



**Faculté des sciences
Département de chimie**

Année 2014

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

**SYNTHESE DE NOUVEAUX N-ACYLSULFONAMIDES
ET N-SULFAMOYLOXAZOLIDINONES.
ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

Option

Chimie Organique Appliquée

Présentée par:

BOUCHAREB Fouzia

Maître Assistante -B- Université d'El-Tarf

Soutenue le : 08 Mai 2014

DIRECTRICE DE THESE : Malika BERREDJEM Professeur Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

PRESIDENT : N-E. AOUF Professeur Université d'Annaba

EXAMINATEURS : A. DJEROUROU	Professeur	Université d'Annaba
A. GOUASMIA	Professeur	Université de Tébessa
M. KADRI	Professeur	Université de Guelma
S. KASMI	Maître de conférences	Université de Blida

Remerciements

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

*Je tiens à remercier de manière très particulièrement et à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur **Malika BERREDJEM**, ma directrice de thèse, Je la remercie pour le soutien et la confiance qu'elle m'a accordée, ainsi que pour les conseils avisés qu'elle a su me prodiguer au cours de la discussion qui a été toujours fructueuse. J'apprécie fortement ses hautes qualités scientifiques et valeurs humaines.*

*Mes cordiaux remerciements vont tout particulièrement au Professeur **Nour Eddine AOUF** directeur de laboratoire, pour m'avoir accueillie au sien de son équipe, je le remercie pour ses précieux conseils et ses encouragements. Je le remercie aussi pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury.*

*Je remercie vivement **Mr. Abd elhafid DJEROUROU** Professeur à l'université d'Annaba pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je tiens aussi à remercier vivement **Mr. Abdelkrim GOUASMIA** professeur à l'université de Tébessa pour m'avoir accordé un peu de son temps précieux en acceptant de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations.*

*Je remercie également le professeur **Mekki KADRI** de l'université de Guelma pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury. Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je suis très sensible à l'honneur que m'accorde **Dr. Souad KASMI** Maître de conférences à l'université de Blida en acceptant de participer à ce jury qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance.*

Je remercie M^{me} Samira Ait KAKI Docteur à l'université d'Annaba pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats obtenus.

A toute l'équipe du laboratoire de Chimie Organique Appliquée qui ont rendu ce travail agréable.

En fin, ce travail n'aurait pu être réalisé sans la compétence des services communs, des universités de Mantouri-Constantine et Paris 13 qui ont assuré l'enregistrement des spectres RMN, IR et de spectrométrie de masse.

Ces travaux ont été financés par :

- Ladirection Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT.*
- Le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique-Algerie.*
- Le projet CMEP Franco-Algérien 08MDU729.*

Dédicace

À mes très chers parents

À ma grand-mère

À mes frères et sœurs

À tout mes amis

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse d'une nouvelle série de *N*, *N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinone. Ces composés peuvent être des molécules intéressantes sur le plan chimique et biologique; ils peuvent être utilisés comme agents alkylants.

Les oxazolidinones modifiées ont été préparées à partir d'acides aminés naturels. La réduction de ces derniers conduit à la formation des aminoalcools. La cyclisation intermoléculaire dans des conditions douces permet l'accès aux oxazolidin-2-ones chirales.

Les *N*-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones ont été synthétisés par l'introduction du groupement chlorure de sulfonyle (SO₂Cl) sur l'oxazolidin-2-one chirale. La stabilité relative et la réactivité de ces composés font de lui un bon précurseur dans des réactions de condensation avec la moutarde à l'azote.

Nous avons également préparé une nouvelle série de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinone dérivés d'amines et *N*, *N'*-bis-oxazolidinones-sulfone en trois étapes simples (carbamoylation, sulfamoylation et cyclisation) à partir de 1,3-dichloropropan-2-ol, d'amines et d'oxazolidinones.

Nous avons développé aussi la synthèse d'une nouvelle famille de *N*-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondant en utilisant deux agents acylants (lactate d'éthyle et anhydride acétique) en présence de deux catalyseurs différents.

Les carboxylsulfonamides ont été préparés en deux étapes (carbamoylation et sulfamoylation) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl, *ter*-butanol, d'amines primaires, secondaires et d'oxazolidinones.

La déprotection de groupement *Boc* des carboxylsulfonamides synthétisés a été réalisée dans l'eau pour obtenir les sulfonamides avec de bons rendements.

L'activité antibactérienne de quelques composés synthétisés dans ce travail, a été évaluée *in vitro*.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles, infrarouge, RMN du proton et carbone 13, et la spectrométrie de masse.

Mots Clés:

Oxazolidinone, moutarde à l'azote, chlorure de sulfuryle, l'isocyanate de chlorosulfonyl, sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, déprotection.

Abstract

In this work, we have achieved the synthesis of a new series of *N, N*-bis-chloroethylsulfamoyl-oxazolidinone. These compounds may be chemically and biologically interesting molecules; they can be used as alkylating agents.

Modified oxazolidinones were prepared from natural amino acids. The reduction of the latter leads to the formation of amino alcohols. Intermolecular cyclization under mild conditions allows access to chiral oxazolidin-2-ones.

The *N*-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones were synthesized by the introduction of sulfonyl chloride group (SO₂Cl) into chiral oxazolidin-2-one. The relative stability and reactivity of these compounds make it a good precursor in condensation reaction with nitrogen mustard.

We have also prepared a new series of 5-chloromethylsulfamoyl-oxazolidinone derived from amines and *N, N'*-bis-oxazolidinones-sulfone in three steps (carbamoylation, sulfamoylation and cyclization) starting from 1,3-dichloropropan-2-ol, amines and oxazolidinones.

We have also developed the synthesis of a new family of *N*-acylsulfonamides from corresponding sulfonamides with two acylating agents (ethyl lactate and acetic anhydride) in the presence of two different catalysts.

The carboxylsulfonamides were prepared in two steps (carbamoylation and sulfamoylation) from chlorosulfonyl isocyanate, and *ter*-butanol, amine primary, secondary and oxazolidinones.

Deprotection of the *Boc* group of carboxylsulfonamides was performed in water to afford sulfonamides in good yields.

The antibacterial activity of some compounds synthesized in this work was evaluated *in vitro*.

The structures of the synthesized compounds were elucidated by the usual spectroscopic methods, infrared, proton NMR and carbon 13, and mass spectrometry.

Keywords:

Oxazolidinone, nitrogen mustard, sulfonyl chloride, chlorosulfonyl isocyanate, sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, deprotection.

[illegible]

جميع المركبات المتحصل عليها تم التأكد من بنيتها بواسطة طرق التحليل الطيفية المتعددة: الرنين
 مطياف الكتلة (C^{13}, H^1) , مطياف الكتلة SM، و IR .

[illegible]

سزولدين-2-مىللىيەن كىلوگرام سىلفوئىل، ايزوسيانات كلوروسلفونىل، سلفوناميد N-اسىل
سلفوناميد مىللىيەن مىڭمۇمۇھىم

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Caractéristiques physico-chimiques des β -aminoalcools (84a-d)	32
2	Caractéristiques physico-chimiques des oxazolidin-2-ones chirales (85a-d)	33
3	Caractéristiques physico-chimiques de <i>N</i> -chlorosulfonyl oxazolidinones (86a-d)	34
4	Caractéristiques physico-chimiques de <i>N</i> , <i>N</i> -bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones (87a-d)	36
5	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (88a-g)	39
6	Caractéristiques physico-chimiques de 5-chlorométhylsulfamoyl oxazolidinones dérivés d'amines et <i>N</i> , <i>N</i> '-bis-oxazolidinones-sulfone (89a-g)	42
7	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (157a-h)	67
8	Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (158a-h)	72
9	Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (159a-e)	77
10	Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (160a-c, f-h)	80
11	Antibiotype du <i>Staphylococcus aureus</i>	120
12	Antibiotype d' <i>Escherichia coli</i>	121
13	Antibiotype du <i>Klebsiella pneumonia</i>	121
14	Antibiotype d' <i>Acinetobacter Sp</i>	121
15	Gramme de concentrations	122
16	Les diamètres obtenus avec la molécule S1 en mm	124
17	Les diamètres obtenus avec la molécule S2 en mm	125
18	Les diamètres obtenus avec la molécule S3 en mm	125
19	Résultats obtenus avec la molécule S1	127
20	Résultats obtenus avec la molécule S2	127
21	Résultats obtenus avec la molécule S3	128
22	Antibiotype d' <i>Escherichia coli</i>	131
23	Antibiotype du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	131

24	Antibiotype du <i>Klebseilla pneumonia</i>	132
25	Antibiotype d' <i>Acinetobacter sp</i>	132
26	Antibiotype du <i>Staphylococcus aureus</i>	133
27	Antibiotype d' <i>Enterococcus sp</i>	133
28	Gramme de concentrations	134
29	Les diamètres obtenus avec la molécule SA en mm	136
30	Les diamètres obtenus avec la molécule SB en mm	137
31	Les diamètres obtenus avec la molécule SC en mm	138
32	Les diamètres obtenus avec la molécule SD en mm	139

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Structures chimiques de AZD2563 et PH-027	2
2	Structures chimiques de linézolide et éperezolide.	2
3	Structure chimique de YC-20.	3
4	Structures chimiques des sulfonamides utilisés en clinique.	4
5	Structures chimiques de zonisamide et brinzolamide	4
6	Structures chimiques des composés contenant le motif <i>N</i> -acylsulfonamide.	6
7	Structures chimiques des composés synthétisés.	6
8	Structure chimique générale d'oxazolidinone.	13
9	Exemples des auxiliaires d'oxazolidinones les plus connus.	14
10	Structure chimique de toloxatone.	14
11	Structures chimiques de Dup 105 et Dup 721.	15
12	Structures chimiques de linézolide et éperezolide.	15
13	Structure chimique de cytoxazone.	16
14	Structure chimique de l'isocyanate de chlorosulfonyl.	31
15	Structures chimiques des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide.	50
16	Structures chimiques de sulfasalazine et sulfapyridine.	51
17	Structure chimique de sulfafurazole.	51
18	Structure chimique de sulfaméthizol	51
19	Nouveaux analogues de <i>N</i> -acylsulfonamides utilisés en tant que antagoniste du récepteur EP3 et IP.	57
20	Structures chimiques de quelques <i>N</i> -acylsulfonamides.	58
21	Structure chimique de JNJ-7706621 acylé.	59
22	Structures chimiques de <i>N</i> -acylsulfonamides testés	120
23	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis –à-vis des <i>N</i> -acylsulfonamides S1, S2 et S3 à 500 µg/mL	126
24	Résultats de la CMI (en µg/ml) des différentes souches bactériennes vis –à-vis des <i>N</i> -acylsulfonamides S1, S2 et S3	128
25	Structures chimiques de 5-chlorométhylsulfamyl-oxazolidinones dérivés d'amines testées	130

26	Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence : « <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 »	134
27	Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence : « <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 »	135
28	Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence : « <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 »	135
29	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis –à- vis des 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines SA, SB, SC et SD à 500 µg/mL	140

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
1	Différentes méthodes de synthèse des α -amino alcools chiraux	17
2	Différentes méthodes de synthèse des oxazolidinones à partir des amino alcools	18
3	Synthèse d'oxazolidinone par cycloaddition d'aziridine avec le CO ₂	19
4	Synthèse de 4-alkylidène-2-oxazolidinones à partir de chloroformiate de propargyle	19
5	Synthèse des oxazolidinones à partir de benzoquinone	20
6	Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec une amine primaire	21
7	Synthèse des oxazolidinones à partir d'époxyde avec un carbamate allylique	21
8	Synthèse d'oxazolidinone à partir d'époxyde avec le cyanate de sodium	22
9	Synthèse des dérivés de <i>N</i> -sulfamoyloxazolidinones à partir des carboxylsulfonamides	23
10	Synthèse de <i>N</i> -sulfamoyloxazolidinone à partir d'ICS	23
11	L'utilisation d'oxazolidinone en synthèse asymétrique	24
12	l'acylation d'oxazolidinone	25
13	Synthèse de bis-oxazolidinones-sulfone et <i>N</i> -chlorosulfonyl oxazolidinones	26
14	Synthèse d'aryl-oxazolidinone	26
15	Synthèse de chloro- <i>N</i> -alkylsulfamoyle	29
16	Synthèse de bis-sulfonamide	30
17	Synthèse de l'isocyanate de chlorosulfonyle	30
18	Synthèse d'aminoalcools	31
19	Synthèse d'oxazolidin-2-ones choraes	32
20	Synthèse de <i>N</i> -chlorosulfonyloxazolidin-2-ones chirals	33
21	Synthèse de <i>N, N</i> -bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidin-2-ones	36
22	Synthèse des carboxylsulfonamides issus de 1, 3-dichloroporanol	39
23	Synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et <i>N, N'</i> -bis-oxazolidinones-sulfone	41
24	Mécanisme réactionnel proposé	42
25	Essai de phosphorylation de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines	45

26	Synthèse de sulfonamide à partir d'acide 2,4-dichlorobenzoïque	53
27	Synthèse de sulfonamide à partir de chlorosulfonyl 3-bromo-4-méthylbenzène	54
28	Synthèse de sulfonamide à partir de chlorosulfonyl 2,4-diméthylbenzène	54
29	Synthèse de sulfonamide à partir d'époxyde	55
30	Synthèse de sulfonamide à partir de 2-mercaptoacétate de méthyle	55
31	Synthèse de sulfonamide à partir de 3-amino-5-phénylthiophène-2-carboxylate de méthyl	56
32	<i>N</i> -acylation des sulfonamides en présence d'un catalyseur métallique	60
33	<i>N</i> -acylation des sulfonamides en présence des acides de Lewis	60
34	<i>N</i> -acylation intermoléculaire de sulfonamide en présence de TiCl ₄	61
35	<i>N</i> -acylation intramoléculaire de sulfonamide en présence de TiCl ₄	61
36	<i>N</i> -acylation de sulfonamides par des anhydrides en présence de H ₂ SO ₄	62
37	<i>N</i> -acylation de sulfonamides par l'anhydride acétique en présence de H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	62
38	<i>N</i> -acylation de sulfonamide par l'acide nicotinique	63
39	Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamides par sulfonylation d'un amide	63
40	Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamide-oxazolidinones et <i>N</i> -acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones	64
41	Synthèse des carboxylsulfonamides dérivés de <i>tert</i> -butanol	66
42	La déprotection des carboxylsulfonamides	71
43	Acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle	76
44	Mécanisme réactionnel proposé pour synthétiser les <i>N</i> -acylsulfonamides avec le lactate d'éthyle	76
45	L'acylation de sulfonamides avec l'anhydride acétique	80

Abréviations

Unités	
°C	Degré Celsius
eq	Nombre d'équivalent grammes
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mL	Millilitre
mol	Mole
cm	Centimètre
C	Concentration

Solvants, réactifs et Substituants	
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Bn	Benzyle
Boc	Tert-Butyloxycarbonyl
PPEG ₆₀₀	Sel de phosphonium Polyéthylène glycol fonctionnalisé
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
(dba) ₃ Pd ₂ CHCl ₃	tris(dibenzylideneacetone) dipalladium chloroforme
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthyl formamide
DMG	<i>N,N</i> -diméthylglycine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	Chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyl
Et	Ethyle
<i>i</i> -But	Iso-Butyle
<i>i</i> -Pr	Iso-Propyle
(<i>i</i> -PrO) ₃ P	Tri-isopropyl phosphite
LDA	Lithium Diisopropylamide
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MSCl	Chlorure de méthanesulfonyl
NaHMDS	Hexaméthylidisilazane de Sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>ter</i> -BuOH	Tertio-Buthanol

TEA	Triéthylamine
TBDPS	Tert-Butyldiphénylsilyl ether
THF	Tétrahydrofurane
PdCl ₂ (dppf)	(diphénylphosphino ferrocène) dichloropalladium
Ph	Phényle
Pr	Propyle
p-TsNCO	Isocyanate de p-toluènesulfonyl
TBSCl	Chlorure de tert-Butyldiméthylsilyl
TCE	1,1,2,2-tétrachloroéthane

D'autres abbreviations

E	Trans
CCM	Chromatographie sur couche mince
F	Point de fusion
Fig	Figure
<i>J</i>	Constante de couplage
IR	Infrarouge
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
<i>R_f</i>	Rapport frontal
<i>Réf</i>	Référence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
t.a	Température Ambiante
tRNA	Acide ribonucléique de transfert
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
UV	Ultraviolet
Z	Cis

SOMMAIRE

Introduction générale.....	2
----------------------------	---

PREMIERE PARTIE

Les oxazolidinones et les *N*-sulfamoyloxazolidinones

CHAPITRE I

Aperçu bibliographique sur les oxazolidinones et les *N*-sulfamoyloxazolidinones

I-1-Introduction.....	13
I-2- Activité pharmacologique des oxazolidinones.....	14
I-3-Méthodes d'accès aux oxazolidinones et <i>N</i> -sulfamoyloxazolidinones.....	16
I-3-1- A partir d'aminoalcools.....	16
I-3-2- A partir d'aziridines.....	18
I-3-3- A partir de chloroformiate de propargyle	19
I-3-4- A partir de benzoquinone	20
I-3-5- A partir d'époxydes.....	20
a) Epoxyde avec une amine primaire.....	20
b) Epoxyde avec un carbamate allylique.....	21
c) Epoxyde avec le cyanate de sodium.....	22
I-3-6-A partir des dérivés contenant le motif sulfonyle.....	22
a) A partir de carboxylsulfonamides.....	22
b) A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle ICS.....	23
I-4- Réactivité des oxazolidinones.....	24
I-4-1-l'utilisation d'oxazolidinone comme auxiliaire chiral.....	24
I-4-2-Réaction d'acylation.....	25
I-4-3-Réaction de condensation.....	25
I-4-4- <i>N</i> -arylation d'oxazolidinone.....	26
Conclusion.....	27

CHAPITRE II

Synthèse des oxazolidinones et *N*-sulfamoyloxazolidinones

II-1-Introduction.....	29
II-2-La chimie de chlorure de sulfuryle.....	29
II-2-1-Synthèse de chloro- <i>N</i> -alkylsulfamoyle.....	29
II-2-2-Synthèse de bis-sulfonamide.....	29
II-3-la chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).....	30
II-4-Synthèse de <i>N, N</i> bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones.....	31
II-4-1-Synthèse des oxazolidin-2-ones chirales.....	31
a) Réduction des aminoacides.....	31
➤ Tableau1: Caractéristiques physico-chimiques des β -aminoalcools (84a-d).....	32
➤ Etude structurale.....	32
b) Préparation des oxazolidin-2-ones chirales.....	32
➤ Tableau 2: Caractéristiques physico-chimiques des oxazolidin-2-ones (85a-d)...	33
➤ Etude structurale.....	33
II-4-2-Synthèse des <i>N</i> -chlorosulfonyloxazolidinones.....	33
➤ Tableau 3: Caractéristiques physico-chimiques de <i>N</i> -chlorosulfonyloxazolidinones (86a-d).....	34
➤ Etude structurale.....	34
II-4-3-La condensation de <i>N</i> -chlorosulfonyloxazolidinones avec la moutarde à l'azote..	36
➤ Tableau 4: Caractéristiques physico-chimiques des <i>N, N</i> -bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones (87a-d).....	36
➤ Etude structurale	36
II-5-Synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et <i>N, N'</i> -bis-oxazolidinones-Sulfone.....	38
II-5-1-Synthèse des carboxylsulfonamides dérivés de 1, 3-dichloropropan-2-ol.....	38
a) Carbamoylation, Sulfamoylation.....	38
➤ Tableau 5: Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides (88a-g).	39
➤ Etude structurale.....	39
II-5-2-Cyclisation intramoléculaire.....	41

➤ Mécanisme réactionnel proposé.....	42
Tableau 6: Caractéristiques physico-chimiques de 5chlorométhylsulfamoyl-	
oxazolidinones dérivés d'amines et <i>N, N'</i> -bis-oxazolidinones-sulfone (89a-g).....	42
➤ Etude structurale.....	42
II-5-3-phosphorylation de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones.....	45
Conclusion.....	46

DEUXIEME PARTIE

Les sulfonamides et *N*-acylsulfonamides

CHAPITRE I

Aperçu bibliographique sur les sulfonamides et *N*-acylsulfonamides

I-1-Activité pharmacologique et thérapeutique des sulfonamides.....	49
I-2-Méthodes d'accès aux sulfonamides.....	52
I-2-1- A partir d'acide 2,4-dichlorobenzoïque.....	52
I-2-2- A partir de <i>N</i> -aryl chlorosulfonyl.....	53
a) A partir de chlorosulfonyl 3-bromo-4-méthylbenzène.....	53
b) A partir de chlorosulfonyl 2,4-diméthylbenzène.....	54
I-2-3- A partir d'époxyde	55
I-2-4- A partir de 2-mercaptoacétate de méthyle.....	55
I-2-5- A partir de 3-amino-5-phényl thiophène-2-carboxylate de méthyle	56
I-3-Activité pharmacologique et thérapeutique des <i>N</i> -acylsulfonamides.....	56
I-4-Méthodes d'accès aux <i>N</i> -acylsulfonamides.....	59
I-4-1-Acylation des sulfonamides en présence de catalyseurs.....	59
I-4-1-1-En présence d'un sulfate d'hydrogène métallique.....	59
I-4-1-2-En présence d'acide de Lewis.....	60
a) Avec les anhydrides.....	60
b) Avec les esters.....	61
• <i>N</i> -acylation intermoléculaire.....	61

• <i>N</i> -acylation intramoléculaire.....	61
I-4-1-3-En présence d'un catalyseur acide.....	62
a) En présence d'acide sulfurique H ₂ SO ₄	62
b) En présence de hétéropolyacide du type de Wells-Dawson H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	62
I-4-1-4-En présence des catalyseurs basiques EDCI et DMAP.....	63
I-4-2-Synthèse direct de <i>N</i> -acylsulfonamide.....	63
I-4-2-1-par <i>N</i> -sulfonylation d'amide.....	63
I-4-2-2-Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamide-oxazolidinones et <i>N</i> -acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones.....	64
Conclusion.....	64

CHAPITRE II

Synthèse des sulfonamides et *N*-acylsulfonamides

II-Synthèse de sulfonamides.....	66
II-1-Synthèse des carboxylsulfonamides dérivé de <i>tert</i> -butanol.....	66
a) Carbamoylation.....	66
b) Sulfamoylation.....	66
➤ Tableau 7: Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (157a-h).....	67
➤ Etude structurale.....	67
II-2-la déprotection des carboxylsulfonamides.....	71
➤ Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (158a-h).....	72
➤ Etude structurale.....	72
II-3-Synthèse des <i>N</i> -acylsulfonamides.....	76
a) Acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle.....	76
➤ Mécanisme réactionnel.....	76
➤ Tableau 9 : Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (159a-e)	77
➤ Etude structurale.....	77
b) L'acylation avec l'anhydride acétique.....	80
➤ Tableau 10 : Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (160a-c)	

, f-h).....	80
➤ Etude structurale.....	81
Conclusion.....	83

TROISIEME PARTIE

Résultats et discussions

CHAPITRE I

Protocoles expérimentaux

CHAPITRE II

Évaluation antibactérienne

II-1-Introduction.....	119
II-2-Evaluation biologique <i>in vitro</i> de trois molécules de <i>N</i> -acylsulfonamides 160a (S3), 160b (S2) et 160f (S1).....	119
II-2-1-Molécules de <i>N</i> -acylsulfonamides testées.....	120
II-2-2-Matériel biologique.....	120
➤ Souches bactériennes.....	120
➤ Tableau11 : Antibiotype du <i>Staphylococcus aureus</i>	120
➤ Tableau 12 : Antibiotype d' <i>Escherichia coli</i>	121
➤ Tableau 13 : Antibiotype du <i>Klebsiella pneumonia</i>	121
➤ Tableau 14 : Antibiotype d' <i>Acinetobacter Sp</i>	121
II-2-3-Détermination des diamètres d'inhibition.....	122
II-2-3-1-Méthode de préparation.....	122
➤ Préparation des solutions.....	122
• Solution mère.....	122
• Préparation des dilutions.....	122
➤ Tableau 15 : Gramme de concentrations.....	122
➤ Milieu.....	123
➤ Préparation de l'inoculum.....	123
➤ Ensemencement.....	123
➤ Application des disques.....	123

➤ Incubation.....	123
➤ Lecture.....	124
➤ Résultats.....	124
➤ Tableau 16: Les diamètres obtenus avec la molécule S1 en mm.....	124
➤ Tableau 17: Les diamètres obtenus avec la molécule S2 en mm.....	125
➤ Tableau 18: Les diamètres obtenus avec la molécule S3 en mm.....	125
II-2-4-Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI.....	126
➤ Protocole expérimentale.....	126
➤ Résultats.....	127
➤ Tableau 19: Résultats obtenus avec la molécule S1.. ..	127
➤ Tableau 20: Résultats obtenus avec la molécule S2.....	127
➤ Tableau 21: Résultats obtenus avec la molécule S3.....	128
Discussion.....	129
II-3-Evaluation biologique <i>in vitro</i> de quatre molécules de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines 89a (SB), 89c (SA), 89d (SC) et 89e (SD).....	130
II-3-1-les Structure des 5-chlorométhylsulfamoy-oxazolidinones dérivés d'amines testées.....	130
II-3-2-Matériel biologique.....	130
➤ Souches bactériennes.....	130
➤ Tableau 22: Antibiotype d' <i>Escherichia coli</i>	131
➤ Tableau 23 : Antibiotype du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	131
➤ Tableau 24 : Antibiotype du <i>Klebsella pneumoniae</i>	132
➤ Tableau 25 : Antibiotype d' <i>Acinetobacter sp</i>	132
➤ Tableau 26 : Antibiotype du <i>Staphylococcus aureus</i>	133
➤ Tableau 27 : Antibiotype d' <i>Enterococcus sp</i>	133
II-3-3- Détermination des diamètres d'inhibition.....	133
II-3-3-1-Méthode de préparation.....	133
➤ Tableau 28: Gramme de concentrations.....	134
➤ Contrôle de qualité.....	134
➤ Résultats.....	135
➤ Tableau 29 : Les diamètres obtenus avec la molécule S _A en mm.....	136
➤ Tableau 30 : Les diamètres obtenus avec la molécule S _B en mm.....	137

➤ Tableau 31 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_C en mm.....	138
➤ Tableau 32 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_D en mm.....	139
Interprétation des résultats et discussion.....	140
Conclusion.....	141
Conclusion générale.....	143

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur de l'université d'Annaba, a fait l'objet de deux publications

1. An efficient method for the synthesis of novel *N*-acylsulfonamides using Tin (IV) chloride as catalysts.

Fouzia BOUCHAREB, Wahida BOUFAS, Malika BERREDJEM and N-Eddine AOUF.
Phosphorus, Sulfur, and Silicon.2013, Volume 189, issue: 5, pages 587-595.

2. Synthesis and antibacterial activity of novel *N*-acylsulfonamides.

Malika BERREDJEM, Fouzia BOUCHAREB, Samira Ait Kaki, Maazouz Dekhil and Nour Eddine AOUF.

Arabian Journal of Chemistry.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.01.016>.

Introduction Générale

Introduction générale

Les oxazolidin-2-ones présentent une classe très importante d'hétérocycles. C'est la seule nouvelle classe des agents antibactériens synthétiques qui a montré d'excellents résultats en bactériologie clinique au cours des 30 dernières années¹. Elles sont décrites comme neuroleptiques potentiels avec une forte affinité pour les récepteurs sigma, en tant que psychotropes, comme agents antiallergiques, comme antibiotiques, en tant qu'intermédiaires dans la synthèse d'inhibiteurs de la rénine, β -lactamines² et antibiotiques macrolides immunosuppresseurs³. Cette classe de composés présente une activité contre de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques de bactéries à Gram-positives⁴.

Une molécule de type oxazolidinone nommée AZD2563 a été synthétisée par R. N. Jones et al⁵ où l'activité antibactérienne de ce composé a été testée sur différentes bactéries à Gram positives. O. A. Phillips et al⁶ ont synthétisé le PH-027 et ses analogues dans le but d'améliorer l'activité antibactérienne des oxazolidinones modifiées (**Fig. 1**).

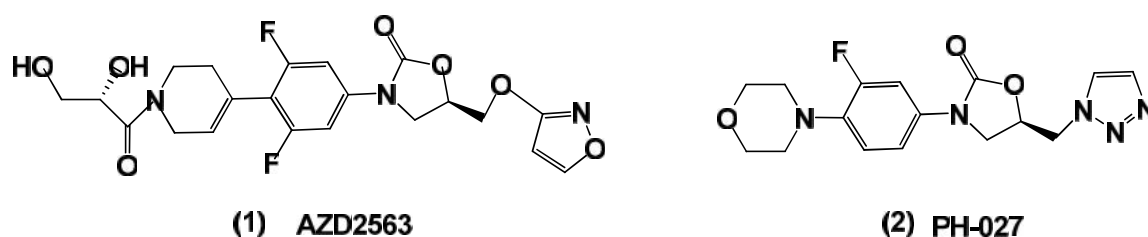


Figure 1: Structures chimiques de AZD2563 et PH-027.

Parmi les molécules qui possèdent un noyau oxazolidin-2-one; on trouve le Linézolide (**3**) et le dérivé Éperzolide (**4**). Ces dérivés ont présenté un bon index thérapeutique contre plusieurs agents pathogènes humains⁷ (**Fig.2**).

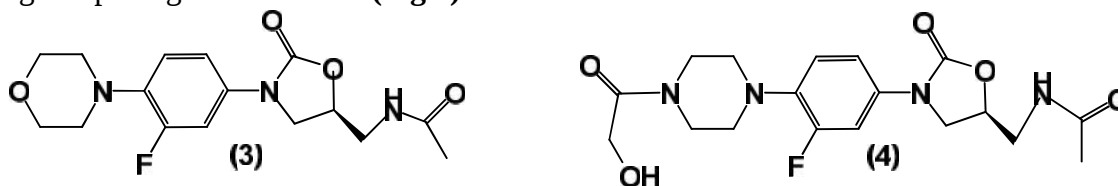


Figure 2: Structures chimiques de linézolide et éperzolide.

¹ S.J. Brickner, D.K. Hutchinson, M.R. Barbachyn, P.R. Manninen, D.A. Ulanowicz, S.A. Garmon, K.C. Grega, S.K. Hendges, D.S. Toops, C.W. Ford, G.Z. Zurenko. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 673.

² X. Rabasseda, L. Sorbera, J. Castaner. *Drugs Future.* **1999**, 24, 1057.

³ T.K. Jones, R.A. Reamer, R. Desmond, S.G. Mills. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2998.

⁴ (a) C.M. Perry, B. Jarvis. *Drugs.* **2001**, 61, 525; (b) R. Norrdy. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2001**, 2, 293.

⁵ R.N. Jones, D.J. Biedenbach, T.R. Anderegg. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* **2002**, 42, 119.

⁶ (a) O.A. Phillips, E.E. Udo, A.A.M. Ali, S.M. Samuel. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1095; (b) O.A. Phillips, E.E. Udo, A.A.M. Ali, S.M. Samuel. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4113; (c) O.A. Phillips, E.E. Udo, A.A.M. Ali, S.M. Samuel. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 214.

⁷ M.R. Barbachyn, C.W. Ford. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2003**, 42, 2010.

Des études récentes ont montré une excellente activité anti-bactérienne pour des oxazolidinones contenant le motif sulfonyle tel que YC-20 (**Fig.3**) en comparant avec le Linézolide comme référence⁸.

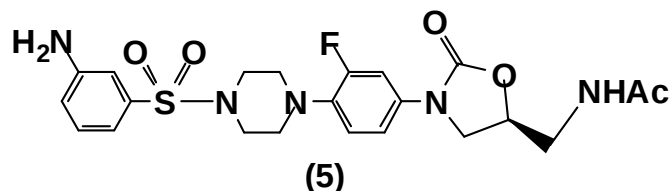


Figure 3 : Structure chimique de YC-20.

Dans le domaine pharmaco chimique, l'introduction d'atome de soufre sur une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physico-chimiques (surtout en termes de lipophilicité et de solubilité) et son profil pharmacologique⁹.

Dans notre étude, nous avons couplé l'oxazolidinone avec le sulfonamide afin d'augmenter leur efficacité.

La découverte du prontosil¹⁰ et de la sulfanilamide marque le début de la chimie médicinale moderne. Dans les années 40, plusieurs dérivés de sulfonamides ont été synthétisés et évalués en tant qu'agents antibactériens car ils sont considérés comme des précurseurs dans l'élaboration des nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes¹¹. Ces composés ont été testés comme inhibiteurs de la protéase du VIH¹², anti-thyroïdes¹³, anti-cancéreux¹⁴, agents diurétiques¹⁵, anti-tumoraux¹⁶ et inhibiteurs d'anhydrase carbonique¹⁷. Selon leur mode d'action, ils sont regroupés en plusieurs classes de médicaments utilisés en

⁸ H. Fan, G. Xu, Y. Chen, Z. Jiang, S. Zhang, Y. Yang, R. Ji. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1137.

⁹ (a) S. Joshi, N. Khosla. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 52, 197; (b) S. Joshi, N. Khosla, P. Tiwari. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 571.

¹⁰ P. Gelmo, J. Prakt. Chem. **1908**, 77, 369.

¹¹ (a) P.R. Hanson, D.A. Probst, R.E. Robinson, M. Yau. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761; (b) J.Y. Winum, A. Scozzafava, J.L. Montero, C.T. Supuran. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.

¹² (a) K. Bäckbro, S. Lowgren, K. Osterlund, J. Atepo, T. Unge, J. Hulten, N.M. Bonham, W. Schaal, A. Hallberg, U. Nillroth, T. Hansson, G. Zuccarello, A. Bouzide, J. Aqvist, B. Classon, U.H. Danielson, A. Karlen, I. Kvarnstrom, B. Samuelsson. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 885; (b) H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meiningner, M. DeGraffenreid, X. He, J.C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P.C. Walker, Z. Wang. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

¹³ T.H. Maren, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1976**, 16, 309.

¹⁴ S. Pastorekova, Z. Zavadová, M. Kost'ál, O. Babusiková, J. Závada. *Virology.* **1992**, 187, 620.

¹⁵ T.H. Maren. *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

¹⁶ C.T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

¹⁷ (a) A. Casini, J.L. Winum, J.L. Montero, A. Scozzafava, C.T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 837; (b) B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, M.J. Costanzo, C. Hochman, V. Smith-Swintosky, R.P. Shank. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1941.

clinique. On peut citer; le Fosamprenavir¹⁸ (6) (inhibiteur de protéase de VIH), le sulfadiazine¹⁹ (7) (antibiotique) et le bumétanide²⁰ (8) (diurétique) (Fig.4).

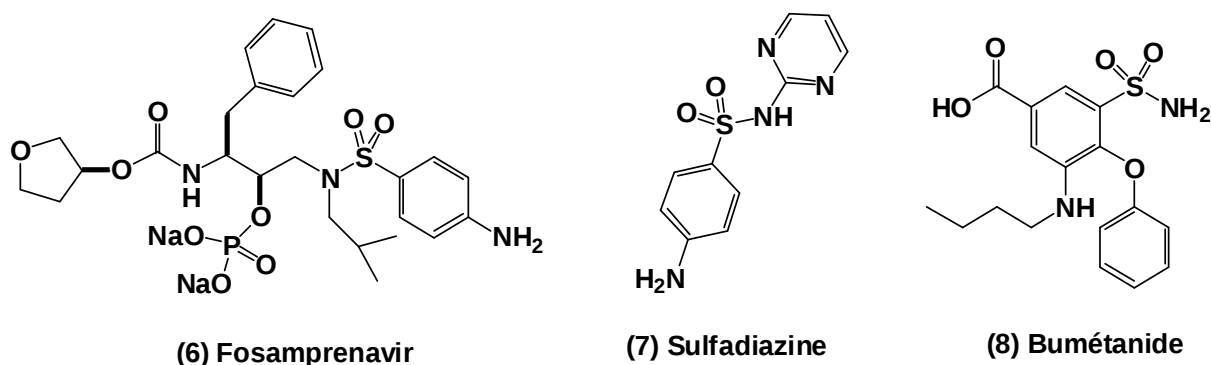


Figure 4 : Structures chimiques des sulfonamides utilisés en clinique.

Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de certains dérivés des sulfonamides en tant qu'antiépileptiques : Zonisamide (9)²¹, anti-glaucome locale : brinzolamide BRZ²² (10) (Fig.5). Ils sont utilisés aussi comme anticonvulsants et anxiolytiques²³, inhibiteurs de la polymérase de génotype 1 virus de l'hépatite C (VHC)²⁴ et inhibiteurs du cancer associé à l'anhydrase carbonique isoforme²⁵.

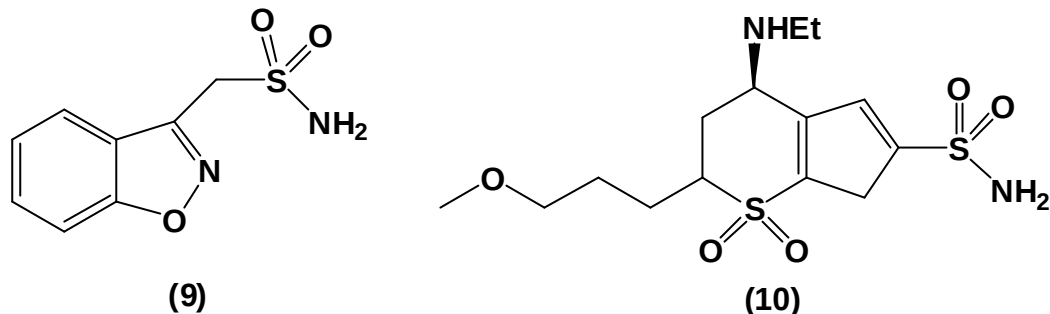


Figure 5 : Structures chimiques de zonisamide et brinzolamide.

¹⁸ (a) J.W. Erickson, HIV-1 protease as a target for AIDS therapy. In *Protease inhibitors in AIDS therapy*, Ogden, R.C. Flexner, C.W. Eds. Marcel Dekker: New York, **2001**; pp 1-25; (b) A. Wlodawer, A. Gustchina. *Biochim. Biophys. Acta-Protein Struct. Molec. Enzym.* **2000**, 1477, 16; (c) J.M. Gatell. *J HIV Ther.* **2001**, 6, 95.

¹⁹ R. Solensky. *Drug hypersensitivity. Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233

²⁰ K. Johnson, D. Creen, J. Rife, L. Limon. *Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction. Ann Pharmacother.* **2005**, 39, 290.

²¹ M. Baulac. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3.

²² (a) M.F. Sugrue, *J. Ocular Pharmacol. Ther.* **1996**, 12, 363; (b) M.F. Sugrue, *Prog. Retin. Eye Res.* **2000**, 19, 87.

²³ C. Wasowska, L. Gavernet, I.A. Barriosb, M.L. Villalbab, V. Pastoreb, G. Samajab, A. Enriqueb, L.E. Bruno-Blanchb, M. Mardera. *Biochem. Pharm.* **2012**, 83, 253.

²⁴ A.C. Krueger, D.L. Madigan, W.W. Jiang, W.M. Kati, D. Liu, Y. Liu, C.J. Maring, S. Masse, K.F. McDaniel, T. Middleton, H. Mo, A. Molla, D. Montgomery, J.K. Pratt, T.W. Rockway, R. Zhang, D.J. Kempf. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3367.

²⁵ O.M. Rodrígueza, A. Marescab, C.A. Témperea, R.D. Bravoa, P.A. Colinas, C.T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.

Beaucoup de produits naturels bioactifs et molécules médicales contenant des motifs structuraux de *N*-acylsulfonamide (NAS), ces produits ont attiré l'attention des chercheurs en raison de l'importance pharmacologique des divers produits.

Les *N*-acylsulfonamides substitués ont été généralement appliqués en tant que bioisostères d'acides carboxyliques en chimie médicinale due à leur acidité comparable. Ces molécules ont présenté des activités biologiques diverses, avec plusieurs types d'agents pharmacologiques possédants : les inhibiteurs antibactériens de synthétase de tRNA²⁶, des précurseurs d'agents thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer²⁷, des antagonistes pour l'angiotensine II²⁸, des inhibiteurs de protéase du virus NS3 de l'hépatite C²⁹.

M. Asada et al³⁰ ont décrit des analogues de *N*-acylsulfonamide (**11**) en tant qu'antagonistes des récepteurs (EP3) efficace et sélectif.

G.N. Anilkumar et al³¹ ont découvert des nouveaux analogues des *N*-acylsulfonamides de l'indole C2 (**12**) en tant que inhibiteurs de polymérase HCV NS5B.

Récemment, des nouveaux dérivés de *N*-acylsulfonamide sont utilisés comme des inhibiteurs de protéase du virus NS3 de l'hépatite C. M. Bäck et al³² ont synthétisé l'un de ces inhibiteurs (**13**) (Fig.6).

²⁶ M.G. Banwell, C.F. Crasto, C.J. Easton, A.K. Forrest, T. Karoli, D.R. March, L. Mensah, M.R. Nairn, P.J. O'Hanlon, M.D. Oldham, W. Yue. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2263.

²⁷ T. Hasegawa, H. Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 423.

²⁸ L.L. Chang, W.T. Ashton, K.L. Flanagan, T.B. Chen, S.S. O'Malley, G.J. Zingaro, P.K.S. Siegl, S.D. Kivlighn, V.J. Lotti, R.S.L. Chang, W.J. Greenless. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4464.

²⁹ (a) Y.K. Lee, P.R. Bernstein, E.J. Adams, F.J. Brown, L.A. Cronk, K.C. Hebbel, E.P. Vacek, R.D. Krell, D.W. Snyder. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2437; (b) M. Allegretti, R. Bertini, C.M. Cesta, C. Bizzarri, R. Di Bitondo, V. Di Cioccio, E. Galliera, V. Berdini, A. Topai, G. Zampella, V. Russo, N. Di Bello, G. Nano, L. Nicolini, M. Locati, P. Fantucci, S. Florio, F. Colotta. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4312; (c) S. Huang, P.J. Connolly, R. Lin, S. Emanuel, S.A. Middleton. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3639; (d) R. Rönn, Y.A. Sabnis, T. Gossas, E. Åkerblom, U.H. Danielson, A. Hallberg, A. Johansson. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 544.

³⁰ M. Asada, T. Obitsu, A. Kinoshita, Y. Nakai, T. Nagase, I. Sugimoto, M. Tanaka, H. Takizawa, K. Yoshikawa, K. Sato, M. Narita, S. Ohuchida, H. Nakai, M. Toda. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2639.

³¹ G.N. Anilkumar, O. Selyutin, S.B. Rosenblum, Q. Zeng, Y. Jiang, T.Y. Chan, H. Pu, L. Wang, F. Bennett, K. X. Chen, C.A. Lesburg, J. Duca, S. Gavalas, Y. Huang, P. Pinto, M. Sannigrahi, F. Velazquez, S. Venkatraman, B. Vibulbhan, S. Agrawal, E. Ferrari, C.k. Jiang, H.C. Huang, N.Y. Shih, F.G. Njoroge, J.A. Kozlowski. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 713.

³² M. Bäck, P. Johansson, F. Wängsell, F. Thorstensson, I. Kvarnström, S. Ayesa, H. Wähling, M. Pelcman, K. Jansson, S. Lindström, H. Wallberg, B. Classon, C. Rydergård, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, Å. Rosenquist, B. Samuelsson. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7184.

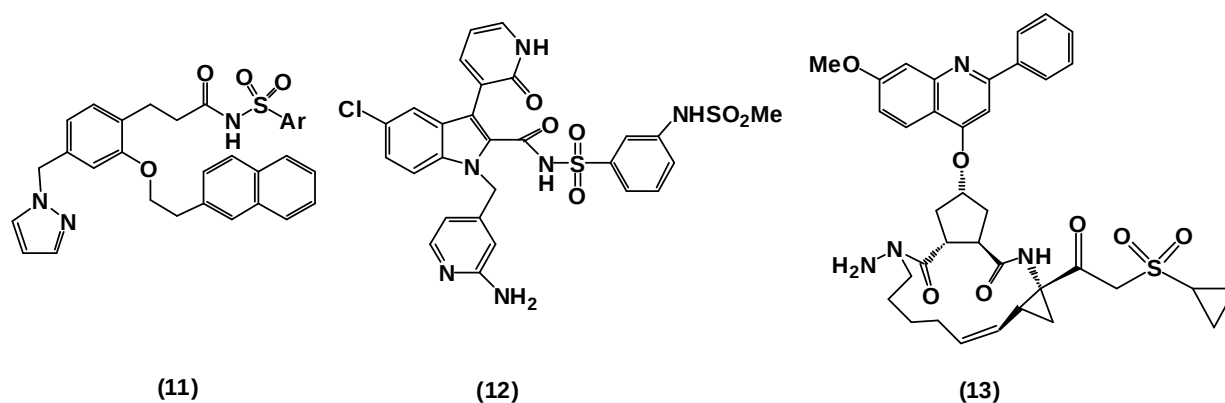


Figure 6: Structures chimiques des composés contenant le motif *N*-acylsulfonamide.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse des composés d'intérêt biologique contenant le motif oxazolidinone et sulfonamide, nous avons trouvé intéressant de préparer de nouvelles séries de *N*-sulfamoyloxazolidinones **(14)** **(15)** **(16)** et *N*-acylsulfonamides **(17)** **(18)** **(19)**, Nous avons utilisé l'isocyanate de chlorosulfonyle et le chlorure de sulfuryle pour introduire le motif sulfonamide et sulfonyle (**Fig.7**).

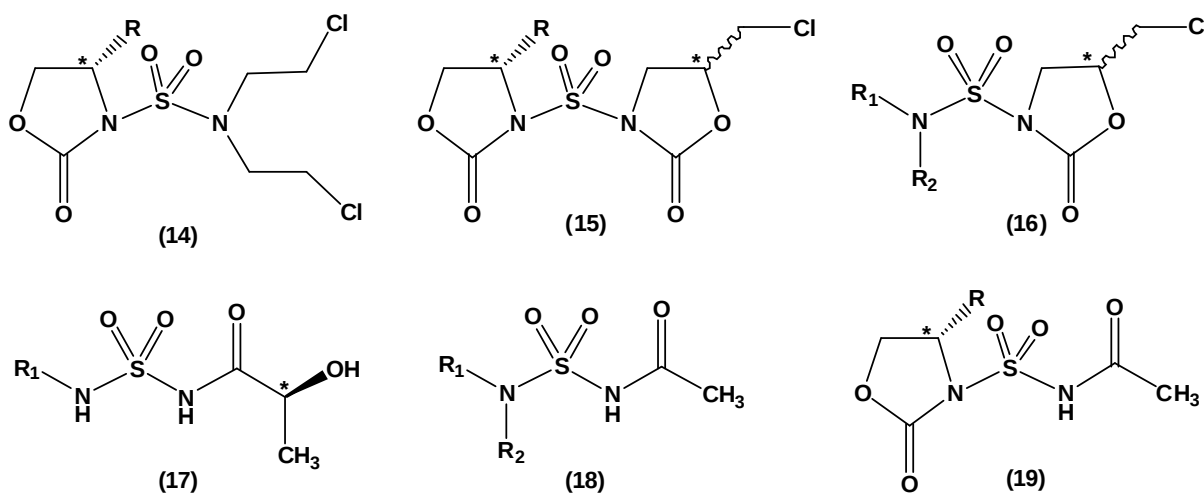


Figure 7 : Structures chimiques des composés synthétisés.

Notre travail sera scindé en trois parties

La première partie est partagée en deux chapitres

Dans le premier chapitre, nous présenterons une mise au point bibliographique sur l'intérêt biologique et chimique d'oxazolidinones et de *N*-sulfamoyloxazolidinones et les différentes méthodes de synthèse de ces hétérocycles ainsi que leurs réactivités.

Dans le deuxième chapitre, nous aborderons la synthèse de *N*, *N*-bis-chloroéthylsulfamoyl oxazolidin-2-ones, 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et *N*, *N'*-bis-oxazolidinones- sulfone, à partir de chlorure de sulfuryle et d'isocyanate de chlorosulfonyle, ainsi que l'étude structurale des composés synthétisés.

La deuxième partie rassemble deux chapitres

Une mise au point bibliographique sur les applications biologiques et chimiques des sulfonamides et des *N*-acylsulfonamides et les différentes voies d'accès à ces composés fera l'objet du premier chapitre.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons notre stratégie de synthèse de sulfonamides et *N*-acylsulfonamides dérivés des amines primaires, secondaires et d'oxazolidinones, en utilisant deux agents acylants (lactate d'éthyle et anhydride acétique) en présence de deux catalyseurs différents (SnCl_4 et H_2SO_4).

La troisième partie est partagée en deux chapitres

Dans le premier chapitre, nous présenterons les protocoles expérimentaux.

Dans le deuxième chapitre nous décrirons l'évaluation antibactérienne *in vitro* de quelques molécules synthétisées.

