<sub>2</sub>-benzoyl-1-thia-2-5-diazolidin-3-one **26** (schéma-10-).

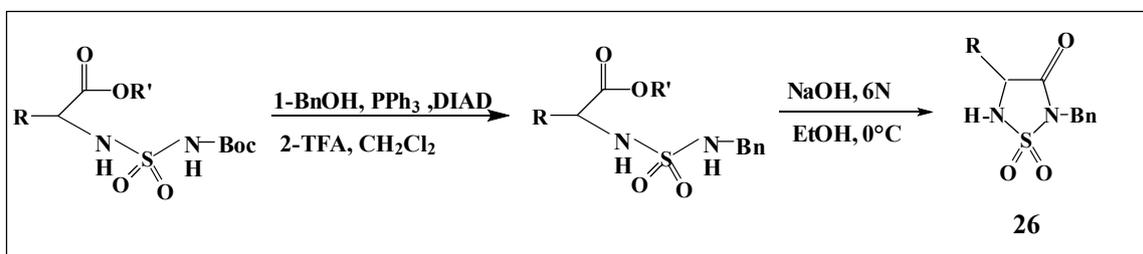


Schéma-10-

Par ailleurs les mêmes auteurs<sup>36</sup> ont développé la synthèse des pseudonucléosides **27** à partir des sulfahydantoïnes (schéma-11-).

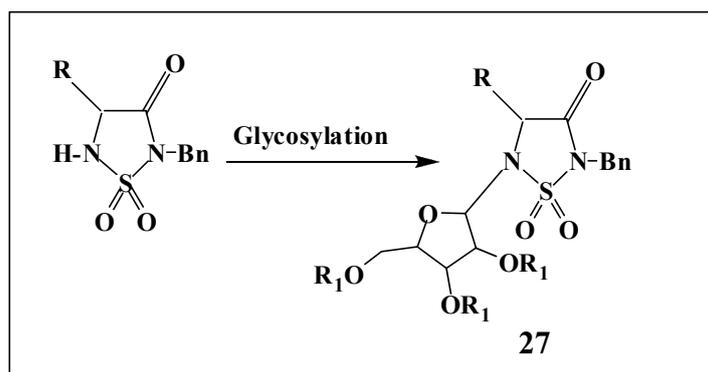


Schéma-11

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

<sup>36</sup> 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 pharmaceutiques<sup>37</sup>. 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 antidépresseurs<sup>38</sup>, inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1<sup>39-40</sup> et inhibiteurs de la sérine protéase<sup>41</sup>.

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 ( $\text{SO}_2$ ), ils seront appelés sulfamide cyclique.

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

---

<sup>37</sup> Source : actualité chimique, avril 2002, 4-14.

<sup>38</sup> 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.

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

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

<sup>41</sup> 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 asymétrique<sup>42</sup> comme inducteur de chiralité (fig-4-).

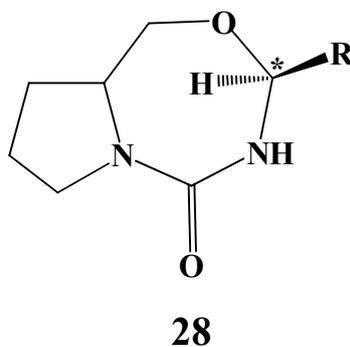


Fig-4- Structure d'oxadiazépine.

### I-2-Les thiadiazépines

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

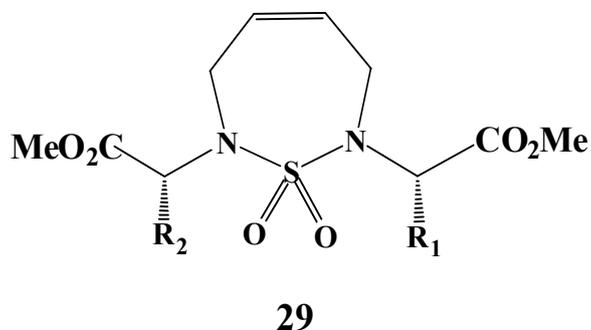


Fig-5- Structure de thiadiazépine

<sup>42</sup> Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

<sup>43</sup> 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)<sup>44</sup> 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 infectieux<sup>45</sup>. Par conséquent, la protéase est une cible importante en chimiothérapie<sup>46</sup>.