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

Schéma synoptique I

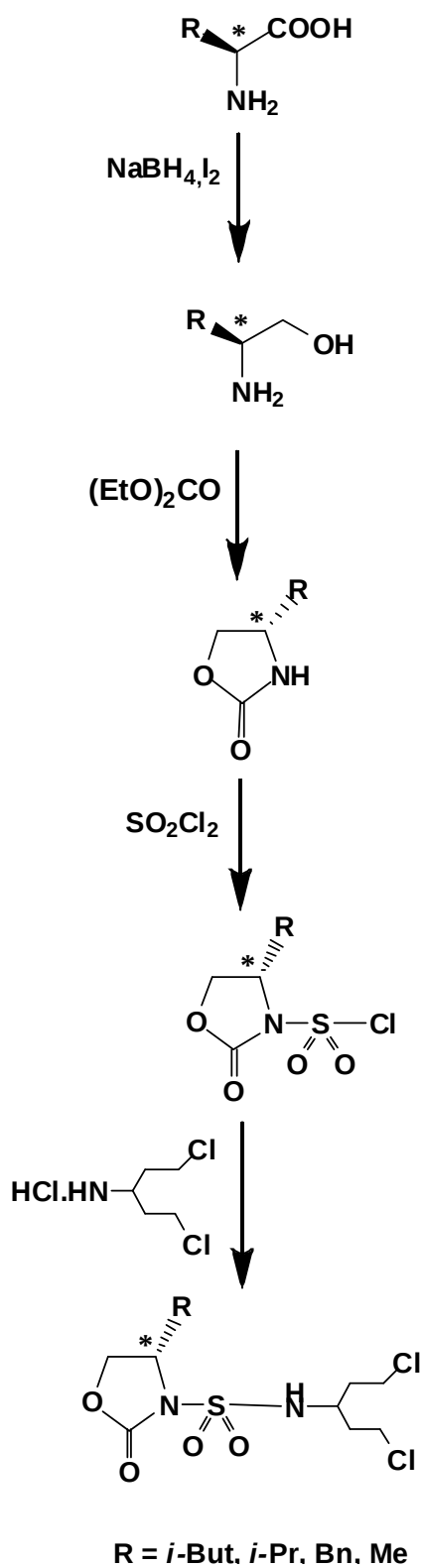


Schéma synoptique II

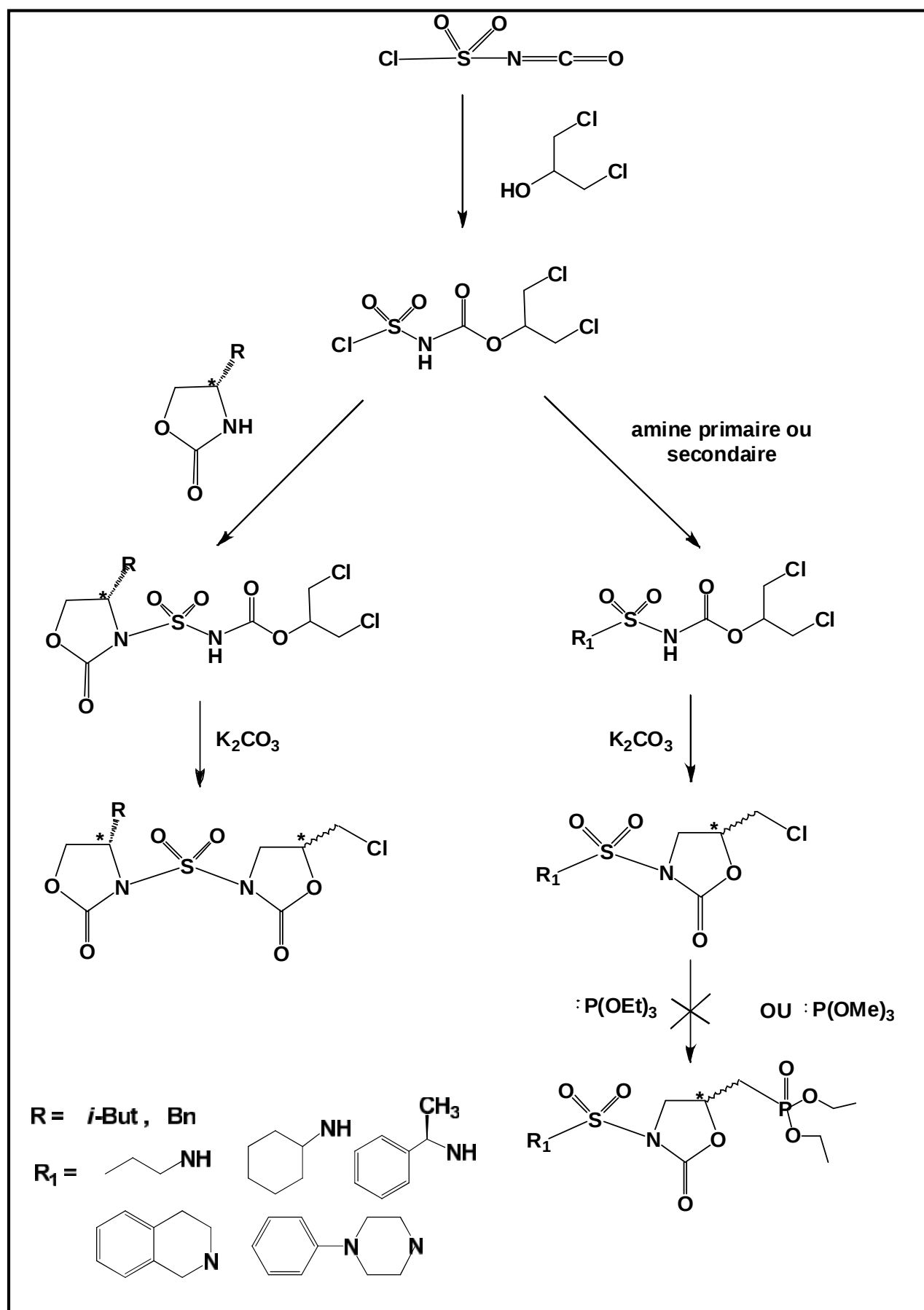
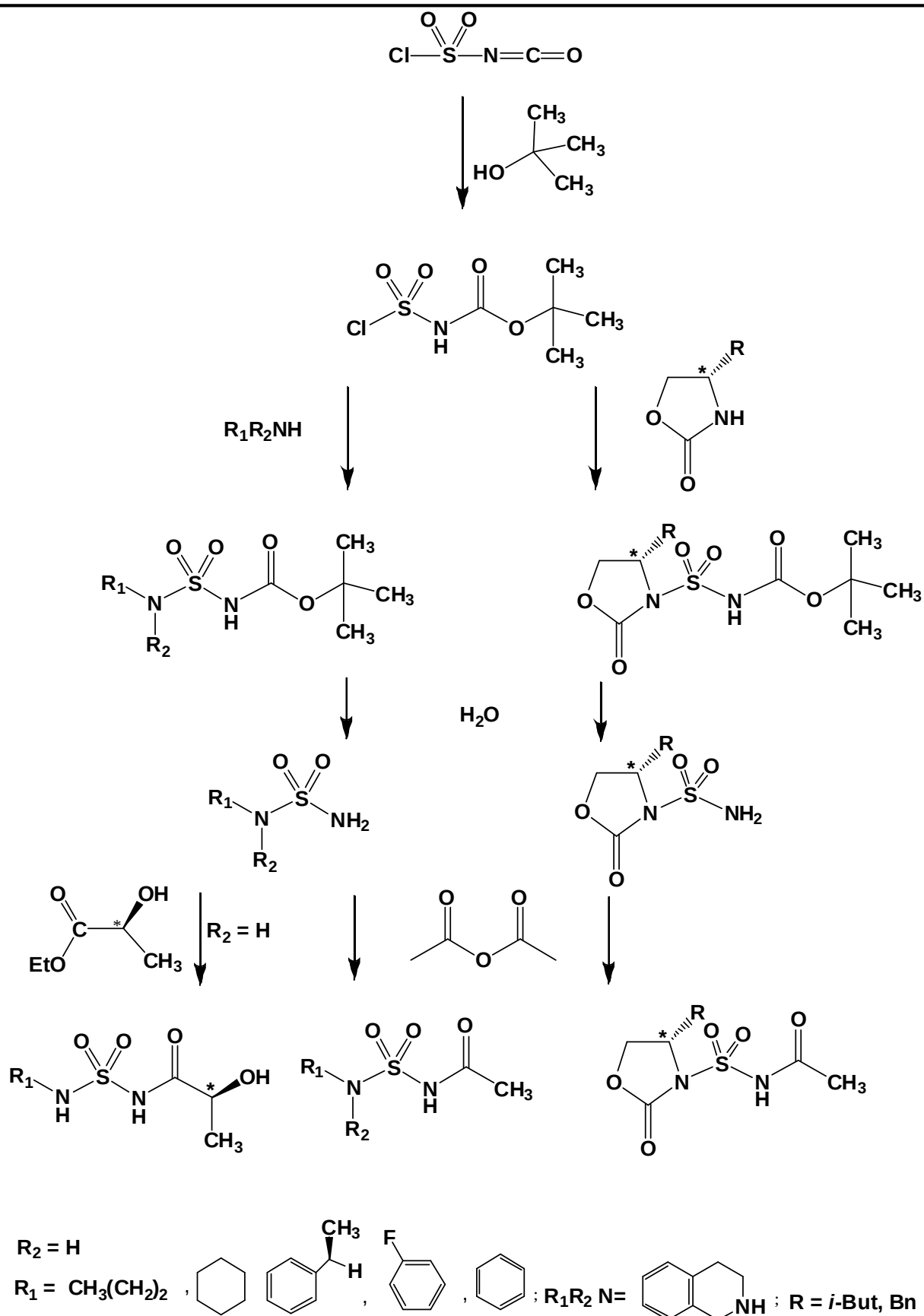


Schéma synoptique III



Première partie

***Les oxazolidinones et les N-sulfamoyl
oxazolidinones***

Chapitre I

***Aperçu bibliographique sur les
oxazolidinones
et les N-sulfamoyloxazolidinones***

I-1-Introduction

L'étude des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques. Les oxazolidinones sont parmi une large variété des hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules bioactives.

L'oxazolidinone (**Fig.8**) est une structure la plus largement utilisée en synthèse asymétrique et qui se retrouve moins fréquemment dans les produits naturels. Ce composé a été introduit pour la première fois par Evans en 1981¹, cette molécule présente une activité remarquable *in vitro* et *in vivo*.

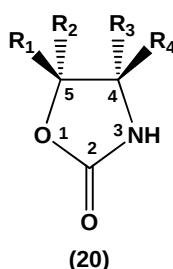


Figure 8 : Structure générale d'oxazolidinone.

L'importance des oxazolidinones se situe au niveau du rôle qu'elles jouent comme auxiliaires chiraux. En effet, elles représentent un groupe important d'auxiliaires utilisés pour contrôler la stéréosélectivité de nombreuses transformations chimiques diversifiées comme; les réactions d'aldolisation, les réactions de cycloaddition de Diels-Alder, et les réactions d'alkylation des énolates². Parmi les auxiliaires de type oxazolidinone les plus connus, on trouve les auxiliaires d'Evans (**21**) et (**22**) (**Fig.9**)³. Le groupe de Sibi a développé un nouvel auxiliaire (**23**) particulièrement efficace pour les réactions radicalaires⁴. En effet, il est possible d'ajouter sur des radicaux α -acylés, ou de faire une addition conjuguée sur un système α,β -insaturé en présence d'un acide de Lewis, l'auxiliaire de Sibi s'est avéré être efficace aussi pour les additions conjuguées diastéréosélectives de réactifs organo-cuivrés sur des carbonyles α,β -insaturés. Un autre groupe de Kunieda a synthétisé un nouvel auxiliaire

¹D.A. Evans, J. Bartoli, T.L. Shih. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.

² D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad. *Aldrichimica Acta*. **1997**, 30, 3.

³ (a) D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; (b) D.A. Evans, R.L. Dow, T.L. Shih, M. Takacs, R. Zahler. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290; (c) D.A. Evans, D.J. Mathre, W.L. Scott. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1830; (d) J.R. Gage, D.A. Evans. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.

⁴ (a) M.P. Sibi, C. Jasperse, J. Ji. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 0000; (b) M.P. Sibi. *Aldrichimica Acta*. **1999**, 32, 93; (c) M.P. Sibi, N.A. Porter. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 163.

intéressant (24) qui, lorsqu'il est lié à un diénophile, donne des adduits de cycloaddition [4+2] avec d'excellents excès diastéréomériques⁵.

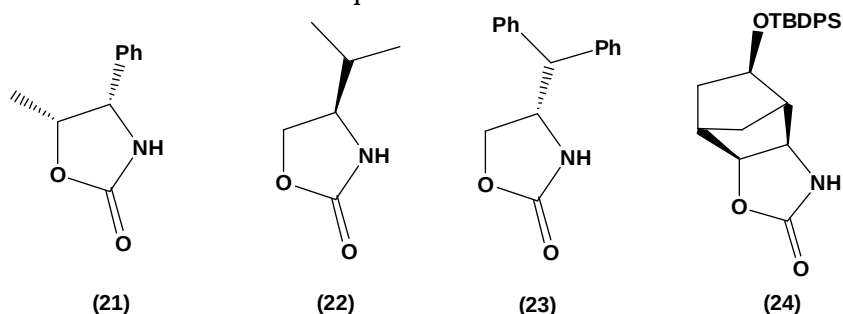


Figure 9 : Exemples des auxiliaires d'oxazolidinones les plus connus.

I-2- Activités pharmacologiques des oxazolidinones

Les oxazolidinones sont largement utilisées dans la synthèse des produits pharmaceutiques, les pesticides et les cosmétiques⁶.

La classe des oxazolidinones est la première classe d'antibiotiques qui soit apparue au cours de ces 30 dernières années. Cette classe des composés montre une excellente activité contre les bactéries à Gram positives, aussi bien que plusieurs anaérobies et *Mycobacterium tuberculosis*⁷.

Dans un premier temps elles sont utilisées comme antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pour le traitement de dépression et de la maladie de Parkinson, elles sont utilisées comme myorelaxantes, anticonvulsivants et tranquillisants. Puis elles sont utilisées pour leur activité fongicide vis-à-vis de la tomate⁸, nous citerons comme exemple, le toloxatone (25) un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)⁹ (Fig.10).

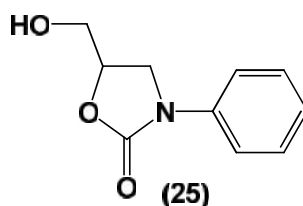


Figure 10 : Structure chimique de toloxatone.

⁵ T. Nakamura, N. Hashimoto, T. Ishizuka, T. Kunieda. *Tetrahedron lett.* **1997**, 38, 559.

⁶ (a) G. Zappia, E. Gacs-Baitz, G. Delle Monache, D. Misiti, L. Nevola, B. Botta. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 4, 81; (b) X. Dou, L. He, Z. Yang. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 62; (c) T.A. Mukhtar, G.D. Wright. *Chemical Reviews.* **2005**, 105, 529.

⁷ (a) R.C. Moellering. *Drugs Drug Ther.* **2003**, 138, 135; (a) P. Mollicotti, S. Ortu, A. Bua, S. Cannas, L.A. Sechi, S. Zanetti. *New Microbiol.* **2006**, 29, 275.

⁸ N. Bourgeois-Nicolaos, O. Piriou, M.J. Butel, F. Doucet-Populaire. *Ann Biol Clin.* **2006**, 64, 549.

⁹ B. Bozdogan, P.C. Appelbaum. *Int. J. Antimicrob Agents.* **2004**, 23, 113.

À la fin des années 80; les oxazolidinones ont été utilisées pour certains agents pathogènes humains. En 1987 Slee et *al*¹⁰, décrivent pour la première fois des composés appartenant à la classe des oxazolidinones, nommés DuP 105 (**26**) et DuP 721 (**27**) et développés afin d'être actifs envers les germes à Gram positif (**Fig.11**).

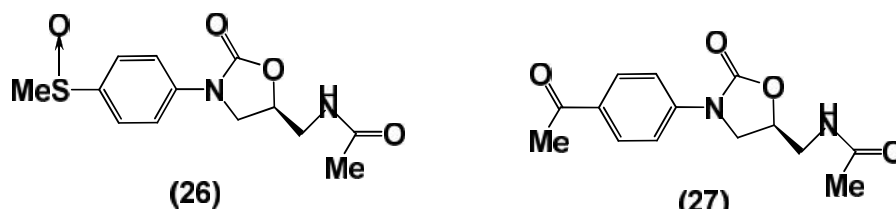


Figure 11 : Structures chimiques de Dup 105 et Dup 721.

Deux autres produits avaient été initialement sélectionnés pour développement, ces molécules présentent en commun un squelette composé d'un noyau oxazolidin-2-one substitué en position 5 par une chaîne acétamide et un noyau phényle substitué en position 3 (**Fig.12**). Les deux produits nommés Eperzolid (**28**) et Linézolid (**29**), ont présenté un bon index thérapeutique contre plusieurs agents pathogènes humains mais un seul de ces deux produits (le Linézolid) a été retenu, notamment du fait de ses propriétés pharmacocinétiques¹¹.

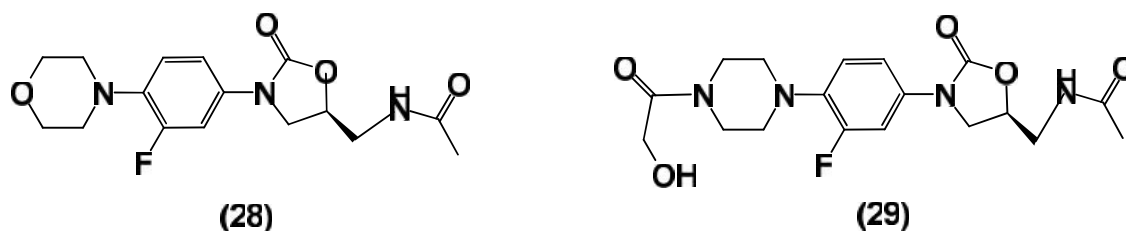


Figure 12 : Structures chimiques de linézolide et éperezolide.

Le linézolide encore appelé : U100766, PNU100766, Zyvox™, Zyvoxid®, a été mis sur le marché sous forme des comprimés et/ou injections en 2000 aux États-Unis puis en France en 2002, il est généralement un bactériostatique, un élément important représentant les N-aryloxazolidinones. Son mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique en empêchant la formation du complexe d'initiation⁷. Le Linézolid est actif *in vitro* et *in vivo* sur les *staphylocoques*, les *streptocoques*, les *entérocoques*, les *corynébactéries* et certaines bactéries anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Clostridium* et *Fusobacterium*). Il est actuellement la seule

¹⁰ A.M. Slee, M.A. Wunonola, R.J. McRipley, I. Zajac, M.J. Zawada, P.T. Bartholomew. W.A. Gregory, M. Forbes. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1987**, 31, 1791.

¹¹ M.R. Barbachyn, C.W. Ford. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2003**, 42, 2010.

molécule utilisée en clinique contre les pneumonies communautaires, les infections cutanées et des tissus mous à germes sensibles, les infections du pied diabétique causées par Gram-positifs¹². Pour ces raisons, beaucoup d'attention a été donnée à la synthèse du linézolide et les dérivés contenant le cycle oxazolidinone.

Les streptomycètes, se caractérisent par un métabolisme secondaire complexe, ils produisent de nombreux composés d'intérêt pharmaceutique (antibiotique). On prend le cytoxazone (30) qui possède une activité immunomodulatrice (modulateur des cytokines) comme exemple¹³ (Fig.13).

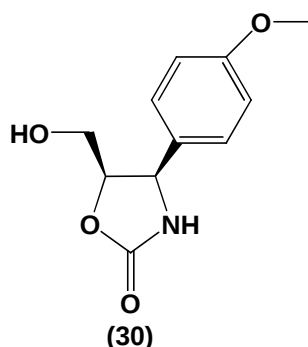


Figure 13: Structure chimique de cytoxazone.

I-3-Méthodes d'accès aux oxazolidinones et N-sulfamoyloxazolidinones

Plusieurs méthodes de synthèse d'oxazolidinones et N-sulfamoyloxazolidinones, à partir de précurseurs divers, sont décrites dans la littérature. Nous exposerons dans ce qui suit, de façon non exhaustive, quelques voies d'accès à ces composés.

I-3-1- A partir d'aminoalcools

Une grande variété des oxazolidinones chirales a été développée en synthèse organique¹⁴, les α -amino alcools chiraux sont les matières premières les plus évidentes et pratiques pour obtenir ces hétérocycles. Ces derniers sont les plus souvent obtenus à partir des α -acides aminés (31)¹⁵ (par une simple réduction en présence d'un hydruure métallique comme: NaBH_4 , LiAlH_4 , ...etc.), époxydes (33)¹⁶, des composés α -amino carbonylés (35)¹⁷, ou des composés β -hydroxyle cétoxime (37)¹⁸ (Schéma 1).

¹² T.S. Lundstrom, J.D. Sobel. *Dis.Clin. North Am.* **2004**, 18, 651.

¹³ (a) H. Kakeya, M. Morishita, H. Koshino, T. Morita, K. Kobayashi, H. Osada. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1052;
(b) H. Kakeya. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 1126.

¹⁴ D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.

¹⁵ A. Abiko, S. Masamune. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.

¹⁶ T. Takanami, H. Tokoro, D.I. Kato, S. Nishiyama, T. Sugai. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3291.

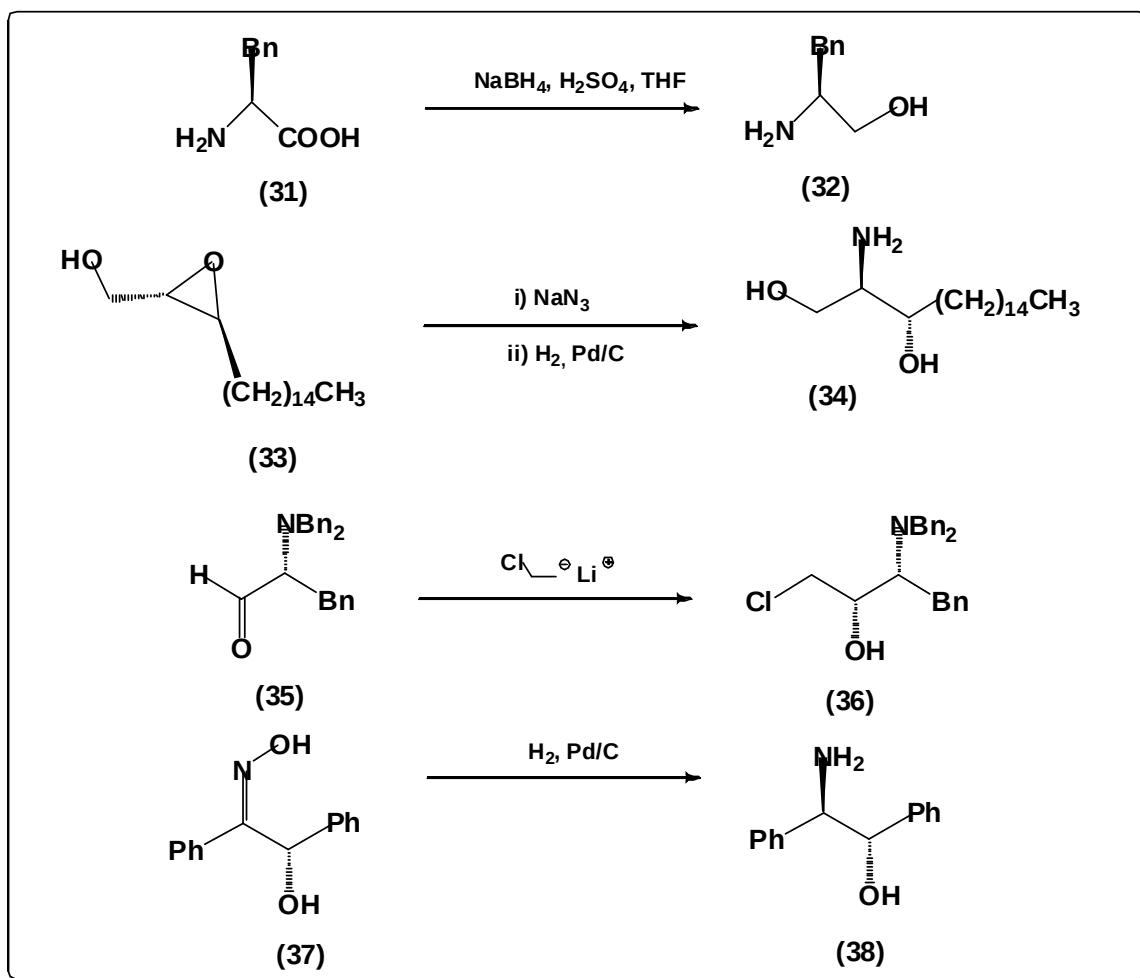


Schéma 1 : Différentes méthodes de synthèse des α-amino alcools chiraux.

De nombreuses techniques existent pour convertir les alcools aminés aux oxazolidinones correspondantes. Plusieurs stratégies générales sont les plus fréquemment utilisées ; La fonction carbonyle peut être ajoutée à l'alcool aminé non protégé (39) par l'utilisation du phosgène COCl_2 , diéthyl carbonate $(\text{EtO})_2\text{CO}$ ou des certains réactifs appropriés¹⁹ Alternativement, le dérivé N-carbamoyl (41) peut être cyclisé, soit en présence des bases fortes pour promouvoir l'addition au groupe carbonyle du carbamate par l'hydroxyle²⁰ ou par la conversion de la fonction alcool de l'aminoalcool à un bon groupe partant, ce qui conduit à la réaction de substitution nucléophile ($\text{S}_\text{N}2$) dans le dernier exemple, qui permet l'attaque au centre hydroxyle de composé (43)²¹. Ces deux dernières variations sont particulièrement utiles

¹⁷ P.L. Beaulieu, D. Wernic, J.S. Duceppe, Y. Guindon. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3317.

¹⁸ F.A. Davis, M.S. Haque, R. M. Przeslawski. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2021.

¹⁹ J. M. Andres, R. Pedrosa, A. Perez-Encabo. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558.

²⁰ R.A. Tromp, M. Van Der Hoeven, A. Amore, J. Brussee, M. Overhand, G. A. Van Der Marel, A. Van Der Gen. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 1645.

²¹ F.J. Urban, V.J. Jasys. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 169.

pour générer différents diastéréoisomères de l'oxazolidinone cible que les anciens procédés avec rétention de la stéréochimie en position 5 (**Schéma 2**).

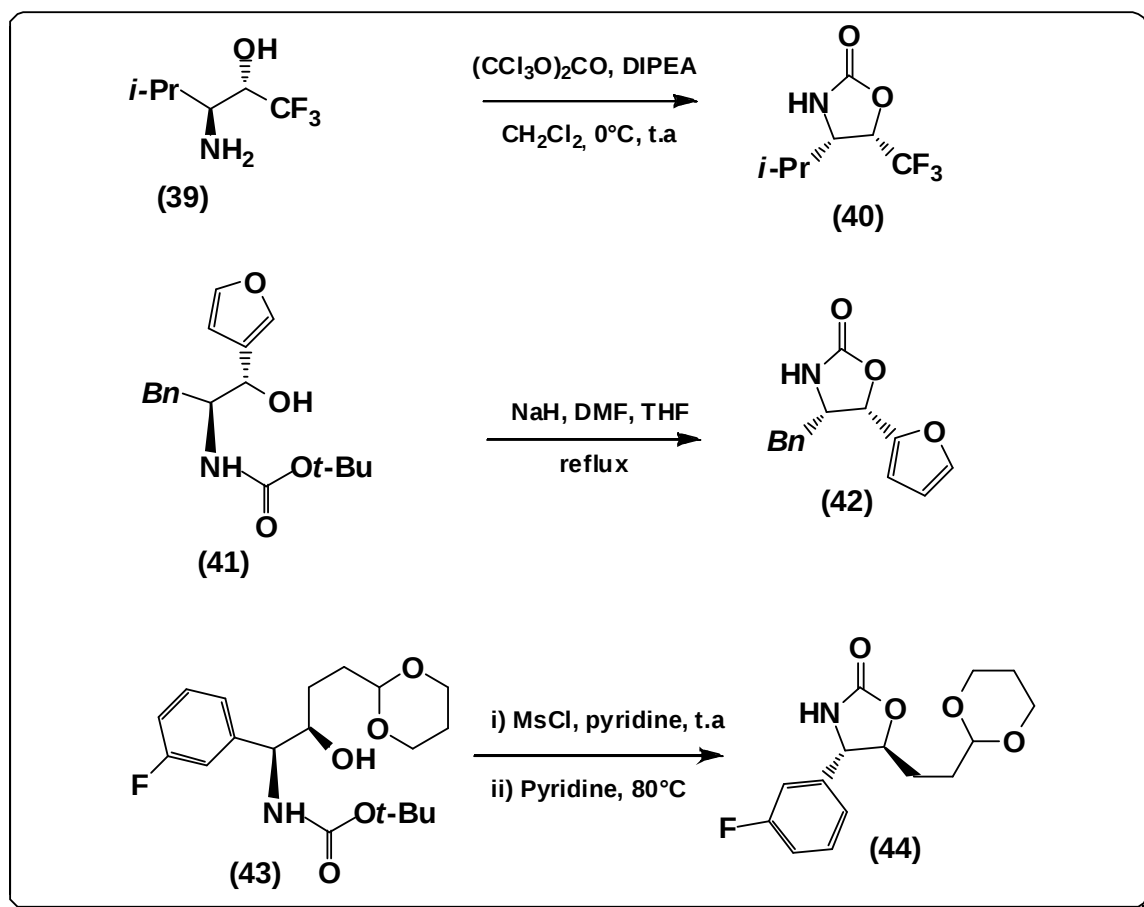


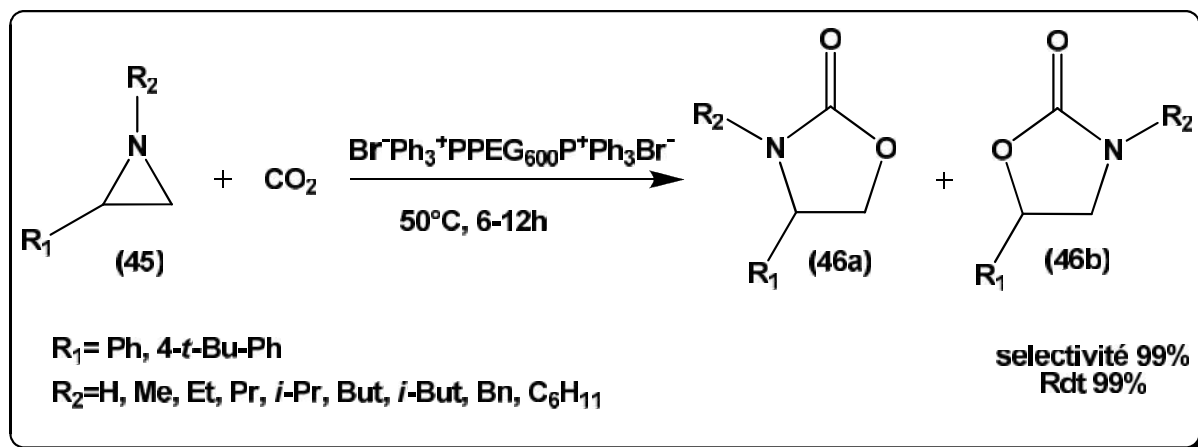
Schéma 2 : Différentes méthodes de synthèse des oxazolidinones à partir des amino alcools.

I-3-2- A partir d'aziridines

Divers oxazolidinones chirales ont été formées de manière sélective avec d'excellents rendements et une régio-sélectivité élevée. Ce protocole a été appliqué aux mono hétérocycles tels que les aziridines (**45**) par une réaction de cycloaddition avec le dioxyde de carbone sans solvant. Le groupe de R.A. Watile a utilisé le $(\text{Br}^-\text{Ph}_3^+ \text{PPEG}_{600}\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-)$ comme catalyseur recyclable pour la synthèse des oxazolidinones (**46a**) et (**46b**)²². Différents paramètres de réaction tels que; le changement de catalyseur, l'effet de la pression de CO_2 , changement de température, et de temps ont été étudiés dans divers articles²³ (**Schéma 3**).

²² R.A. Watile, D.B. Bagal, Y.P. Patil, B.M. Bhanage. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6383.

²³ (a) M.T. Hancock, A.R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5457; (b) J. Gao, Q.W. Song, L.N. He, C. Liu, Z.Z. Yang, X. Han, X.D. Li, Q.C. Song, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3835; (c) X. Chen, J. Sun, J. Wang, W. Cheng.

Schéma 3 : Synthèse d'oxazolidinones par cycloaddition d'aziridine avec le CO₂.

I-3-3- A partir de chloroformiate de propargyle

Une stratégie simple et efficace a été développée pour synthétiser des nouvelles oxazolidinones substituées (4-alkylidène-2-oxazolidinones) **(49)** par une cyclisation intramoléculaire de *N*-aryl ou *N*-alkyl carbamate de propargyle **(48)** en présence de l'hydroxyde de lithium comme catalyseur dans le DMF. Les carbamates de propargyle ont été préparés à partir de l'amine correspondant avec le chloroformiate de propargyle **(47)**²⁴(Schéma 4).

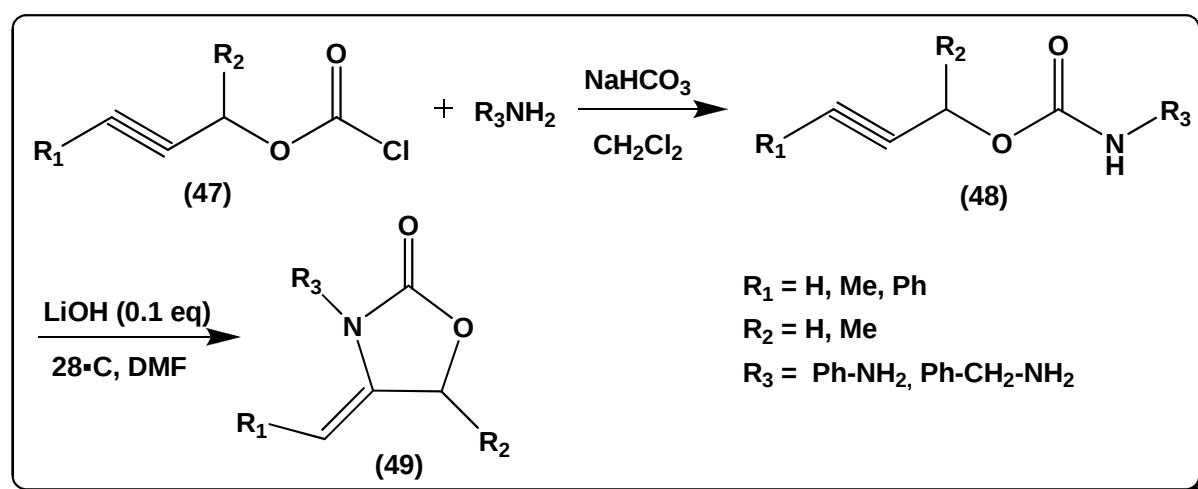


Schéma 4 : Synthèse de 4-alkylidène-2-oxazolidinones à partir de chloroformiate de propargyle

Tetrahedron Lett. **2012**, 53, 2684; **(d)** R.A. Watile, B. Bagal, K.M. Deshmukh, K.P. Dhake, B.M. Bhanage. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2011**, 351, 196; **(e)** Y.N. Zhao, Z.Z. Yang, S.H. Luo, L.N. He. *Catalysis Today.* **2013**, 200, 2.

²⁴ R. Ramesh, Y. Chandrasekaran, R. Megha, S. Chandrasekaran. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 9153.

I-3-4- A partir de benzoquinone

Le cis-diol allylique (**52**) est un intermédiaire clé pour la formation d'oxazolidinones chirales (**54a**) et (**54b**) par une réaction de cycloaddition de Diels Alder entre le benzoquinone (**50**) et l'acétoxybutadiène pour donner le composé bicyclique (**51**). La réduction des groupes carbonyles de ce dernier est réalisée avec le NaBH_4 en présence de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ à basse température, suivi par une réaction avec l'isocyanate de p-toluènesulfonyl (P-TsNCO) dans le THF qui conduit au bis-carbamate correspondant (**53**). Ce dernier en présence de tris(dibenzylideneacétone) dipalladium chloroforme $[(\text{dba})_3\text{Pd}_2\text{CHCl}_3]$ et tri-isopropyl phosphite $(i\text{-PrO})_3\text{P}$ permet la formation d'oxazolidinones (**54a**) et (**54b**)²⁵ (Schéma 5).

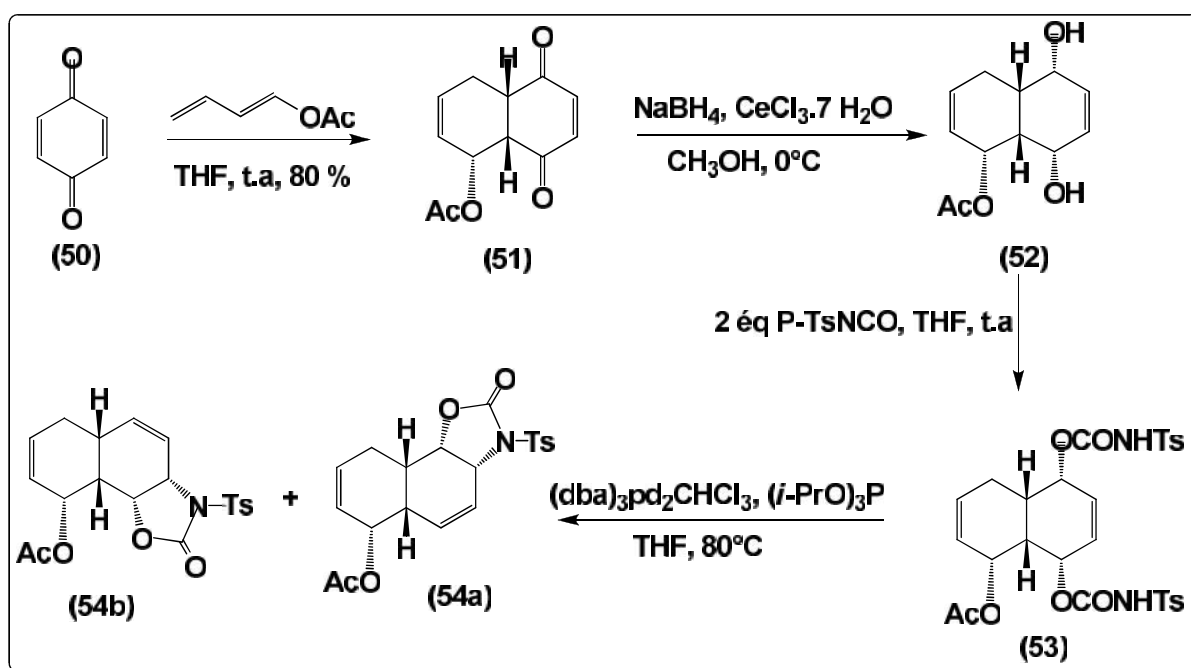


Schéma 5 : Synthèse des oxazolidinones à partir de benzoquinone.

I-3-5- A partir d'époxydes

Parmi les nombreuses synthèses réalisées des oxazolidinones on peut distinguer la synthèse à partir d'époxydes avec différents réactifs comme : les amines, les carbamates allyliques et le cyanate de sodium.

a) Epoxyde avec une amine primaire

²⁵ L. Kelebekli, N. Balci, E. Sahin. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 1886.

L'oxazolidin-2-one N-substituée (57) a été synthétisée par l'action d'un racémique de glucidol sur une amine primaire qui conduit à un diol (55), ce dernier est cyclisé avec le diéthylcarbonate en milieu basique pour former l'oxazolidinone (56). La réaction de l'oxazolidin-2-one avec le chlorure de P-toluènesulfonyl en présence de la pyridine à t.a conduit aux 3-alkyl-5-(toluènesulfonyloxyméthyl)oxazolidin-2-ones (57)²⁶ (schéma 6).

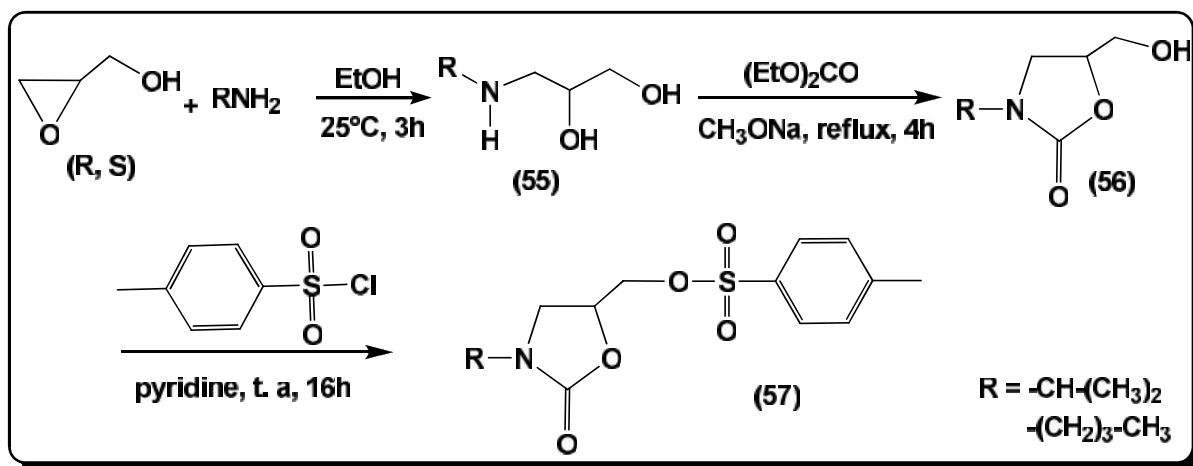


Schéma 6 : Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec une amine primaire.

b) Epoxyde avec un carbamate allylique

Le groupe de J. Shang²⁷, choisit une carbamate allylique pour préparer les oxazolidinones. La condensation de carbamate avec l'époxyde (58) en présence de MgFe-400 comme catalyseur permet la formation d'oxazolidinones (59a) et (59b). Un excellent rendement remarquable pour l'oxazolidinone majoritaire (59b) (Schéma 7).

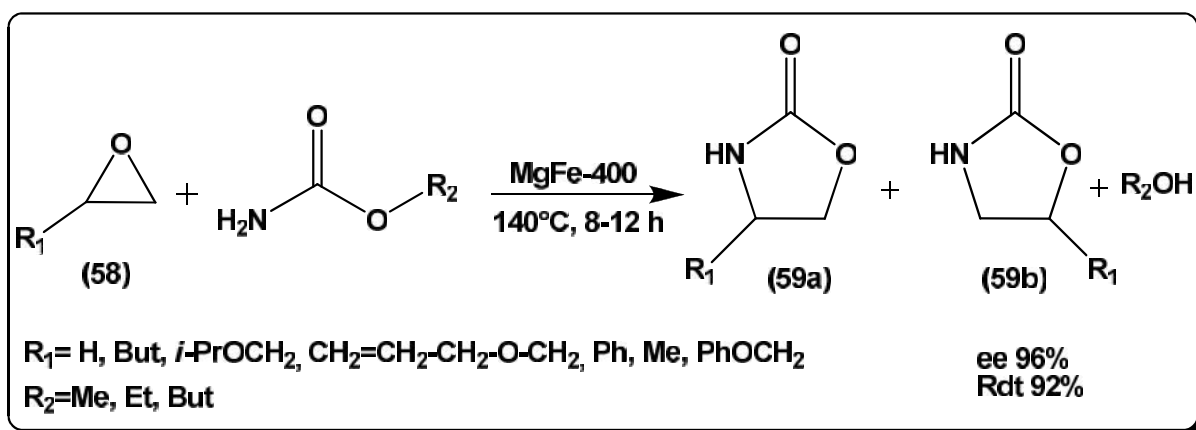


Schéma 7 : Synthèse des oxazolidinones à partir d'époxyde avec un carbamate allylique.

²⁶ C. Lamanna, M.S. Sinicropi, P. Pietrangeli, F. Corbo, C. Franchini, B. Mondovi, M.G. Perrone, A. Scilimati. *Arkivoc.* **2004**, V, 118.

²⁷ J. Shang, S. Liu, L. Lu, X. Ma, Y. He, Y. Deng. *Catal. Commun.* **2012**, 28, 13.

c) Epoxyde avec le cyanate de sodium

L'ouverture d'époxyde de (R)-epichlorhydrine (**60**) avec le cyanate de sodium NaOCN fournit le (R)-chlorométhyl-2-oxazolidinone (**61**) qui est un intermédiaire clé permet l'accès au Linézolide (**65**)²⁸. L'introduction de groupement amine sur l'oxazolidinone (**61**) a été réalisée par l'addition de phthalimide de potassium par une S_N2 pour former le composé (**62**). Le couplage de ce dernier avec le 4-(4-bromo-2-fluorophényl)morpholine en présence de CuI comme catalyseur permet la formation de composé (**63**). Le dérivé (**64**) a été obtenu par la déprotection de (**63**) en présence de l'hydrate d'hydrazine. L'acylation de composé (**64**) avec l'anhydride acétique Ac₂O en présence de TEA donne le Linézolide (**65**) (Schéma 8).

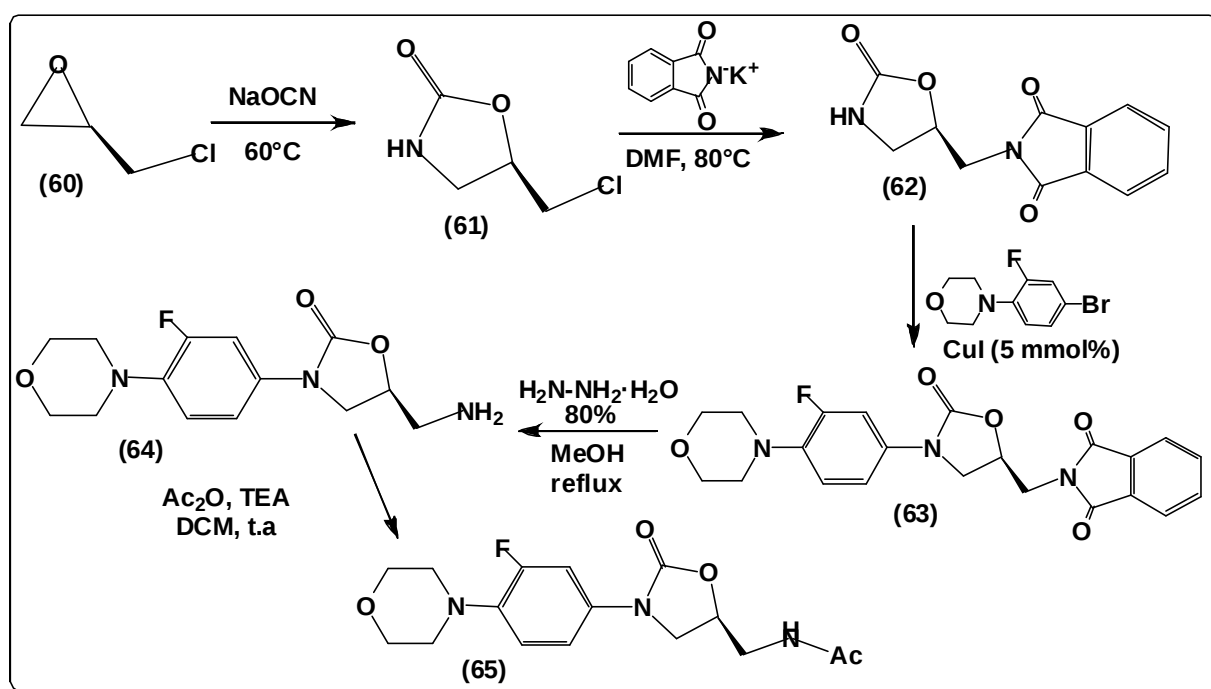


Schéma 8 : Synthèse d'oxazolidinone à partir d'époxyde avec le cyanate de sodium.

I-3-6- A partir des dérivés contenant le motif sulfonyle

a) A partir de carboxylsulfonamides

Dans un travail antérieur de notre groupe, la synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones a été réalisée en deux étapes à partir de carboxylsulfonamides. La réduction des carboxylsulfonamides (**66**) avec le borohydrure de sodium NaBH₄ dans le THF/H₂O, permet l'accès aux dérivés hydroxylés (**67**). La cyclisation intramoléculaire de ces composés dans les

²⁸ Y.W. Li, Y. Liu, Y.C. Jia, J.Y. Yuan . *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 230.

conditions de la réaction de Mitsunobu conduit aux N-sulfamoyloxazolidinones (**68**) avec un bon rendement²⁹ (schéma 9).

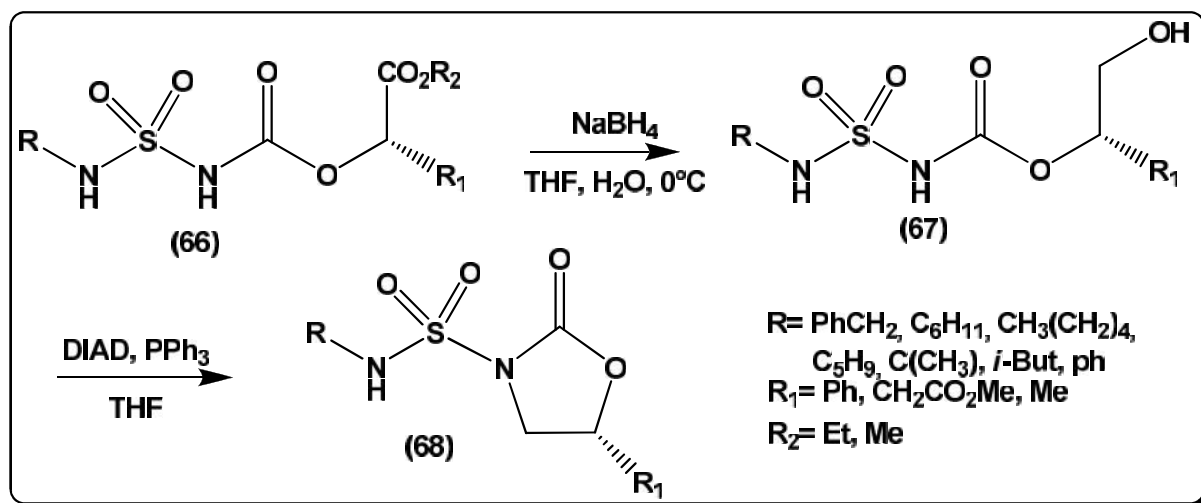


Schéma 9 : Synthèse des dérivés de N-sulfamoyloxazolidinones à partir des carboxylsulfonamides.

b) A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle ICS

Des méthodes³⁰ simples ont été développées à fin de préparer des oxazolidinones contenant le motif sulfonyle pour augmenter leur activité biologique. L'isocyanate de chlorosulfonyle a été choisi comme produit de départ, qui réagit avec le 2-chloroéthanol pour former le composé (**69**), l'addition d'une amine sur ce dernier en présence de TEA comme une base permet la cyclisation intramoléculaire qui conduit à la formation de N-sulfamoyloxazolidinone (**70**) (Schéma 10).

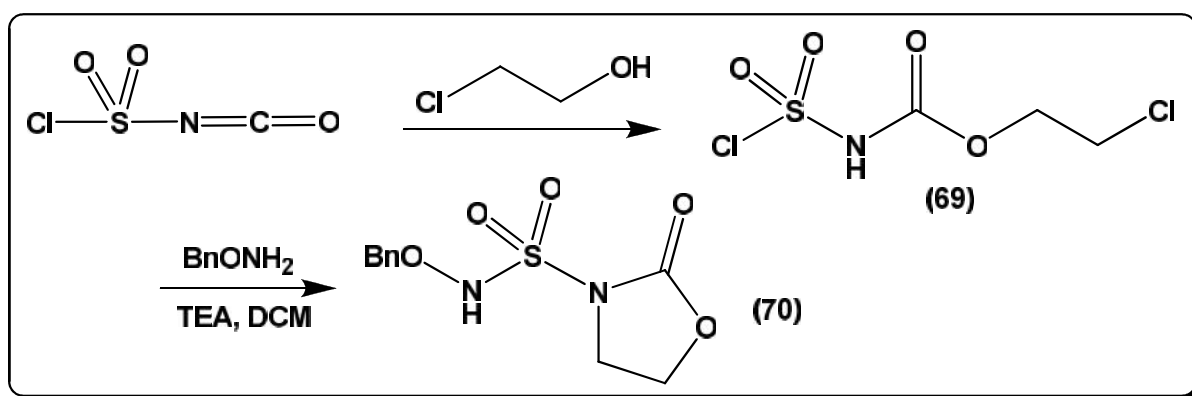


Schéma 10 : Synthèse de N-sulfamoyloxazolidinone à partir d'ICS.

²⁹ M. Berredjem, Z. Regainia, A. Djahoudi, N.E. Aouf, J.L. Montero, G. Dewynter. *Phosphorus Sulfur and Silicon*. **2000**, 165, 249.

³⁰ H. Hajri, G. Dewynter, M. Criton, P. Dilda, J. L. Montero. *Heteroat. Chem.* **2001**, 12, 1.

I-4- Réactivité des oxazolidinones

La réactivité des oxazolidin-2-ones est due principalement au caractère nucléophile de l'azote hétérocyclique. Cette réactivité constitue l'étape clé dans les différentes transformations synthétiques.

I-4-1- l'utilisation d'oxazolidinone comme auxiliaire chiral

Les oxazolidinones sont des auxiliaires chiraux qui jouent un rôle très important dans les transformations asymétriques. Dans le **(Schéma 11)**, Elles sont utilisées pour augmenter la stéréosélectivité d'une réaction d'alkylation³¹.

Les oxazolidinones peuvent être utilisées aussi comme intermédiaire important dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

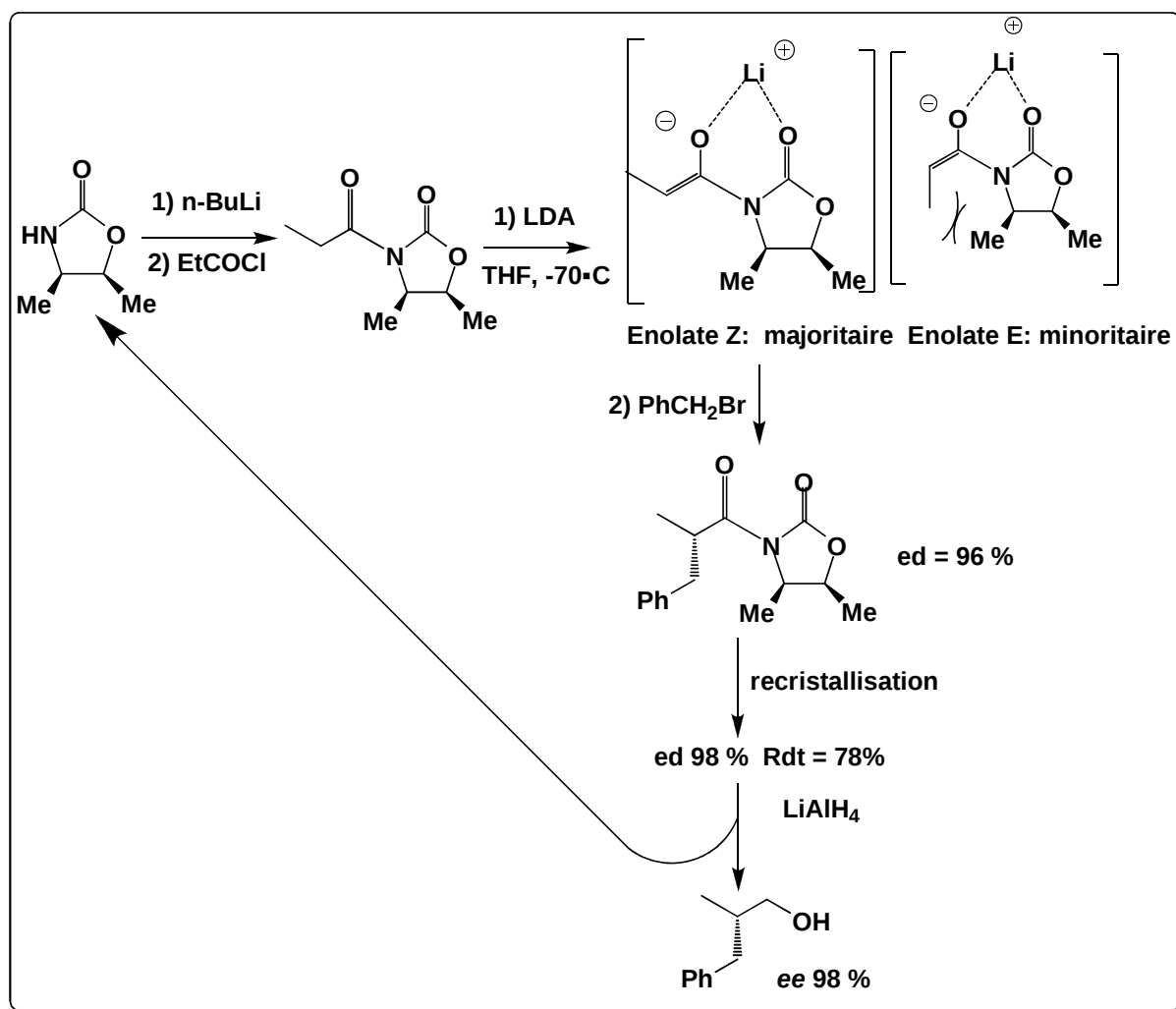


Schéma 11 : L'utilisation d'une oxazolidinone d'Evans en synthèse asymétrique

³¹ C. Barsu. *Synthèse asymétrique à l'agrégation de chimie*. 2005/ 2006, 2.

I-4-2-Réaction d'acylation

Plusieurs méthodes d'acylation d'oxazolidin-2-ones par différents agents acylés ont été décrites dans la littérature. L'acylation d'oxazolidinones **(71)** et **(72)** ont été réalisée par N.A. Shaye et al³² par l'addition d'un racémique de 1-chloro 2-phénylpropanoyle **(71)** en présence de n-BuLi dans le THF comme solvant à -78°C afin d'obtenir les diastéréoisomères (anti et syn) d'oxazolidinones substituées **(73)** et **(74)** (Schéma 12).

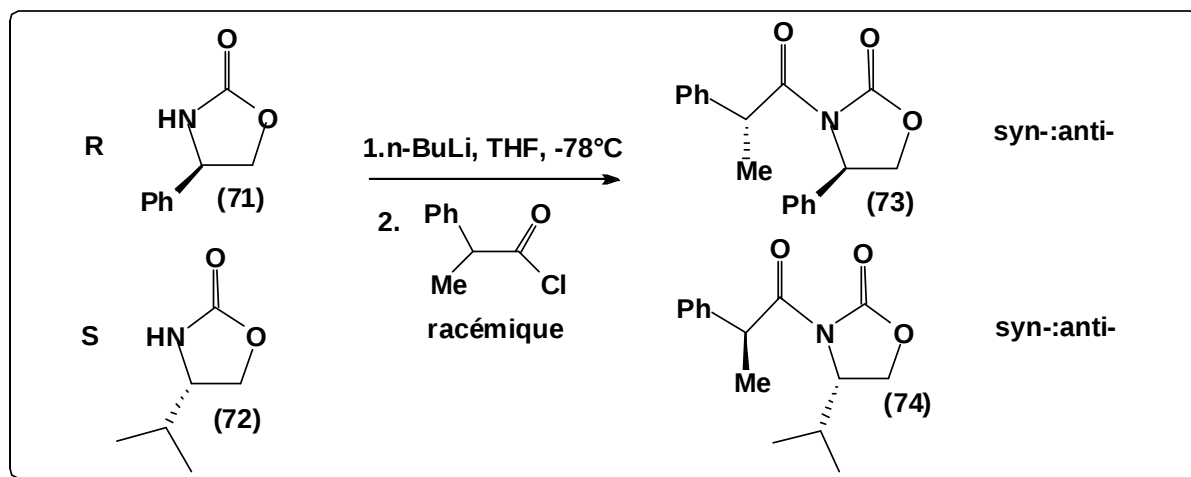


Schéma 12 : l'acylation d'une oxazolidinone d'Evans.

I-4-3-Réaction de condensation

Une méthode simple a été appliquée par notre groupe³³, pour préparer les bis-oxazolidinones sulfone par deux voies synthétiques :

La première voie consiste à faire réagir le chlorure de sulfuryle avec l'oxazolidinone chirale **(75)** à -78°C en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre comme solvant.

Dans la deuxième voie, la synthèse de bis-oxazolidinone sulfone **(78)** est réalisée en deux étapes, la formation du N-chlorosulfonyloxazolidinone **(77)** en milieu basique (triéthylamine) en présence de chlorure de sulfuryle à 0°C, suivi par la condensation d'un équivalent d'oxazolidinone (Schéma 13).

³² N. A. Shaye, D. M. Benoit, S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, Y. Yohannes. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, 22, 413.

³³ (a) M. Berredjem, Z. Regainia, G. Dewynter, N.E. Aouf. *Heteroatom Chemistry*. **2006**, 17, 1; (b) M. Berredjem, J.Y. Winum, L. Toupet, O. Masmoudi, N.E. Aouf, J.L. Montero. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1653.

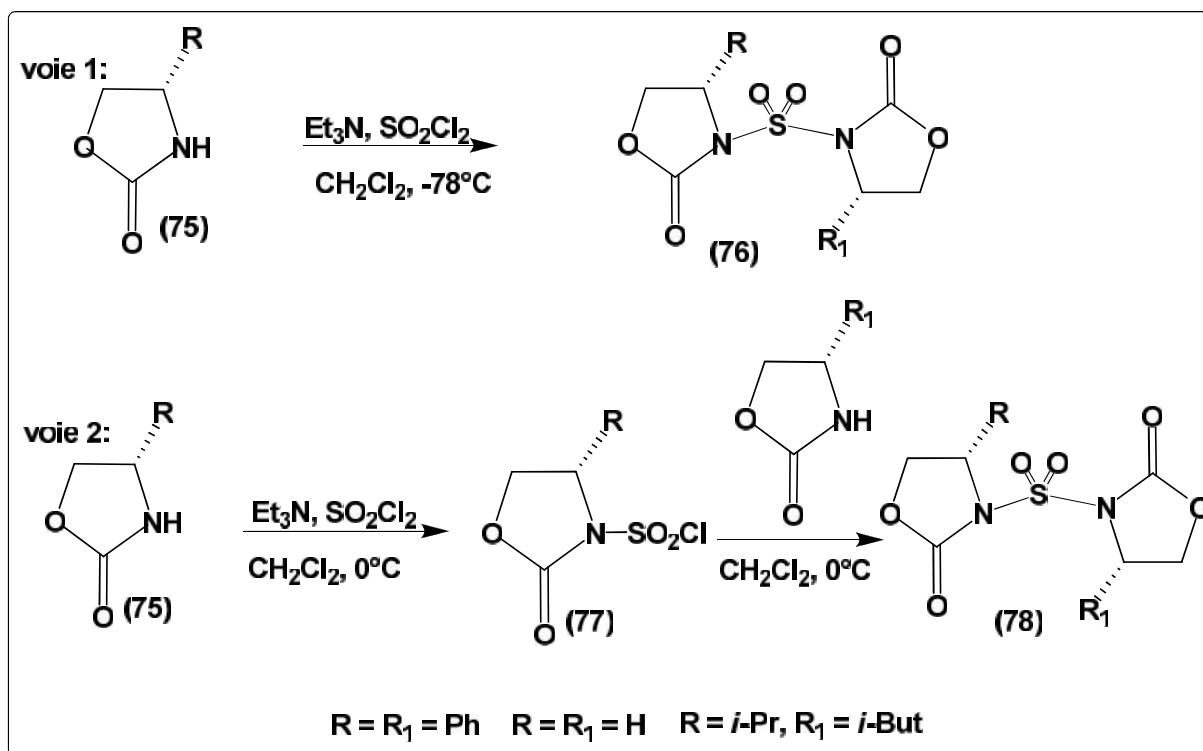


Schéma 13 : Synthèse de bis-oxazolidinones sulfone et N-chlorosulfonyloxazolidinones.

I-4-4- N-arylation d'oxazolidinone

Le N-aryloxazolidinone est un motif structural important pour l'utilisation médicinale, plusieurs médicaments cliniques portant ce fragment ont été développés comme l'Eperzolid et le Linézolide...ect. J. Li et al³⁴, ont décrit une réaction d'arylation des oxazolidinones (79) avec le bromure d'aryle en présence de K₂CO₃ comme base pour former les N-aryloxazolidinones (80). Ils ont utilisé le N, N-diméthylglycine comme un excellent ligand pour le couplage catalysé par du CuI à 120°C après 24 h (Schéma 14).

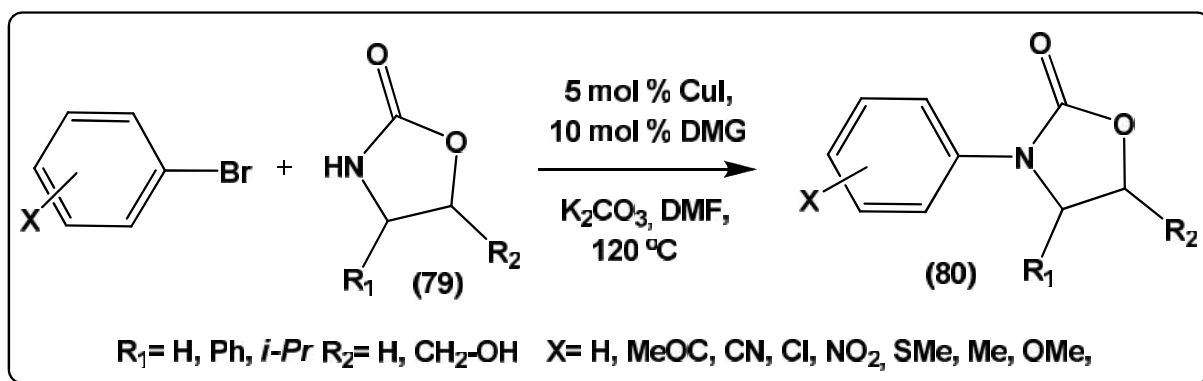


Schéma 14 : Synthèse d'aryl-oxazolidinone.

³⁴J. Li, Y. Zhang, Y. Jiang, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3981.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté une mise au point sur l'activité biologique essentielle des oxazolidinones modifiées décrite dans la littérature, nous avons rapporté aussi les différentes méthodes d'accès aux oxazolidinones et *N*-sulfamoyloxazolidinones ainsi que leurs réactivités. L'introduction d'un groupement sulfonyle sur les oxazolidinones peut améliorer largement leur activité antibactérienne contre les Gram-positifs.

Chapitre II

***Synthèse des oxazolidinones et
N-sulfamoyloxazolidinones***

II-1-Introduction

Au cours de ces dernières années, la synthèse de nouveaux composés spécifiques potentiellement actifs et contenant des fonctions caractéristiques s'est développée et connu une attention considérable. L'introduction du groupement sulfonyle (SO₂) peut être apportée par plusieurs réactifs. Notre choix s'est porté sur le chlorure de sulfuryle et de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour ses disponibilités d'une part et ses réactivités d'autre part.

II-2-La chimie de chlorure de sulfuryle

La réactivité exceptionnelle de chlorure de sulfuryle permet son utilisation dans beaucoup de transformations synthétiques, il possède deux sites électrophiles identiques pouvant subir des réactions de substitution. Parmi les nombreuses réactions qui ont été décrites dans la littérature nous citerons ces exemples

II-2-1-Synthèse de chloro-N-alkylsulfamoyle

Les chlorures de N-alkylsulfamoyle (**81**) ont été préparés par deux groupes de chercheurs^{1,2}. Le procédé de synthèse est basé essentiellement sur la réaction d'alkylamine ou de chlorhydrate de dialkylamine avec le chlorure de sulfuryle (**Schéma15**).

La fonctionnalisation sur le site chlorosulfonyle de ces composés permet l'accès aux nouvelles molécules de type sulfonamides ou sulfamates.

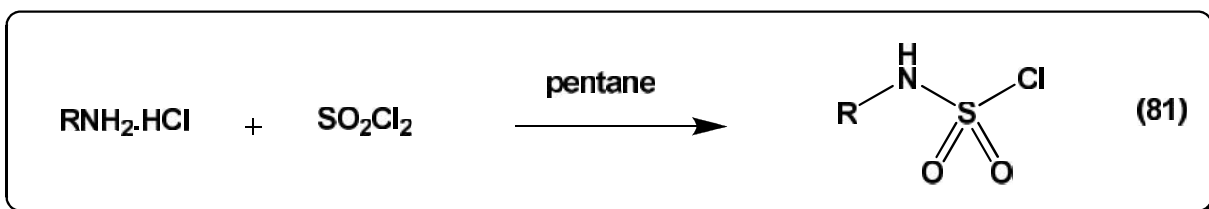


Schéma15 : Synthèse de chloro-N-alkylsulfamoyle.

II-2-2-Synthèse de bis sulfonamide

Danek et al³ ont décrit la synthèse des sulfonamides symétriques N, N'disubstitués (**83a-c**) à partir d' α -aminoesters aromatiques (**82a-c**) en présence de chlorure de sulfuryle dans le pentane (**Schéma 16**).

¹ P.F. Zieglerer, M. Orchim. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 443.

² E.F. Degering, W.W. Binkley. *J. Am. Chem.* **1939**, 61, 3250.

³ S.K Danek, D.P. Kelly. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

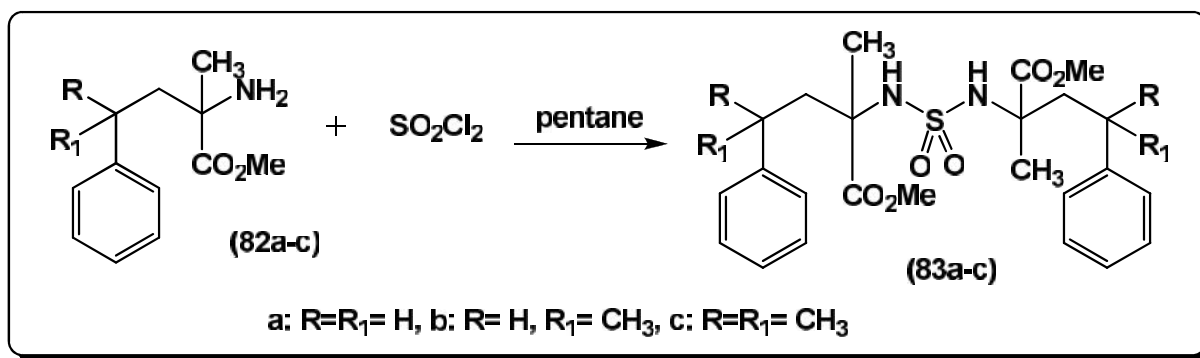


Schéma16 : Synthèse de bis-sulfonamides.

II-3-la chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS)

L'isocyanate de chlorosulfonyl est un produit chimique hautement réactif dans la synthèse organique, son utilisation a pris un grand essor ces dernières années grâce à leur intérêt dans les différents parcours. L'ICS est un réactif commercial qu'on peut aussi synthétiser dans le laboratoire à partir de trioxyde de soufre et de chlorure de cyanogène^{4,5} (Schéma 17), il est découvert en 1^{er} temps par Graf en 1952⁶, il a été utilisé comme intermédiaire de production pour les antibiotiques (céfuroxime, pénèmes), les polymères ainsi que les produits agrochimiques⁷.

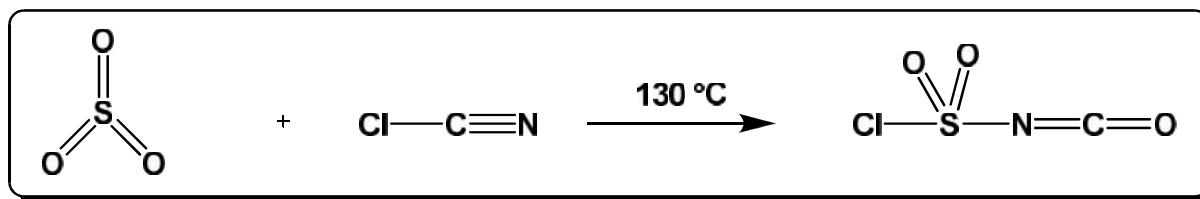


Schéma 17 : Synthèse de l'isocyanate de chlorosulfonyl.

L'ICS comporte deux pôles électro-attracteurs, le groupement chlorosulfonyl (SO₂Cl) et l'isocyanate (-N=C=O), qui nous favorise la possibilité de faire deux condensations avec d'autre groupements nucléophiles tels que les phénols, les alcools, les amines, les acides aminés, les thiols et les amides⁸, ce caractère nous oblige l'utilisation des solvants relativement inertes tels que les hydrocarbures chlorés comme le dichlorométhane, chloroforme, l'acétonitrile et l'éther (Fig.14).

⁴D.N. Dhar, K.S.K. Murthy. *Synth.* **1986**, 437.

⁵R. Graf. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1071.

⁶R. Graf. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 172.

⁷J.K. Rasmussen, A. Hassner. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 389.

⁸(a) R. Graf. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 56; (b) J.A. Picard, P.M. O'Brien, D.R. Sliskovic, M.K. Anderson, R.F. Bousley, K.L. Hamelchle, B.R. Krause, R.L. Stanfield. *J. Med.Chem.* **1996**, 39, 1243; (c) M. Abdaoui, G. Dewynter, N.E. Aouf, G. Favre, A. Morere, J.L. Montero. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1227; (d) Z. Regainia, M. Abdaoui, N.E. Aouf, G. Dewynter, J.L. Montero. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 381.

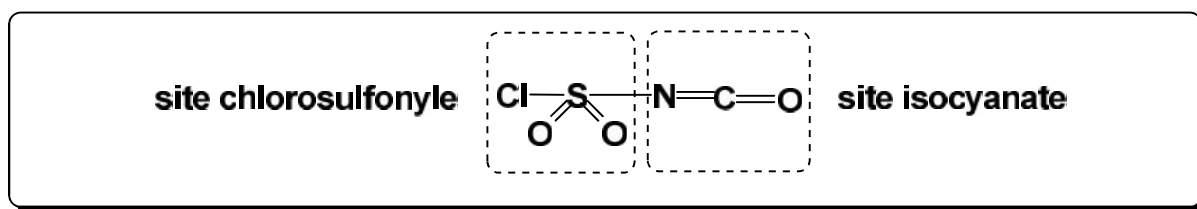


Figure 14 : Structure chimique de l'isocyanate de chlorosulfonyle.

L'ICS a montré une réactivité très particulière dans la synthèse des carboxylsulfonamides, sulfamoyloxazolidinone et sulfonamides⁹.

II-4-Synthèse de *N, N* bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinone :

La stratégie de synthèse de *N, N* bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones repose sur l'utilisation de chlorure de sulfuryle comme générateur du motif sulfonyle.

II-4-1-Synthèse des oxazolidin-2-ones chirales

Plusieurs méthodes¹⁰ de synthèse d'oxazolidin-2-ones ont été développées dans la littérature, nous avons choisi les L-aminoacides comme synthon de départ, ils permettent l'accès à des composés chiraux à visés diverses, les aminoacides ayant la structure et la configuration des produits naturels sont capables d'améliorer les phénomènes de diffusion et d'assimilation au niveau de la cellule et de présenter d'autre activités biologiques.

a) Réduction des aminoacides

La réduction des aminoacides en aminoalcools (**84a-d**) se fait facilement avec de bons rendements en présence de NaBH₄ comme agent réducteur (**Schéma 18**).

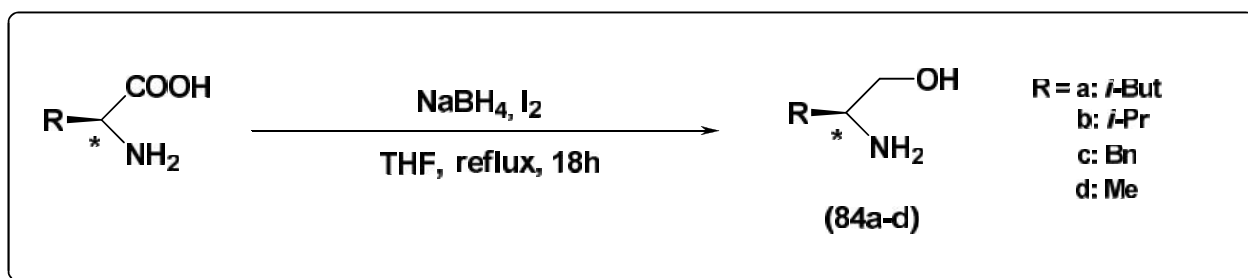


Schéma 18: Synthèse d' aminoalcools.

⁹(a) M. Abdaoui, G. Dewynter, L. Toupet, J.L. Montero. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 2427; (b) M. Abdaoui, G. Dewynter, J.L. Montero. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5695; (c) M. Berredjem, Z. Regainia, A. Djahoudi, N.E. Aouf, J.L. Montero, G.Dewynter, *Phosphorus Sulphur and Silicon*. **2000**, 165, 249.

¹⁰ (a) A.I. Meyer, D.A. Dickman, T.R. Baley. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7974. (b) C.F. Lave, H.L. Myat, J. Danelo, H.B. Hopps. *J. Org. Chem.* **1974**, 40, 3527. (c) E. Nicolas, K.C. Russell, V J. Huly. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 766.

➤ **Tableau 1:** Caractéristiques physico-chimiques des β -aminoalcools (**84a-d**)

Réf	R	Formule Brute	Masse g/mol	R _f (AcOEt / MeOH:9 /1)	F°C	Rdt %
84a	<i>i</i> -But	C ₆ H ₁₅ NO	117	0.50	88-90	75
84b	<i>i</i> -Pr	C ₅ H ₁₃ NO	103	0.40	32-34	70
84c	Bn	C ₉ H ₁₃ NO	151	0.60	90-92	73
84d	Me	C ₃ H ₉ NO	75	0.40	82-84	80

➤ **Etude structurale**

Les structures des produits synthétisés ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles, infrarouge, résonance magnétique nucléaire (¹H, ¹³C) et spectrométrie de masse.

En RMN ¹H : les structures d'aminoalcools (**84a-d**) sont caractérisées par l'apparition de:

Deux doublés dédoublés entre [3.40-3.76] ppm qui correspondent aux protons du CH₂-OH.

Le carbone asymétrique résonne sous forme d'un multiplet entre [3.10-3.31] ppm.

Un singulet entre [1.70-1.78] ppm qui correspond au proton porté par l'oxygène OH.

En RMN ¹³C : la disparition du signal du C=O et l'apparition de nouveau signal du carbone du méthylène CH₂OH entre [64.0-71.2] ppm.

En infrarouge : on remarque la disparition de la bande du groupement C=O.

b) Préparation des oxazolidin-2-ones chirales

Les oxazolidin-2-ones chirales sont obtenues à partir d'une cyclcondensation d'un β -aminoalcool avec le carbonate de diéthyle en présence du carbonate de potassium (K₂CO₃). Les oxazolidin-2-ones chirales (**85a-d**), sont obtenues sous forme d'une poudre blanche avec de bons rendements (**Schéma19**).

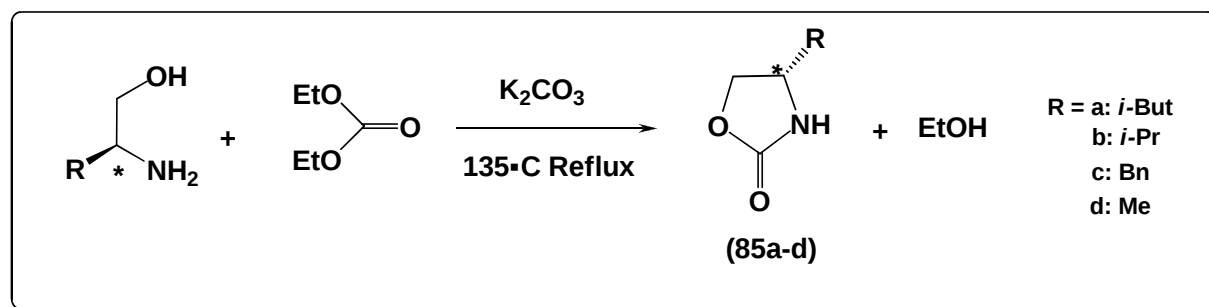


Schéma 19: Synthèse d'oxazolidin-2-ones chirales.

➤ **Tableau 2:**Caractéristiques physico-chimiques des oxazolidin-2-ones (**85a-d**)

Réf	R	Formule Brute	Masse g/mol	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	F°C	Rdt%
85a	<i>i</i> -But	C ₇ H ₁₃ NO ₂	143	0.70	82-84	75
85b	<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₁₁ NO ₂	129	0.65	72-74	77
85c	Bn	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	177	0.78	88-90	80
85d	Me	C ₄ H ₇ NO ₂	101	0.62	96-98	80

➤ **Etude structurale**

En RMN ¹H : les structures d'oxazolidinones (**85a-d**) sont confirmées par la disparition du signal du OH et l'apparition d'un singulet (ou un doublet) entre [5.50-7.25] ppm correspondant au proton porté par l'azote NH.

En RMN ¹³C : le signal du groupement C=O est observé entre [159.0-165.0] ppm.

En infrarouge : les structures des oxazolidin-2-ones sont confirmées par l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption entre [1750-1778] cm⁻¹ qui caractérise le C=O.

En spectrométrie de masse : elles sont caractérisées par l'apparition du pic moléculaire [M+H]⁺.

II-4-2-Synthèse des N-chlorosulfonyloxazolidinones

Les oxazolidin-2-ones qui ont été préparées précédemment présentent un site nucléophile ce qui permet d'accéder aux N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones chirals (**86a-d**) par action du chlorure de sulfuryle sur l'oxazolidinone en milieu basique dans le dichlorométhane anhydre à basse température (**Schéma 20**).

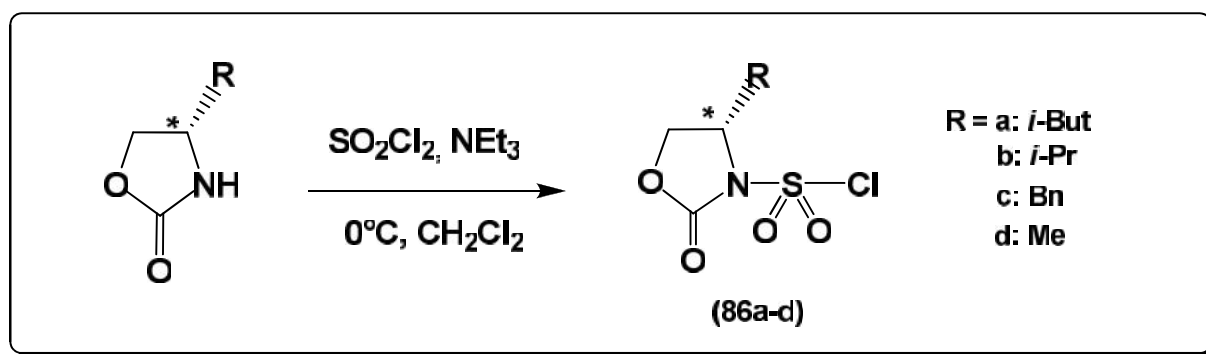


Schéma 20 : Synthèse de N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones chirals.

➤ **Tableau 3:**Caractéristiques physico-chimiques de N-chlorosulfonyloxazolidinones (**86a-d**).

Réf	R	Formule Brute	Masse g/mol	R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	[α] _D	F° C	Rdt %
86a	<i>i</i> -But	C ₇ H ₁₂ ClNO ₄ S	241.5	0.80	+7.46	38-40	82
86b	<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₁₀ ClNO ₄ S	227.5	0.77	+3.58	42-44	88
86c	Bn	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₄ S	275.5	0.85	-6.56	80-82	85
86d	Me	C ₄ H ₆ ClNO ₄ S	198.5	0.70	-12.09	47-49	80

➤ **Etude structurale**

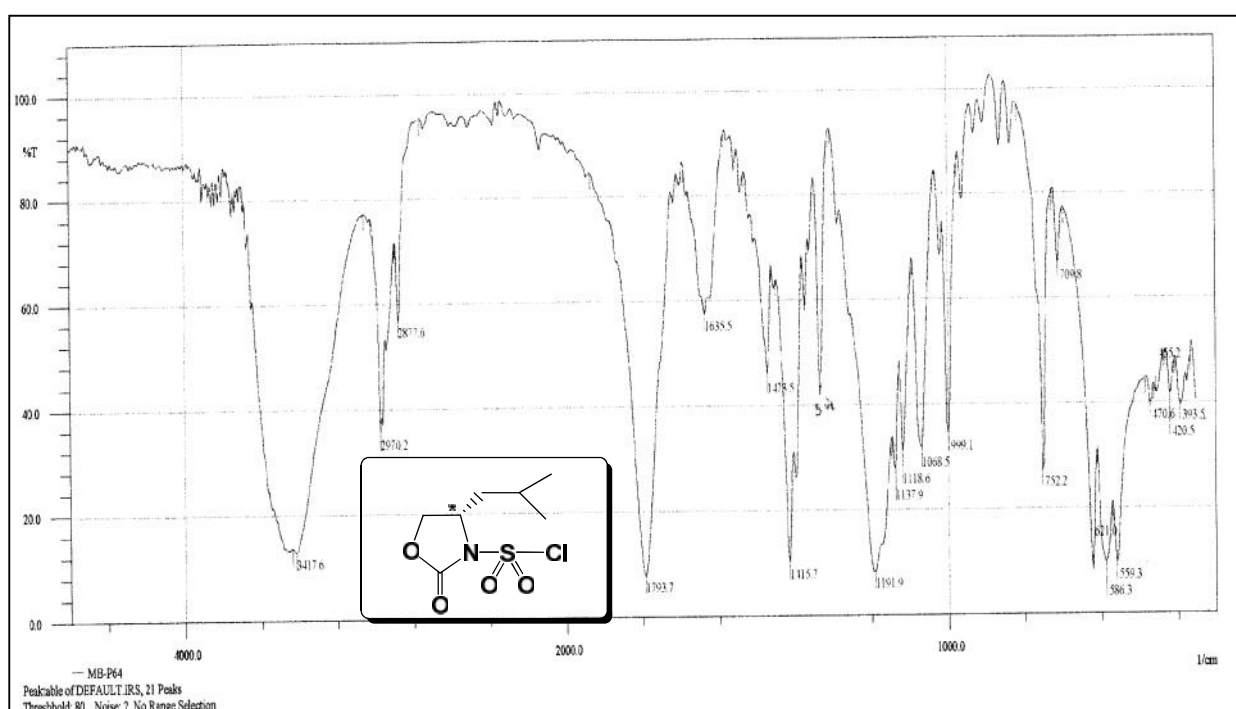
En RMN ¹H : les N-chlorosulfonyloxazolidinones (**86a-d**) sont caractérisés par un système ABX qui résonne entre [4.20-4.60] ppm indique la présence du CH₂-CH* et la disparition du signal du proton porté par l'azote.

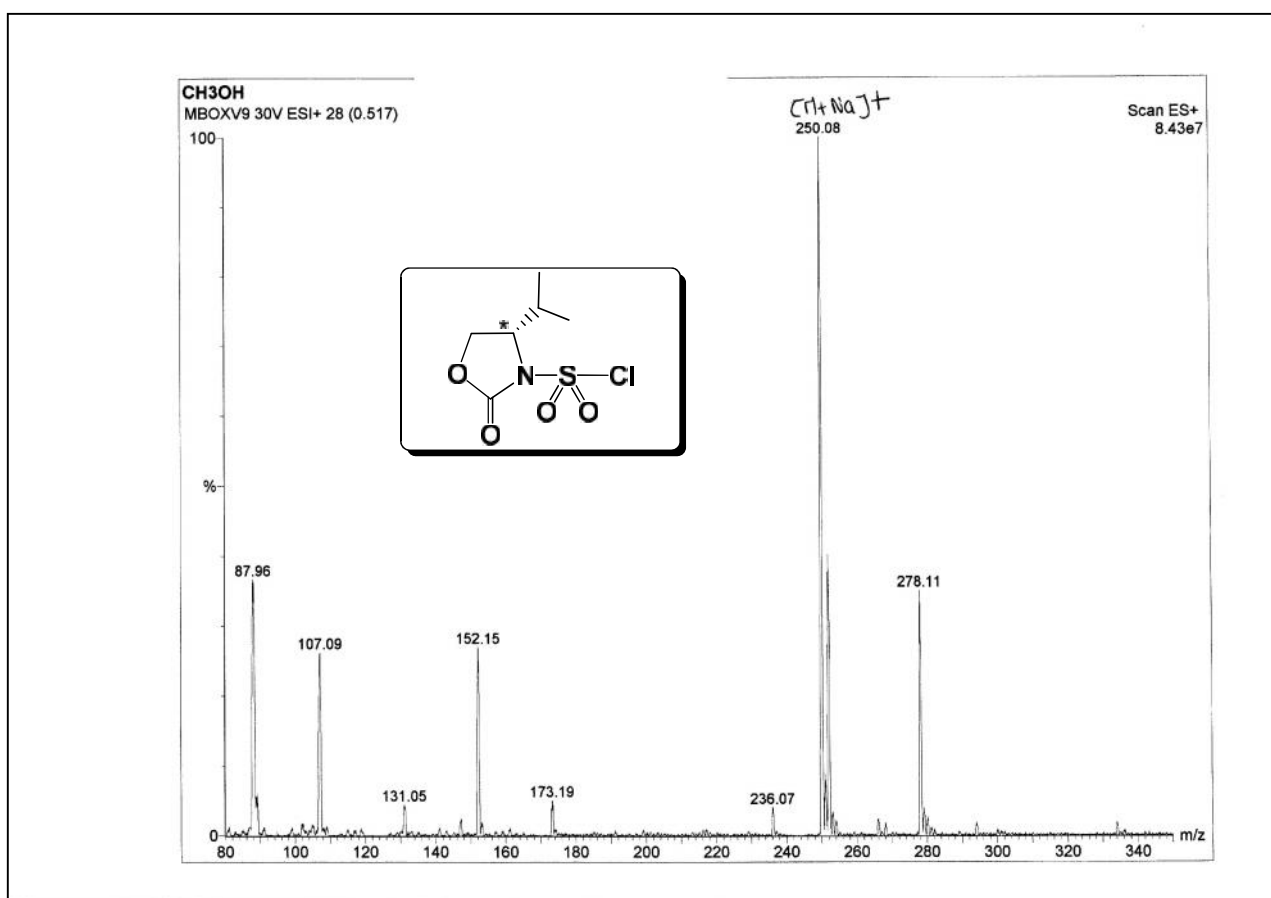
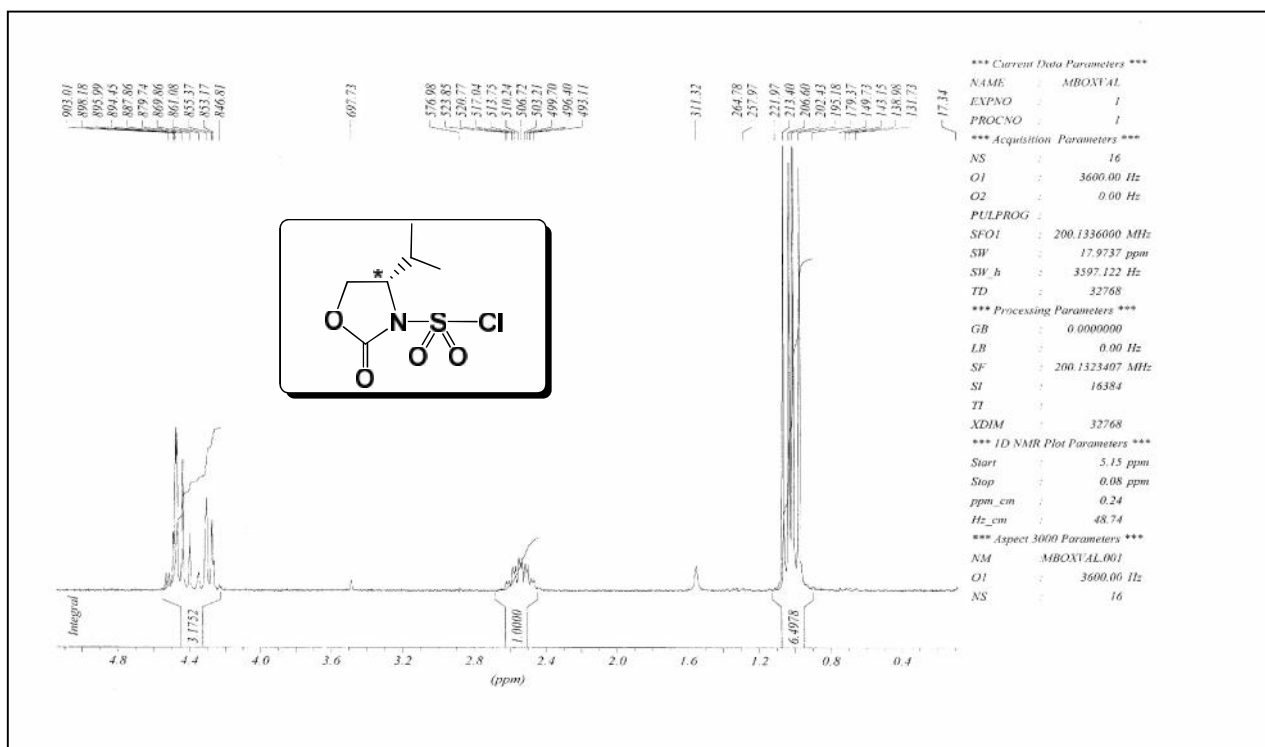
Le carbone asymétrique résonne sous forme d'un multiplet entre [4.20-4.75] ppm.

En RMN ¹³C le signal du groupement C=O est observé entre [150.0-150.9] ppm.

En infrarouge : ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes : une absorption entre [1780-1793] cm⁻¹ qui caractérise le groupement C=O et deux absorptions entre [1385-1415] cm⁻¹ et [1170-1191] cm⁻¹ qui correspondent au groupement SO₂.

En spectrométrie de masse : ils sont caractérisés par le pic moléculaire [M+23] avec une abondance relative de 100%.

Spectre de IR du composé (86a)

Spectre de RMN H¹ et de masse du composé (86b)

II-4-3-La condensation de N-chlorosulfonyloxazolidinones avec la moutarde à l'azote

Les N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones présentent une stabilité relative et un site électrophile réactif, ce qui ouvre des perspectives intéressantes en particulier pour accéder à des produits de condensation tel que les N, N-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidin-2-ones. La condensation de N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones avec la moutarde à l'azote dans le dichlorométhane anhydre en présence de deux équivalents de triéthylamine (1eq pour la déprotection et 1eq pour la condensation) à 0°C fournit le N, N-bis-2-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidin-2-ones (**87a-d**) (Schéma21). Ces composés peuvent être des agents alkylants.

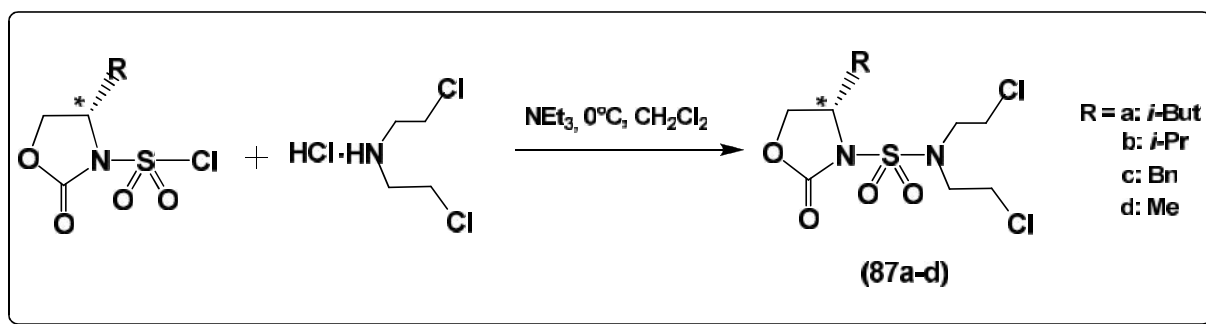


Schéma 21: Synthèse de N, N-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones.