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

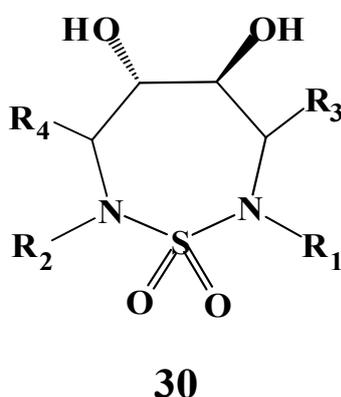


Fig-6- Structure du sulfamide cyclique inhibiteur potentiel de la protéase du VIH-1

<sup>44</sup> (a)-Barré-sinoussi. *F. science*. **1983**, 220, 368.

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

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

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

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

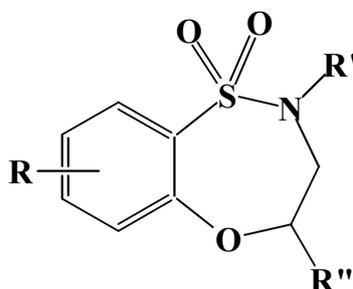
(b)-Debouck, C. *Aids. Res. Human Retroveruses* **1992**, 8, 153.

(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.

<sup>47</sup> 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 chroniques<sup>48</sup>, par exemple le diabète<sup>49</sup> (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 potassium<sup>50</sup> 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-).

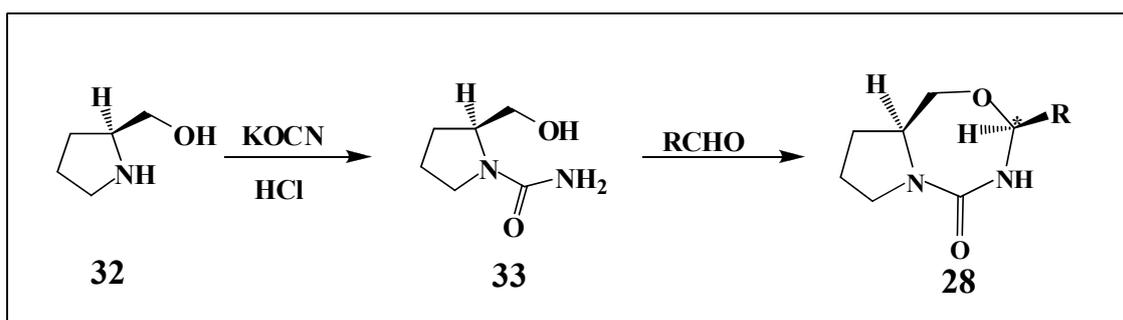


Schéma-12-

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

<sup>49</sup> (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.

<sup>50</sup> 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 catalytique<sup>51</sup> avec un bon rendement (schéma-13-).

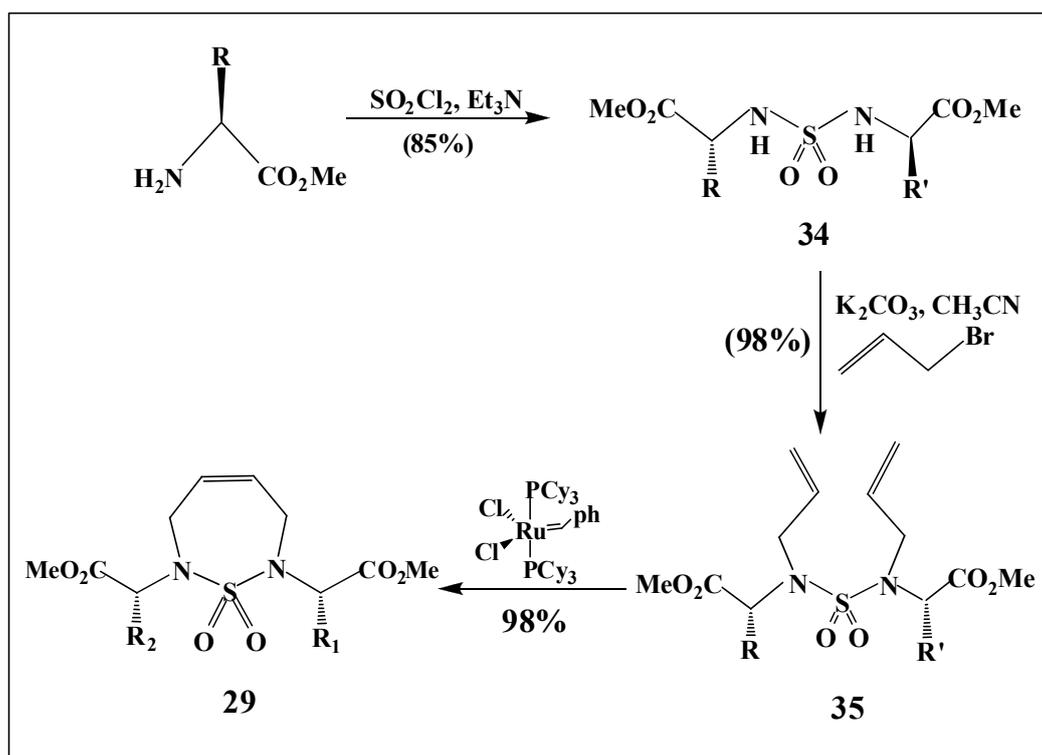


Schéma-13-

## II-3-Synthèse des sulfamides cycliques

La dialkylation avec le bromure du benzène et la réduction avec LiAlH<sub>4</sub> 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 cyclisé<sup>52-53</sup> en milieu catalytique puis hydroxylé avec l'OsO<sub>4</sub> pour obtenir le sulfamide cyclique **30** (schéma-14-).

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

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

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

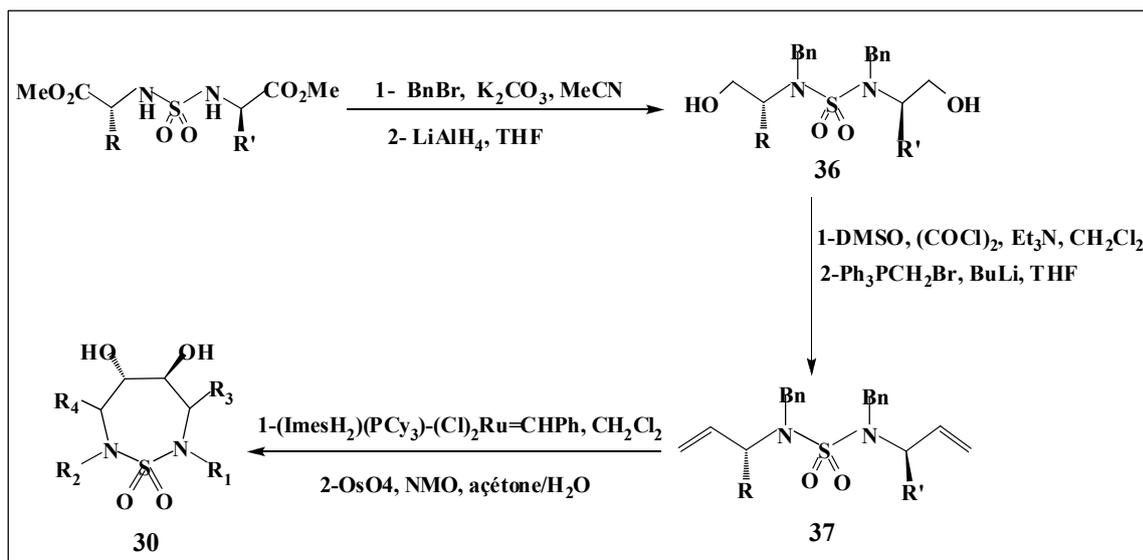
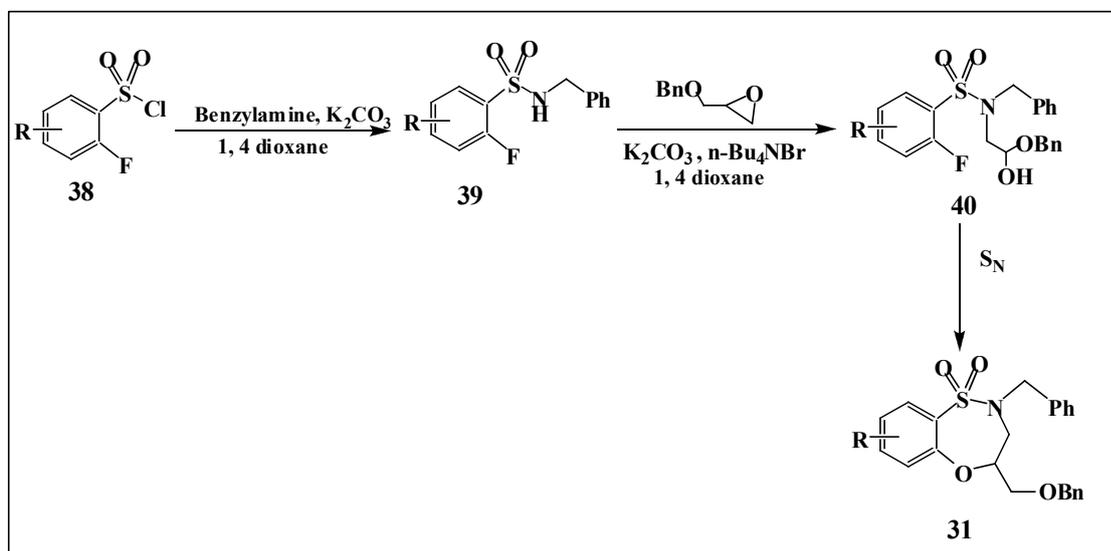