- **Tableau 4:** Caractéristiques physico-chimiques des N, N-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones (**87a-d**)

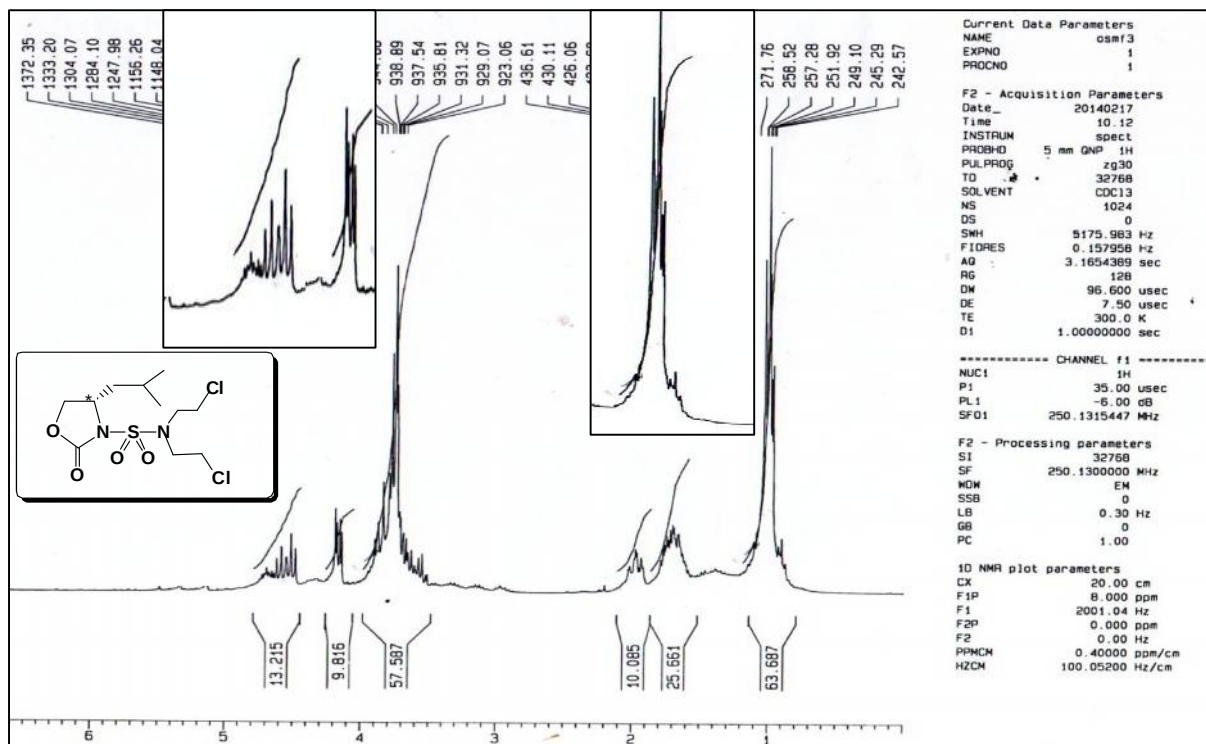
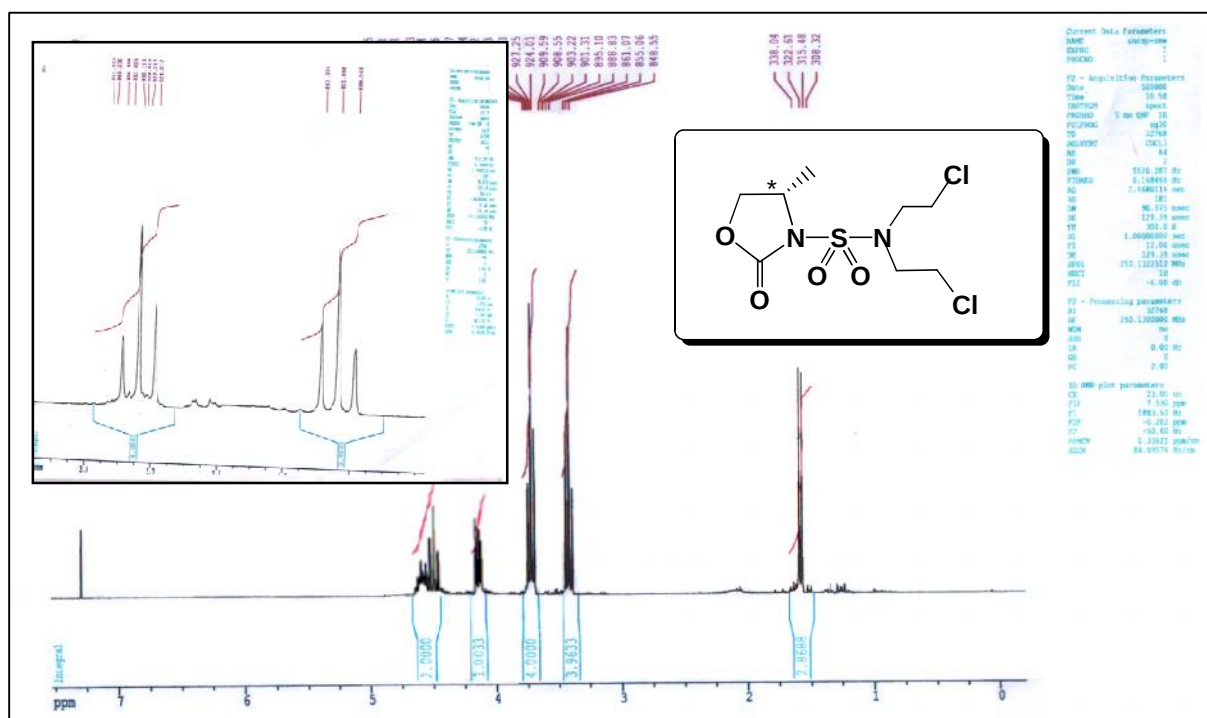
Réf	R	Formule Brute	Masse g/mol	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	Rdt%
87a	<i>i</i> -But	C ₁₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	347	0.75	45
87b	<i>i</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	333	0.72	47
87c	Bn	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	381	0.80	50
87d	Me	C ₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	305	0.67	45

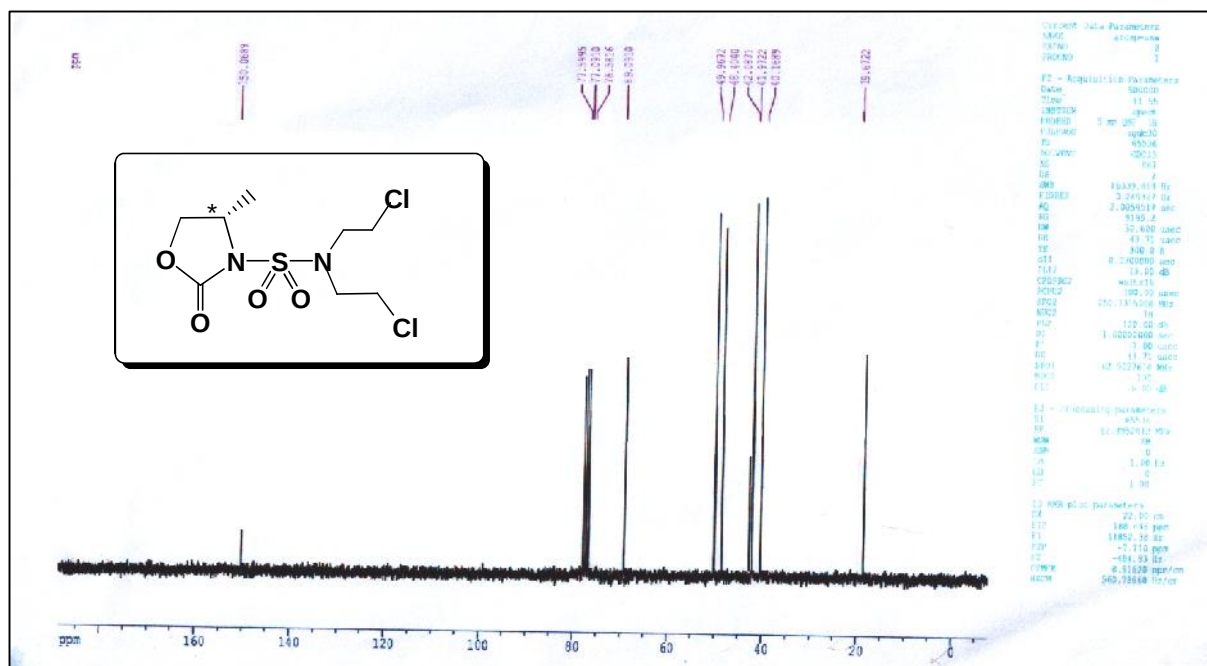
➤ Etude structurale

En RMN ¹H : les N, N-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones (**87a-d**) sont caractérisés par l'apparition de deux triplés (ou un multiplet) entre [3.70-3.75] ppm et [3.35-3.40] ppm indique la présence du 2(N-CH₂-CH₂-Cl).

En RMN ¹³C : l'apparition de deux nouveaux signaux de 2(N-(CH₂)₂-Cl) situés respectivement dans l'intervalle [48.0-49.9] ppm et [40.1-42.9] ppm.

En infrarouge : les structures des *N*, *N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes : une absorption entre $[1758-1785] \text{ cm}^{-1}$ qui caractérise le groupement C=O et deux absorptions entre $[1363-1385]$ et $[1170-1180] \text{ cm}^{-1}$ qui correspondent au groupement SO_2 .

Spectre de RMN H^1 du composé (87a)Spectre de RMN H^1 et de C^{13} du composé (87d)



II-5-Synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et N, N'-bis-oxazolidinones-sulfone

Beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfonamide. L'introduction de ce dernier sur des oxazolidinones modifiées peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques¹¹.

Dans notre travail, nous avons décrit la synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et N, N'-bis-oxazolidinones-sulfone à partir des précurseurs synthétisés (oxazolidinones) ou bien des réactifs simples et disponibles (des amines).

II-5-1-Synthèse des carboxylsulfonamides dérivés de 1, 3-dichloropropan-2-ol

La synthèse des carboxylsulfonamides dérivés d'amines et d'oxazolidinones a été réalisée facilement en deux étapes successives (carbamoylation et sulfamoylation) en utilisant la bifonctionnalisation de l'ICS.

a) Carbamoylation, Sulfamoylation

L'ICS réagit d'abord par une réaction d'addition sur l'alcool prochiral le 1, 3-dichloropropanol par le site isocyanate et conduit au carbamate de chlorosulfonyle instable en suite la substitution nucléophile sur le site chlorosulfonyle par des amines et /ou d'oxazolidinones au milieu basique permet l'accès aux carboxylsulfonamides (**88a-g**) (schéma 22).

¹¹H. Tu, J.P. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. DeGraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N.P.C. Walker, Z. Wang. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

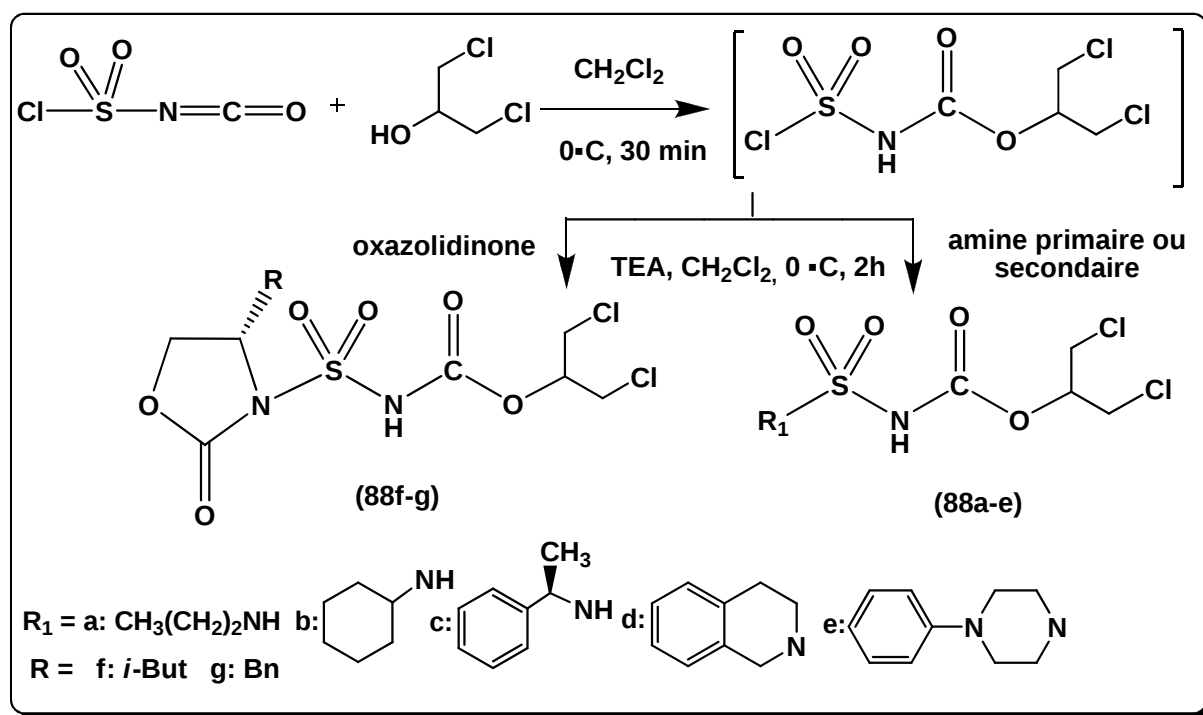


Schéma 22: Synthèse des carboxylsulfonamides issus de 1,3-dichloropropanol.

➤ **Tableau5:** Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (88a-g)

Réf	Formule Brute	Masse g /mol	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	F°C	Rdt%
88a	C ₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	293	0.69	114-116	95
88b	C ₁₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	333	0.71	119-121	94
88c	C ₁₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	355	0.70	124-126	90
88d	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	367	0.63	huile	82
88e	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	396	0.68	136-138	85
88f	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	377	0.67	132-134	91
88g	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₆ S	411	0.65	128-130	88

➤ **Etude structurale**

En RMN ¹H : les carboxylsulfonamides (**88a-g**) sont caractérisés par l'apparition d'un singulet entre [7.60-8.10] ppm qui correspond au proton de l'azote carbamique. Un multiplet entre [4.90-5.20] ppm qui correspond au proton de CH-CH₂Cl. Les quatre protons de 2CH₂-Cl résonnent sous forme d'un doublet (ou deux doublet) entre [3.60-3.90] ppm.

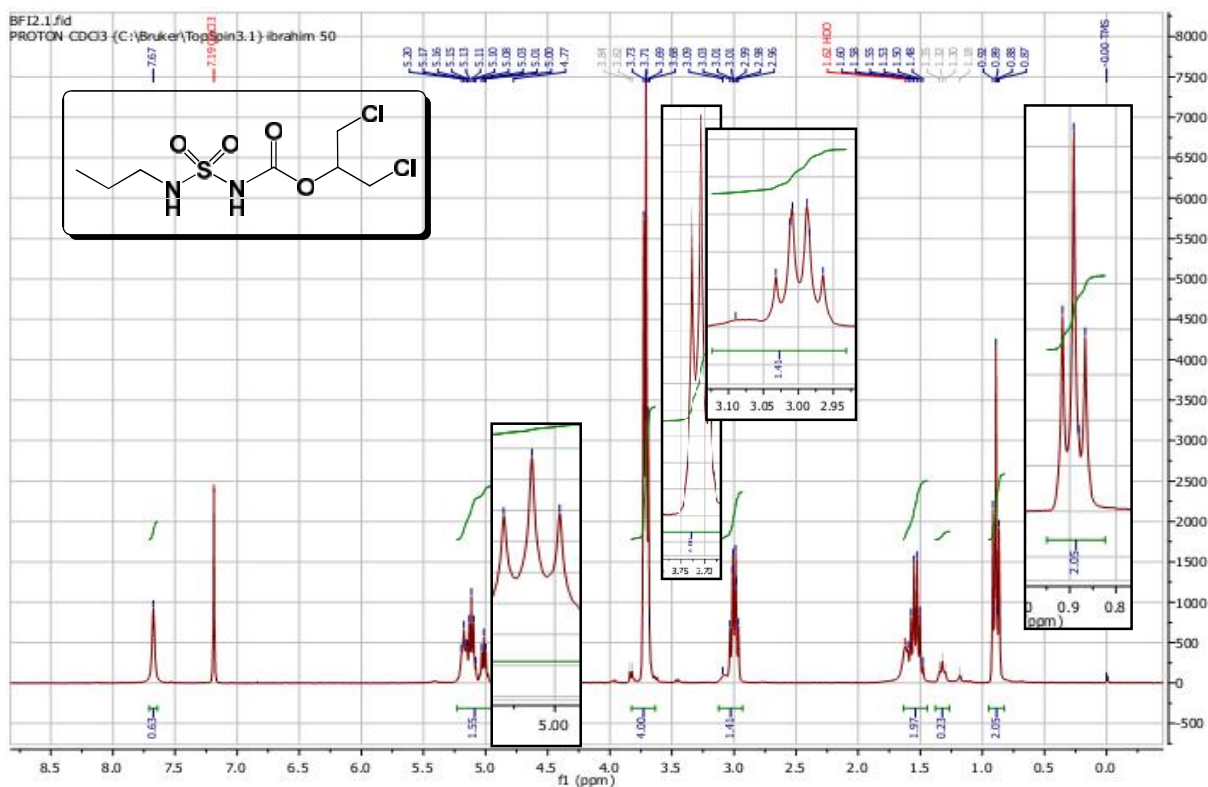
En RMN ¹³C : le signal du groupement C=O est observé entre [143.4-159.0] ppm.

En infrarouge : ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes entre [3256-3269] et [3140-3169] cm⁻¹ du groupement 2NH, une bande entre [1739-

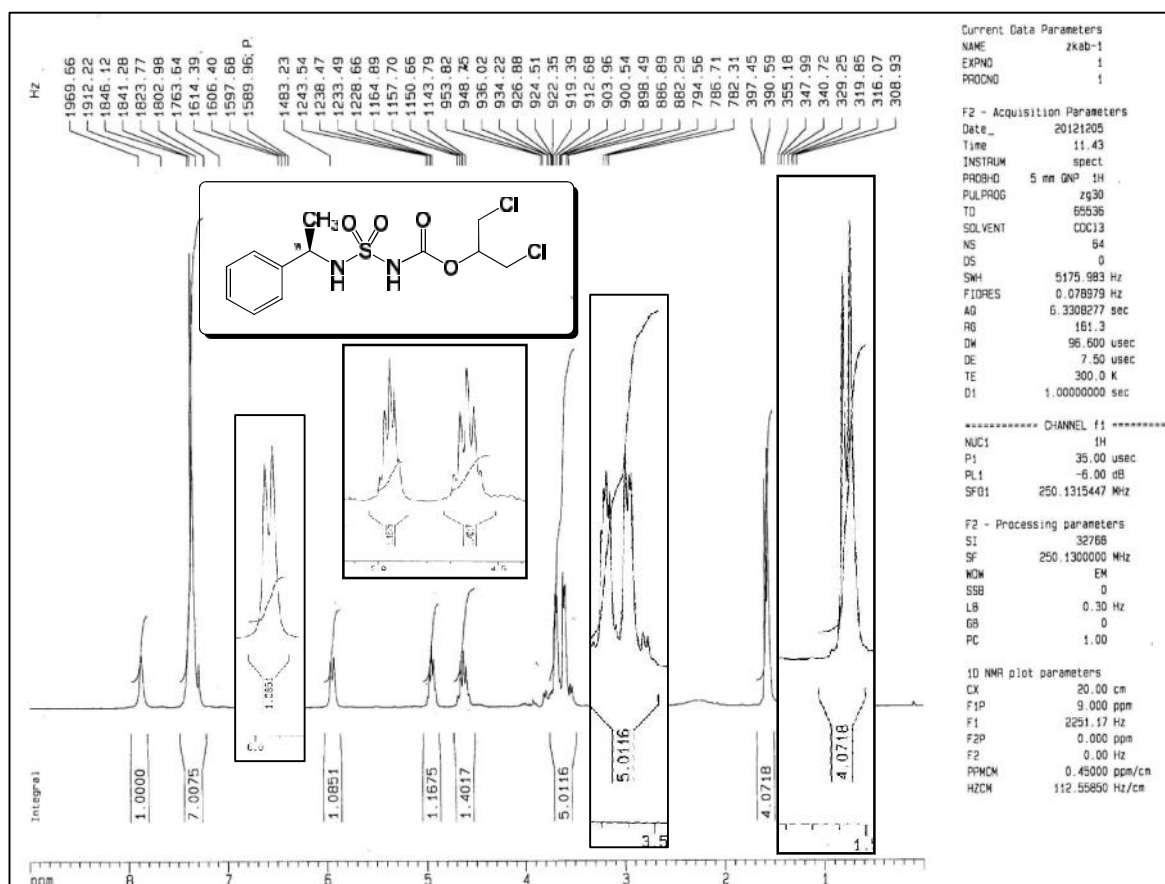
1756] cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}$ et deux bandes intenses entre [1370-1375] et [1156-1167] cm^{-1} qui correspondent au groupement SO_2 .

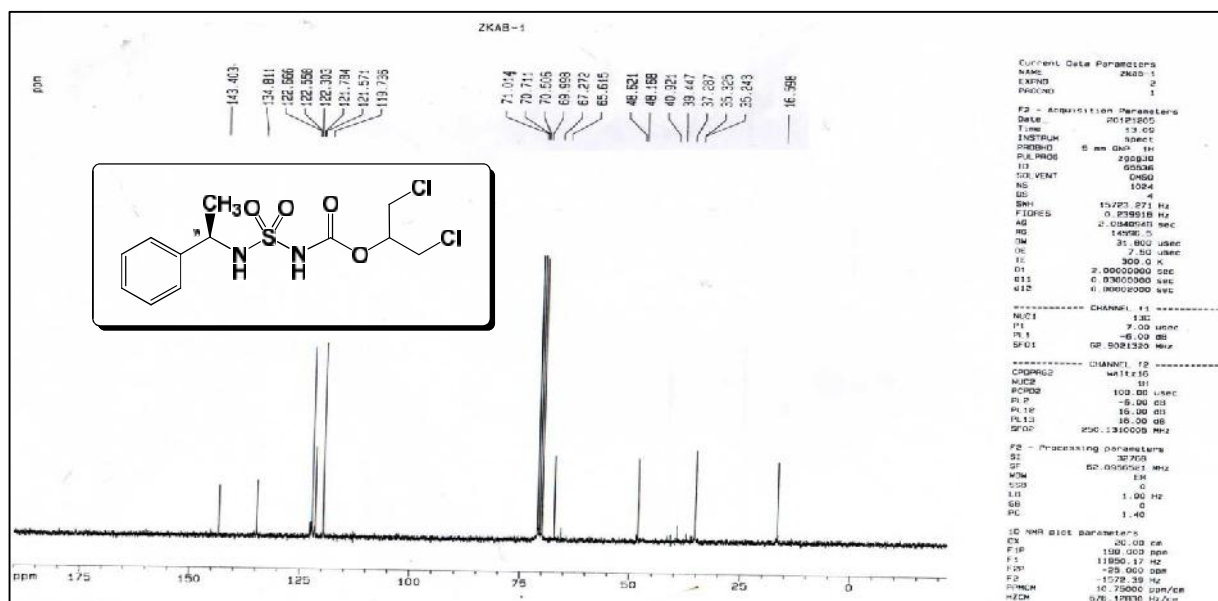
En spectrométrie de masse : un pic moléculaire à [M+1] et [M+23].

Spectre de RMN H^1 du composé (88a)



Spectre de RMN H^1 et de C^{13} du composé (88c)





II-5-2-Cyclisation intramoléculaire

La cyclisation des carboxylsulfonamides est réalisée facilement en présence d'une base K_2CO_3 dans l'acétonitrile à température ambiante. Dans cette série, les groupements carbonyle et sulfonyl augmentent la nucléophilie de l'azote, ce qui permet une cyclisation intramoléculaire en milieu basique. Cette cyclisation conduit à la formation de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines (**89a-e**) et *N,N'*-bis-oxazolidinones-sulfone (**89f-g**) avec un bon rendement. La réaction a été contrôlée par ccm qui montre la formation d'un nouveau produit moins polaire que le produit de départ (**Schéma 23**).

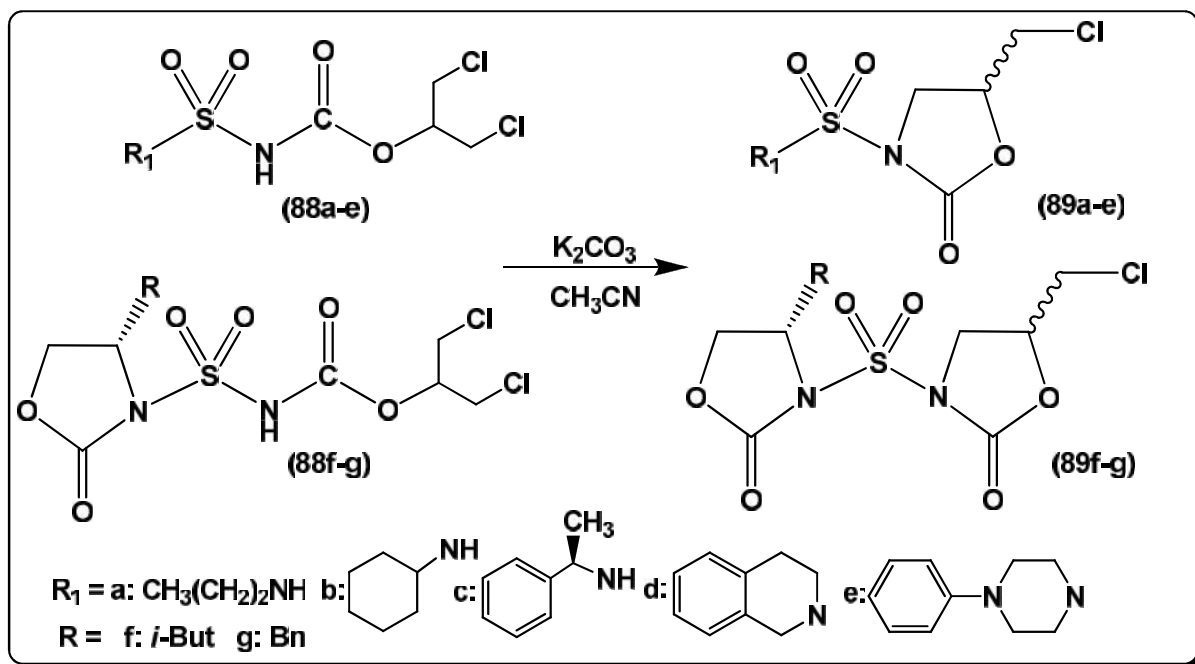


Schéma 23: Synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinone dérivés d'amines et *N,N'*-bis-oxazolidinones-sulfone.

➤ Mécanisme réactionnel proposé

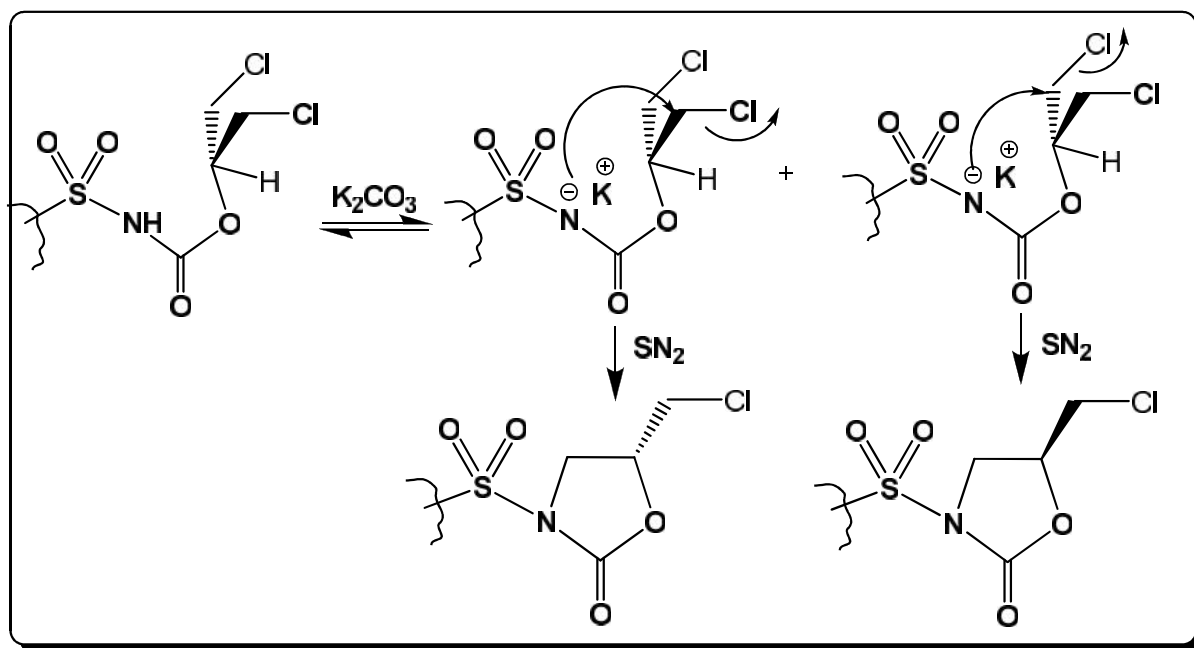


Schéma 24 : Mécanisme réactionnel proposé.

➤ **Tableau 6:** Caractéristiques physico-chimiques de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines (**89a-e**) et *N, N'*-bis-oxazolidinones-sulfone (**89f-g**)

Réf	Formule Brute	Masse g /mol	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	F °C	Rdt %
89a	C ₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	256.5	0.73	139-141	98
89b	C ₁₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	296.5	0.75	143-145	96
89c	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	318.5	0.74	149-151	97
89d	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	330.5	0.67	92-94	95
89e	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S	359.5	0.72	126-128	91
89f	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₆ S	340.5	0.72	141-143	90
89g	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ S	374.5	0.69	146-148	89

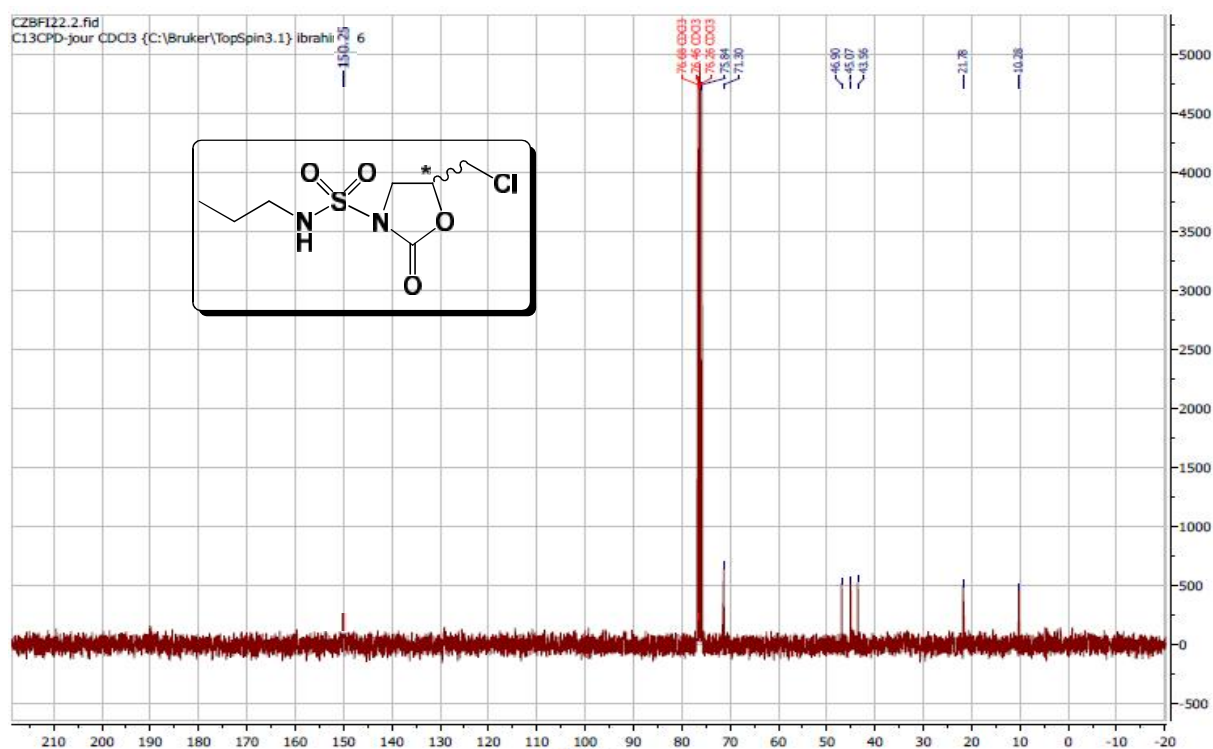
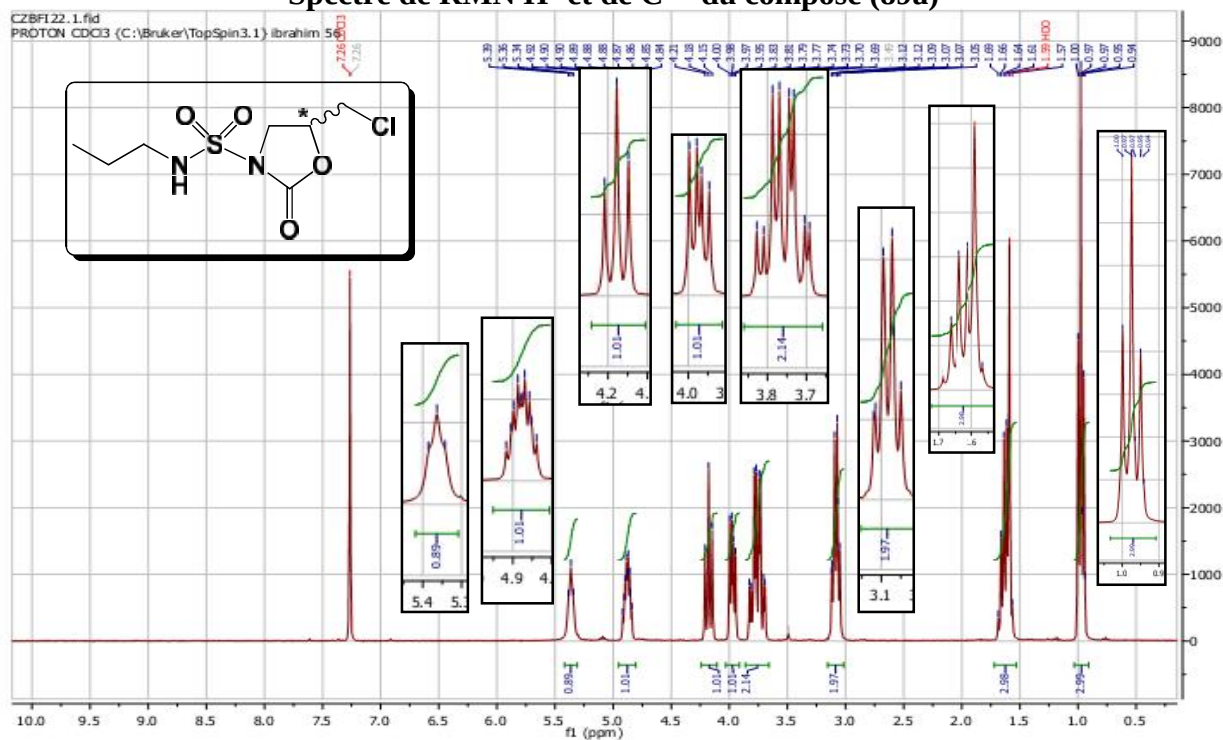
➤ Etude structurale

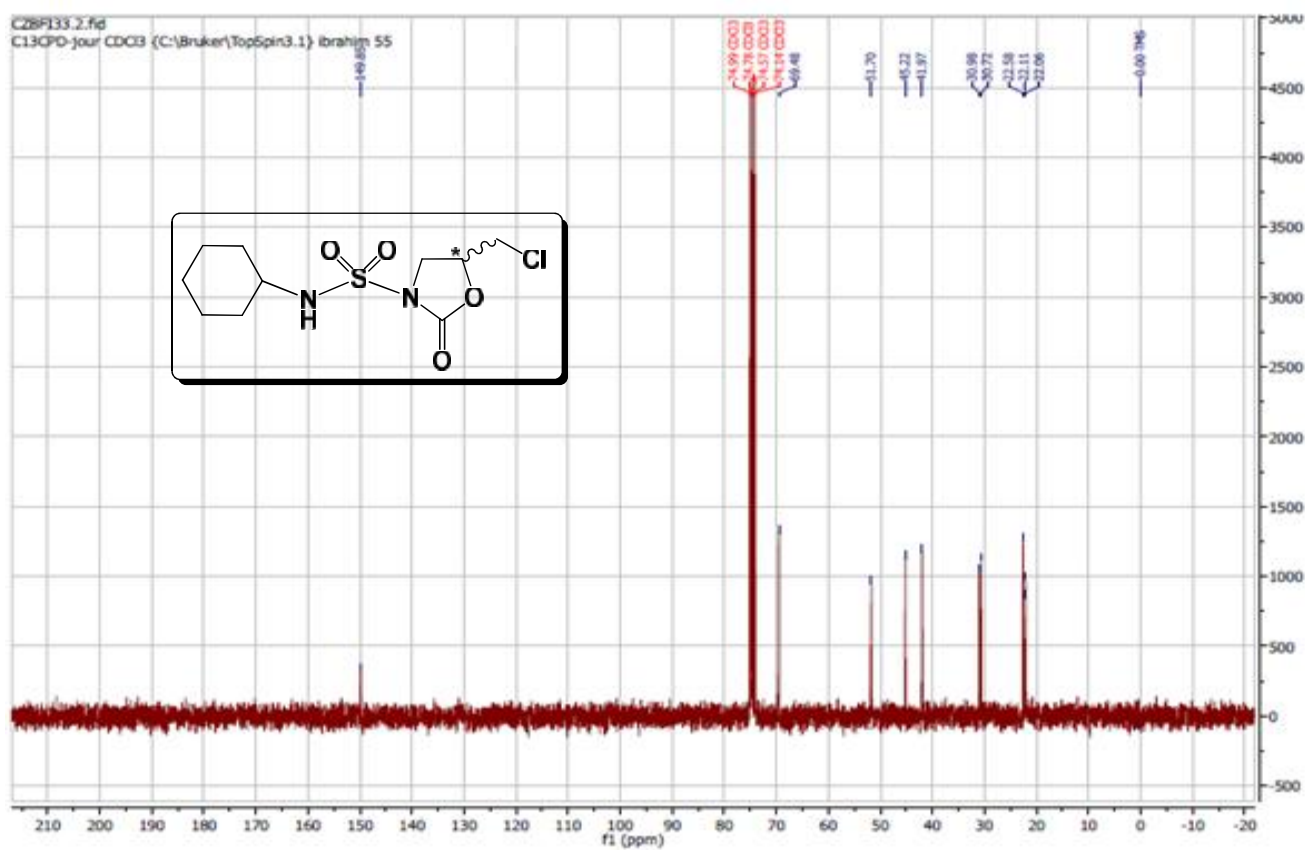
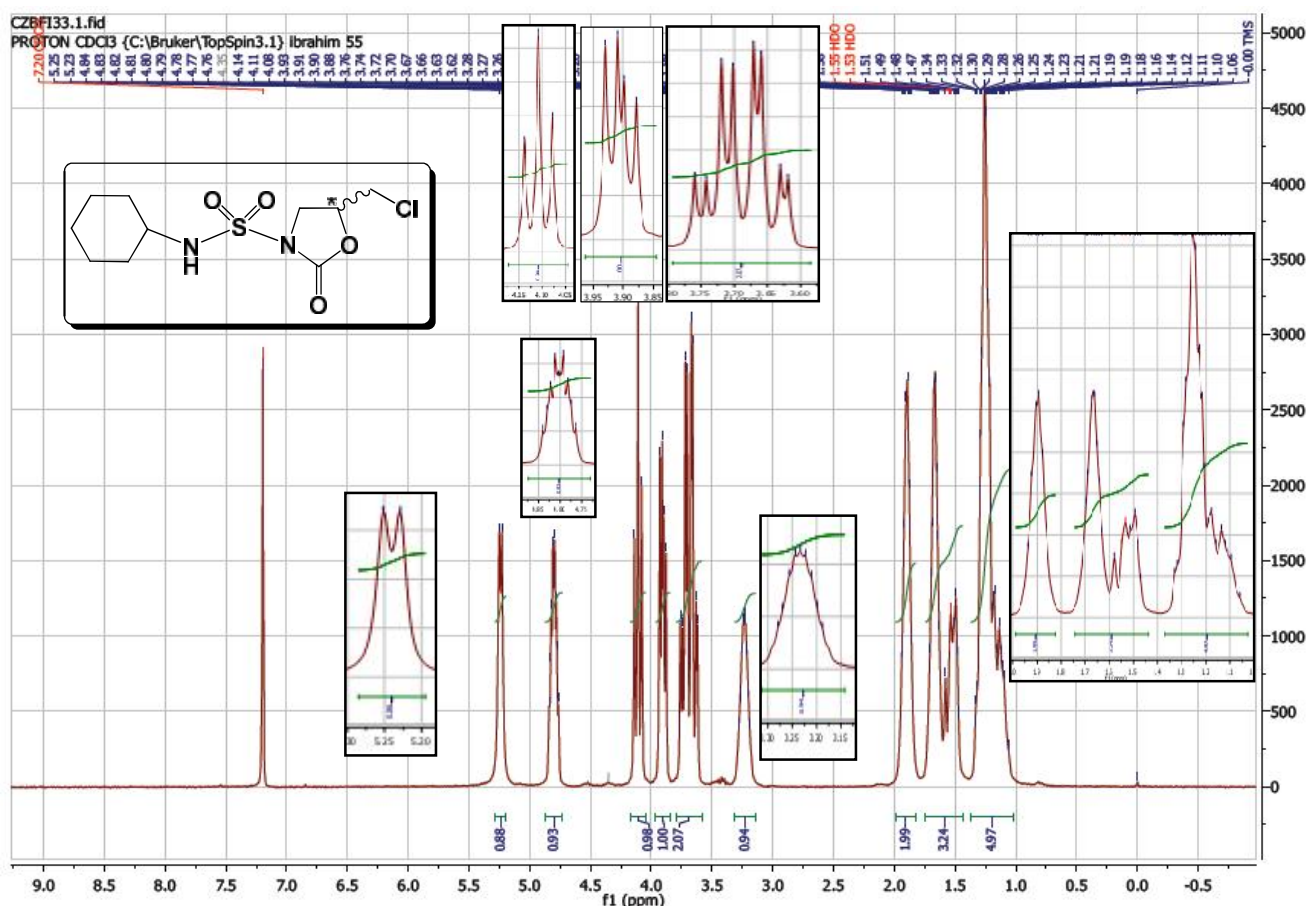
Les structures de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et *N, N'*-bis-oxazolidinones-sulfone (**89a-g**) sont caractérisées en RMN du proton par la disparition de signal de proton porté par l'azote carbamique et l'apparition d'un système ABX qui résonne sous forme 2dd entre [3.50-3.80] ppm indique la présence du N-CH₂-*CH. Un triplet entre [4.02-4.25] et un dd entre [3.80-4.00] ppm correspondants au CH₂-Cl. le proton du carbone asymétrique résonne sous forme d'un multiplet entre [4.70-4.95] ppm.

En IR : ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: une bande entre $[3245-3253] \text{ cm}^{-1}$ du groupement **NH**, une bande entre $[1729-1755] \text{ cm}^{-1}$ qui caractérise le groupement **C=O** et deux bandes intenses entre $[1310-1360]$ et $[1143-1189] \text{ cm}^{-1}$ qui correspondent au groupement **SO₂**.

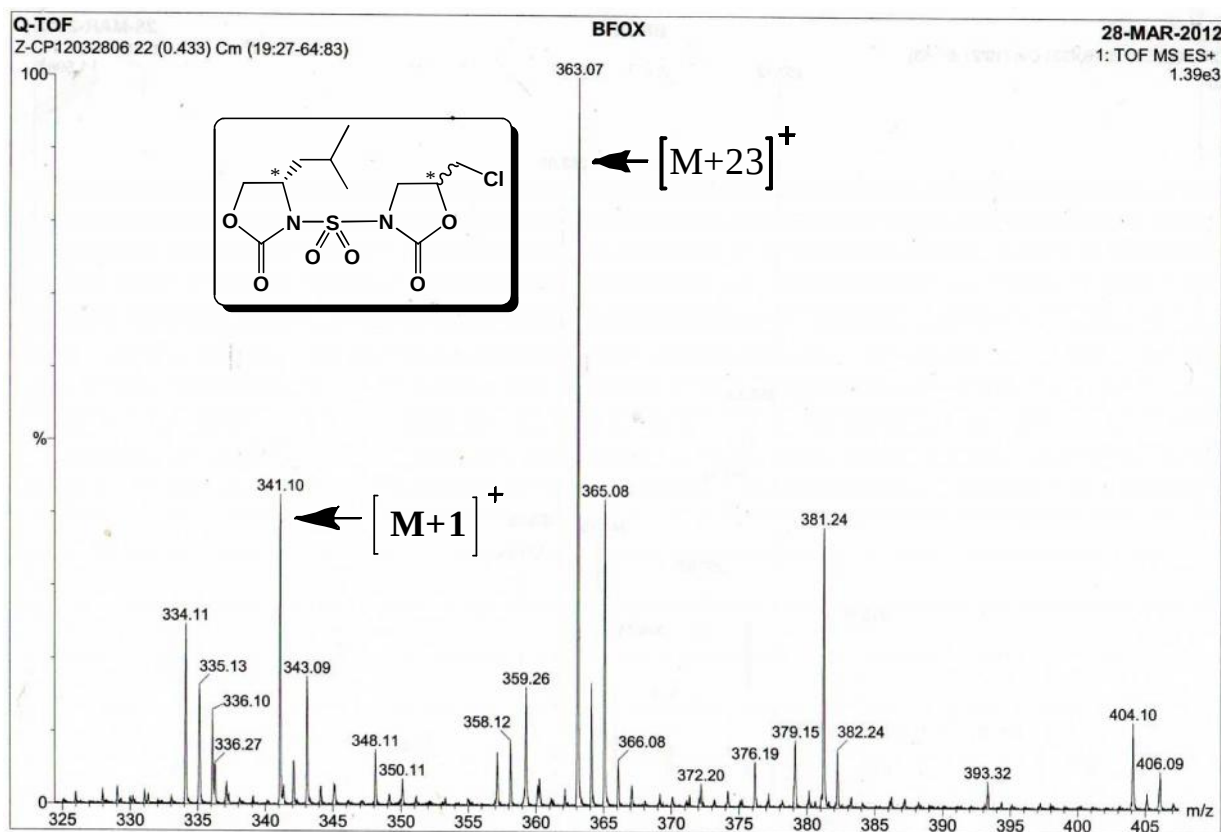
En spectrométrie de masse : ces produits sont caractérisés par la présence d'un pic moléculaire $[M+1]$ et $[M+23]$.

Spectre de RMN H¹ et de C¹³ du composé (89a)



Spectre de RMN RMN H¹ et de C¹³ du composé (89b)

Spectre de masse du composé (89f)



II-5-3-phosphorylation de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones

Nous avons tenté de réaliser la réaction d'Arbuzov avec les 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines en présence de triéthylphosphite ou triméthylphosphite, mais les essais de phosphorylation n'ont pas abouti aux composés désirés (90) (schéma25).

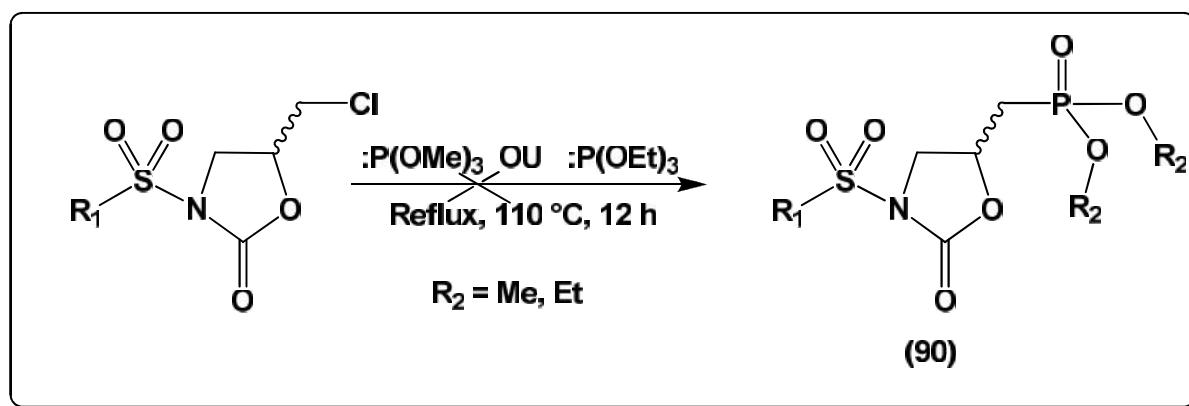


Schéma 25: Essai de phosphorylation 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons utilisé une méthode simple et performante pour la synthèse de *N, N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidin-2-ones, où l'insertion de motif moutarde à l'azote sur les *N*-chlorosulfonyloxazolidinones lui confère une grande importance sur le plan chimique et biologique. La synthèse des *N*-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones a été réalisée en trois étapes simples: la réduction des aminoacides, la cyclisation des β -aminoalcools suivi par chlorosulfonylation d'oxazolidinones avec le chlorure de sulfuryle.

La synthèse de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et *N, N'*-bis-oxazolidinones-sulfone a été réalisée en trois étapes; la préparation de carboxylsulfonamides (carbamoxylation-sulfamoylation) à partir d'ICS, 1,3-dichloropropan-2-ol, amine et oxazolidinone suivie par une réaction de cyclisation intramoléculaire dans des conditions douces.

Deuxième partie

Les sulfonamides et N-acylsulfonamides

Chapitre I

***Aperçu bibliographique sur les
sulfonamides et N-acylsulfonamides***

I-1-Activité pharmacologique et thérapeutique des sulfonamides

Les études de relation structure-activité des composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie de soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés qui contiennent le motif sulfonyle, on trouve les sulfonamides¹. L'introduction de sulfonamides en médecine clinique dans les années 1930 a marqué le début de la chimiothérapie. Ces composés représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique². Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents anti-bactériens³, inhibiteurs d'anhydrase carbonique⁴, agents diurétiques⁵, agents hypoglycémiques⁶, anti-thyroïdes⁷, anti-tumoraux⁸ et anti-cancéreux⁹.

D'autres activités ont également signalé aux dérivés sulfonamides comme des agents herbicides¹⁰ et antifongiques¹¹ pour des applications agricoles potentielles.

Selon leur mode d'action, ils sont regroupés en plusieurs classes de médicaments utilisés en clinique, on peut citer: l'Acétazolamide AZA¹² **(91)** (anti-glaucome systématique un inhibiteur d'anhydrase carbonique), le Dorzolamide DZA¹³ **(92)** (anti-glaucome locale), le Célécoxib¹⁴ **(93)** (anti-inflammatoire), le Sildenafil¹⁵ **(94)** viagra® (anti-impotence), le

¹ (a) I. Nishimori, T. Minakuchi, T. Kohsaki, S. Onishi, H. Takeuchi, D. Vullo, A. Scozzafava, C. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585; (b) I.R. Ezabadi, C. Camoutsis, P. Zoumpoulakis, A. Geronikaki, M. Soković, J. Glamocilija, A. Cirić. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1150; (c) R. Gitto, S. Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C.T. Supuran, A. Chimirri. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2401; (d) Ö. Güzel, C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, A. Salman, Claudiu. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 152.

² (a) C. Hansch, P.G. Sammes, J.B. Taylor. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford. **1990**, Vol. 2; (b) E.E. Cannor. *Sulfonamide Antibiotics Prim. Care Update Ob. Gyn.* **1998**, 5, 32; (c) P.R. Hanson, D.A. Probst, R.E. Robinson, M. Yau. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761.

³ V.S. Misra, V.K. Saxena, R.J. Srivastava. *Ind. Chem. Soc.* **1982**, 59, 781.

⁴ G. Renzi, A. Scozzafava, C.T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 673.

⁵ T.H. Maren. *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

⁶ J. Drew. *Science.* **2000**, 287, 1960.

⁷ T.H. Maren. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1976**, 16, 309.

⁸ C.T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

⁹ S. Pastorekova, Z. Zavadová, M. Kost'ál, O. Babusiková, J. Závada. *Virology.* **1992**, 187, 620.

¹⁰ M.A. Gonzalez, D.B. Gorman, C.T. Hamilton, G.A. Roth. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, 12, 301.