Schéma-14-

## II-4-Synthèse des benzothiazépanes

L'addition<sup>54</sup> 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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour fournir l'alcool **40**, ce dernier subit une substitution nucléophile pour donner le benzothiazépane **31**(schéma-15-).



<sup>54</sup> 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 RMN<sup>1</sup>H. Ils sont utilisés en synthèse asymétrique comme inducteur de chiralité<sup>55</sup>. (schéma-16-).

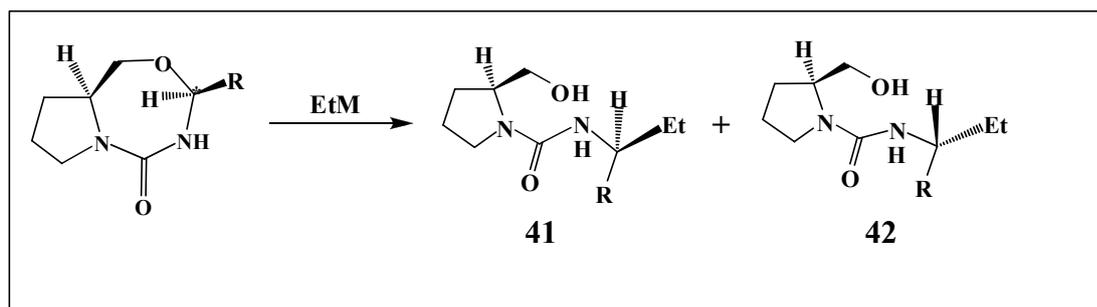


Schéma-16-

#### 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 peptidique<sup>56</sup> (schéma-17-).

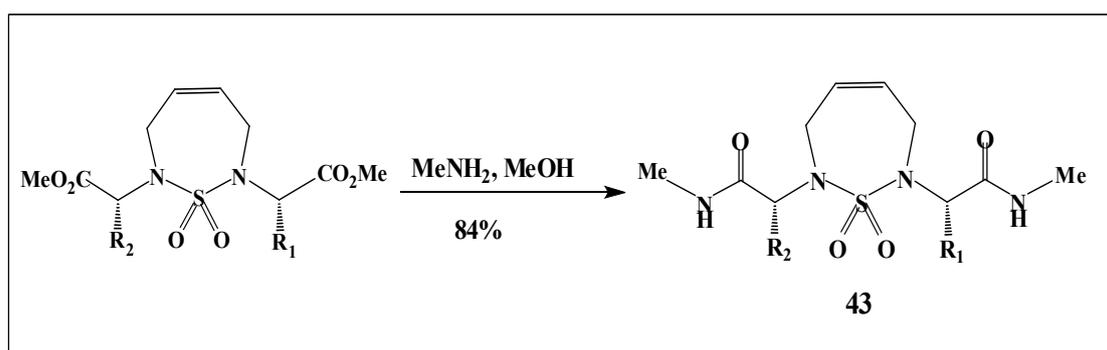


Schéma-17-

<sup>55</sup> Takahashi, H.; Morimoto, I.; Higashiyama, K. *Hétérocycle* **1990**, 1, 30.

<sup>56</sup> 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

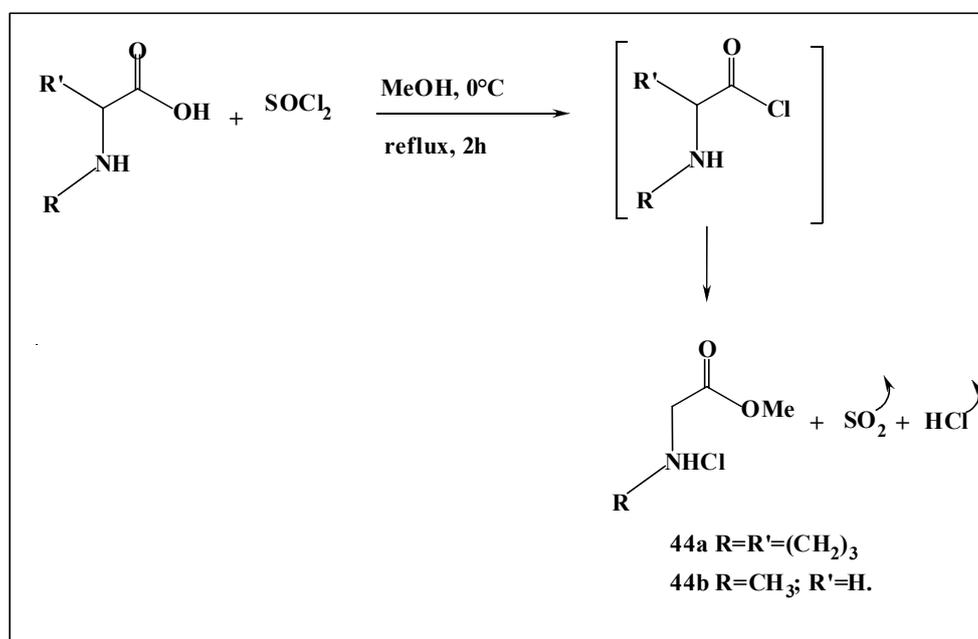
Vu les activités biologiques et chimiques annoncées pour les composés oxadiazépinones, thiadiazépines et benzoxathiazépines, notre attention a été dirigée vers la préparation de leurs analogues; les dioxydes d'oxathiadiazépanes qui sont des sulfamides cycliques à sept chaînons dérivés des L-aminoacides.

## I- SYNTHÈSE 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 Hubber<sup>57</sup>; 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-

<sup>57</sup> 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'aminoclorures 44 a-b.

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

## **I-2-Préparation des carboxylsulfamides**

### **I-2-a- Synthèse**

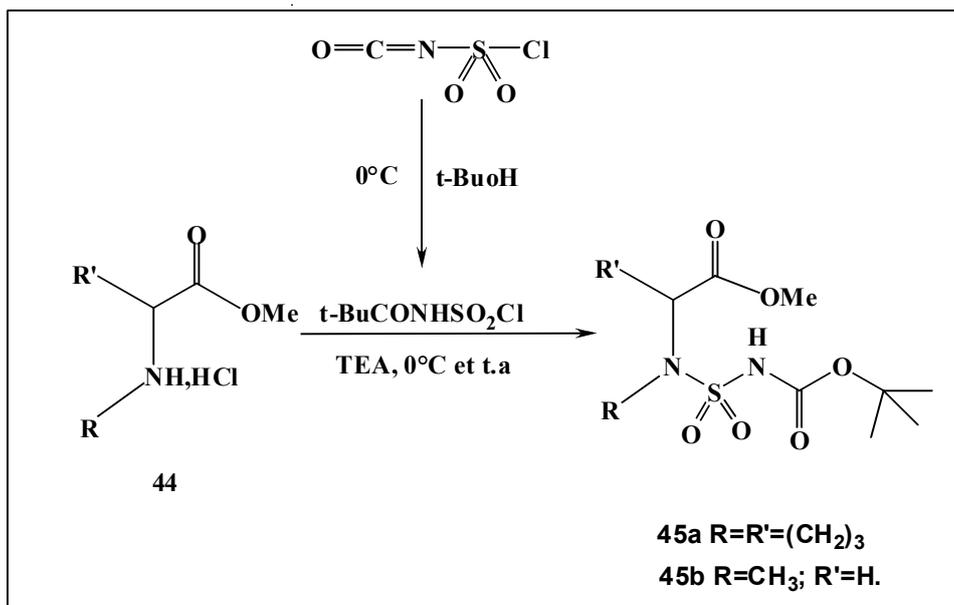
Les *carboxylsulfamides* sont les précurseurs d'oxathiadiazépanes, ils sont obtenus *via* l'aménagement fonctionnel de l'ICS respectivement par :

#### ***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 chlorure d'aminoclorure. 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**, **RMN<sup>1</sup>H** et **SM**.