¹¹ (a) S.U. Liane P.G. Maykel, G.C. Isidro, H.G. Rosario. *J. Mol. Graph. Mod.* **2007**, 25, 680; (b) W.J. Zhu, P. Wu, X.M. Liang, Y.H. Dong, J.J. Zhang, H.Z. Yuan, S.H. Qi, X.Q. Meng, J.P. Wu, F.H. Chen, D.Q. Wang. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 6547; (c) I.R. Ezabadi, C. Camoutsis, P. Zoumpoulakis, A. Geronikaki, M. Sokovic, J. Glamocilija, A. Cirić. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1150.

¹² (a) C.T. Supuran, A. Scozzafava. *Expert Opin. Ther. Patents.* **2000**, 10, 575; (b) B. Becker, *Am. J. Ophthalmol.* **1954**, 37, 13.

¹³ (a) M.F. Sugrue, *J. Ocular Pharmacol. Ther.* **1996**, 12, 363; (b) M.F. Sugrue, *Prog. Retin. Eye Res.* **2000**, 19, 87.

¹⁴ D.T. Penning, J.J. Talley, R.S. Bertenshaw, S.J. Carter, W.P. Collins, S. Docter, J.M. Graneto, F.L. Lee, W.J. Malecha, M.J. Miyashiro, S.R. Rogers, J.D. Rogier, S.S. Yu, D.G. Anderson, G.E. Burton, N.J. Cogburn, A.S. Gregory, M.C. Koboldt, E.W. Perkins, K. Seibert, W.A. Veenhuizen, Y.Y. Zhang, C.P. Isakson. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

¹⁵ D.J. Webb, S. Freestone, M.J. Allen, G.J. Muirhead, *Am. J. Cardiol.* **1999**, 83, 21C.

Zonisamide¹⁶ (95) (antiépileptique), l'Indisulma¹⁷ (96) (anti-cancéreux), le Bendrofluméthiazide¹⁸ (97) (pour traiter l'hypertension artérielle), le Tolbutamide¹⁹ (98) (antidiabétique), le Furosemide²⁰ (99), le Torsemide (diurétique), l'Amprenavir¹⁷ (100) (anti-VIH) (Fig.15).

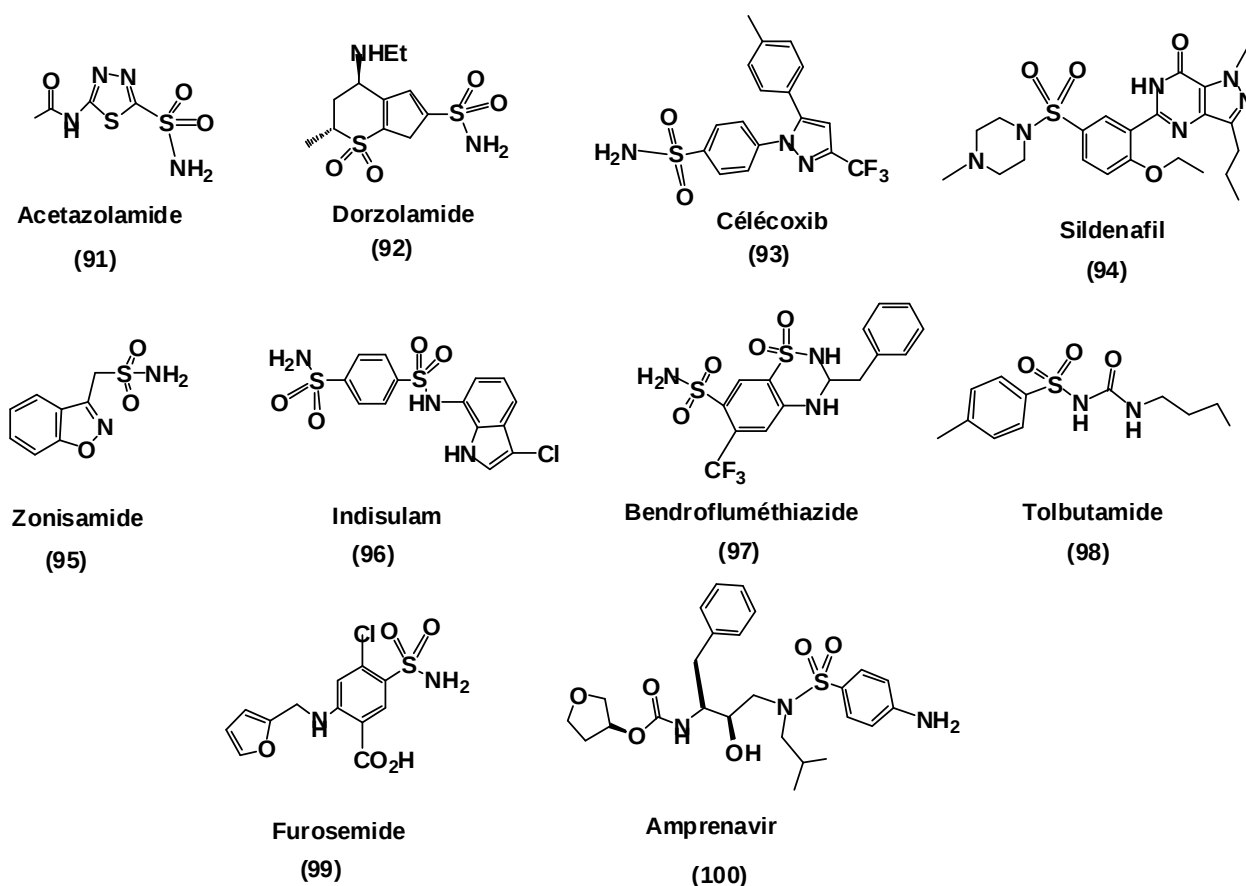


Figure 15 : Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide.

Exemples des sulfonamides avec différentes activités et applications

Les sulfonamides montrent une grande efficacité dans le traitement des infections intestinales, parmi eux; on trouve la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) (101) est hydrolysée dans l'intestin en sulfapyridine (sulfamide antibactérien) (102) et en acide 5-amino-salicylique (5-

¹⁶ M. Baulac. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3.

¹⁷ C. T. Supuran. *Expert Opin. Investig. Drugs.* **2003**, 12, 283.

¹⁸ H.Y. Pang, L.L. Yang, M.S. Shuang, C. Dong, M. Thompson. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

¹⁹ A. Melander. *Oral anti-diabetic drugs: an overview. Diabetic Medicine.* **1996**, 13, 143.

²⁰ T.H. Maren. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1976**, 16, 309.

ASA) qui a un effet anti-inflammatoire (**Fig.16**). En effet, cet acide est le responsable de l'activité thérapeutique où son utilisation dans le traitement de la rectocolite hémorragique²¹.

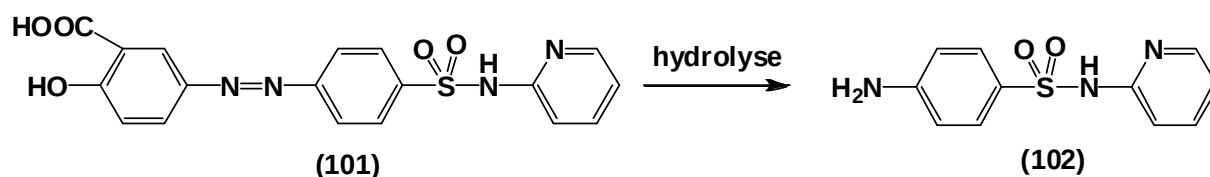


Figure 16: Structures chimiques de sulfasalazine et sulfapyridine.

Le sulfafurazole (PEDIAZOLE[®]) (**103**) (**Fig.17**) est indiqué dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*, en association avec l'érythromycine. Ce sulfonamide diffuse bien dans l'oreille moyenne, ce qui rend son utilisation efficace dans le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant²².

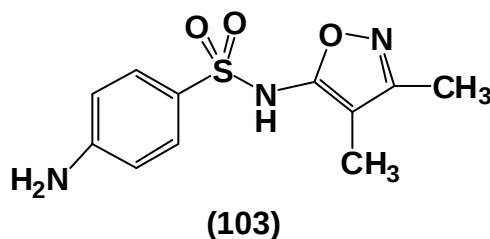


Figure 17: Structure chimique de sulfafurazole.

Le sulfaméthizol (RUFOL[®]) (**104**) (**Fig.18**) est appliqué dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez la femme à cause de son utilisation à très forte concentration et son élimination est urinaire²³.

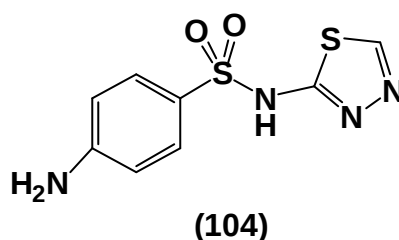


Figure 18: Structure chimique de sulfaméthizol

²¹ (a) M.K. Chourasia, S.K. Jain. *Journal of Pharmacy. Pharmaceutical Sciences*. **2003**, 6, 33; (b) G. Järnerot, M. B. Into-Malmberg. *Scand J Gastroenterol*. **1979**, 14, 869; (c) A. Ali. *Lancet*. **1982**, 506.

²² (a) P. Lechat F. Calio, P. Decremoux, J.P. Glroud, G. Logier, B. Rouvex, S. Weber. *Abrég. Phannacol. Méd.* **1990**, 5, 11; (b) B. Baron, P. Begue. *Ann. Pédiatr.* **1991**, 38, 549; (c) H. Girdchig, E.N. Garabedian. *Revue internationale de Pédiatrie*. **1996**, 264.

²³ (a) J.V. Jolleys *he. Br J Gen Pract.* **1990**, 40, 335; (b) T.M. Hooton, W.E. Stamm. *Infect Dis Clin North Am.* **1997**, 11, 551; (c) L.E. Nicolle. *Dis Mon.* **2003**, 49, 111.

Le doripénem commercialisé sous le nom (NORPROLAC®)²⁴, est un agoniste sélectif des récepteurs D₂ et utilisé dans le traitement de l'hyperprolactinémie²⁵.

Le (JNJ-26990990) est un anti-convulsivant. Il a également été signalé que ce composé possède une utilisation potentielle dans le traitement des douleurs inflammatoires, les douleurs neuropathiques et la dépression²⁶.

Les sulfonamides représentent un large domaine des antibiotiques efficaces utilisés pour le traitement de différentes maladies et infections, nous citerons ces antibiotiques:

Le Sulfadiazine (FLAMMAZINE®) utilisé dans le traitement des brûlures et des plaies infectées²⁷.

Le Sulfadiazine d'argent est utilisé dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH et comme un traitement topique pour les brûlures graves, où sa guérison à l'aide des propriétés antimicrobiennes²⁸.

I-2-Méthodes d'accès aux sulfonamides

Plusieurs méthodes de synthèse et différents réactifs commerciaux et synthétiques ont été utilisés dans la littérature pour introduire le motif sulfonyle et la fonction amine afin d'obtenir des nouveaux dérivés actifs de type sulfonamides, parmi ces méthodes nous citerons les exemples suivants:

I-2-1- A partir d'acide 2,4-dichlorobenzoïque

Certains de composés (**108a-n**) ont montré une activité antibactérienne modérée contre les *Streptococcus pneumoniae*²⁹. Dans la première étape l'acide 2,4-dichlorobenzoïque (**105**) subit une chlorosulfonation avec le ClSO₃H pour obtenir le dérivé chlorosulfoné (**106**) ce dernier réagit avec différentes amines secondaires correspondante pour donner les sulfonamides (**107a-h**). Ceux-ci sont couplés avec le 2-aminothiophène en présence de pyridine pour former les sulfonamides désirés (**108a-n**) (Schéma 26).

²⁴ S. D. Brown, M.M. Traczewski. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, 55, 944.

²⁵ A. Barlier, P. Jaquet. *Eur. J. Endocrinol.* **2006**, 154, 187.

²⁶ M.H. Parker, V.L. Smith-Swintosky, D.F. McComsey, Y. Huang, D. Brenneman, B. Klein, E. Malatynska, H.S. White, M.E. Milewski, M. Herb, M.F. Finley, Y. Liu, M.L. Lubin, N. Qin, R. Iannucci, L. Leclercq, F. Cuyckens, A.B. Reitz, B.E. Maryanoff. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7528.

²⁷ R. Solensky. *Drug hypersensitivity. Med Clin North Am.* **2006**, 90, 233

²⁸ (a) C.G. De Gracia. *Burn.s* **2001**, 27, 67; (b) C.A. Benson, J.E. Kaplan, H. Masur, A. Pau, K.K. Holmes. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 40, S131; (b) D. Podzamczar, J.M. Miro, E. Ferrer, J.M. Gatell, J.M. Ramon, E. Ribera, G. Sirera, A. Cruceta, H. Knobel, P. Domingo, R. Polo, M. Leyes, J. Cosin, M.C. Farinas, J. Arrizabalaga, J. Martinez-Lacasa, F. Gudiol. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2000**, 19, 89.

²⁹ M. Hrast, S. Turk, I. Sosič, D. Knez, C.P. Randall, H. Barreteau, A.J. O'Neill, D.M. Lecreulx, D. Blanot, S. Gobec. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 66, 32.

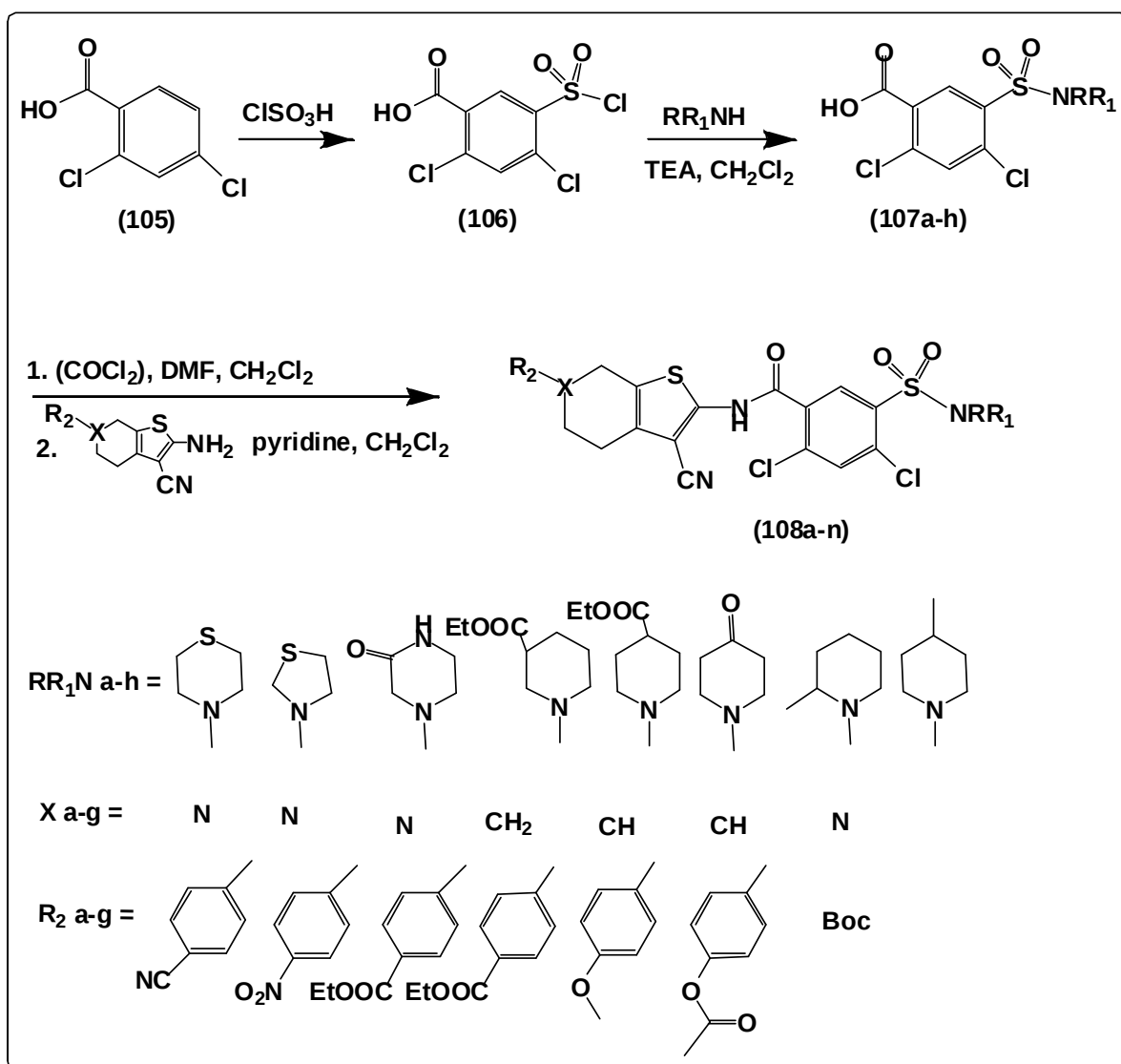


Schéma 26: Synthèse de sulfonamide à partir d'acide 2,4-dichlorobenzoïque.

I-2-2- A partir de N-aryl chlorosulfonyl

a) A partir de chlorosulfonyl 3-bromo-4-méthylbenzène

Le sulfonamide (**110**) est un intermédiaire important pour la synthèse de acylsulfamoyl Benzoxaborole (**111**) qui présente des propriétés inhibitrices de la protéase (NS3) de VHC³⁰. La synthèse de ce sulfonamide est réalisée par la condensation de chlorosulfonyl 3-bromo-4-méthylbenzène (**109**) avec l'hydroxyde d'ammonium dans le dioxane (Schéma 27).

³⁰ X. Li, Y.K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C.Z. Ding, Y. Zhou, J.J. Plattner, S.J. Baker, L. Liu, W. Bu, W.M. Kazmierski, L.L. Wright, G.K. Smith, R.L. Jarvest, M. Duan, J.J. Ji, J.P. Cooper, M.D. Tallant, R.M. Crosby, K. Creech, Z.J. Ni, W. Zou, J. Wright. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493.

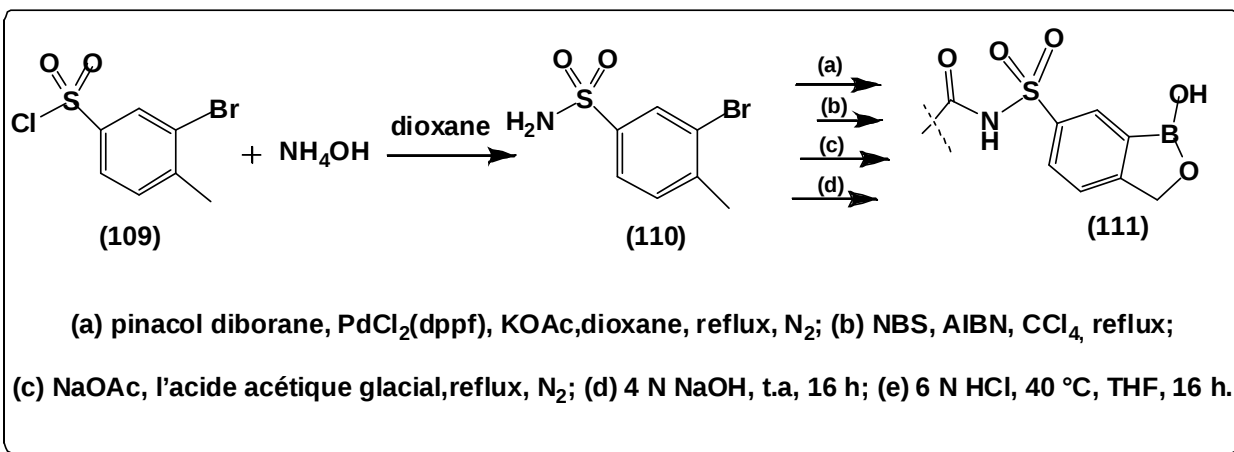


Schéma 27: Synthèse de sulfonamide à partir de chlorosulfonyl 3-bromo-4-méthylbenzène.

b) A partir de chlorosulfonyl 2,4-diméthylbenzène

Le sulfonamide (**116**) a été préparé à partir de deux matières premières disponibles dans le commerce, le pipéridine-4-carboxylate de méthyle (**112**) et le chlorosulfonyl 2,4-diméthylbenzène (**113**) par la suite la saponification de (**114**) avec l'hydroxyde de lithium LiOH fournit l'acide correspondant (**115**) avec un excellent rendement. La réaction de couplage de produit (**115**) avec différentes amines primaires donne les composés (**116**)³¹ (Schéma 28).

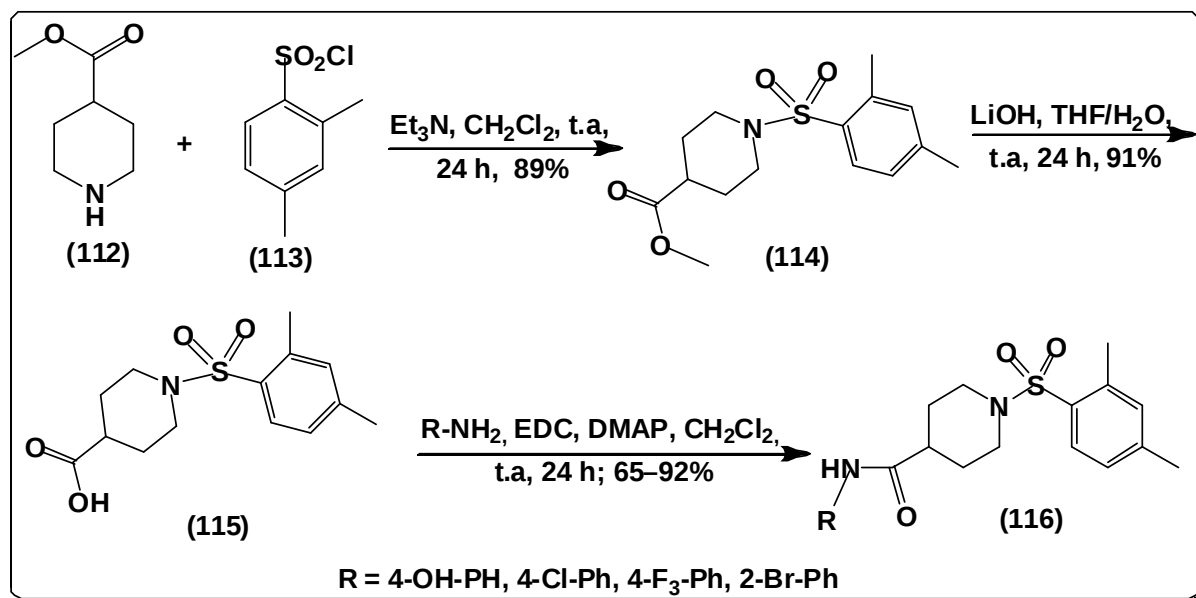


Schéma 28: Synthèse de sulfonamide à partir de chlorosulfonyl 2,4-diméthylbenzène.

³¹S. Pecic, S. Pakhomova, M.E. Newcomer, C. Morisseau, B.D. Hammock, Z. Zhu, A. Rinderspacher, S.X. Deng. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 417.

I-2-3- A partir d'époxyde

L'ouverture d'époxyde (**117**) avec différentes amines primaires permet la formation des intermédiaires (**118**) après deux étapes. Ensuite, les alcools aminés protégés réagissent avec le chlorosulfonyl 2-chloroéthane pour donner les vinylsulfonamides (**119**)³²(Schéma 29).

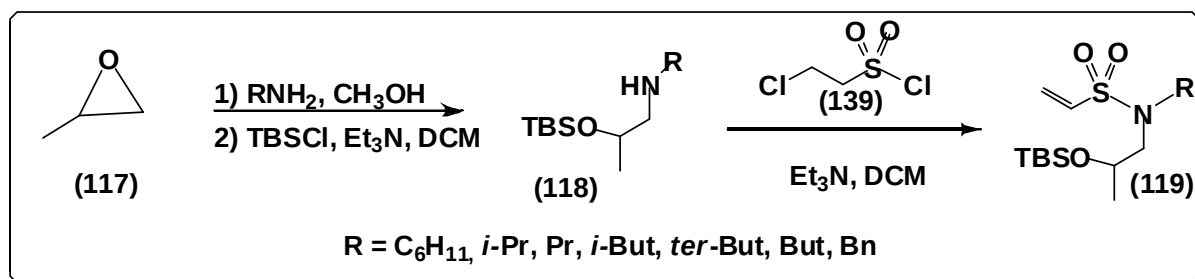


Schéma 29: Synthèse de sulfonamide à partir d'époxyde.

I-2-4- A partir de 2-mercaptoacétate de méthyle

Les sulfonamides (**122a-k**) sont des intermédiaires clés dans la synthèse d'une nouvelle classe des agents neuroprotecteurs multifonctions contre les dommages oxydatifs et inflammatoires (**123a-k**)³³. Le 2-mercaptoacétate de méthyle (**120**) est oxydé au 2-chlorosulfonyl acétate de méthyl (**121**). La réaction de ce dernier avec les amines aromatiques dans le THF en présence de TEA fournit les produits (**122a-k**) avec de bons rendements (Schéma 30).

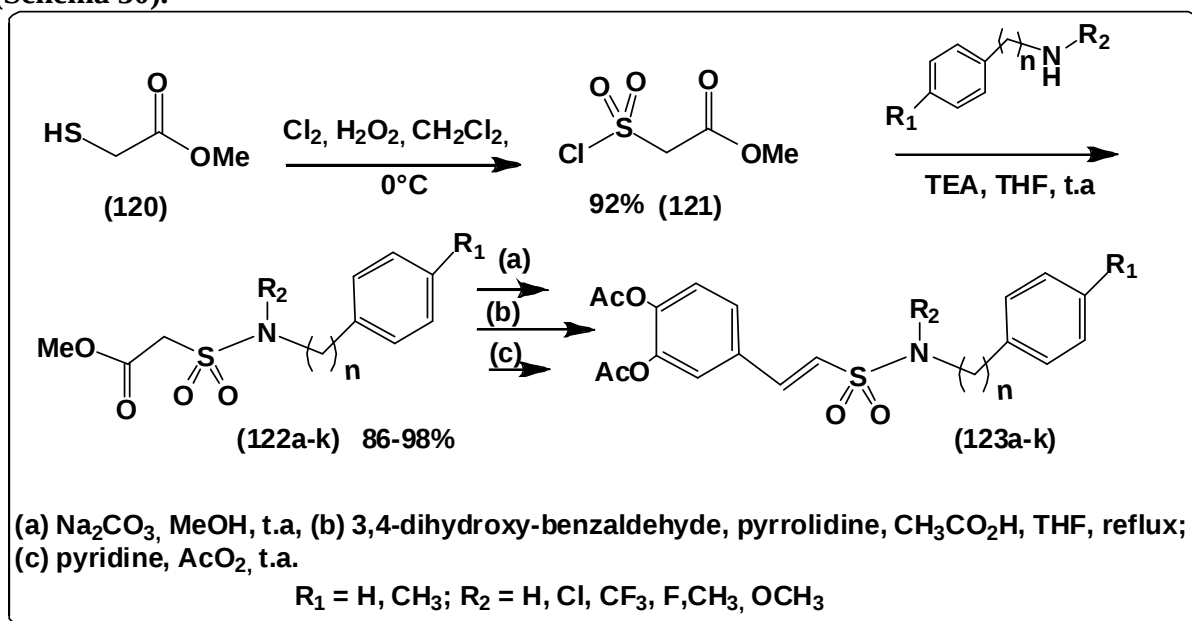


Schéma 30: Synthèse de sulfonamide à partir de 2-mercaptoacétate de méthyle.

³² K. Tong, J. Tu, X. Qi, M. Wang, Y. Wang, H. Fu, C.U. Pittman, Jr, A. Zhou. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 2369.

³³ X. Ninga, Y. Guoa, X. Maa, R. Zhua, C. Tiana, Z. Zhanga, X. Wanga, Z. Mac, J. Liu. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5589.

I-2-5- A partir de 3-amino-5-phényl thiophène -2-carboxylate de méthyle

Deux dérivés de sulfonamides ont été préparés par M. Atobe et al³⁴. Leur synthèse a été commencée par la sulfonylation de 3-amino-5-phényl thiophène-2-carboxylate de méthyle (124) par le dioxyde de sulfure dans les conditions de Sandmeyer pour former le chlorosulfonyl (125), l'aminolyse de ce dernier donne les sulfonamides (126) et (127) (Schéma 31).

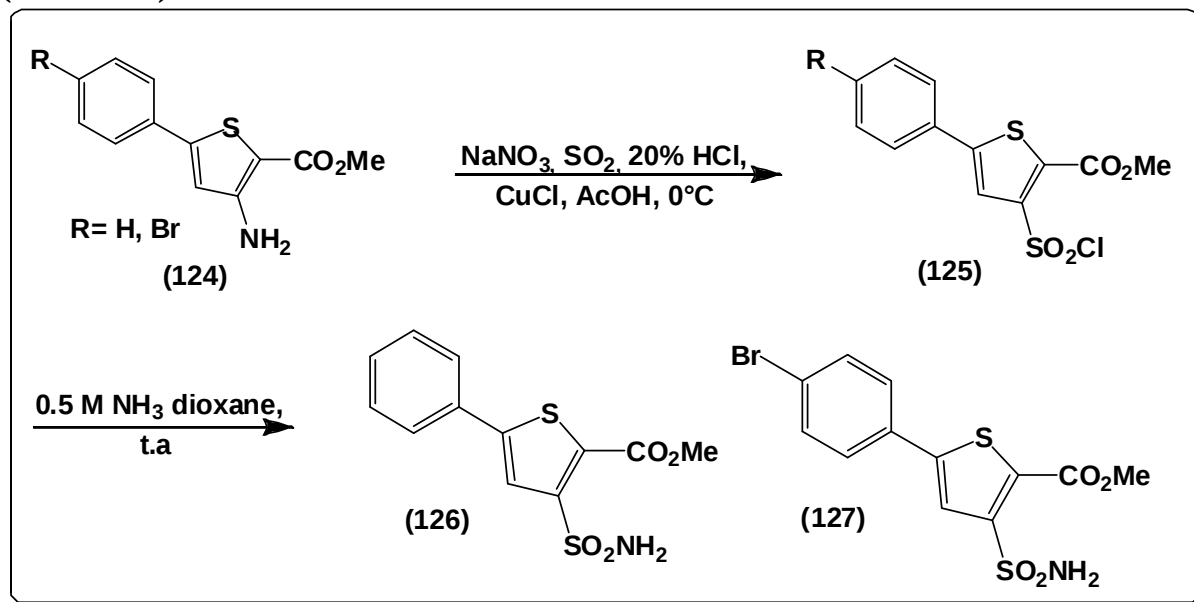


Schéma 31: Synthèse de sulfonamide à partir de 3-amino-5-phényl thiophène-2-carboxylate de méthyle.

I-3-Activité pharmacologique et thérapeutique des N-acylsulfonamides

Le groupement N-acylsulfonamide se retrouve souvent dans divers médicaments et agents thérapeutiques³⁵, il est bien connu en tant qu'un bioisostère d'un acide carboxylique en chimie médicinale³⁶. Le remplacement de groupe carboxyle par des substituants acides tels que les N-acylsulfonamides est une modification utile dans la conception de médicaments en raison de la valeur de l'acidité pK_a de proton NH de N-acylsulfonamides est similaire à celle d'un

³⁴ M. Atobe, N. Maekawara, M. Kawanishi, H. Suzuki, E. Tanaka, S. Miyoshi. *M. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2111.

³⁵ M. Asada, T. Obitsu, A. Kinoshita, Y. Nakai, T. Nagase, I. Sugimoto, M. Tanaka, H. Takizawa, K. Yoshikawa, K. Sato, M. Narita, S. Ohuchida, H. Nakai, M. Toda. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2639.

³⁶(a) M.J. Drysdale, M.C. Pritchard, D.C. Horwell. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2573; (b) D.E. Uehling, K.H. Donaldson, D.N. Deaton, C.E. Hyman, E.E. Sugg, D.G. Barrett, R.G. Hughes, B. Reitter, K.K. Adkison, M.E. Lancaster, F. Lee, R. Hart, M. A. Paulik, B. W. Sherman, T. True, C. Cowan. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 567; (c) V.L. Schuster, S. Itoh, S.W. Andrews, R.M. Burk, J. Chen, K.M. Kedzie, D.W. Gil, D.F. Woodward. *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 1511.

proton acide³⁷, sa résistance à l'hydrolyse chimique et enzymatique lui rend disponible pour une utilisation comme inhibiteur de l'enzyme³⁸.

Dans la recherche de composés ayant une activité agoniste des récepteurs IP (inhibiteur des plaquettes), plusieurs *N*-acylsulfonamides dérivés de l'acide carboxylique **(128)**³⁹ ont été synthétisés et leurs caractéristiques pharmacocinétiques ont été évaluées *in vitro* et *in vivo*, par exemple le NS-304⁴⁰ **(129)**. Une autre synthèse de *N*-acylsulfonamides **(131)**⁴³ a été réalisée par le remplacement du groupe acide carboxylique du composé **(130)**⁴¹ par différents sulfonamides qui devraient être en mesure pour obtenir une affinité plus puissante pour le récepteur EP3.

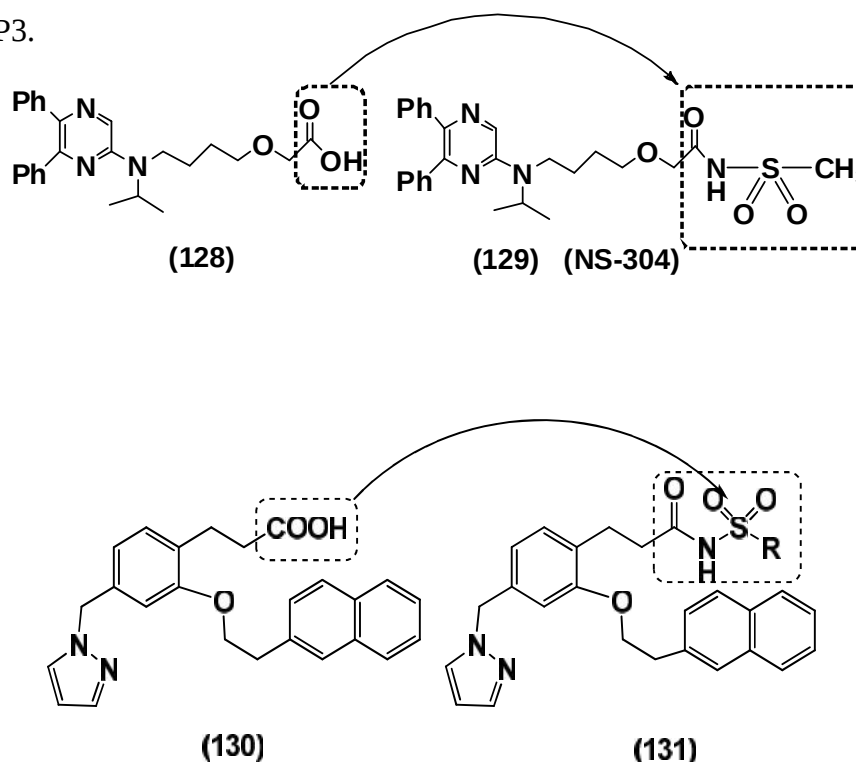


Figure 19 : Nouveaux analogues de *N*-acylsulfonamides utilisés en tant que antagoniste du récepteur EP3 et IP.

Les *N*-acylsulfonamides ont reçu une attention considérable en raison de la diversité de leurs activités biologiques. Un certain nombre d'inhibiteurs des enzymes tels que les inhibiteurs antibactériens de synthétase de tRNA⁴², de nouveaux agents thérapeutiques pour la maladie

³⁷ T. K. Schaaf, H. J. Hess. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1340.

³⁸ A.R. Massah, B. Asad, M. Hoseinpour, A. Molseghi, R.J. Kalbasi, H.J. Naghash. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7696.

³⁹ T. Asaki, T. Hamamoto, Y. Sugiyama, K. Kuwano, K. Kuwabara. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6704.

⁴⁰ A. Nakamura, T. Yamada, T. Asaki. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7720.

⁴¹ M. Asada, T. Obitsu, T. Nagase, I. Sugimoto, Y. Yamaura, K. Sato, M. Narita, S. Ohuchida, H. Nakai, M. Toda. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6567.

⁴² L. Koroniak, M. Ciustea, J.A. Gutierrez, N.G. Richards. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 2033.

d'Alzheimer⁴³, des antagonistes de l'angiotensine II⁴⁴, leucotriènes D4-récepteurs⁴⁵, et l'inhibiteurs de la protéase de l'hépatite C NS⁴⁶, sont des dérivés de N-acylsulfonamides. Par exemple, une petite molécule ABT-737⁴⁷ avec un motif N-acylsulfonamide est actuellement en cours d'essais cliniques pour le traitement du cancer.

Il existe actuellement plusieurs inhibiteurs de protéase de virus de l'hépatite C (VHC NS3) dans différentes phases des essais cliniques³⁰ nous citerons comme exemples : le danoprevir⁴⁸ (132), le medivir⁴⁹ (133) et le vaniprevir⁵⁰ (134) (Fig.20).

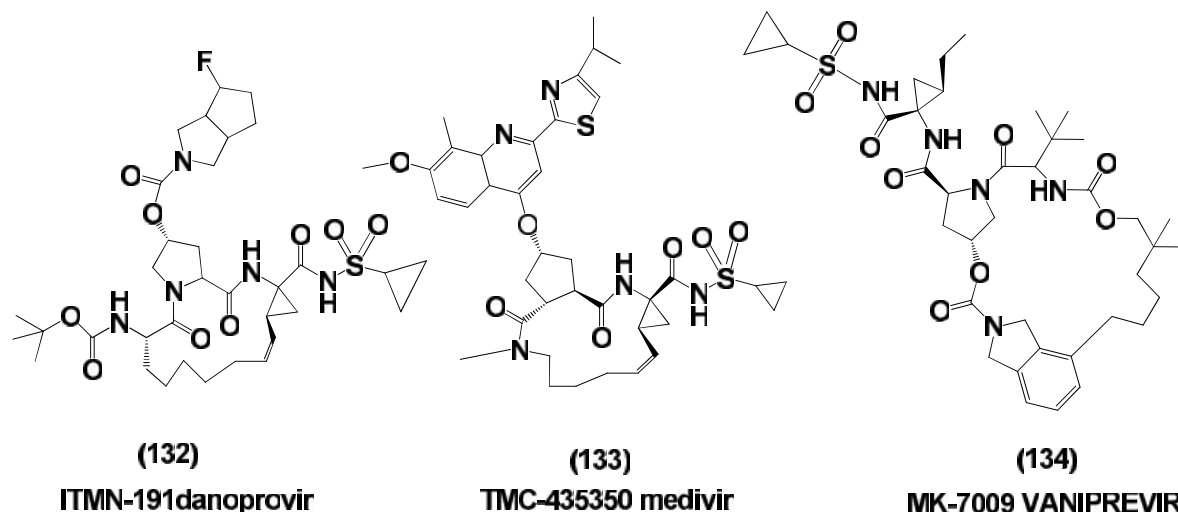


Figure 20: Structures chimiques de quelques N-acylsulfonamides.

⁴³ T. Hasegawa, H.A. Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 423.

⁴⁴ L.L. Chang, W.T. Ashton, K.L. Flanagan, T.B. Chen, S.S. O'Malley, G.J. Zingaro, P.K.S. Siegl, S.D. Kivlighn, V.J. Lotti, R.S.L. Chang, W.J. Greenless *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4464.

⁴⁵ J.H. Musser, A.F. Kreft, R.H. W. Bender, D.M. Kubrak, D. Grimes, R.P. Carlson, J.M. Hand, J. Chang *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 240.

⁴⁶ Y.K. Lee, P.R. Bernstein, E.J. Adams, F.J. Brown, L.A. Cronk, K.C. Hebbel, E.P. Vacek, R.D. Krell, D.W. Snyder. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2437.

⁴⁷ T. Oltersdorf, S. W. Elmore, A.R. Shoemaker, R.C. Armstrong, D.J. Augeri, B.A. Belli, M. Bruncko, T.L. Deckwerth, J. Dinges, P.J. Hajduk, M.K. Joseph, S. Kitada, S.J. Korsmeyer, A.R. Kunzer, A. Letai, C. Li, M.J. Mitten, D.G. Nettesheim, S. Ng, P. M. Nimmer, J. M. O'Connor, A. Oleksijew, A.M. Petros, J.C. Reed, W. Shen, S.K. Tahir, C.B. Thompson, K.J. Tomaselli, B. Wang, M.D. Wendt, H. Zhang, S.W. Fesik, S.H. Rosenberg. *Nature*. **2005**, 435, 677.

⁴⁸ D. Seiwert, S.W. S Andrews, Y. Jiang, V. Serebryany, H. Tan, K. Kossen, P.T. Rajagopalan, S. Misialek, S.K. Stevens, A. Stoycheva, J. Hong, S.R. Lim, X. Qin, R. Rieger, K.R. Condroski, H. Zhang, M.G. Do, C. Lemieux, G.P. Hingorani, D.P. Hartley, J.A. Josey, L. Pan, L. Beigelman, L.M. Blatt. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 4432.

⁴⁹ P. Raboisson, H. de Kock, A. Rosenquist, M. Nilsson, L. Salvador-Oden, T.I. Lin, N. Roue, V. Ivanov, H. Wähling, K. Wickström, E. Hamelink, M. Edlund, L. Vrang, S. Vendeville, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, C. Boutton, O. Lenz, F. Delouvroy, G. Pille, D. Surleraux, P. Wigerinck, B. Samuelsson, K. Simmen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4853.

⁵⁰ J.A. McCauley, C.J. McIntyre, M.T. Rudd, K.T. Nguyen, J.J. Romano, J.W. Butcher, K.F. Gilbert, K.J. Bush, M.K. Holloway, J. Swestock, B.L. Wan, S.S. Carroll, J.M. Dimuzio, D.J. Graham, S.W. Ludmerer, S.S. Mao, M.W. Stahlhut, C.M. Fandozzi, N. Trainor, D.B. Olsen, J.P. Vacca, N. J. Liverton. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2443.

Une activité antiproliférative contre diverses cellules humaines de tumeur à été remarquée chez le JNJ-7706621, une N-acylation de ce sulfonamide a été réalisée par le groupe de S. Huang⁵¹ dans le but d'augmenter la lipophilité et d'améliorer l'effet anti-tumoral de cette molécule (Fig.21).

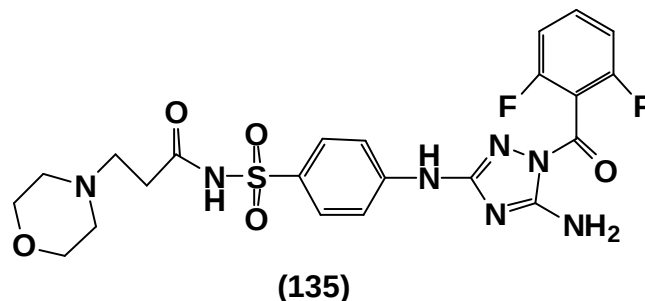


Figure 21: Structure chimique de JNJ-7706621 acylé.

Les sulfonamides sont des composés très efficaces dans différentes transformations chimiques de synthèse grâce à leurs structures. Ils ont été employés comme précurseurs dans des nouvelles synthèses, des organocatalyseurs et des auxiliaires chiraux. Parmi les nombreuses transformations décrites dans la littérature, on trouve les réactions de N-acylation, d'addition, de cyclisation, de glycosylation etc. Nous décrirons quelques exemples sur les différentes réactions d'accès aux N-acylsulfonamides

I-4-Méthodes d'accès aux N-acylsulfonamides

Plusieurs réactions d'acylation des sulfonamides ont été réalisées dans but d'augmenter et d'améliorer les effets biologiques et thérapeutiques de sulfonamides ou d'éviter des réactions secondaires dans la synthèse organique.

I-4-1-Acylation des sulfonamides en présence de catalyseurs

I-4-1-1-En présence d'un sulfate d'hydrogène métallique

Certains sulfates d'hydrogène de métal sont utilisés comme catalyseurs acides dans les réactions d'acylation de différents sulfonamides (136) avec les anhydrides ou les chlorures d'acides carboxyliques en tant qu'agents acylants, dans des conditions hétérogènes et sans solvant. Le $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ et le $\text{Zr}(\text{HSO}_4)_4$ sont des catalyseurs pas chers avec une activité

⁵¹ S. Huang, P.J. Connolly, R. Lin, S. Emanuel, S.A. Middleton. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3639.

catalytique élevée. Cette méthode permet la formation des *N*-acylsulfonamides (**137**) avec de bons rendements³⁸(Schéma 32).

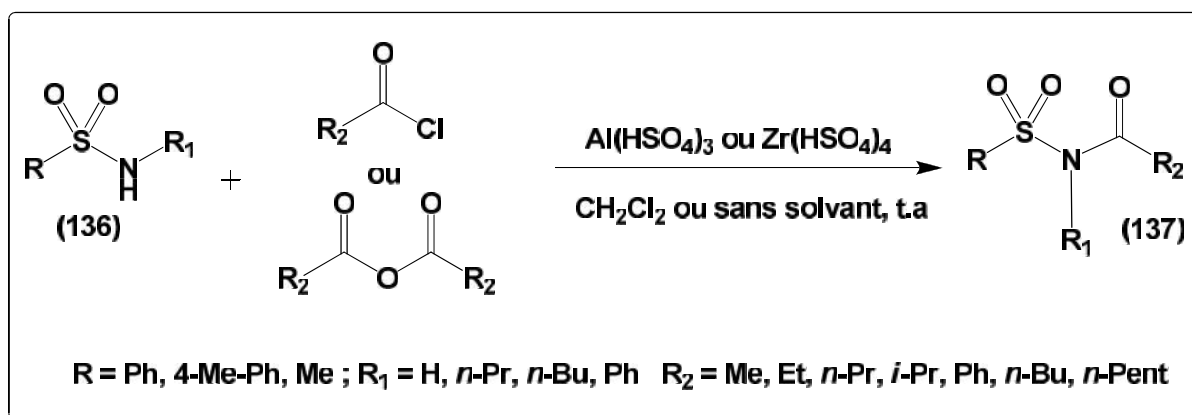


Schéma 32: *N*-acylation des sulfonamides en présence d'un catalyseur métallique.

I-4-1-2-En présence d'acide de Lewis

a) Avec les anhydrides

La *N*-acylation des sulfonamides (**138**) avec des anhydrides d'acides carboxyliques en présence d'acides de Lewis est une méthode simple a été décrite par C.R. Reddy⁵². Plusieurs acides de Lewis comme BF₃.Et₂O, ZnCl₂, MoCl₅, TiCl₄, B (C₆F₅)₃ et Sc(OTf)₃ ont été utilisés pour préparer les *N*-acylsulfonamide (**139**). Les avantages de cette méthode comprennent des rendements élevés, un temps de réaction court, l'utilisation des catalyseurs disponibles dans le commerce et les conditions de réaction sans solvant (Schéma 33).

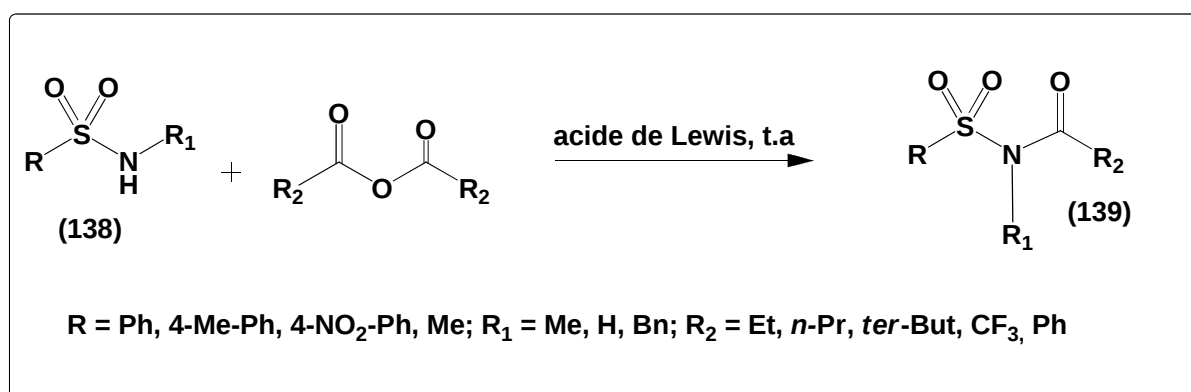


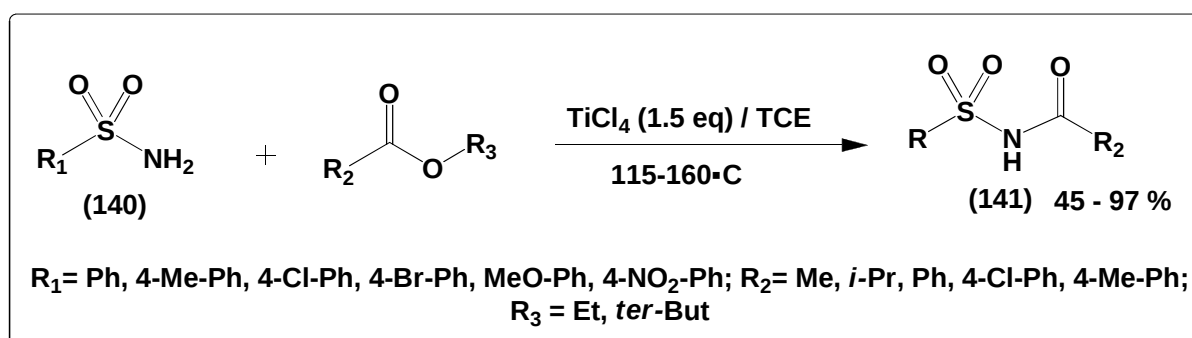
Schéma 33: *N*-acylation des sulfonamides en présence des acides de Lewis.

⁵² C.R. Reddy, B. Mahipal, S.R. Yaragorla. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7528.

b) Avec les esters

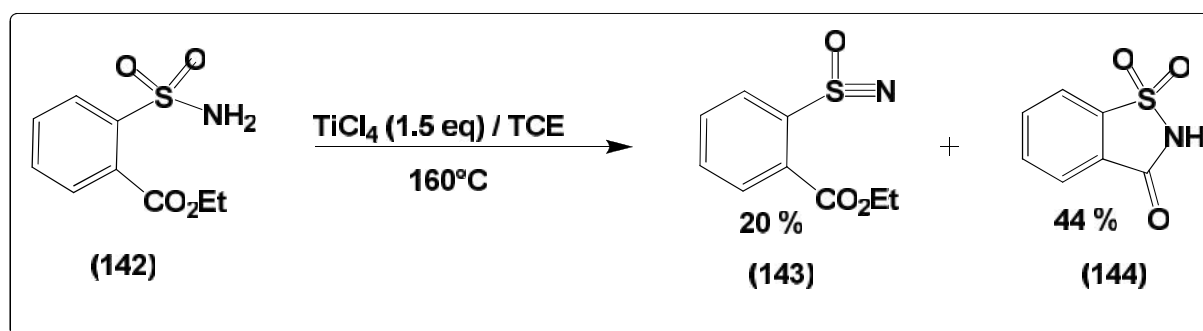
• N-acylation intermoléculaire

Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés en tant que promoteurs de la réaction de N-acylation inter ou intramoléculaire des sulfamides. S. Fu et al⁵³ ont décrit une nouvelle méthode pour préparer les N-acylsulfonamides (**141**) à partir d'ester carboxylique en présence de chlorure de titane (IV) TiCl₄ comme catalyseur. D'autre série des acides de Lewis comme : AlCl₃, FeCl₃, ZrCl₄, MgO ont été testés dans la même réaction mais ils ont trouvé que le TiCl₄ était le seul promoteur de la N-acylation du sulfonamide avec l'acétate d'éthyle (**Schéma 34**).

Schéma 34 : N-acylation intermoléculaire de sulfonamide en présence de TiCl₄.

• N-acylation intramoléculaire

D'autre acylation a été réalisée par le même groupe et dans les mêmes conditions de synthèse pour préparer le N-acylsulfonamide cyclique (**144**) avec un rendement de 44 % par N-acylation intramoléculaire de la fonction amine de sulfonamide (**142**) avec la fonction ester qui existe dans le sulfonamide lui-même. Les conditions de la réaction permettent aussi la formation d'un produit secondaire (**143**) avec un rendement de 20 % (**Schéma 35**).

Schéma 35 : N-acylation intramoléculaire de sulfonamide en présence de TiCl₄.

⁵³ S. Fu, X. Lian, T. Ma, W. Chen, M. Zheng, W. Zeng. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5834.

I-4-1-3-En présence d'un catalyseur acide

a) En présence d'acide sulfurique H₂SO₄

Une méthode simple et efficace a été utilisée pour préparer les N-acylsulfonamides (**146**). La synthèse a été réalisée facilement par la condensation des anhydrides sur les sulfonamides (**145**) dans l'acétonitrile en présence d'acide sulfurique H₂SO₄⁵⁴ (Schéma 36).

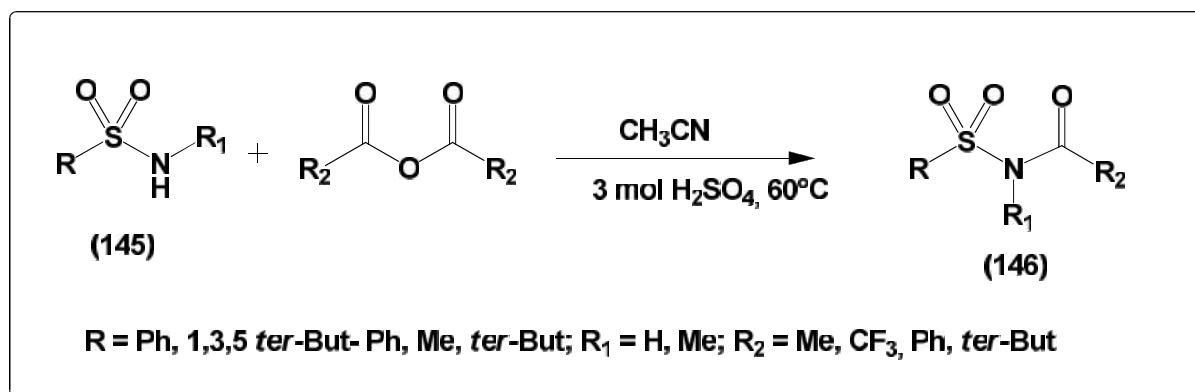


Schéma 36 : N-acylation de sulfonamides par des anhydrides en présence de H₂SO₄.

b) En présence de hétéropolyacide du type de Wells-Dawson H₆P₂W₁₈O₆₂

Un nouveau procédé catalytique pour la synthèse de N-acylsulfamides (**148**) par l'utilisation de H₆P₂W₁₈O₆₂ comme catalyseur solide inorganique hétérogène efficace réutilisable et écologique. L'acylation de sulfonamides (**147**) a été réalisée en présence d'anhydride acétique dans l'acétonitrile à température ambiante⁵⁵(Schéma 37).

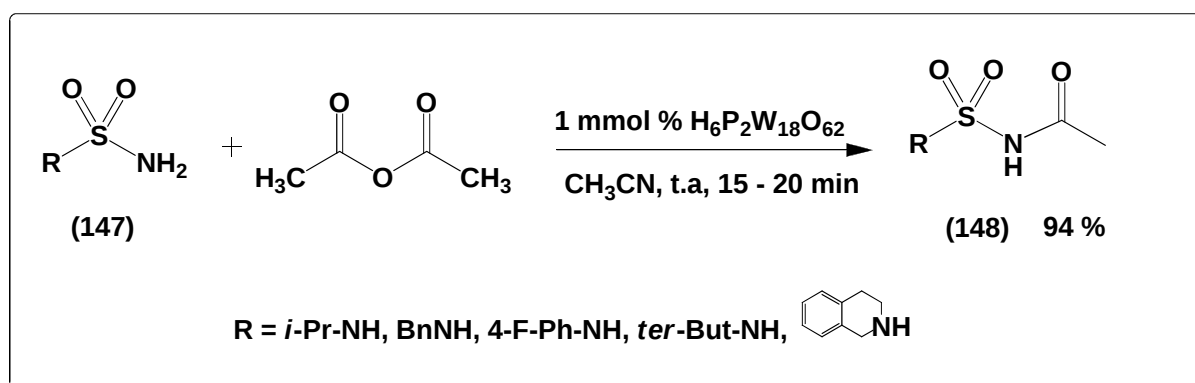


Schéma 37: N-acylation de sulfonamides par l'anhydride acétique en présence de H₆P₂W₁₈O₆₂.

⁵⁴M.T. Martin, F. Roschangar, J.F. Eaddy. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5461.

⁵⁵C. Bougheloum, C. Barbey, M. Berredjem, A. Messalhi, N. Dupont. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1041, 6.

I-4-1-4-En présence des catalyseurs basiques EDCI et DMAP

X. Lu et al⁵⁶ ont étudié les activités anticancéreuses, anti inflammatoire et anti cyclo oxygénase sur des nouveaux N-acylsulfonamides dérivés de pyridine (**151**), qu'ils ont préparé à partir de phénylsulfonamide (**149**) avec l'acide nicotinique (**150**) en présence de 1 équivalent de EDCI et DMAP comme agents d'activation (Schéma 38).

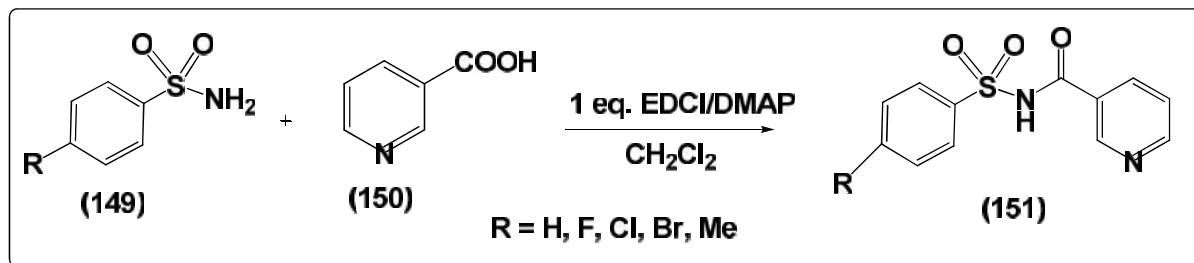


Schéma 38: N-acylation de sulfonamide avec l'acide nicotinique.

I-4-2-Synthèse direct de N-acylsulfonamide

I-4-2-1-par N- sulfonylation d'amide

Une synthèse de N-acylsulfonamide (**154**) avec un centre-stéréoigénique a été développée⁵⁷ énantiomériquement sans racémisation et en une seule étape par la sulfonylation de l'amide primaire (**152**) avec le chlorosulfonyl d'aryl (**153**) en présence de NaHMDS comme une base dans le THF anhydre de -60 à -40 °C (Schéma 39).

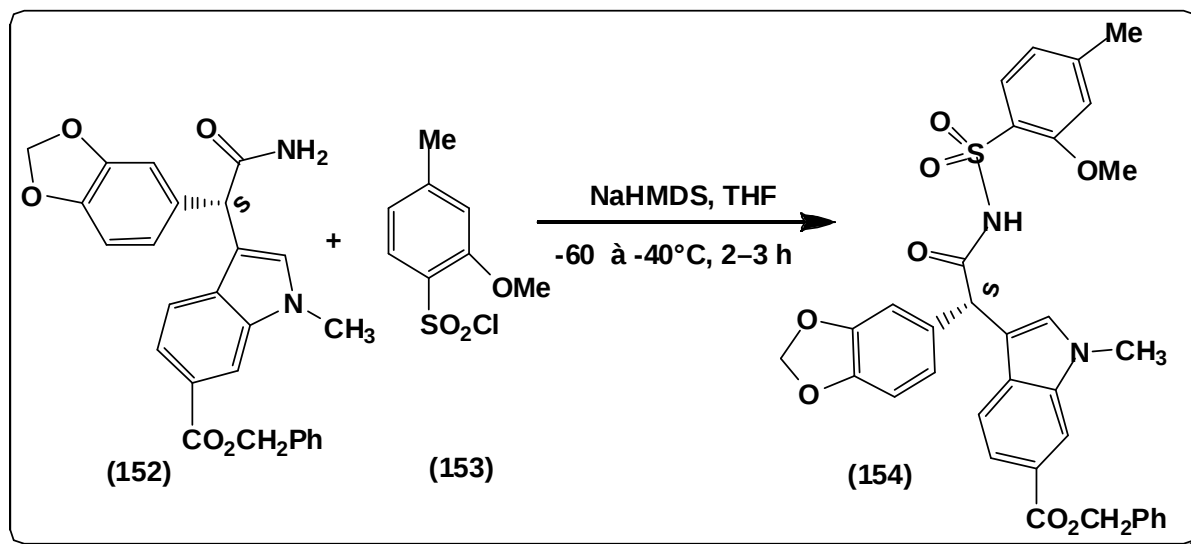


Schéma 39: Synthèse de N-acylsulfonamides par sulfonylation d'un amide.

⁵⁶ X. Lu, H. Zhang, X. Li, G. Chen, Q.S. Li, Y. Luo, B.F. Ruan, X. W. Chen, H. L. Zhu. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 6827.

⁵⁷ D. Ellis. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 1589.

I-4-2-2-Synthèse de *N*-acylsulfonamide-oxazolidinones et *N*-acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones

Notre groupe⁵⁸ ont développé une synthèse rapide et pratique de différents *N*-acylsulfonamides dérivés d'oxazolidine-2-ones directement à partir de réactifs disponibles dans le commerce. La synthèse a été réalisée par l'addition de L-lactate d'éthyle sur l'isocyanate de chlorosulfonyl pour conduire au *N*-chlorosulfonylcarbamate correspondant. Ce dernier est additionné à l'oxazolidin-2-one en présence de TEA à 0°C pour former le *N*-acylsulfonamides-oxazolidinones (155) et *N*-acylsulfonamides bis-oxazolidinones (156) (Schéma 40).

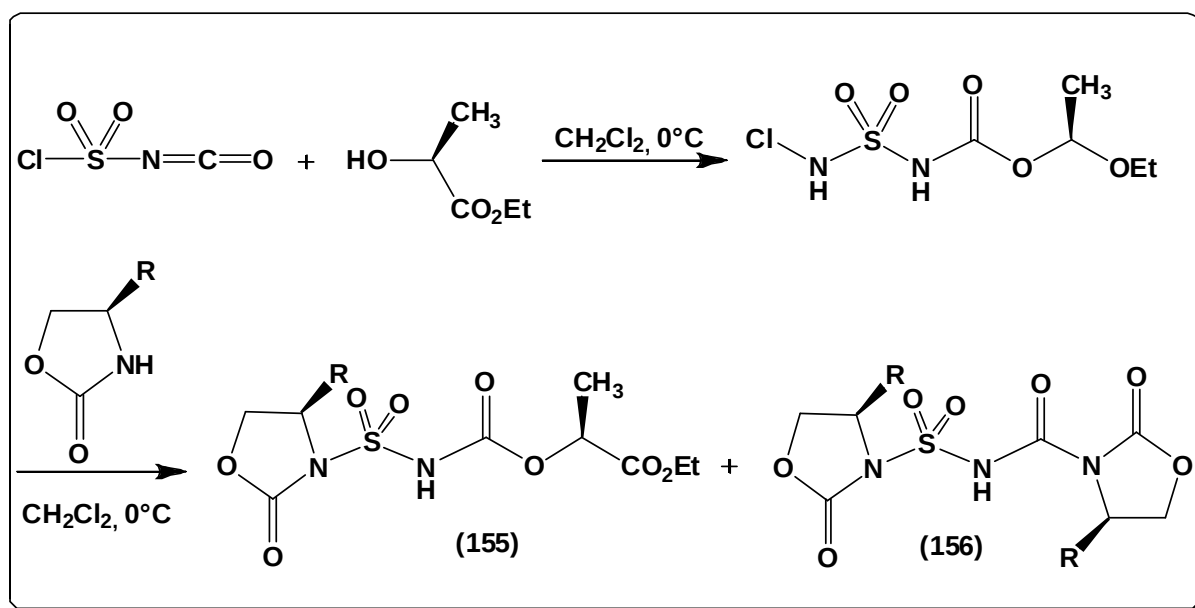


Schéma 40: Synthèse de *N*-acylsulfonamide-oxazolidinones et *N*-acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une mise au point bibliographique sur les activités pharmacologiques et thérapeutiques des sulfonamides et *N*-acylsulfonamides. Nous avons également présenté quelques différentes méthodes de leurs synthèses qui ont été décrites dans la littérature.

⁵⁸ R. Bouasla, M. Berredjem, A. Allaoui, H. Berredjem, M. Lecouvey, N.E. Aouf. *J. Het. Chem.* **2013**, 50, 1328.

Chapitre II

Synthèse des sulfonamides et N-acylsulfonamides

Dans ce travail, nous avons décrit la synthèse de nouvelle série de N-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondant par N-acylation intermoléculaire en présence de deux catalyseurs et deux agents acylants différents.

II-Synthèse de sulfonamides:

II-1-Synthèse des carboxysulfonamides dérivé de *tert*-butanol:

La synthèse des carboxysulfonamides a été réalisée facilement en deux étapes successives (carbamoylation et sulfamoylation) en utilisant la bifonctionnalisation de l'ICS.

a) Carbamoylation :

Cette étape consiste à l'addition de *tert*-butanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le dichlorométhane anhydre à basse température, pour former le carbamate de chlorosulfonyle.

b) Sulfamoylation :

La sulfamoylation se traduit par l'addition d'amine primaire, secondaire et/ou d'oxazolidinone sur le carbamate de chlorosulfonyle en présence de triéthylamine à 0 °C, pour former le carboxysulfonamide correspondant (157a-h) (Schéma 41).

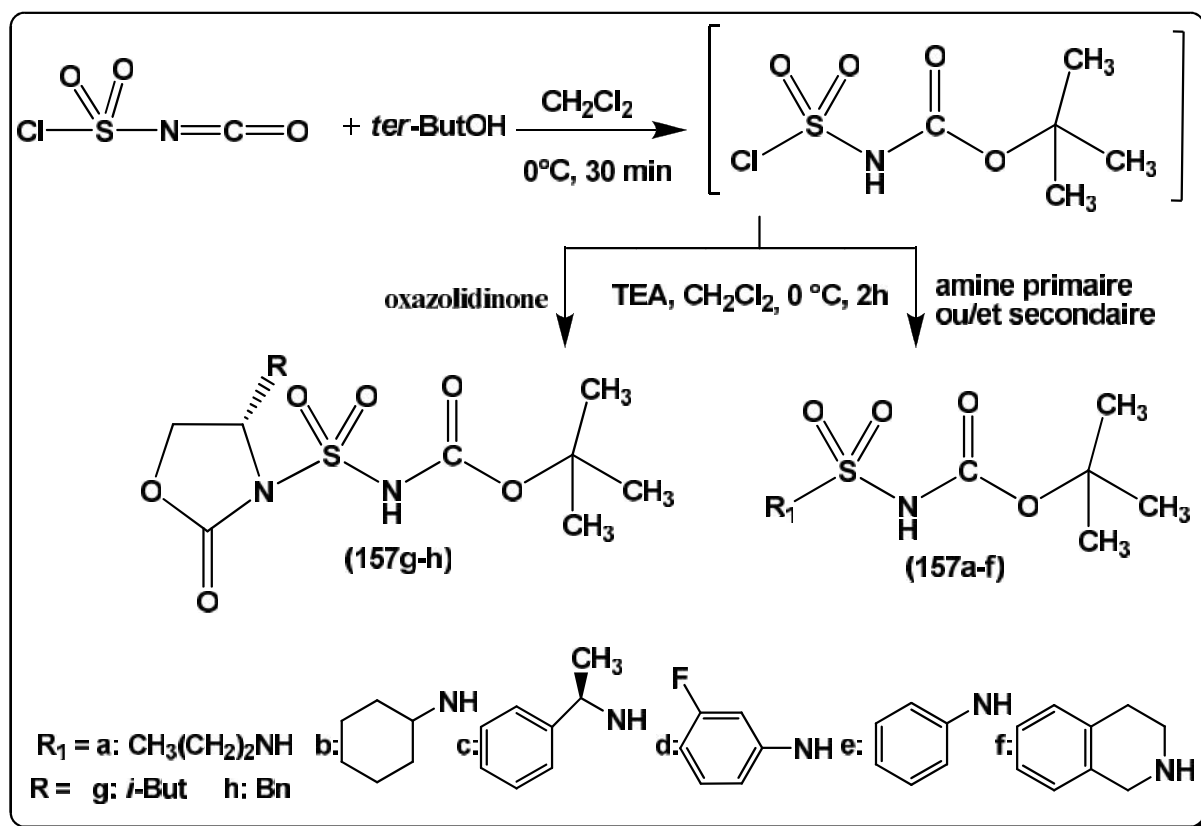


Schéma 41: Synthèse des carboxysulfonamides issus de *tert*-butanol.

Les carboxylsulfonamides (**157a-h**) ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche ou une huile avec des excellents rendements après traitement et recristallisation dans l'éther éthylique.

➤ **Tableau 7:** Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (**157a-h**)

<i>Réf</i>	<i>Formule Brute</i>	<i>Masse g /mol</i>	<i>Rf</i> (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1)	<i>F</i> °C	<i>Rdt</i> %
157a	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	238	0.80	110-111	97
157b	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	278	0.90	109-110	90
157c	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	300	0.78	130-131	94
157d	C ₁₁ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S	290	0.90	137-138	88
157e	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	272	0.85	129-130	95
157f	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	312	0.75	136-137	80
157g	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	322	0.82	huile	80
157h	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	356	0.87	huile	79

➤ **Etude structurale :**

En RMN ¹H

Les structures de carboxylsulfonamides (**157a-h**) sont caractérisées par l'apparition d'un singulet entre [7.07-10.50] ppm qui correspond au proton porté par l'azote carbamique. Les neuf protons de groupement *BOC* résonnent sous forme d'un singulet entre [1.35-1.51] ppm.

En RMN ¹³C

Le signal du groupement C=O est observé entre [149.5-162.2] ppm.

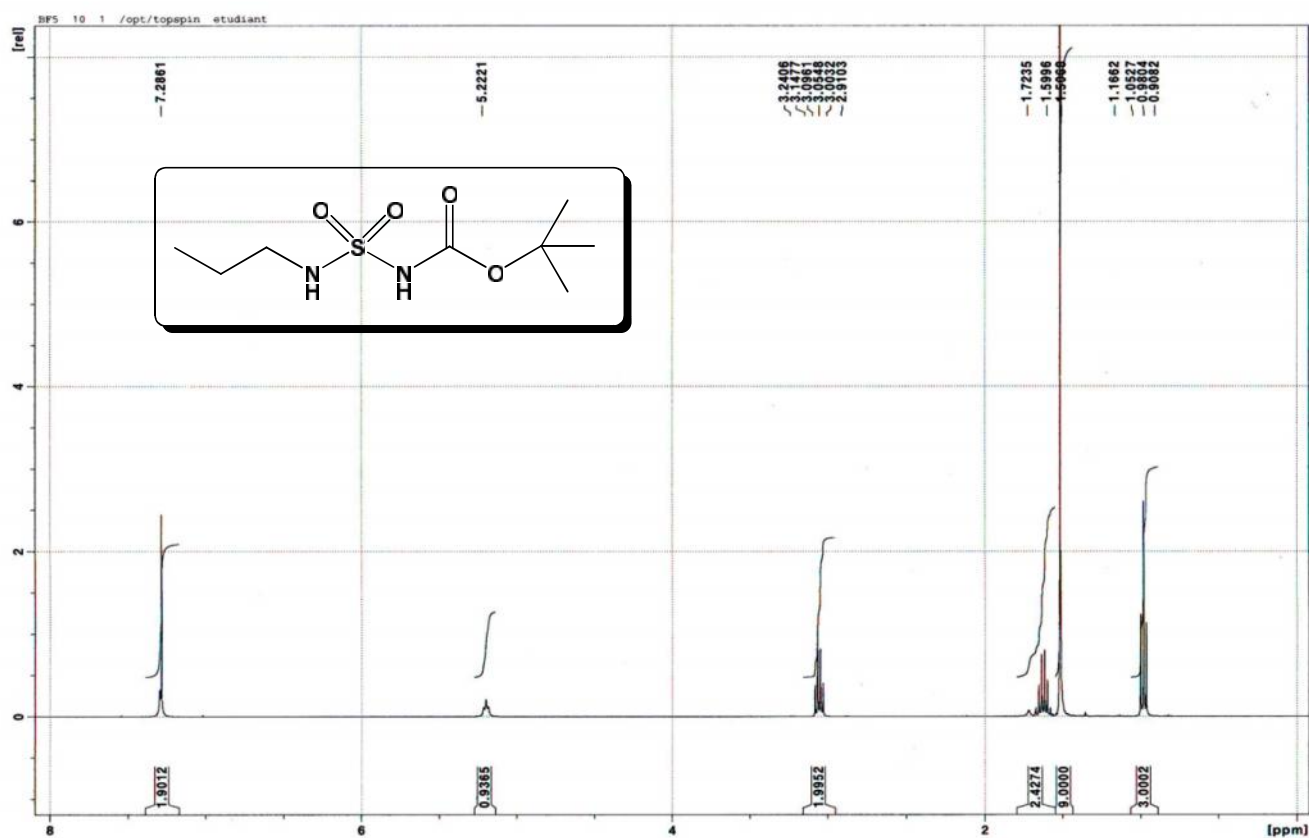
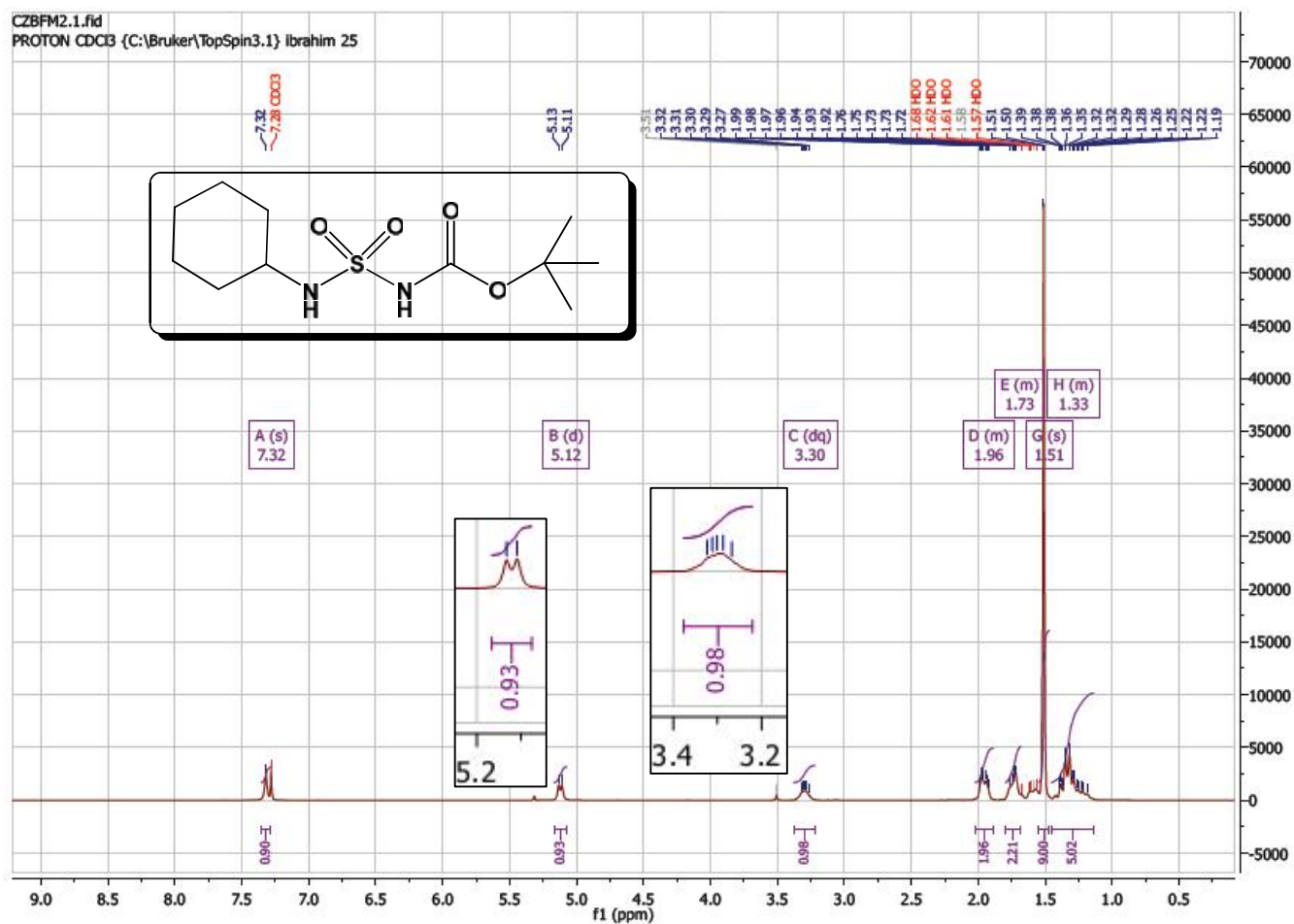
L'apparition de deux signaux de (C(CH₃)₃) situés respectivement dans l'intervalle [72.2-84.8] ppm et [27.2-28.4] ppm.

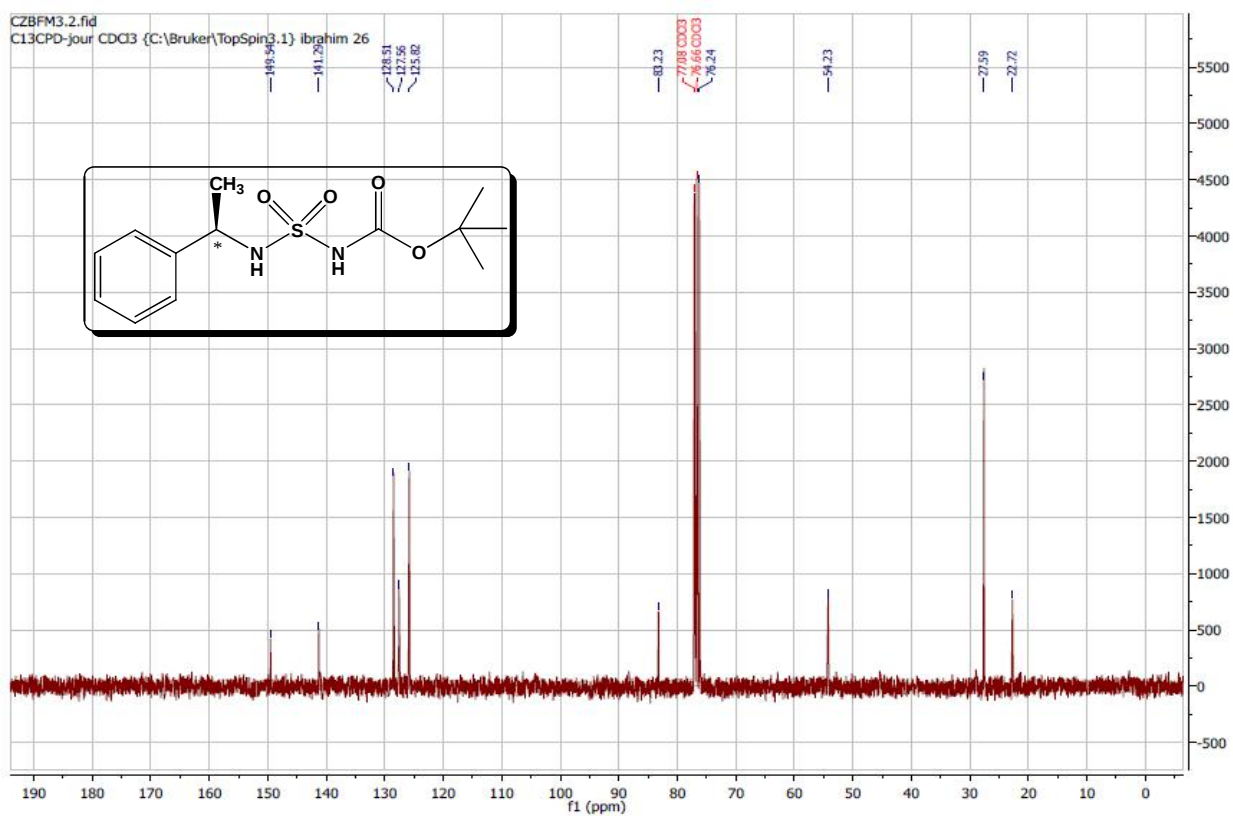
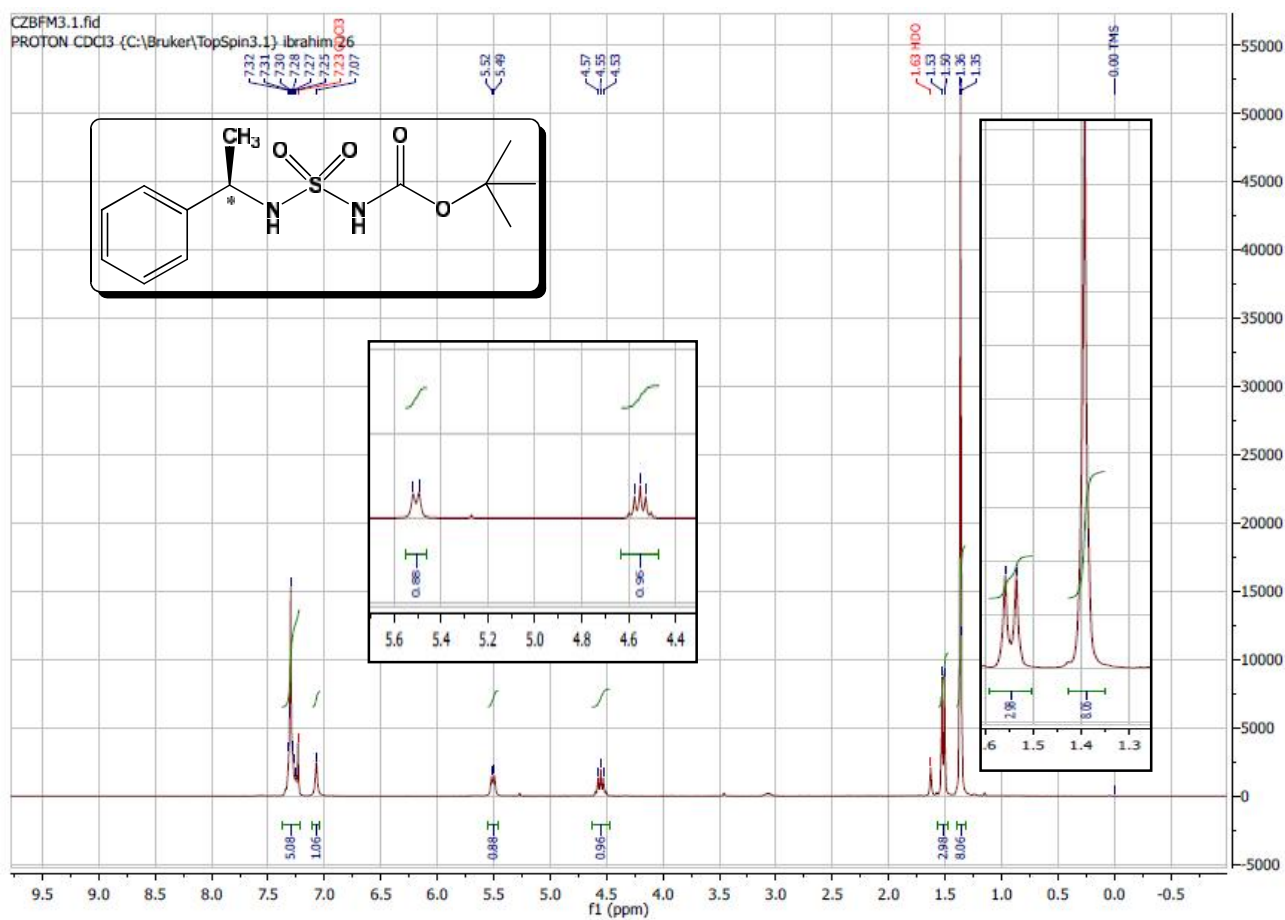
En infrarouge

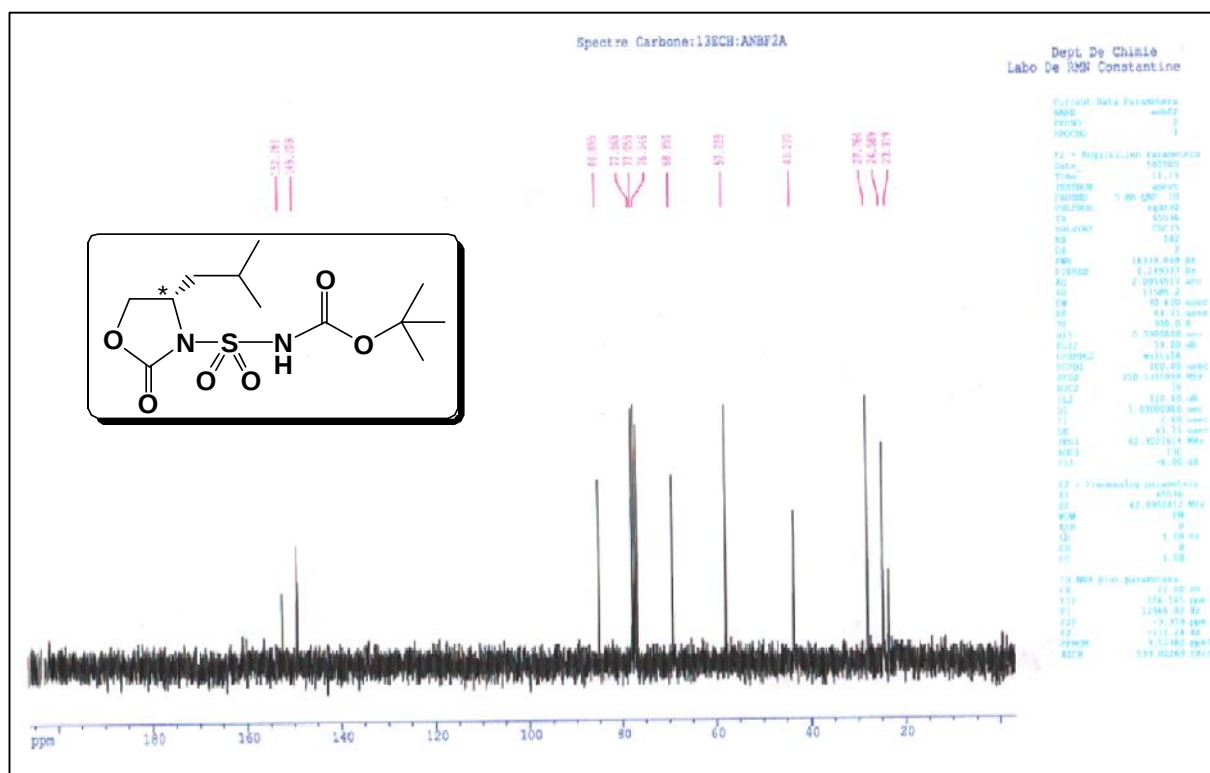
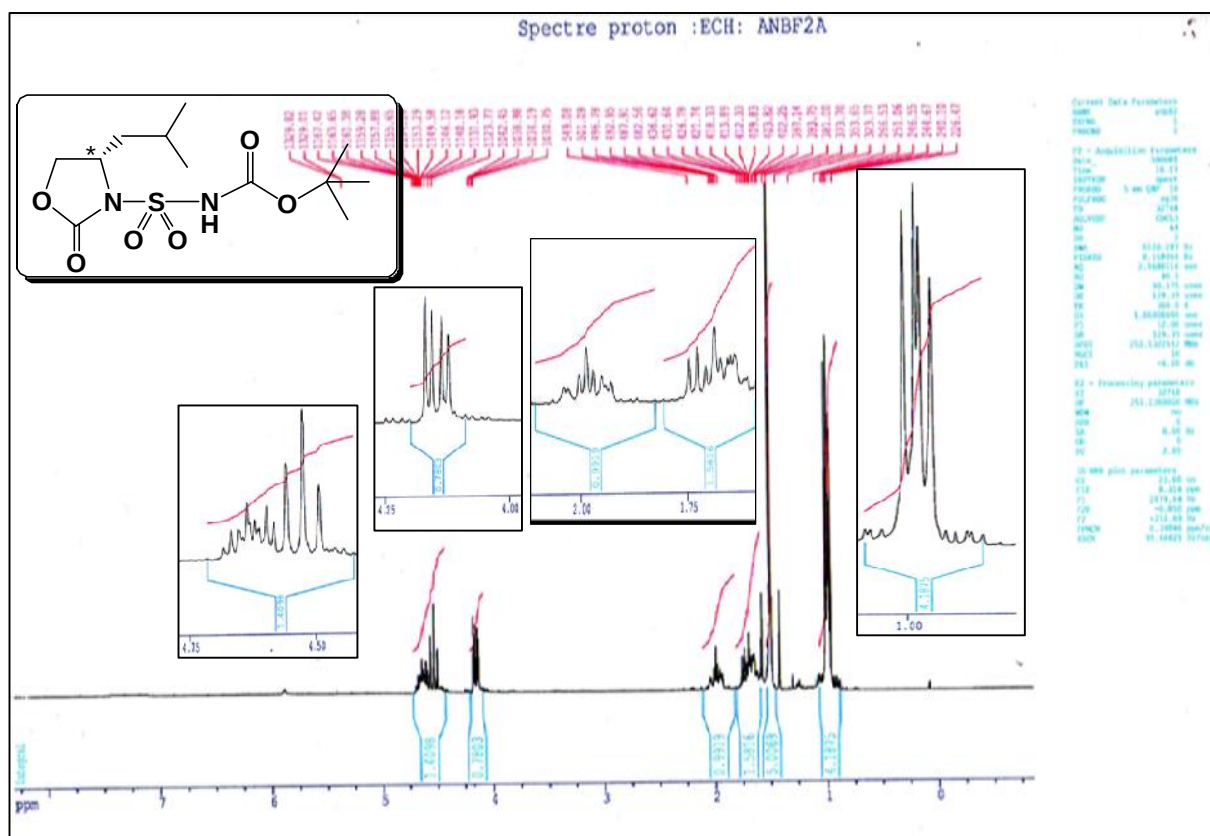
Ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes entre [3421-3443] et [3239-3268] cm⁻¹ du groupement 2NH, une bande d'absorption entre [1715-1789] cm⁻¹ qui caractérise le groupement C=O et deux bandes intenses entre [1357-1384] et [1132-1153] cm⁻¹ qui correspondent au groupement SO₂.

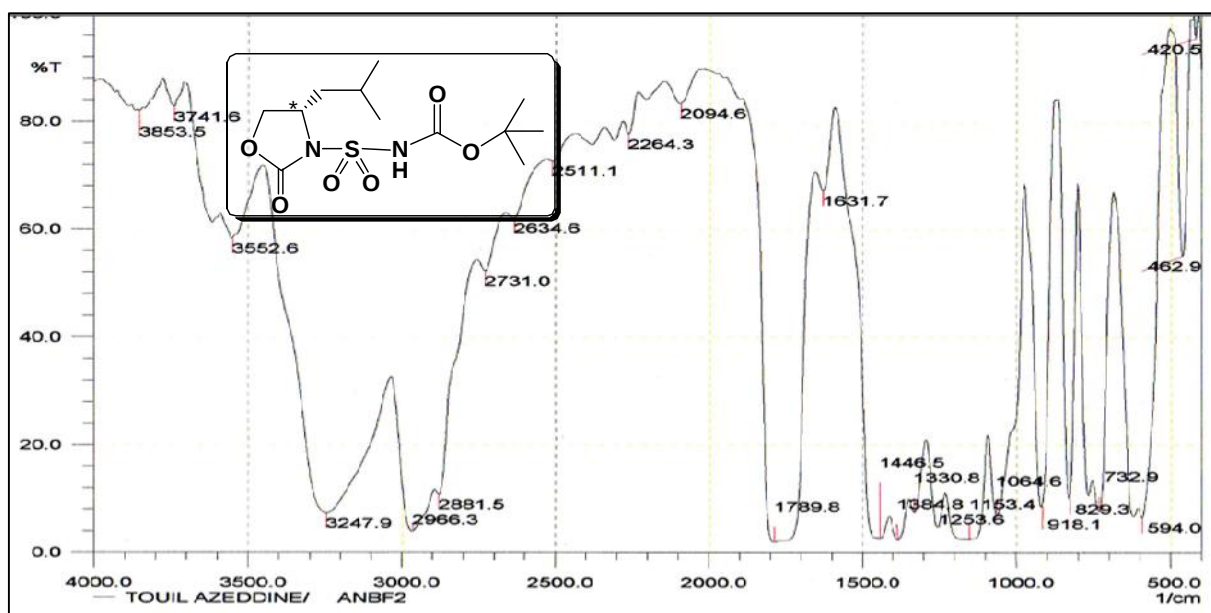
En spectrométrie de masse

Les structures de ces molécules sont confirmées par la présence d'un pic moléculaire [M+1] avec une abondance relative de 100%.

Spectre de RMN H¹ du composé (157a)Spectre de RMN H¹ du composé (157b)

Spectre de RMN H¹ et de C¹³ du composé (157c)

Spectre de RMN¹, C¹³ et de IR du composé (157g)



II-2-la déprotection des carboxylsulfonamides

La déprotection des carboxylsulfonamides est réalisée facilement dans l'eau distillée à reflux. La réaction est suivie par ccm jusqu'à la disparition totale du composé de départ et l'apparition d'un nouveau produit plus polaire que leur précurseur. Les sulfonamides déprotégés (**158a-h**) sont obtenus sous forme d'une poudre blanche ou une huile avec de bons rendements. Ils sont bien solubles dans les solvants polaires tels que l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle et le méthanol (**Schéma 42**).

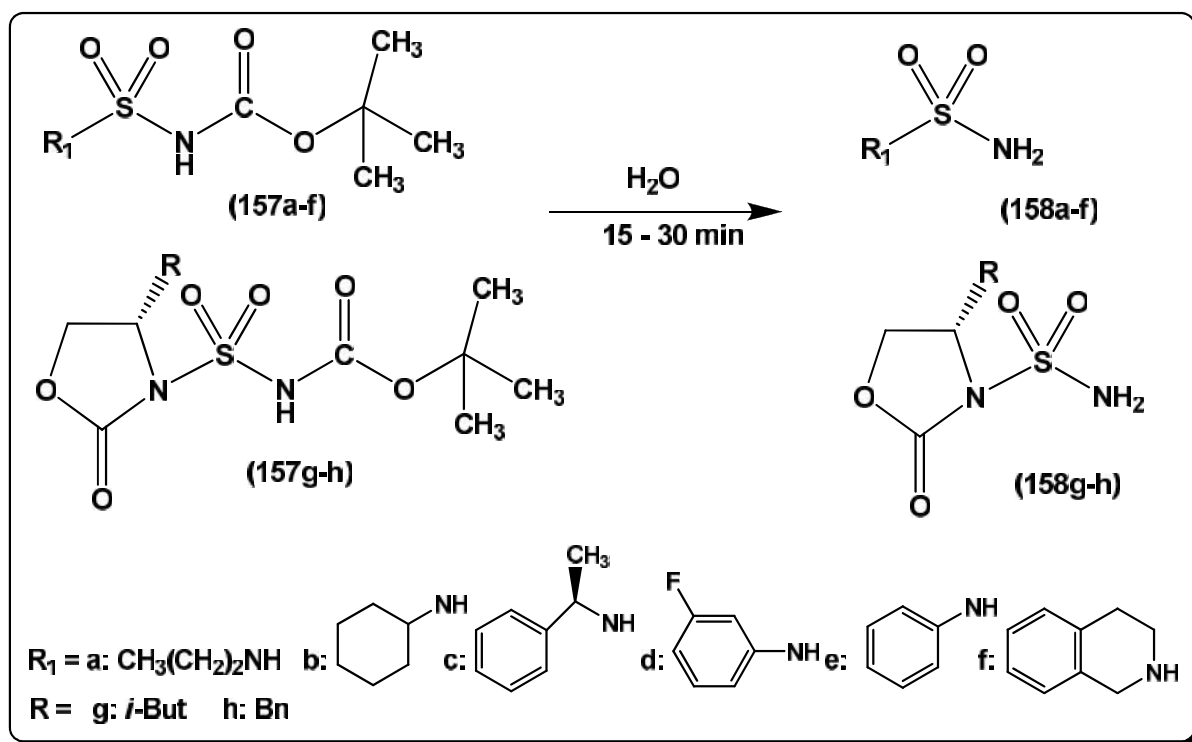


Schéma 42: La déprotection des carboxylsulfonamides.