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

En **RMN<sup>1</sup>H**, les *carboxylsulfamides* **45a-b** sont caractérisés par un singulet vers 3,7 ppm de trois protons du groupement méthoxy (OCH<sub>3</sub>), 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 <sub>f</sub> <sup>*</sup>	Rdt [%]
<b>45a</b>	Prol	308	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	132-133	0,58	80
<b>45b</b>	Sarc	282	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	Huile	0,76	75

\* solvant d'éluion [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

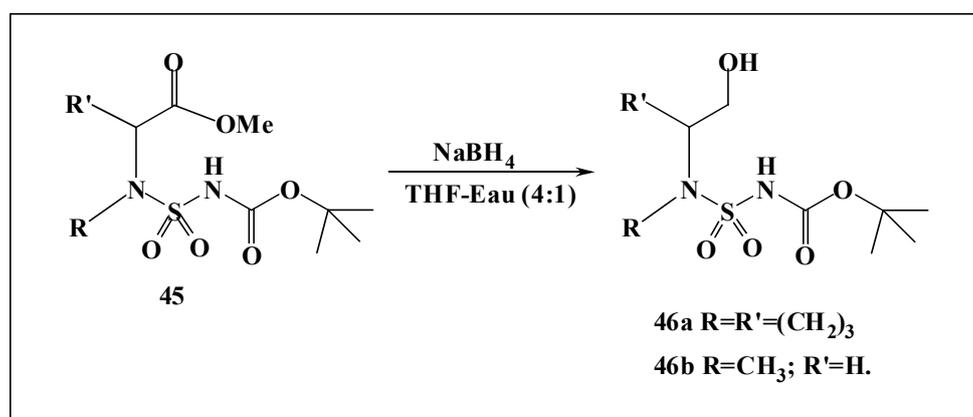
### I-3- Préparation des $\beta$ -hydroxyéthylsulfamides

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.*<sup>58</sup> ont rapporté que le complexe borane-tetrahydrofurane (BH<sub>3</sub>-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 (NaBH<sub>4</sub>) 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-**

<sup>58</sup> 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  $3500\text{ cm}^{-1}$  et une seule bande d'élongation du carboxyle de l'ester tertiobutylique vers  $1700$ .

En **RMN  $^1\text{H}$** , par la présence du signal de l'hydrogène de la fonction alcool (OH) et la disparition du signal des hydrogènes du méthoxy ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) 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**

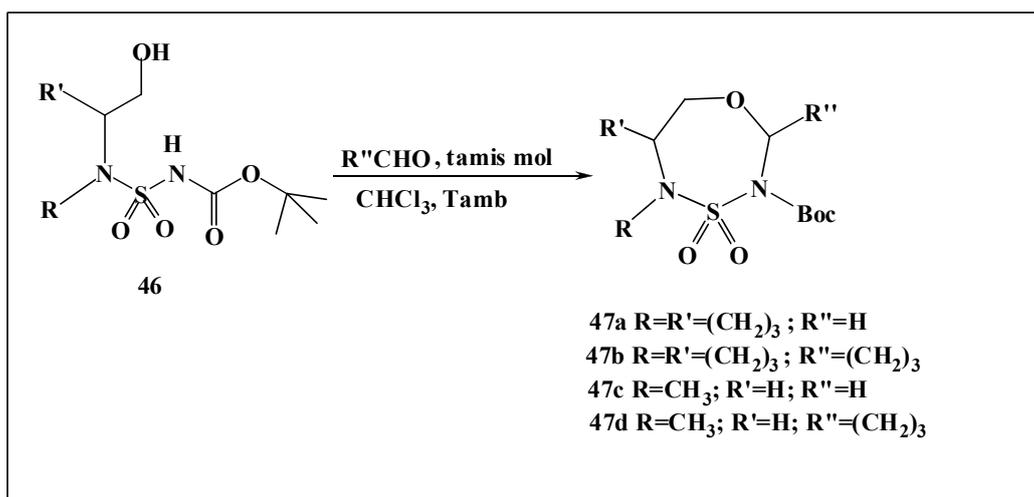
Ref	R	M [g/mole]	Formule brute	F [°C]	R <sub>f</sub> *	Rdt [%]
<b>46a</b>	Prol	280	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	108-110	0,48	70
<b>46b</b>	Sarc	254	$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Huile	0,54	65

\* solvant d'élution [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 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 ( $\text{CHCl}_3$ ) conduit à température ambiante aux dioxydes d'oxathiadiazepanes 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**, **RMN<sup>1</sup>H** et **<sup>13</sup>C**.