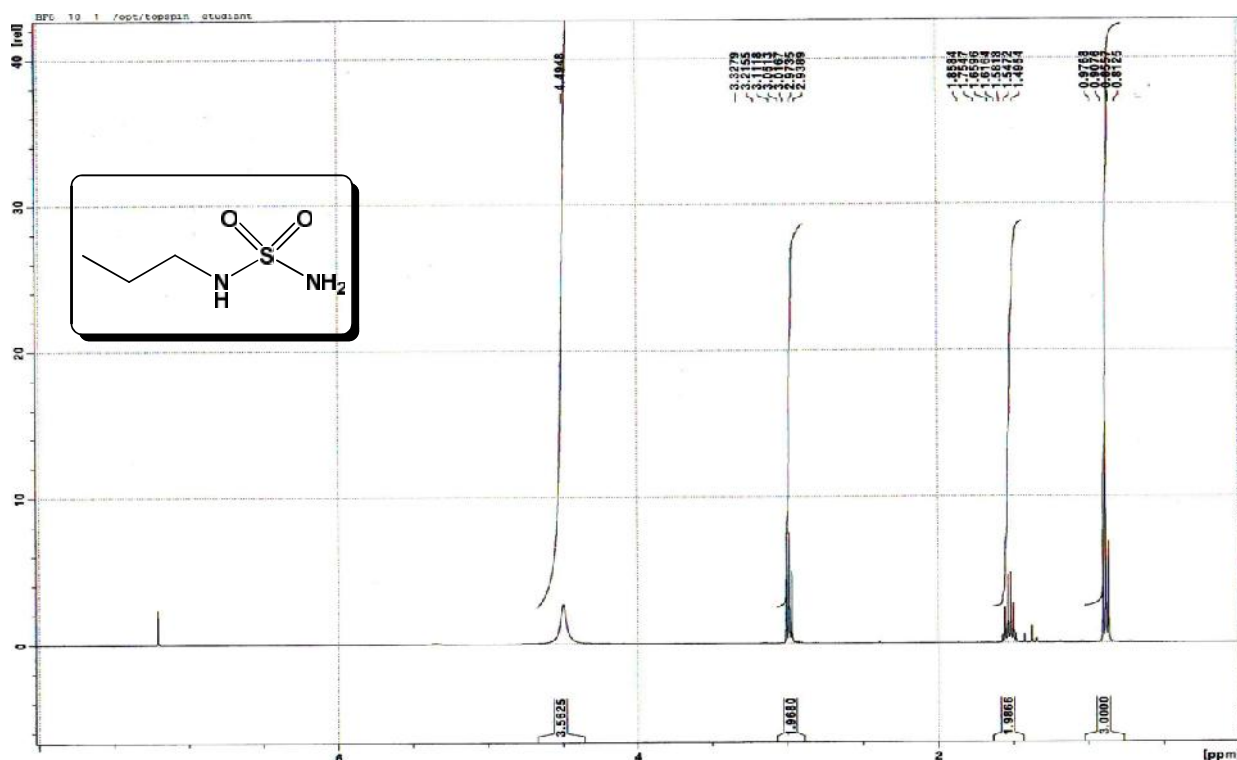
➤ **Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (158a-h)**

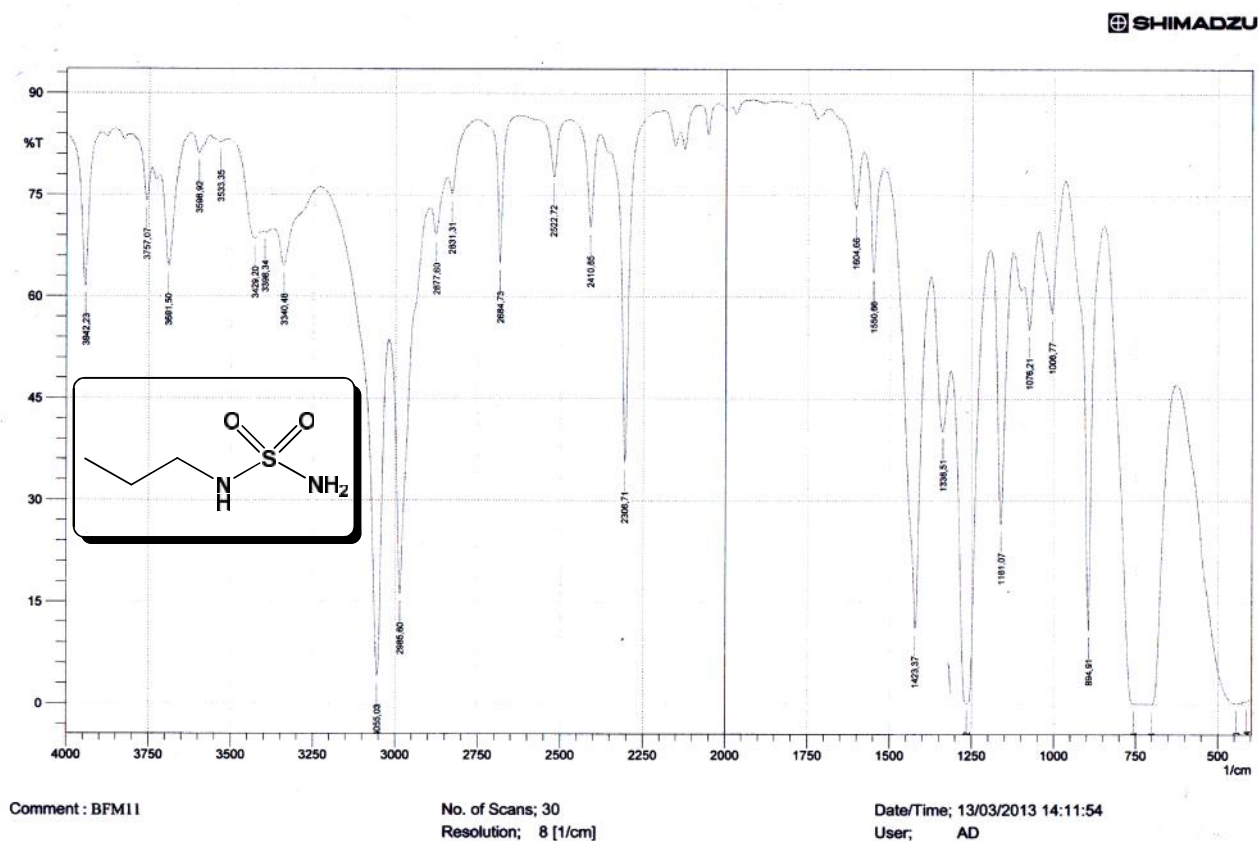
Réf	Formule Brute	Masse g /mol	R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1)	F°C	Rdt %
158a	C ₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	138	0.67	158-159	89
158b	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	178	0.60	178-179	87
158c	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	200	0.70	175-176	91
158d	C ₆ H ₇ FN ₂ O ₂ S	190	0.8 0	183-184	78
158e	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S	172	0.65	174-175	90
158f	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	212	0.65	170-171	90
158g	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	222	0.60	huile	86
158h	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	256	0.61	huile	88

➤ **Etude structurale :**

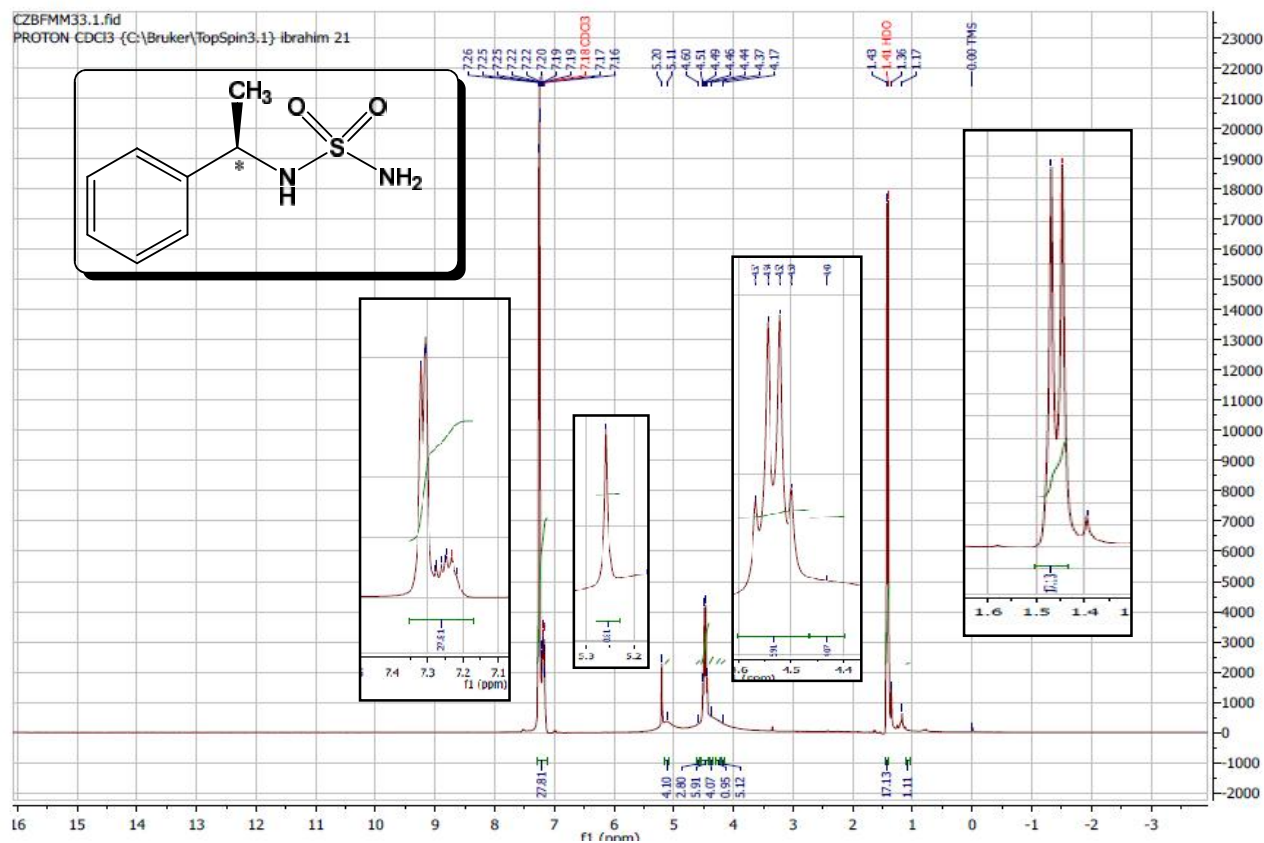
La disparition de la bande **C=O** ester en **IR** et le singulet de **C(CH₃)₃** en **RMN¹H** et les deux signaux de **C(CH₃)₃** en **RMN¹³C** confirment la déprotection du fragment **BOC** des carboxylsulfonamides (**157a-h**).

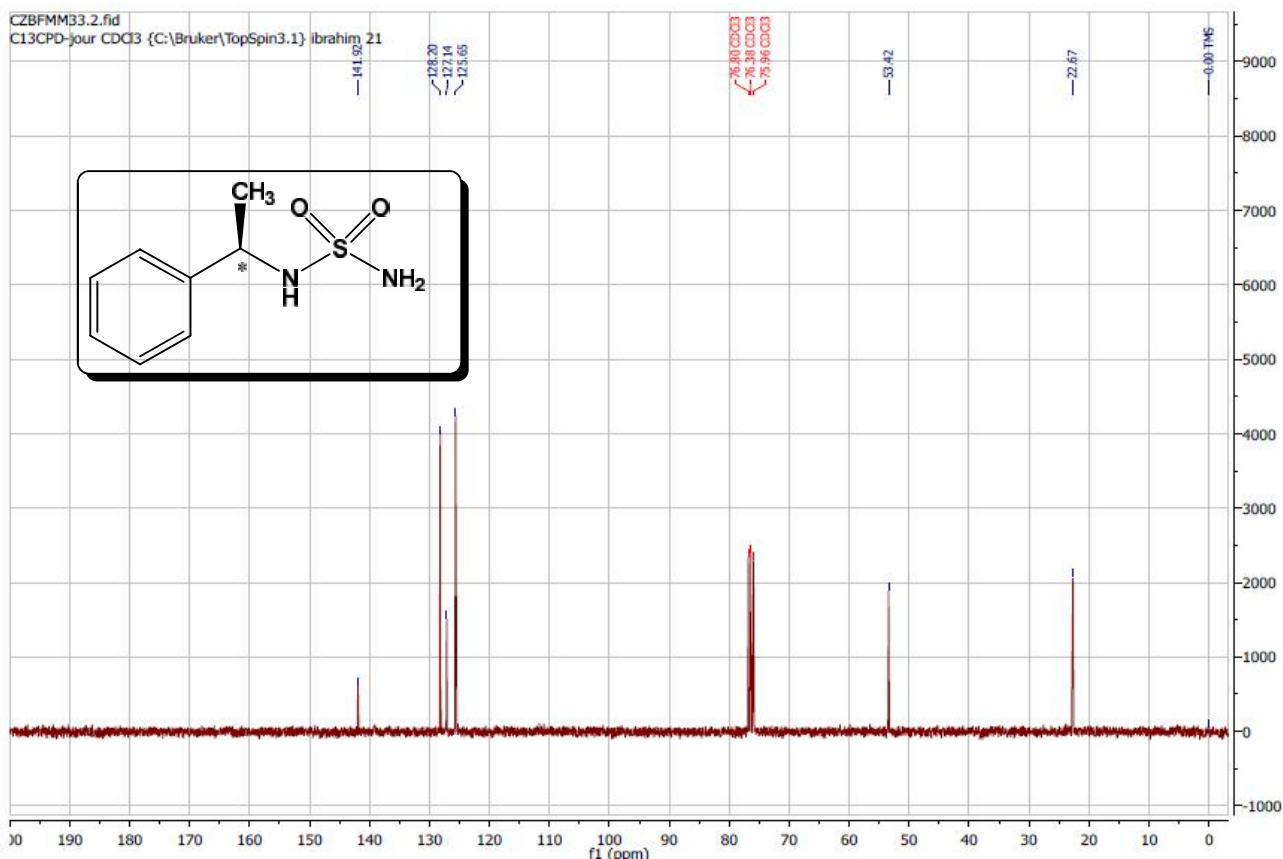
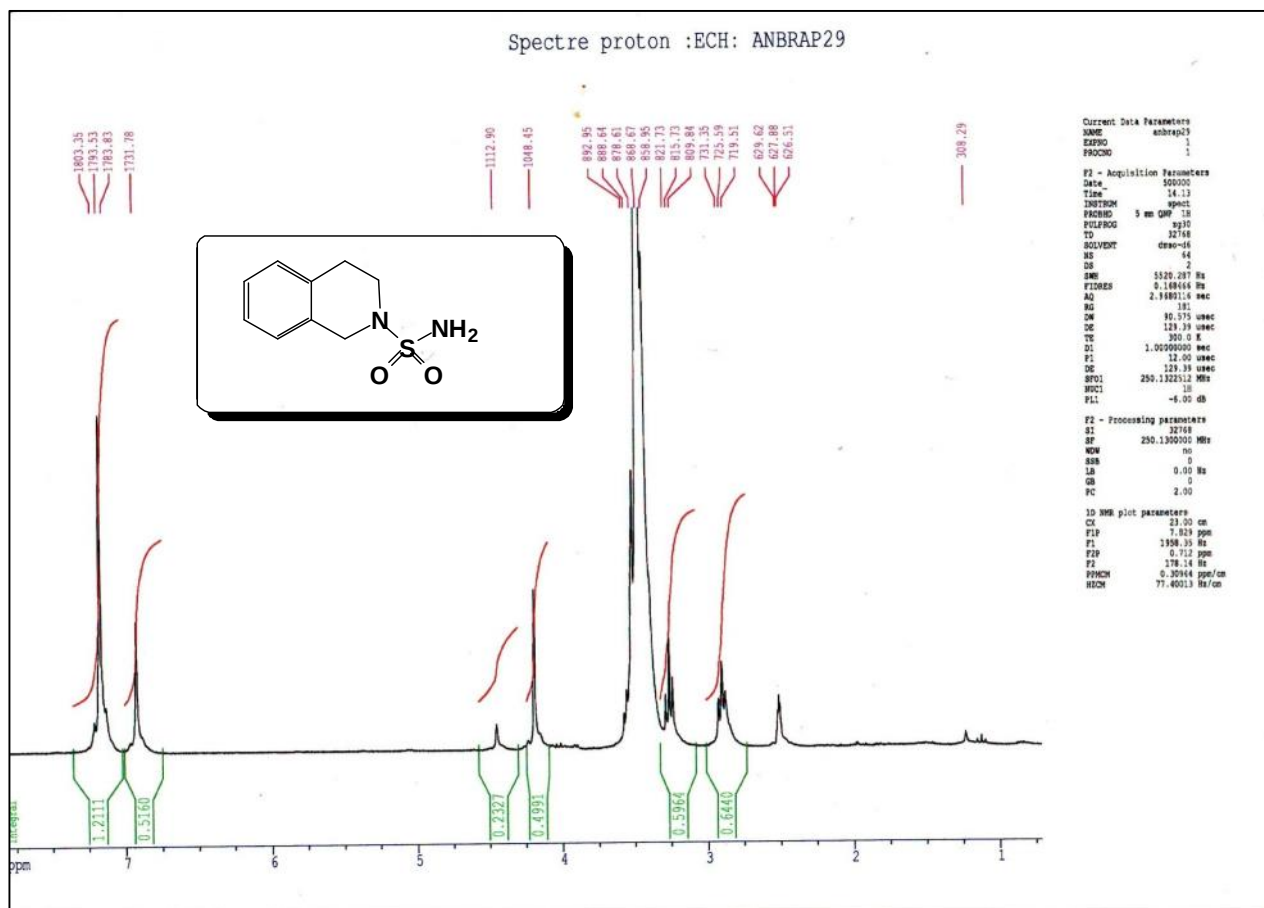
En **spectrométrie de masse** : les sulfonamides (**157a-h**) sont caractérisés par la présence d'un pic moléculaire [M+1] avec une abondance relative de 50-100%.

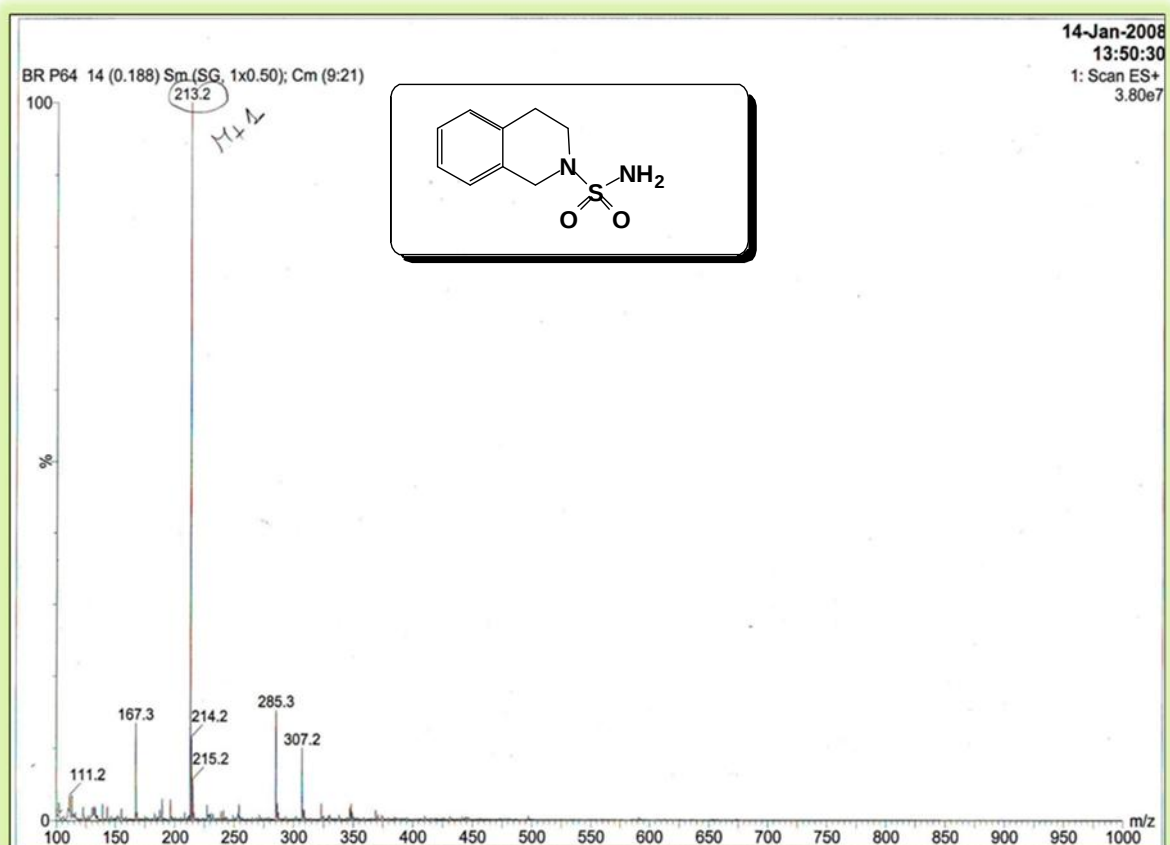
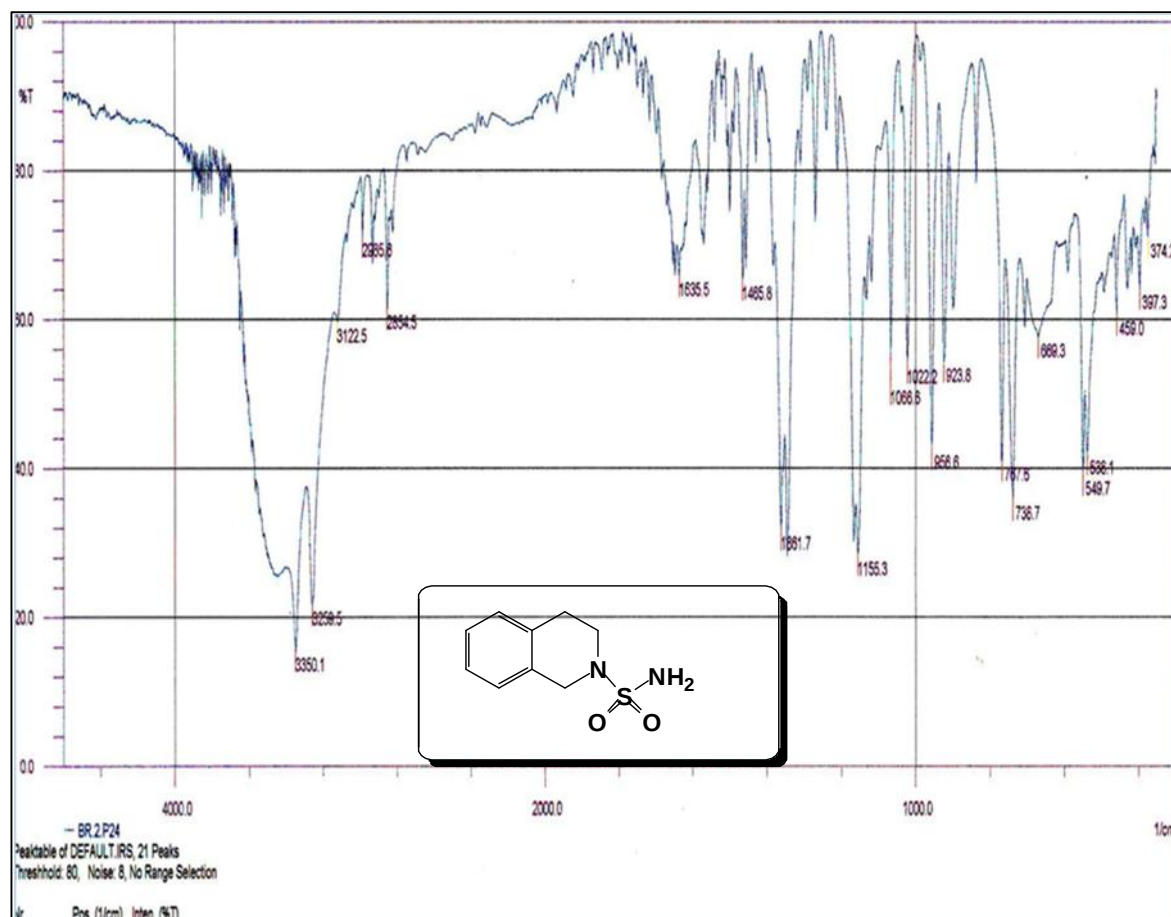
Spectre de RMN H¹ et de IR du composé (158a)



Spectre de RMN H^1 et de C^{13} (158c)



Spectre de RMN H¹, IR et de masse (158f)



II-3-Synthèse des N-acylsulfonamides :

a) Acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle:

L'acylation des sulfonamides (**158a-e**) est réalisée dans l'acétonitrile en présence de l'actate d'éthyle comme agent acylant et le SnCl_4 comme catalyseur, la réaction est portée à reflux pendant 12h. Le doublet libre de l'azote de sulfonamides attaque le site électrophile du carbonyle de lactate d'éthyle pour former le produit acylé (**159a-e**) avec des rendements satisfaisants. Le résidu est purifié sur colonne éluée au ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1). Les produits sont obtenus sous forme d'huile (**Schéma 43**).

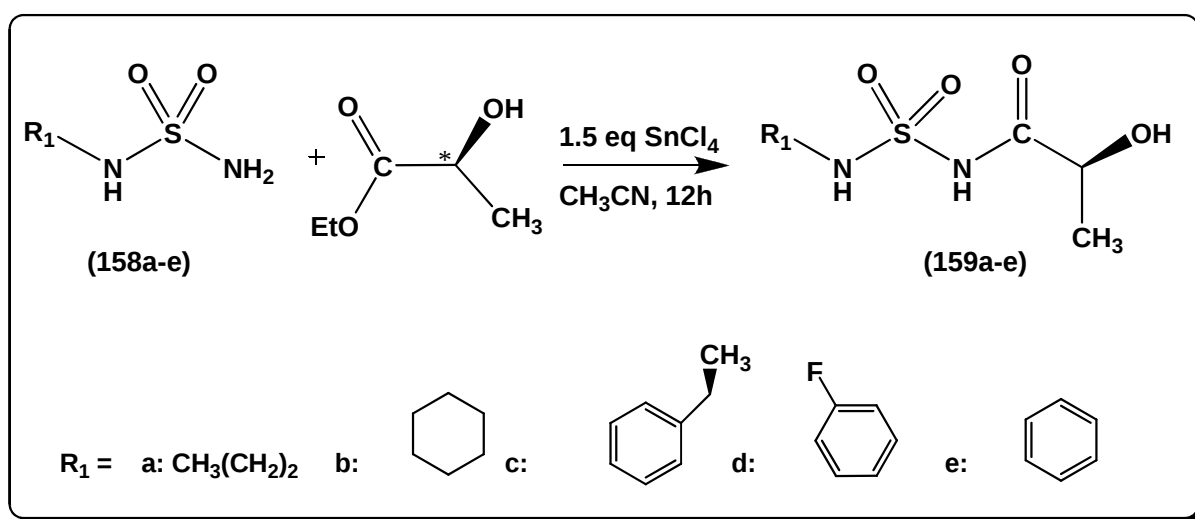


Schéma 43 : acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle.

Mécanisme réactionnel

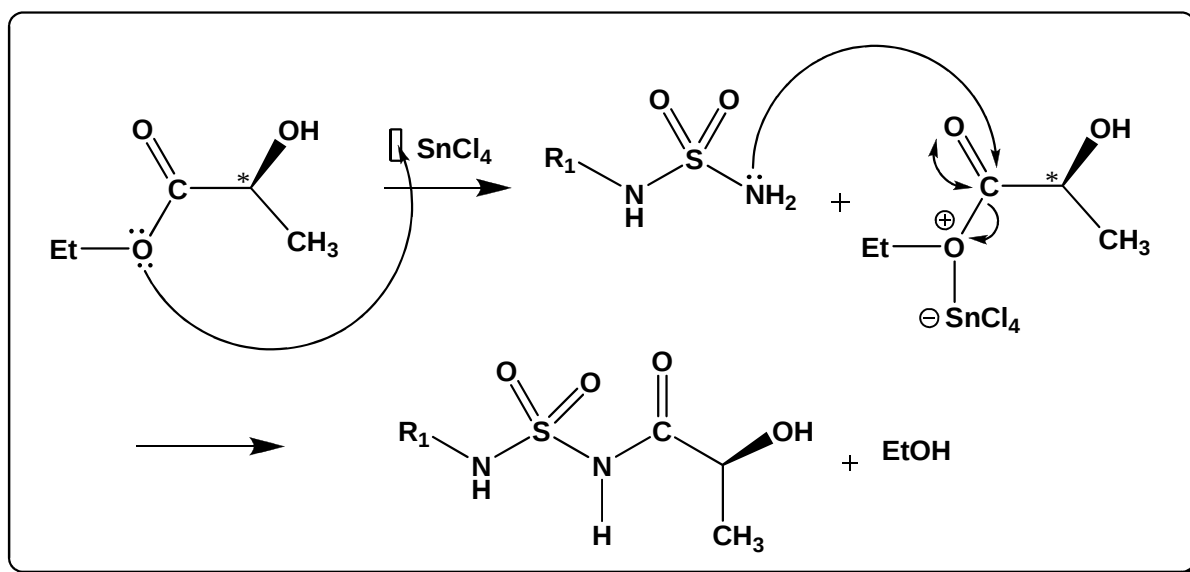


Schéma 44 : Mécanisme réactionnel proposé pour synthétiser les N-acylsulfonamides avec le lactate d'éthyle.

➤ **Tableau 9 :** Caractéristiques physico-chimiques des N-acylsulfonamides (**159a-e**)

<i>Réf</i>	<i>Formule Brute</i>	<i>Masse</i> g /mol	<i>Rf</i> (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9 /1)	<i>Rdt</i> %
159a	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	210	0.75	60
159b	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	250	0.72	55
159c	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	272	0.75	45
159d	C ₉ H ₁₁ FN ₂ O ₄ S	262	0.85	49
159e	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	244	0.82	50

➤ **Etude structurale :**

Les produits acylés (**159a-c**) sont caractérisés par :

En RMN¹H l'apparition d'un doublet entre [1.14-1.65] ppm de groupement CH₃, le carbone asymétrique résonne sous forme un multiplet entre [4.00-5.05] ppm.

En RMN ¹³C

Le signal du groupement C=O est observé entre [170.3-176.6] ppm.

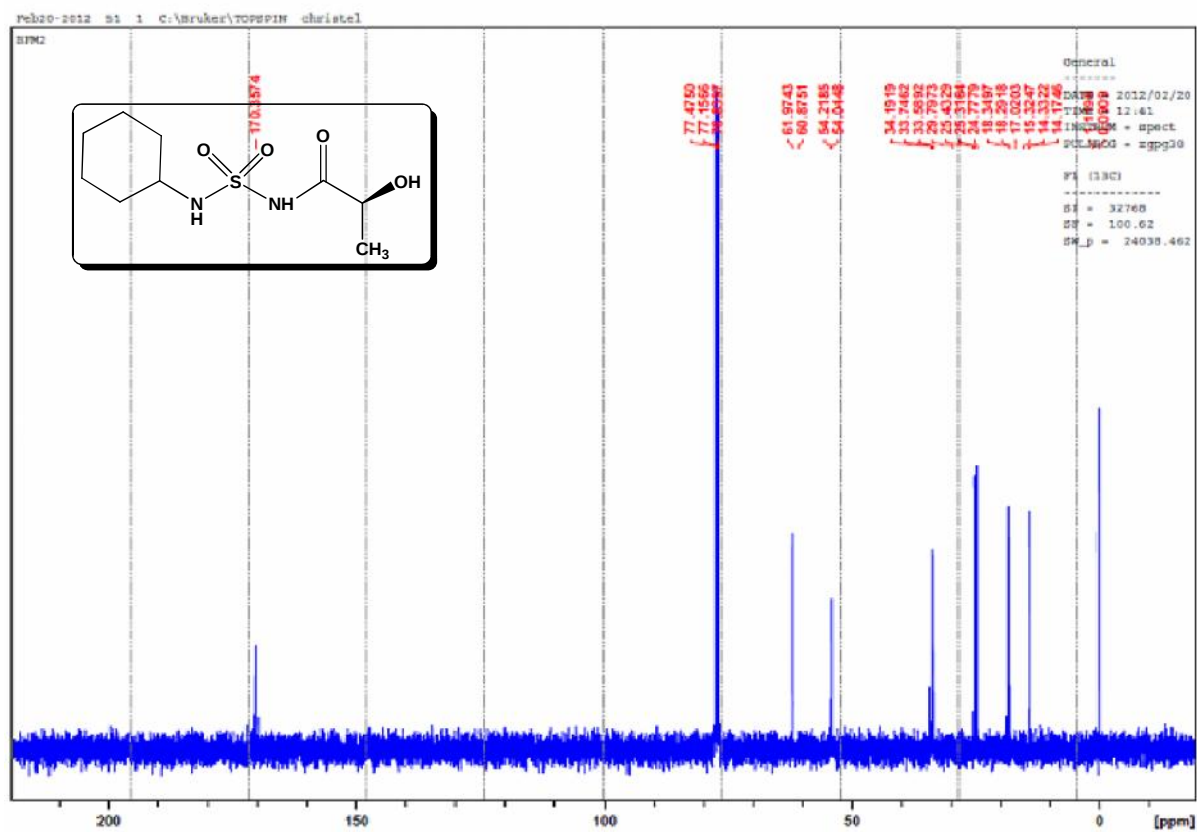
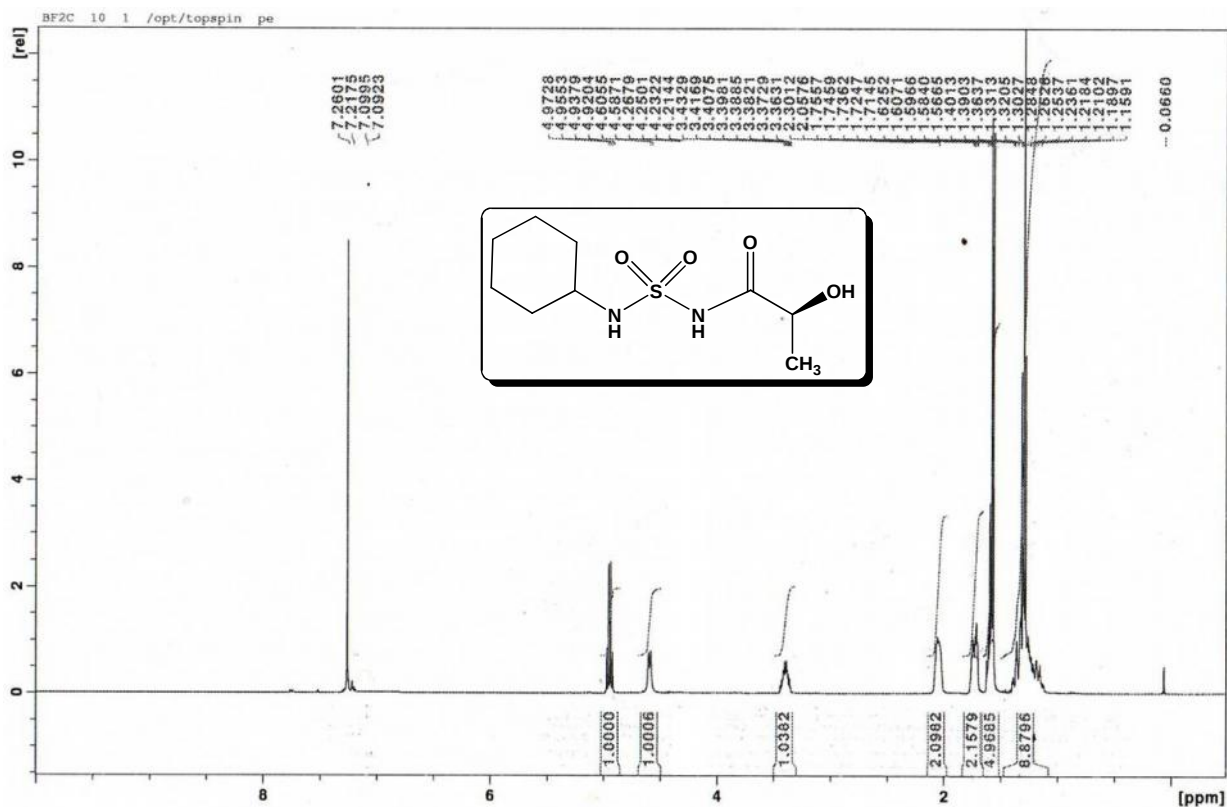
L'apparition de deux signaux de *CH et CH₃ situés respectivement dans l'intervalle [61.9-67.0] ppm et [15.3-20.0] ppm.

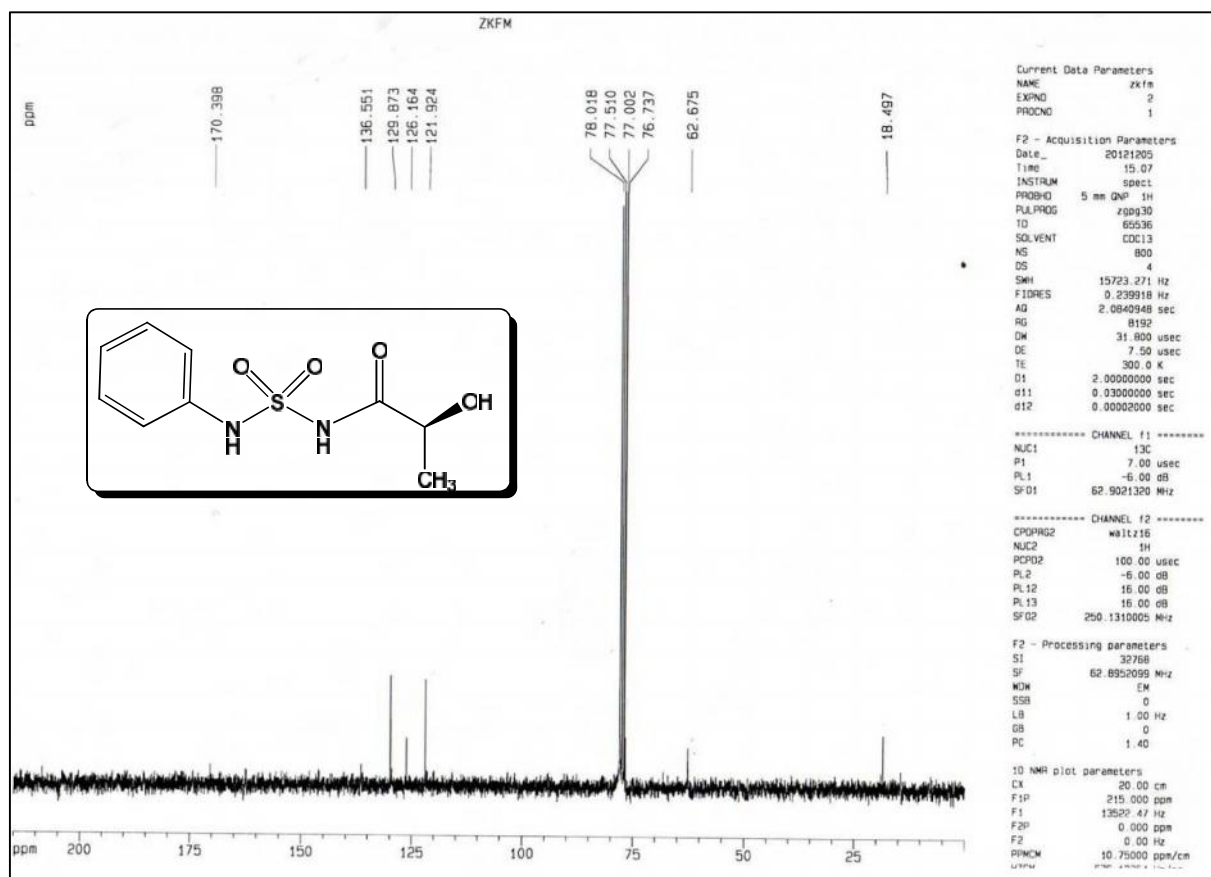
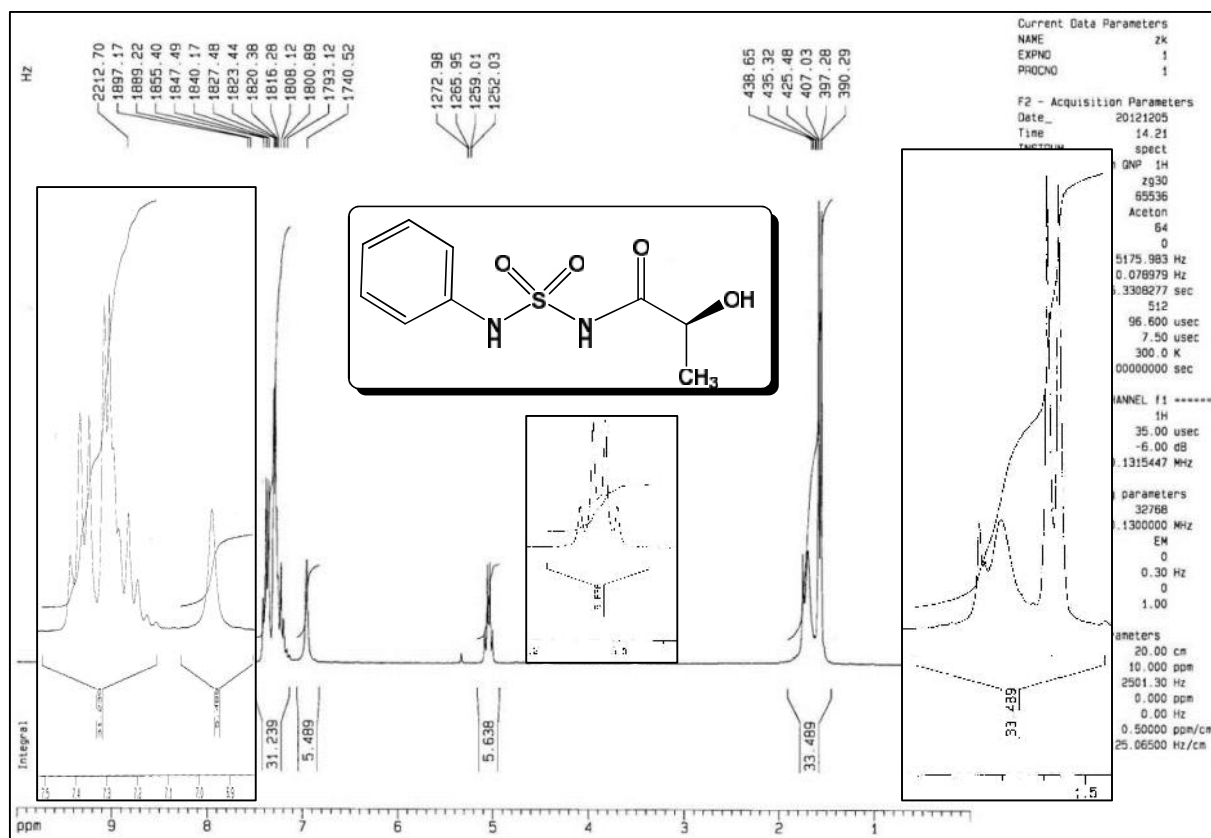
En IR

L'apparition de deux nouvelles bandes :

Une bande large entre [3400-3500] cm⁻¹ qui caractérise le groupement OH et une absorption entre [1726-1736] cm⁻¹ qui correspond au groupement C=O.

En spectrométrie de masse, ces produits sont caractérisés par la présence d'un pic moléculaire [M+1].

Spectre de RMN H^1 et de C^{13} du composé (159b)

Spectre de RMN H^1 et de C^{13} du composé (159e)

b) L'acylation avec l'anhydride acétique :

L'acylation des sulfonamides (**158a-c, f-h**) est réalisée facilement dans l'acétonitrile en présence de 1.5 éq d'anhydride acétique comme agent acylant et 0.3% de H₂SO₄ comme catalyseur, la réaction est portée à reflux pendant 1h. Les produits acylés (**160a-c, f-h**) ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche ou d'huile avec un rendement globale de (65-89)% (**Schéma 45**).

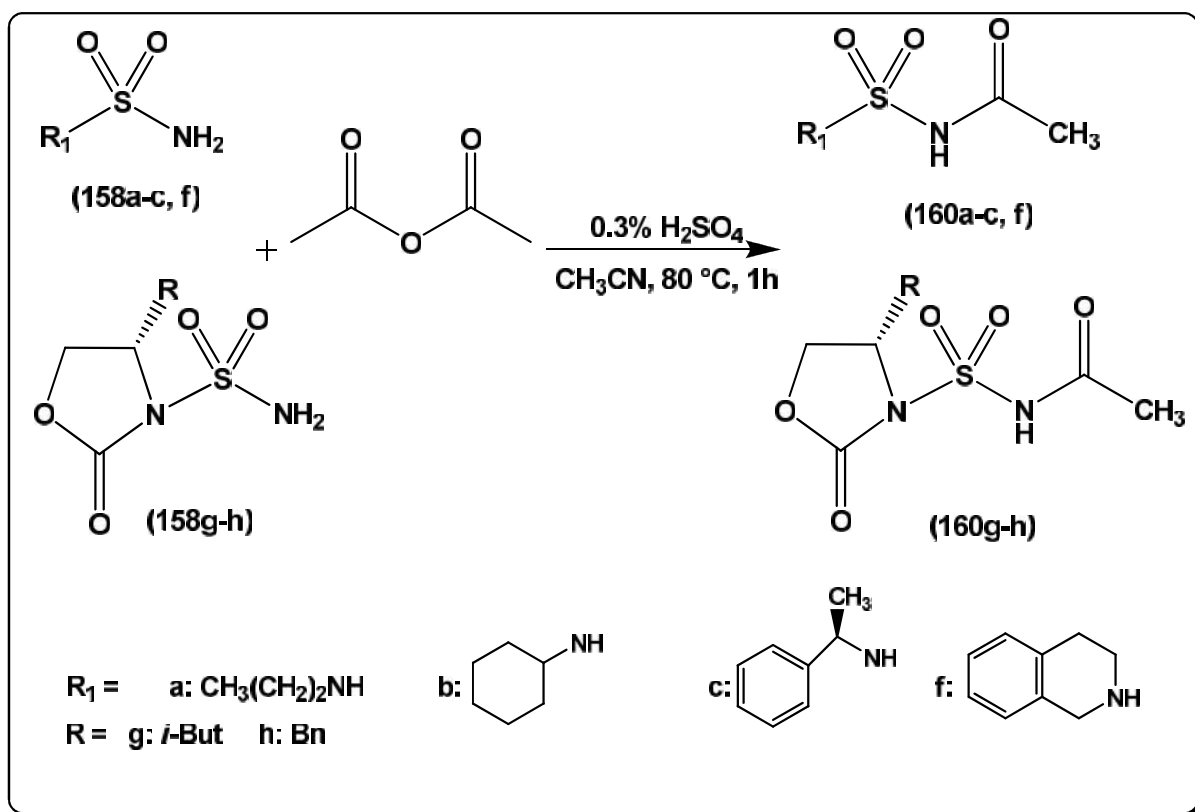


Schéma 45: L'acylation de sulfonamides avec l'anhydride acétique.

➤ **Tableau 10 :** Caractéristiques physico-chimiques des N-acylsulfonamides (**160a-c, f-h**)

Réf	Formule Brute	Masse g /mol	Rf (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1)	F°C	Rdt %
160a	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	180	0.42	167–168	79
160b	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	220	0.52	197–198	87
160c	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	242	0.39	175–176	89
160f	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	254	0.38	172–173	65
160g	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	264	0.40	huile	70
160h	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	298	0.39	huile	80

➤ Etude structurale :

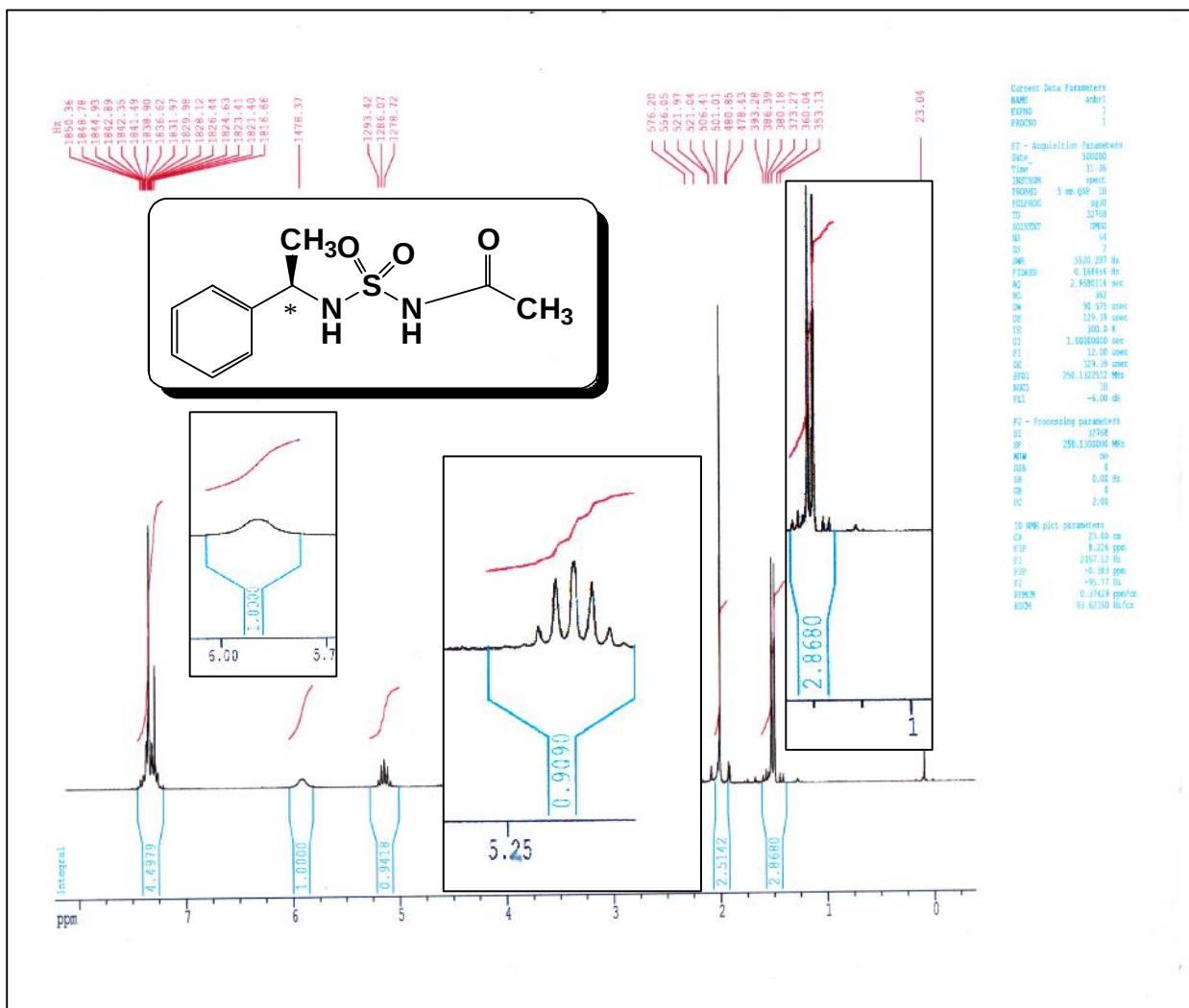
Les produits acylés (**160a-b, f-h**) sont caractérisés

En RMN¹H : par le signal des protons portés par le méthyle qui apparaît sous forme d'un singulet entre [2.00-2.15] ppm.