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

- SO<sub>2</sub> symétrique et antisymétrique à 1137-1215 cm<sup>-1</sup>.
- C=O d'ester méthylique vers 1740 cm<sup>-1</sup>.

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

En **RMN<sup>1</sup>H**, 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-CH<sub>2</sub>-N) pour le composé **47c**. En revanche pour le composé **47a** les protons du méthylène sortent sous forme d'un multiplet.

En **RMN<sup>13</sup>C**, 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 <sub>f</sub> *	Rdt [%]
47a	Prol	CH <sub>2</sub> O	292	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Huile	0.72	30
47b	Prol	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	334	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Huile	0.62	40
47c	Sarc	CH <sub>2</sub> O	266	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Huile	0.74	30
47d	Sarc	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	308	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Huile	0.60	60

\*Solvant d'élution [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

## 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 (SO<sub>2</sub>), 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'acide aminé génère des carboxylsulfamides, dont la réduction régiospécifique fournit les  $\beta$ -hydroxycarboxylsulfamides.

La condensation des  $\beta$ -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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

## 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 ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du  $CDCl_3$  fixé à 7.24 ppm pris comme référence interne.

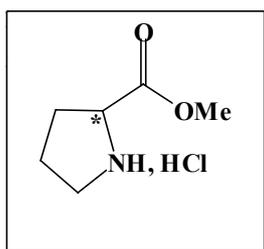
La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettres minuscules :

(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**



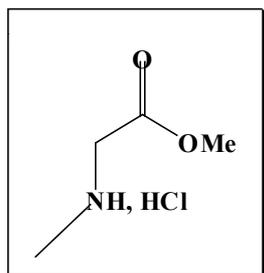
$M = 165.5[C_6H_{12}ClNO_2]$

**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.

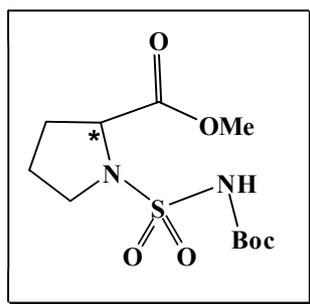
**F°C** = Huile.

**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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $110\text{C}^\circ$ , la réaction est complète en 45 minutes. La solution est diluée ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

- (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.

$R_f=0,58$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 9:1).

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

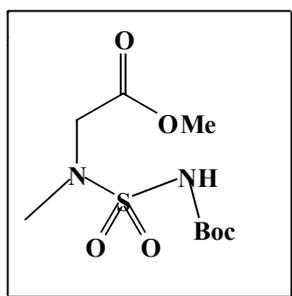
$[\alpha]_D = -9.5$  (C=1, MeOH).

**IR** (Film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) =3300 (NH); 1770, 1765 (C=O, ester méthylique et carbamique); 1360 et 1150 ( $\text{SO}_2$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.52 (s, 1H, NH); 4.70 (m, 1H, C\*H); 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 1.88 ET 2.08 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ); 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-butylloxycarbonyl)-sulfamoyl] - sarcosinate: 45b**



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

**Rdt** (%)=80.

**R<sub>f</sub>**=0.76 (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 9:1).

**F° C** = Huile.

**IR** (Film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) =3200 (NH); 1770, 1763 (C=O, ester méthylique et carbamique); 1360 et 1150 ( $\text{SO}_2$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.62 (s, 1H, NH); 4,14 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.04 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 1,49 (s, 9H,tBu).

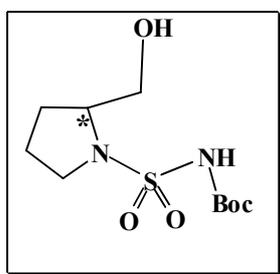
**MS** (FAB >0): 283 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); 172 ( $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{Boc}$ ).

### 3- Préparation des $\beta$ -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  $\text{NaBH}_4$  en suspension dans le mélange THF- $\text{H}_2\text{O}$  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



$M_r=280$  [ $C_{10}H_{20}N_2O_5S$ ].

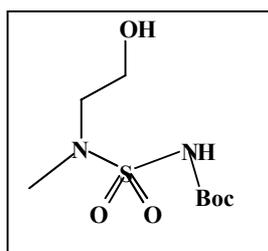
Rdt (%)=65.

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

F°C=108-110.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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 [C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S].

Rdt (%)= 68.

R<sub>f</sub> = 0.54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -MeOH 95:5).

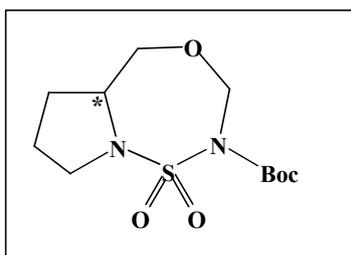
F° C = Huile.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.68 (s, 1H, NH); 3.82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.50 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.50 (s, 9H, tBu) .

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

A une solution d'aminoalcool sulfone dans CHCl<sub>3</sub> 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[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S].

Rdt (%) =40%.

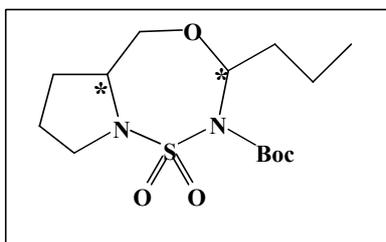
R<sub>f</sub> = 0.72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

F°C = Huile.

IR (Film, v cm<sup>-1</sup>) : 1740(C=O), 1137-1215(SO<sub>2</sub>).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.9(m, 2H, O- $\text{CH}_2$ -N); 4.1-3.9(2dd, Ha-Hb, O- $\text{CH}_2$ -C\*H,  $J_1=2,38$   $J_2=2,28$   $J_3=2,38$   $J_4=2,28$ ), 3.6(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -N); 3.5(m, 1H, C\*H); 2.01(m, 2H,  $\text{CH}_2$ - prol); 1.7(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -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%.

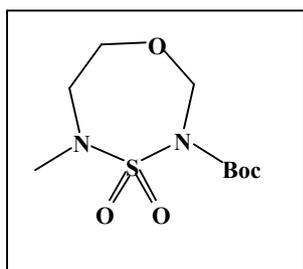
$R_f$  = 0.62 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

F°C = Huile.

IR (Film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740(C=O), 1137-1215( $\text{SO}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.7(m, 2H, O- $\text{CH}_2$ -N); 4.2-4.0(2dd, Ha-Hb, O- $\text{CH}_2$ -C\*H,  $J_1=3,38$   $J_2=3,28$   $J_3=3,38$   $J_4=3,28$ ), 3.4(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -N); 3.3(m, 1H, C\*H); 2.01(m, 2H,  $\text{CH}_2$ - prol); 1.7(m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prol); 1.8(q, 2H,  $\text{CH}_2$ -C\*H); 1.6(s, 9H, tBu); 1.5(m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 0.9(t, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

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



M=266 [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S].

Rdt (%) =30.

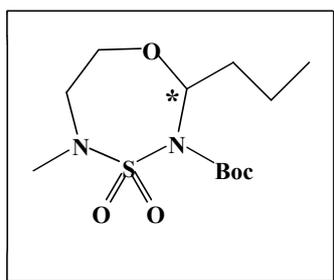
R<sub>f</sub> = 0.74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

F°C = Huile.

IR (Film, ν cm<sup>-1</sup>) : 1740(C=O), 1137-1215(SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4.80(2d, 2H, O-CH<sub>2</sub>-N, J<sub>1</sub>=9,36 J<sub>2</sub>=13,26), 4.02(t, 2H, CH<sub>2</sub>-O, J<sub>1</sub>=4,86 J<sub>2</sub>=4,96), 3.25(t, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J<sub>1</sub>=4,86 J<sub>2</sub>=4,96) ; 3.02(s, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 1,3(s, 9H, tBu).

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



M= 308[C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S].

Rdt (%) =60

R<sub>f</sub> = 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

F°C = Huile.

IR (Film, ν cm<sup>-1</sup>) : 1740(C=O), 1137-1215(SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4.5(t, 1H, C\*H, J<sub>1</sub>=5,69 J<sub>2</sub>=5,71); 3.8(m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.4(m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3.01(s, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 1.7(q, 2H, CH<sub>2</sub>-C\*H); 1.6(s, 9H, tBu); 1.5(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.9(t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

# Partie annexe