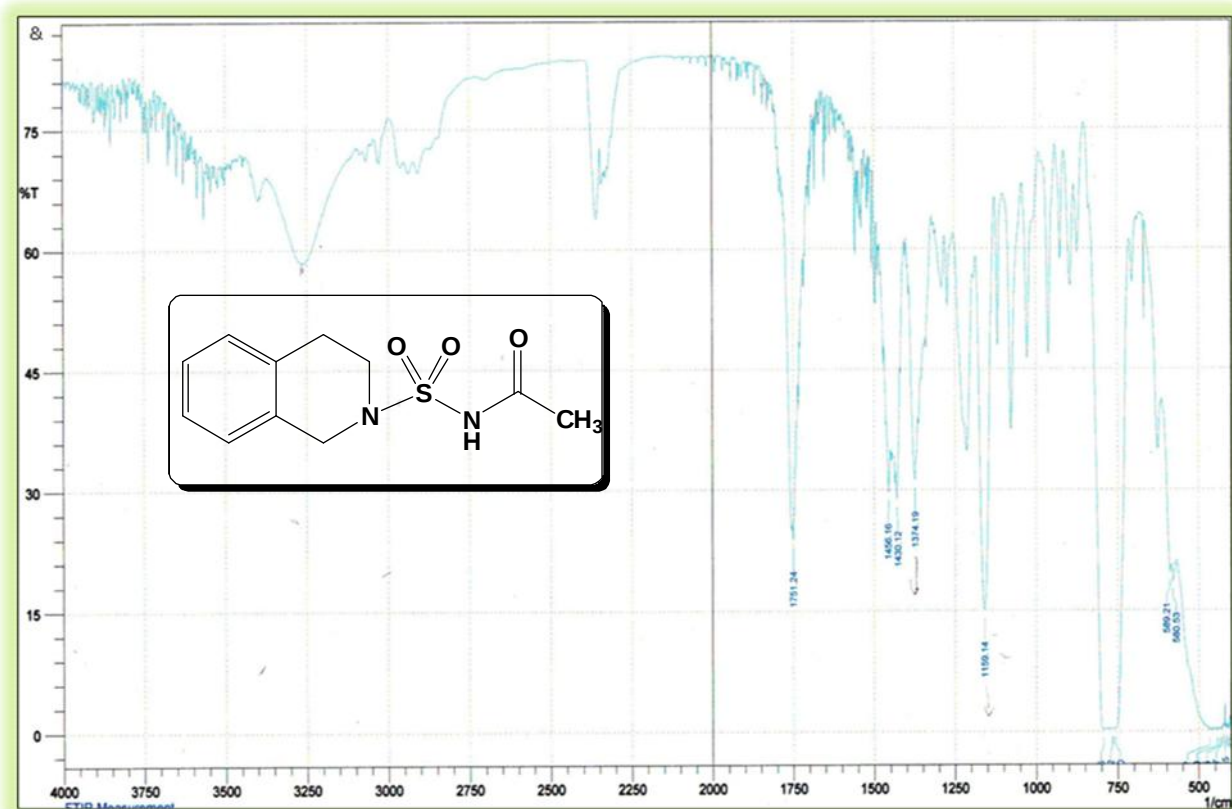
En RMN¹³C : le signal du groupement C=O est observé entre [170.2-173.0] ppm et l'apparition d'un nouveau signal de CH₃ dans l'intervalle [21.0-22.3] ppm.

En IR : l'apparition de la bande de groupement carbonyle C=O entre [1721-1787] cm⁻¹.

En spectrométrie de masse : les produits acylés présentent un pic moléculaire [M+1] .

Spectre de RMN¹H du composé (160c)

Spectre de RMN H¹ et de IR du composé (160f)



Conclusion

Dans ce chapitre nous avons préparé une nouvelle famille de N-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondant en utilisant deux agents acylants (lactate d'éthyle et anhydride acétique) en présence de deux catalyseurs différents (SnCl_4 et H_2SO_4).

Les carboxylsulfonamides ont été préparés en deux étapes (carbamoxylation et sulfamoxylation) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl, *ter*-butanol, d'amine primaires, secondaires et d'oxazolidinones.

La déprotection de groupement *Boc* des carboxylsulfonamides synthétisés a été réalisée dans l'eau pour obtenir les sulfonamides avec de bons rendements.

Les méthodes spectroscopiques RMN H^1 , C^{13} , IR et de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés.

Troisième partie

Résultats et discussions

Chapitre I

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 par pulvérisation de ninhydrine en solution 0.1 % dans l'alcool éthylique puis chauffage et à la lumière UV (254 nm) pour les composés comportant un ou plusieurs groupement(s) chromophore(s).

Les purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice ont été réalisées avec la silice Carlo Erba (Silica Gel 60 Å, granulométrie : 35-70 µm) ou Merck 60 H (Art. 9385).

Pouvoirs rotatoires :

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

Points de fusion :

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Büchi 430 ou un appareil électrothermal.

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker DPX 200, AC 250, ou DRX 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du CDCl₃ fixé à 7.24 ppm ou du DMSO d₆ fixé à 2.49 ppm. La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre (s) minuscule (s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de RMN du carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker 125.9 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne.

Infrarouge :

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur deux appareils : Perkin-Elmer FT-1600 et Nicolet FTIR 380.

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur :

Un appareil Jeol SX 102 de haute résolution en mode positif ou négatif sur une Eau MicroMass ZQ par ionisation électronique (30eV).

Un appareil MALDI-TOF (Biflex IV, Bruker Daltonique) de haute et basse résolution, la matrice utilisée est l'acide de 2, 5-dihydroxybenzoïque

Un appareil JEOL-JMS-DX 300 par la méthode d'ionisation FAB en mode positif ou négatif, la matrice utilisée est l'alcool 3-nitrobenzylique (NOBA).

Déshydratation des solvants utilisés :

Les solvants ont été distillés et rendus anhydres avant usage selon les procédures décrites par D. D Perrin et W. L. F Amarego, purification of laboratory chemicals, 3rd Pergamon Press London, (1988).

I-1-Préparation des *N, N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones:**I-1-1-Préparation des oxazolidinones chirales :****a) Préparation des β -aminoalcools :****Mode opératoire général**

Dans un bicol sec de 250 ml et sous agitation magnétique, sont placés dans le THF anhydre 2.4 équivalents de NaBH_4 et 1 équivalent d'acide aminé. À l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl_2 , est additionné goutte à goutte, 1 équivalent d'une solution d'iode I_2 dans le même solvant à 0°C . Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidit à température ambiante. La réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

Traitement

Le traitement consiste à ajouter un volume de méthanol à la réaction jusqu'à ce que le mélange devienne clair. Après 30 minutes d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite, on obtient une pâte blanche qui est dissoute dans une solution aqueuse de KOH (20%) pour détruire l'excès d'hydruure. Le mélange est abandonné sous agitation magnétique pendant 4 heures, ensuite la phase organique est extraite plusieurs fois par l'acétate d'éthyle, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le produit recueilli est recristallisé dans l'hexane pour donner un solide blanc avec des rendements élevés.

(*S*)-2-amino-4-méthyl-pentan-1-ol 84a

M = 117 [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$].

Rdt = 75%.

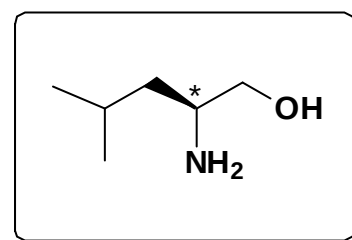
F $^\circ\text{C}$ = 88-90 $^\circ\text{C}$.

R_f = 0.50 (AcOEt/MeOH: 9/1).

$[\alpha]_D$ = +4 ($C = 9$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3358 (OH); 3315 (NH_2).

RMN¹H (CDCl_3 , δ ppm): 3.60-3.40 (dd, $J = 10.4$ Hz, 2H, CH_2OH); 3.30 (m, 1H, $^*\text{CH}$); 1.75 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Hi-But}}$); 1.70 (m, 3H, $\text{NH}_2 + \text{OH}$); 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{i-But}$); 0.90 (2d, $J = 6.1$ Hz, 6H, 2CH_3).



RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 64.0; 58.0; 32.0; 20.0; 19.5.

SM (NOBA, FAB > 0): 118 [M + H]⁺.

❖ **(S)-2-amino-3-méthyl-butan-1-ol 84b**

M = 103 [C₅H₁₃NO].

Rdt = 70%.

F°C = 32-34 °C.

R_f = 0.40 (AcOEt/MeOH: 9/1).

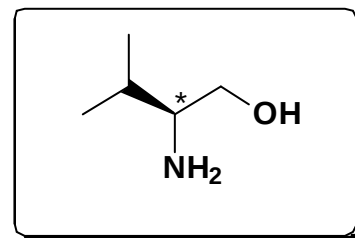
[α]_D = +17 (C = 10, C₂H₅OH).

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

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.76-3.59 (dd, *J* = 10.4 Hz, 2H, CH₂OH); 3.31 (m, 1H, *CH); 1.78 (s, 3H, NH₂ + OH); 1.61 (m, 1H, CHi-Pr); 0.90 (2d, *J* = 6.0 Hz, 6H, 2CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 64.0; 58.0; 31.5; 19.3.

SM (NOBA, FAB > 0): 104 [M + H]⁺ 100%.



❖ **(S)-2-amino-3-phénylpropan-1-ol 84c**

M = 151 [C₉H₁₃NO].

Rdt = 73%.

F°C = 90-92 °C.

R_f = 0.60 (AcOEt/MeOH: 9/1).

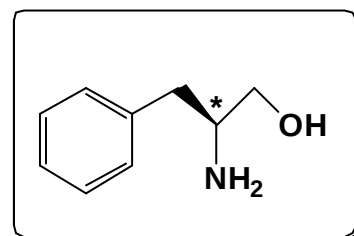
[α]_D = -22.8 (C = 1.2 1N HCl).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3368 (OH); 3323 (NH₂); 1651 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.10 (m, 5H, H-Ar); 3.70 (dd, *J* = 13.7 Hz, 1H, HCHOH); 3.50 (dd, *J* = 11.7 Hz, 1H, HCHOH); 3.10 (m, 1H, *CH); 2.80 et 2.50 (2dd, *J* = 13.5, *J* = 13.9 Hz, 2H, CH₂-Ph); 1.70 (s, 3H, NH₂ + OH).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 134.0; 129.0; 128.0; 127.0; 65.0; 54.0; 40.0.

SM (NOBA, FAB > 0): 152 [M + H]⁺.



❖ (S)-2-amino-propan-1-ol 84d

M = 75 [C₃H₉NO].

Rdt = 80%.

F°C = 82-84 °C.

R_f = 0.40 (AcOEt/MeOH: 9/1).

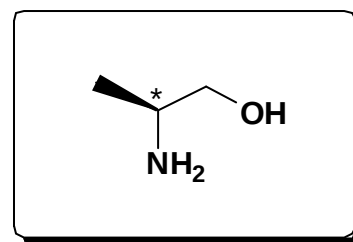
[α]_D = +6 (C = 10, C₂H₅OH).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3365 (OH); 3310 (NH₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 3.60-3.40 (dd, *J* = 10.4 Hz, 2H, CH₂OH); 3.30 (m, 1H, *CH); 1.76 (m, 3H, NH₂ + OH); 1.96 (m, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 71.2; 50.8; 20.0.

SM (NOBA, FAB > 0): 76 [M + H]⁺ 100%.

**b) Cyclisation intermoléculaire d'aminoalcools:****Mode opératoire général**

Dans un ballon équipé d'un système de distillation, on met 1 équivalent d'aminoalcool, 0.1 équivalent de K₂CO₃ et 2.05 équivalents de (EtO)₂CO. Le mélange réactionnel est chauffé à 135°C sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie par ccm, qui montre la formation d'un produit moins polaire révélé à la ninhydrine. La distillation d'une quantité d'éthanol montre que la réaction est en cours.

Traitement

Après refroidissement du système, le milieu réactionnel est dilué au CH₂Cl₂, lavé par l'eau distillée jusqu'à pH neutre puis séchée sur Na₂SO₄, la phase organique est concentrée sous pression réduite et on obtient une pâte orangée. Une recristallisation est effectuée dans l'hexane afin d'obtenir un solide blanc.

❖ (S)-4-isobutyl-1, 3-oxazolidin-2-one 85a

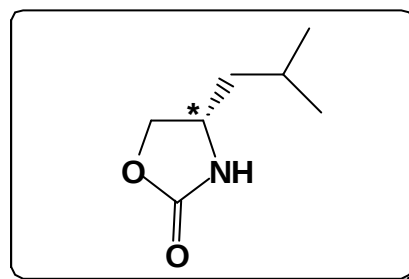
M = 143 [C₇H₁₃NO₂].

Rdt = 75 %.

F°C = 82-84 °C.

R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).[α]_D = +22 (C = 1, C₂H₅OH).IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3280 (NH); 1775 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.25 (s, 1H, NH); 4.40-4.10 (2dd, J = 6.3, J = 6.8, J = 8.5 Hz, 2H, CH₂O); 3.60 (m, 1H, *CH); 2.00 (m, 1H, CH_i-But); 1.62 (m, 2H, CH₂i-But); 0.93 (2d, J = 6.6 Hz, 6H, 2CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.0; 67.0; 56.0; 31.0; 24.0; 21.0.SM (NOBA, FAB > 0): 144 [M + H]⁺100%.

❖ (S)-4-isopropyl-1, 3-oxazolidin-2-one 85b

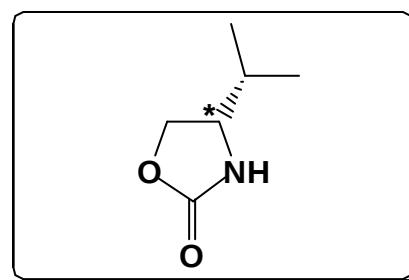
M = 129 [C₆H₁₁NO₂].

Rdt = 77%.

F°C = 72-74 °C.

R_f = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).[α]_D = +14.6 (C = 1, C₂H₅OH).IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3300 (NH); 1770 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.25 (s, 1H, NH); 4.30 (dd, J = 8.6, J = 6.3 Hz, 1H, HCHO); 4.00 (dd, J = 8.3, J = 6.3 Hz, 1H, HCHO); 3.55 (m, 1H, *CH); 1.74 (m, 1H, CH); 0.83 (2d, J = 6.9 Hz, 6H, 2CH₃).

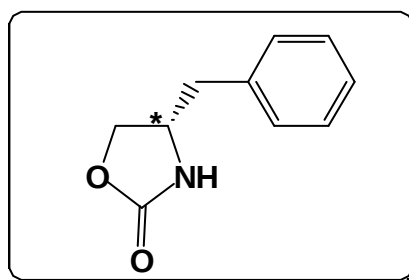
RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 160.0; 68.0; 58.0; 32.0; 18.0.SM (NOBA, FAB > 0): 130 [M + H]⁺100%.

❖ (S)-4-benzyl-1, 3-oxazolidin-2-one 85c

M = 177 [C₁₀H₁₁NO₂].

Rdt = 80 %.

F°C = 88-90 °C.

R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1).

$[\alpha]_D = -63$ (C = 1, CHCl₃).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3305 (NH); 1750 (C=O); 1653 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.30 (m, 5H, H-Ar); 5.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH); 4.40-4.00 (m, 3H, *CH + CH₂O); 2.90 (dd, $J = 14.6$, $J = 8.6$ Hz, 1H, HCH-Ph); 2.80 (dd, $J = 14.6$, $J = 10.1$ Hz, 1H, HCH-Ph).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 160.2; 139.6; 129.0; 128.7; 125.9; 72.5; 56.3; 48.0.

SM (NOBA, FAB > 0): 178 [M + H]⁺.

❖ (S)-4-méthyl-1, 3-oxazolidin-2-one 85d

M = 101 [C₄H₇NO₂].

Rdt = 80%.

F°C = 96-98 °C.

R_f = 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

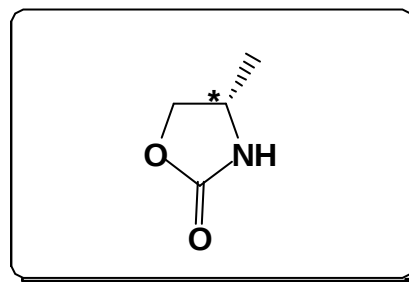
$[\alpha]_D = -46$ (C = 1, C₂H₅OH).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3300 (NH); 1778 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 6.45 (s, 1H, NH); 4.45 (dd, $J = 6.6$, $J = 5.2$ Hz, 1H, HCHO); 4.00 (dd, $J = 5.2$, $J = 1.1$ Hz, 1H, HCHO); 3.95 (m, 1H, *CH); 1.25 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 165.0; 70.0; 57.0; 20.0.

SM (NOBA, FAB > 0): 102 [M + H]⁺.



I-1-2-Préparation de N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones chiraux:

Mode opératoire général

A une solution d'oxazolidinone dans le dichlorométhane anhydre sont ajoutés goutte à goutte un équivalent de chlorure de sulfonyle (SO₂Cl₂) en présence de 2 équivalents de triéthylamine (TEA) et une quantité catalytique de DMAP [4-(N, N-diméthylaminopyridine)] à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1heure.

Traitement

Le mélange réactionnel est dilué au dichlorométhane et par l'HCl 0.1 N puis à l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est ensuite purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluee au CH₂Cl₂/ MeOH : 9/1) pour donner le N-chlorosulfonyloxazolidinone sous forme d'une poudre blanche avec un bon rendement.

❖ (S)-4-isobutyl-N-chlorosulfonyl-1, 3oxazolidin-2-one 86a

M = 241.5 [C₇H₁₂ClNO₄S].

Rdt = 82 %.

F°C = 38-40 °C.

R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

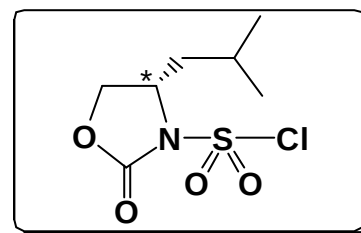
[α]_D = +7.46 (C =1, CH₂Cl₂).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1793(C=O); 1415 et 1191 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.40 (m, 1H,*CH); 4.34-4.25 (2dd, *J* = 3.8, *J* = 8.6, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂O); 2.10 (m, 1H, CH-*i*But); 1.70 (m, 2H, CH₂-*i*But); 1.00 (2d, *J* = 9.0 Hz, 6H, 2CH₃-*i*But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.0; 68.0; 58.0; 41.0; 24.0; 23.0; 21.0.

SM (ESI⁺) 30eV *m/z*: 264 ([M + Na]⁺. **HRMS** cal pour C₇H₁₂ClNO₄S + H⁺: *m/z* [M+H]⁺ 242.0254, tr 242.0249.



❖ (S)-4-isopropyl-N-chlorosulfonyl-1, 3oxazolidin-2-one 86b

M = 227.5 [C₆H₁₀ClNO₄S].

Rdt = 88 %.

F°C = 42-44 °C.

R_f = 0.77 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

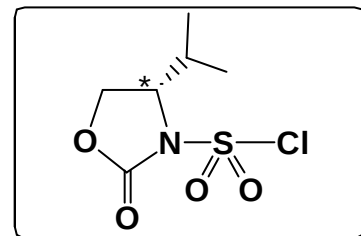
[α]_D = +3.58 (C =1, CH₂Cl₂).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1790 (C=O); 1400 et 1188 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.55-4.20 (m, 3H, CH₂O +*CH); 2.50 (m, 1H, CH-*i*Pr); 1.00 (2d, *J* = 9.1 Hz, 6H, 2 CH₃-*i*Pr).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.2; 64.0; 63.0; 29.8; 18.0; 14.0.

SM (ESI⁺) 30eV *m/z*: 250.08 ([M + Na]⁺. **HRMS** cal pour C₆H₁₀ClNO₄S + H⁺: *m/z* [M+H]⁺ 228.0097, tr 228.0098

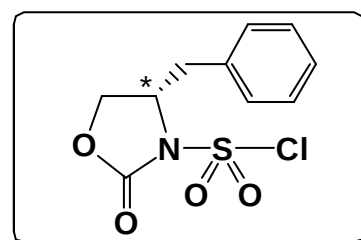


❖ (S)-4-benzyl-N-chlorosulfonyl-1, 3oxazolidin-2-one 86c

M = 275.5 [C₁₀H₁₀ClNO₄S].

Rdt = 85 %.

F°C = 80-82 °C.



$R_f = 0.85$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1).

$[\alpha]_D = -6.56$ ($C = 1$, CH_2Cl_2).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 1780 (C=O); 1657 (C=C); 1395 et 1170 (SO_2).

RMN¹H (CDCl_3 , δ ppm): 7.40-7.20 (m, 5H, H-Ar); 4.75 (m, 1H, *CH); 4.30 (m, 2H, CH_2O); 3.60 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 13.6$ Hz, 1H, HCH-Ph); 3.00 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H, HCH-Ph).

RMN¹³C (CDCl_3 , δ ppm): 150.0; 134.0; 130.0; 128.0; 67.0; 60.9; 38.0.

SM (ESI^+) **30eV** m/z : 298 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. **HRMS** cal pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S} + \text{H}^+$: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 276.0097, tr 276.0092.

❖ **(S)-4-méthyl-N-chlorosulfonyl-1,3-oxazolidin-2-one 86d**

$M = 198.5$ [$\text{C}_4\text{H}_6\text{ClNO}_4\text{S}$].

Rdt = 80 %.

F°C = 47-49 °C.

$R_f = 0.70$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1).

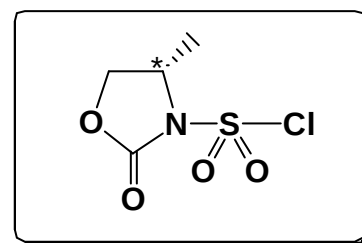
$[\alpha]_D = -12.09$ ($C = 1$, CH_2Cl_2).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 1785 (C=O), 1385 et 1175 (SO_2).

RMN¹H (CDCl_3 , δ ppm): 4.60 (m, 2H, CH_2O); 4.10 (m, 1H, *CH); 1.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN¹³C (CDCl_3 , δ ppm): 150.9; 70.8; 56.9; 19.0.

SM ESI^+ **30 eV** m/z : 222 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. **HRMS** cal pour $\text{C}_3\text{H}_4\text{ClNO}_4\text{S} + \text{H}^+$: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 199.9784, tr 199.9779.



I-1-3-La condensation de N-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones avec la moutarde à l'azote :

Mode opératoire général

Une solution de N-chlorosulfonyloxazolidinone 1 équivalent dans le dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome en présence de 1 équivalent de triéthylamine à une solution de moutarde à l'azote déprotégé dans le même solvant (la déprotection se fait en présence de 1 équivalent de triéthylamine dans le CH_2Cl_2 à 0°C pendant 30 min). La réaction est agitée sous argon à 0°C pendant 1h. L'évolution de la réaction est suivie par ccm, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

Traitement

Après 1heure d'agitation, le mélange réactionnel est dilué par le dichlorométhane et lavé par l'acide chlorhydrique 0.1 N puis à l'eau distillée jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluee au CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) pour donner le produit de condensation sous forme huile avec des rendements satisfaisants.

❖ *N, N-bis(2-chloroéthyl)-(S)4-isobutyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 87a*

M = 347 [C₁₁H₂₀Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 45 %.

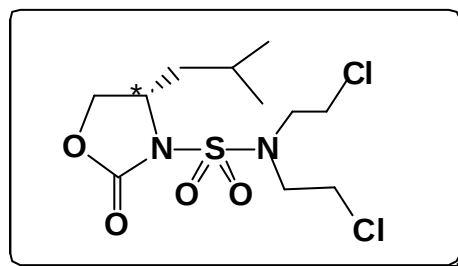
R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 1758 (C=O);
1367 et 1175 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.65 (m, 1H, *CH); 4.55 (dd, *J* = 6.9, *J* = 5.8 Hz, 1H, HCHO); 4.15 (dd, *J* = 3.25, *J* = 3.3 Hz, 1H, HCHO); 3.75(m, 8H, 2 CH₂-CH₂-Cl); 1.95 (m, 1H, CH-*But*); 1.70 (m, 2H, CH₂-*But*); 0.98 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2CH₃-*But*).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 161.0; 70.1; 48.8; 45.8; 44.7; 40.6; 23.5; 22.3.

SM ESI⁺ 30 eV *m/z*: 348 [M+H]⁺.



❖ *N, N-bis(2-chloroéthyl)-(S)4-isopropyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 87b*

M = 333 [C₁₀H₁₈Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 47 %.

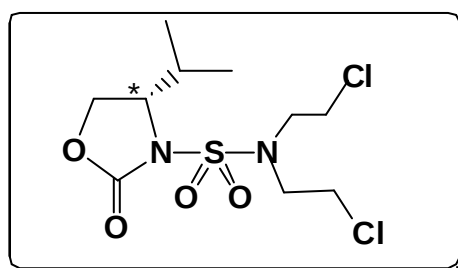
R_f = 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 1760 (C=O);
1363 et 1180 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.58-4.20 (m, 3H, *CH + CH₂O); 3.70 (m, 8H, 2CH₂-CH₂-Cl); 2.30 (m, 1H, CH-*Pr*); 1.00 (2d, *J* = 9.0 Hz, 6H, 2CH₃-*Pr*).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.5; 65.1; 53.8; 48.0; 41.3; 32.0; 19.0.

SM ESI⁺ 30 eV *m/z*: 334 [M + H]⁺.



❖ *N, N-bis(2-chloroéthyl)-(S)4-benzyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 87c*

M = 381 [C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 50 %.

R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

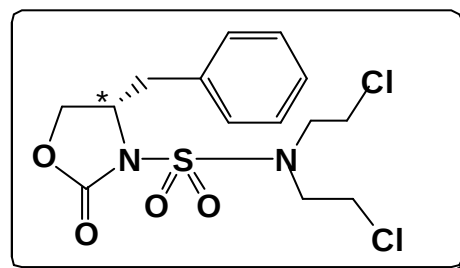
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 1762 (C=O);

1650 (C=C); 1378 et 1170 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.42-7.25 (m, 5H, H-Ar); 4.60 (m, 1H, *CH); 4.58 (dd, *J* = 8.5, *J* = 8.0 Hz, 1H, HCHO); 4.18 (dd, *J* = 8.1, *J* = 7.5 Hz, 1H, HCHO); 3.75 (t, *J* = 6.2, *J* = 6.8 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 3.35 (t, *J* = 6.5, *J* = 6.7 Hz, 4H, 2N-CH₂), 3.30 (dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H, HCH-Ph); 3.00 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, HCH-Ph).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.1; 137.0; 129.1; 128.9; 126.5; 65.0; 49.3; 49.0; 48.0; 42.9; 41.9; 41.0.

SM ESI⁺ 30 eV *m/z*: 382 [M+H]⁺.

❖ *N, N-bis(2-chloroéthyl)-(S)4-méthyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 87d*

M = 305 [C₈H₁₄Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 45%.

R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

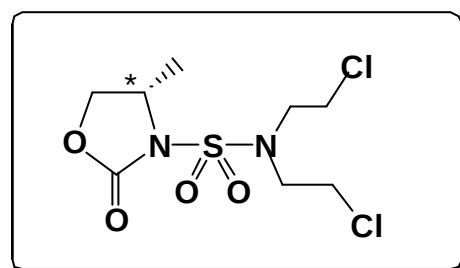
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 1785 (C=O);

1385 et 1175 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.62 (m, 1H, *CH); 4.52 (dd, *J* = 6.7, *J* = 6.1 Hz, 1H, HCHO); 4.12 (dd, *J* = 7.5, *J* = 8.0 Hz, 1H, HCHO); 3.75 (t, *J* = 6.2, *J* = 6.1 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 3.40 (t, *J* = 6.0, *J* = 6.5 Hz, 4H, 2N-CH₂); 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.0; 69.0; 49.9; 48.4; 42.0; 41.9; 40.1; 19.6.

SM ESI⁺ 30 eV *m/z*: 306 [M+H]⁺.



I-2-Préparation de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines et N, N'-bis-oxazolidinones-sulfone :

I-2-1- Préparation de carboxylsulfonamides dérivés de 1, 3-dichloropropan-2-ol:

Mode opératoire général

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) (1.62 g, 11.4 mmol) dans 10 ml du CH₂Cl₂ anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, un équivalent de 1, 3-dichloropropan-2-ol (1.47 g, 11.4 mmol) dans le même solvant est ajouté 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 0°C.

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte à 1 équivalent d'amine et/ou d'oxazolidinone (11.4 mmol), dans le CH₂Cl₂ anhydre qui est placée dans un bicol émergé dans un bain de glace, en présence de 1.1 équivalents de triéthylamine (1.27 g, 12.5 mmol) dans le même solvant. La réaction est suivie par ccm, qui montre l'apparition d'un produit révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage. Le ballon est retiré du bain de glace et la réaction est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante. La réaction est complète en 1 heure jusqu' à 2 heures de temps.

Traitement

Le mélange réactionnel est dilué au dichlorométhane, lavé par une solution de HCl 0.1 N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le carboxylsulfonamide est purifié par une recristallisation dans l'éther éthylique. Les produits sont obtenus sous forme d'une poudre blanche ou huile avec de bons rendements.

❖ N-propyl 1, 3-dichloropropan-2-yl sulfonamide carbamate 88a

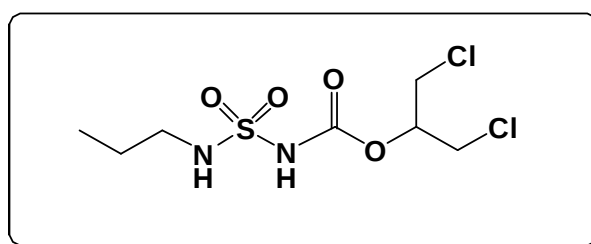
M = 293 [C₇H₁₄Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 95%.

F°C = 114-116°C.

R_f = 0.69 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3261 et 3155 (2NH);



1750 (C=O); 1375 et 1157 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.67 (s, 1H, NH=CO); 5.15 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 5.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH); 3.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 3.01 (q, *J* = 9.0, Hz, 2H, CH₂-NH); 1.55 (m, 2H, CH₂-CH₃); 0.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.1; 73.1; 44.6; 41.5; 41.1; 21.3; 10.0.

SM ESI⁺: 294 [M+H]⁺.

❖ *N*-cyclohexyl, 1, 3-dichloropropan-2-yl sulfonamide carbamate 88b

M = 333 [C₁₀H₁₈Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 94%.

F°C = 119-121°C.

R_f = 0.71 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

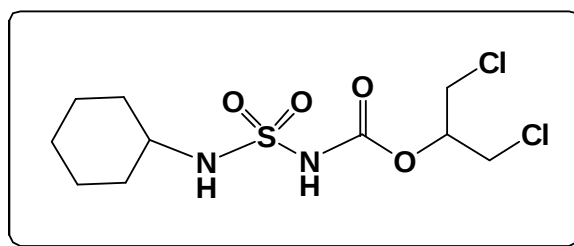
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3265 et 3169 (2NH);

1755 (C=O); 1374 et 1156 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.65 (s, 1H, NH-C=O); 5.15 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 3.30 (m, 1H, CH-NH); 1.95 (m, 2H, CH₂cyc); 1.73 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.33 (m, 6H, 3CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.2; 76.5; 42.2; 42.1; 33.2; 24.6; 24.5.

SM ESI⁺: 334 [M+H]⁺ 100 %.



❖ *N*-(*R*)-1-méthylbenzyl, 1, 3-dichloropropan-2-yl sulfonamide carbamate 88c

M = 355 [C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 90%.

F°C = 124-126°C.

R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

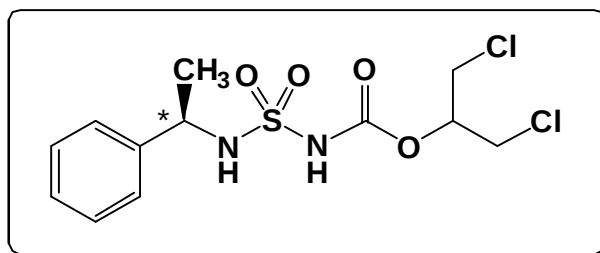
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3256 et 3140 (2NH);

1753 (C=O); 1657 (C=C); 1370 et 1158 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.95 (s, 1H, NH-C=O); 7.50-7.25 (m, 5H, H-Ar); 5.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH); 4.95 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 4.65 (m, 1H, CH*); 3.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-Cl); 3.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂-Cl); 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 143.4; 134.8; 122.6; 122.3; 119.7; 67.2; 48.1; 39.4; 16.5.

SM ESI⁺: 356 [M+H]⁺ 100 %.



❖ 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, 1,3-dichloropropan-2-yl sulfonyl carbamate 88d

M = 367 [C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₄S].

Rdt = 82%.

R_f = 0.63 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).

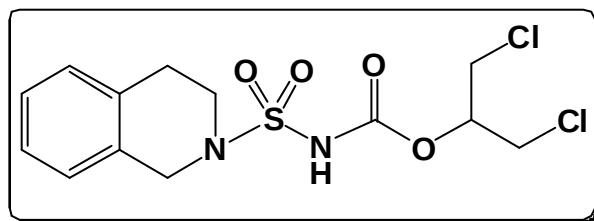
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3262 (NH);

1751 (C=O); 1374 et 1159 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.80 (s, 1H, NH-C=O); 7.20-7.00 (m, 4H, H-Ar); 5.10 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 4.60 (s, 2H, Ph-CH₂-N); 3.80-3.60 (m, 6H, CH₂-CH₂-N-cyc + 2CH₂-Cl₂); 2.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.0; 136.1; 134.1; 127.5; 126.9; 126.3; 125.7; 78.8; 47.4; 45.0; 44.3; 28.1.

SM ESI⁺: 367.1 [M+H]⁺, 390.1 [M+Na]⁺.



❖ Phénylpéperazinyl, 1, 3-dichloropropan-2-yl sulfonamide carbamate 88e

M = 396 [C₁₄H₁₉Cl₂N₃O₄S].

Rdt = 85 %.

F°C = 136-138°C.

R_f = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

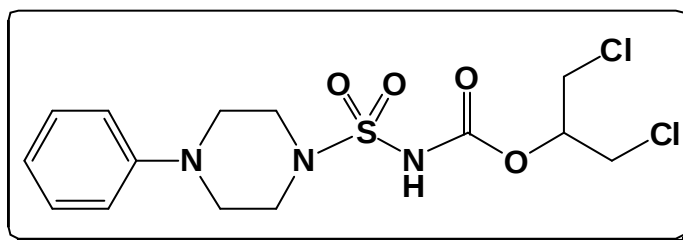
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3260 (NH);

1739 (C=O); 1372 et 1167 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.60 (s, 1H, NH-C=O); 7.35-6.90 (m, 5H, H-Ar); 5.20 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 3.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2CH₂-Cl₂); 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2Ph-N-CH₂); 3.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H, 2CH₂-N).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.0; 149.6; 129.6; 121.9, 114.3; 78.8; 51.5; 45.8; 45.0.

SM ESI⁺: 397 [M+H]⁺ 100 %.



❖ (S)-4-isobutyl-2-oxooxazolidin-3-yl, 1,3-dichloropropan-2-yl sulfonylcarbamate 88f

M = 377 [C₁₁H₁₈Cl₂N₂O₆S].

Rdt = 91 %.

F°C = 132-134°C.

R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

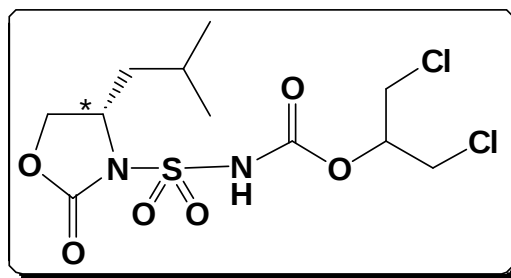
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3266 (NH);

1756 (C=O); 1375 et 1156 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.00 (s, 1H, NH-C=O); 4.90 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 4.60 (m, 1H, *CH); 4.50 (dd, *J* = 5.9, *J* = 7.8 Hz, 1H, HCHO); 4.15 (dd, *J* = 5.2, *J* = 7.3 Hz, 1H, HCHO); 3.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 1.95 (m, 1H, CH_i-But); 1.68 (m, 2H, CH₂*i*-But); 0.98 (2d, *J* = 8.0 Hz, 6H, 2CH₃*i*-But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.5; 150.5; 76.9; 65.0; 44.9; 43.2; 42.0; 24.7; 23.0.

SM ESI⁺: 378 [M+H]⁺.



❖ (S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl, 1,3-dichloropropan-2-yl sulfonylcarbamate 88g

M = 411 [C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₆S].

Rdt = 88 %.

F°C = 128-130°C.

R_f = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

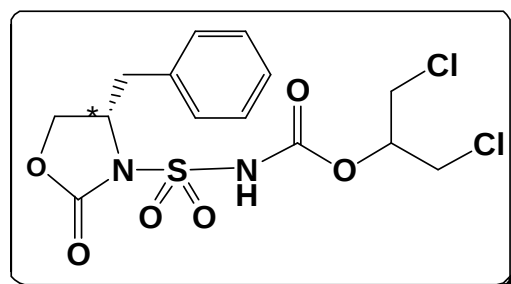
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3269 (NH);

1754 (C=O); 1457 (C=C); 1370 et 1160 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.10 (s, 1H, NH-C=O); 7.45-7.30 (m, 5H, H-Ar); 5.00 (m, 1H, CH-CH₂-Cl); 4.57 (m, 1H, *CH); 4.40 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H, HCHO); 4.15 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 12.3 Hz, 1H, HCHO); 3.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, 2CH₂-Cl); 3.20 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 13.0 Hz, 1H, HCH-Ph); 3.00 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, HCH-Ph).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.0; 152.1; 138.4; 128.4; 128.0; 126.3; 78.0; 65.0; 47.8; 44.8; 40.0.

SM ESI⁺: 412 [M+H]⁺.



I-2-2-la cyclisation :

Mode opératoire

A une solution de carboxylsulfonamide dans l'acétonitrile anhydre (20 ml) ajoutés 1.5 équivalents de K_2CO_3 en une seule fraction. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant une heure et demie. La réaction est suivie par ccm, qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que leur précurseur.

Traitement

A la fin de la réaction, le résidu est évaporé sous pression réduite, puis dilué au dichlorométhane et lavé par l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant sous vide. Les produits cyclisés sont obtenus sous forme d'une poudre blanche avec de bons rendements après une recristallisation dans l'éther éthylique.

❖ 5-(chlorométhyl) N-propyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 89a

M = 256.5 [$C_7H_{13}ClN_2O_4S$].

Rdt = 98%.

F°C = 139-141 °C.

R_f = 0.73 (CH_2Cl_2 /Me OH: 9/1).

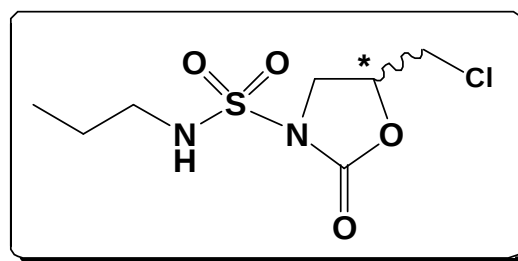
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3250 (NH);

1755 (C=O); 1350 et 1144 (SO_2).

RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 5.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H, NH); 4.90 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.95 (dd, J = 6.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.80-3.65 (2dd (système ABX), J = 6.0, J = 5.2, J = 3.0 Hz, 2H, CH₂ox); 3.10 (q, J = 9.0 Hz, 2H, CH₂-NH); 1.64 (m, 2H, CH₂-CH₃); 0.97 (t, J = 9.0 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 150.2; 71.3; 46.9; 45.0; 43.5; 21.7; 10.2.

SM ESI⁺ 30 eV m/z: 257.43 [$M+H$]⁺ 100%.



❖ 5-(chlorométhyl)-N-cyclohexyl-oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 89b

M = 296.5 [C₁₀H₁₇ClN₂O₄S].

Rdt = 96%.

F°C = 143-145 °C.

R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/Me OH: 9/1).

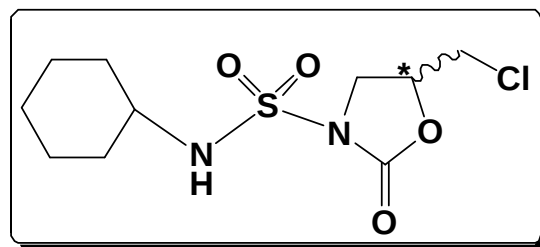
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3245 (NH);

1730 (C=O); 1319 et 1184 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 5.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH); 4.80 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.91 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.80-3.60 (2dd (système ABX), *J* = 6.0, *J* = 5.2, *J* = 3.0 Hz, 2H, CH₂ox); 3.23 (m, 1H, CH-NH); 1.90 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.68 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.25 (m, 6H, 3CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.8; 69.4; 51.7; 45.2; 41.9; 30.9; 30.7; 22.5; 22.1; 22.0.

SM ESI⁺ 30 eV m/z: 297.5 [M+H]⁺ 100%.



❖ 5-(chlorométhyl), N-((R)-1-méthylbenzyl)oxazolidin-2-one-3-sulfonamide 89c

M = 318.5 [C₁₂H₁₅ClN₂O₄S].

Rdt = 97%.

F°C = 149-151 °C.

R_f = 0.74 (CH₂Cl₂/Me OH: 9/1).

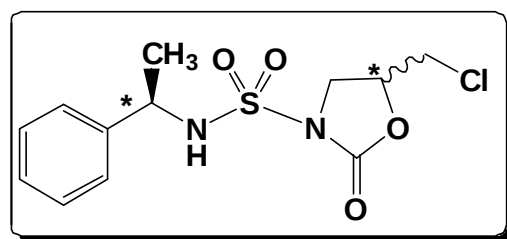
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3253 (NH);

1729 (C=O); 1320 et 1178 (SO₂).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 9.30 (s, 1H, NH); 7.50-7.20 (m, 5H, H-Ar); 4.70 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.50 (q, *J* = 6.8 Hz 1H, CH*); 3.95 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.80 (dd, *J* = 3.1, *J* = 4.2 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.75-3.55 (2dd (système ABX), *J* = 4.3, *J* = 3.6, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂ox); 1.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 151.0; 144.9; 129.6; 127.8; 127.0; 82.3; 50.3; 43.7; 35.9; 21.8.

SM ESI⁺ 30 eV m/z: 319.40 [M+H]⁺.



❖ 5-(chlorométhyl)-3-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl)-1,3-oxazolidin-2-one 89d

M = 330.5 [C₁₃H₁₅ClN₂O₄S].

Rdt = 95%.

F°C = 92-94 °C.

R_f = 0.67 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

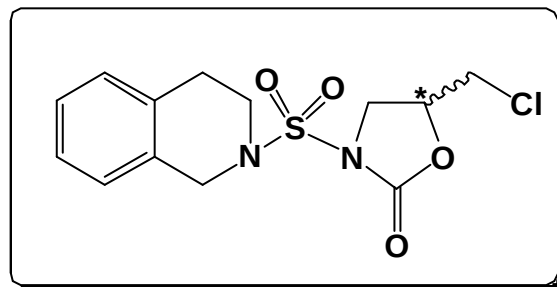
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1750 (C=O);

1360 et 1150 (SO₂).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7.20-7.00 (m, 4H, H-Ar); 4.90 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.60 (s, 2H, Ph-CH₂-N-cyc); 4.20 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, HCHCl); 3.95 (dd, *J* = 5.8 Hz, 6.0 Hz, HCHCl); 3.70 (m, 4H, CH₂O + CH₂-CH₂-N-cyc); 3.0 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 152.1; 134.9; 127.3; 126.8; 126.5; 125.5; 80.3; 51.0; 50.0; 44.3; 34.4; 26.0.

SM ESI⁺ 30 eV m/z: 331.2 [M+H]⁺ 100%, 353.1 [M+Na]⁺ 35%.



❖ 5-(chlorométhyl)-3-((4-phénylpipérazin-1-yl)sulfonyl)-1,3-oxazolidin-2-one 89e

M = 359.5 [C₁₄H₁₈ClN₃O₄S].

Rdt = 91%.

F°C = 126-128 °C.

R_f = 0.72 (CH₂Cl₂/Me OH: 9/1).

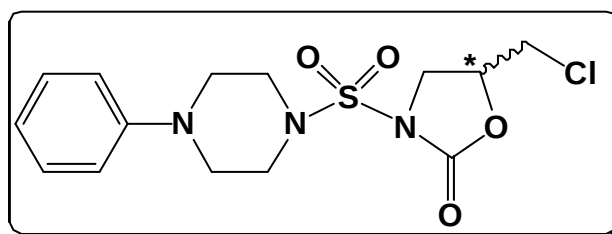
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1739 (C=O);

1310 et 1143 (SO₂).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7.40-6.90 (m, 5H, H-Ar); 4.95 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, HCHCl); 4.02 (dd, *J* = 5.5 Hz, 1H, HCHCl); 3.80-3.65 (2dd, (système ABX), *J* = 5.0, *J* = 3.3, *J* = 3.4 Hz, 2H, CH₂O); 3.62 (t, *J* = 5.2, *J* = 4.8 Hz, 4H, 2 Ph-CH₂-N); 3.25 (t, *J* = 4.8, 5.2 Hz, 4H, 2 CH₂-CH₂-N).

RMN¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 151.9; 149.9; 129.6; 121.9; 114.3; 81.4; 50.3; 43.7; 43.3; 32.9.

SM ESI⁺ 30 eV m/z: 360.1 [M+H]⁺ 100%.



❖ 5-(chlorométhyl)-3-(((S)4-isobutyl-2-oxooxazolidin-3-yl)sulfonyl)oxazolidin-2-one
89f

M = 340.5 [C₁₁H₁₇ClN₂O₆S].

Rdt = 90 %.

F°C = 141-143 °C.

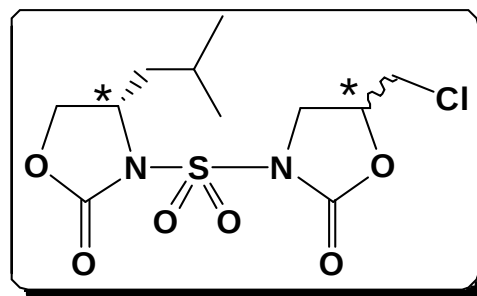
R_f = 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1735 (C=O);
1315 et 1177 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.91 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.55-4.10 (m, 3H, *CH+CH₂O); 4.05 (t, *J* = 5.2, *J* = 6.5 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.84 (dd, *J* = 5.1, *J* = 6.0 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.80-3.50 (2dd (système ABX), *J* = 9.5, *J* = 8.0, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂-Nox), 1.93 (m, 1H, CH-*i*But); 1.65 (m, 2H, CH₂-*i*But); 0.98 (2d, *J* = 9.8 Hz, 6H, 2CH₃-*i*But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.9; 151.0; 81.9; 65.6; 43.9; 43.2; 42.7; 35.9; 24.7; 23.0.

SM ESI⁺: 363.07 [M+Na]⁺, 341.10 [M+H]⁺ 100 %.



❖ 5-(chlorométhyl)-3-(((S)4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)sulfonyl)oxazolidin-2-one
89g

M = 374.5 [C₁₄H₁₅ClN₂O₆S].

Rdt = 89 %.

F°C = 146-148 °C.

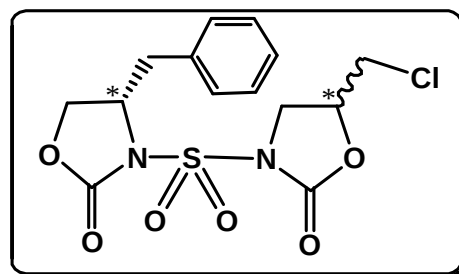
R_f = 0.69 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1739 (C=O);
1447(C=C); 1323 et 1175 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.45-7.30 (m, 5H, H-Ar); 4.90 (m, 1H, *CH-CH₂-Cl); 4.60 (m, 1H, *CH); 4.45 (dd, *J* = 13.4 *J* = 10.5 Hz, 1H, HCHO); 4.20 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, HCHO); 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.85 (dd, *J* = 6.5 Hz, 1H, HCH-Cl); 3.80-3.55 (2dd (système ABX), *J* = 4.85, *J* = 5.8, *J* = 5.1, 2H, CH₂-N); 3.17 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H, HCH-Ph); 3.01 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, HCH-Ph).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.0; 151.1; 138.0; 128.7; 128.0; 126.3; 81.0; 65.0; 47.0; 43.8; 40.4; 35.8.

SM ESI⁺: 375.48 [M+H]⁺.



I-3-Préparation des *N*-acylsulfonamides:

I-3-1-Préparation de carboxylsulfonamides dérivés de *ter*-butanol:

Mode opératoire général

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) (1.62 g, 11.4 mmol) dans 10 ml du CH₂Cl₂ anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, un équivalent de *ter*-butanol (0.85 g, 11.48 mmol) dans le même solvant est ajouté 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 0°C.

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte à 1 équivalent d'amine primaire, secondaire et/ou oxazolidinone (1.22 g, 11.4 mmol) dans le CH₂Cl₂ anhydre qui est placé dans un bicol émergé dans un bain de glace, en présence de 1.1 équivalents de triéthylamine (1.27 g, 12.5 mmol) dans le même solvant. La réaction est suivie par ccm, qui montre l'apparition d'un produit révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage. Le ballon est retiré du bain de glace et la réaction est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante. La réaction est complète en 1 heure jusqu' à 2 heures de temps.

Traitement

La solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution de HCl 0,1 N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, les carboxylsulfonamide ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche ou une huile avec des excellents rendements après recristallisation dans l'éther éthylique.

❖ *Tert-butyl(1-propyl)amino sulfonylcarbamate 157a*

M = 238 [C₈H₁₈N₂O₄S].

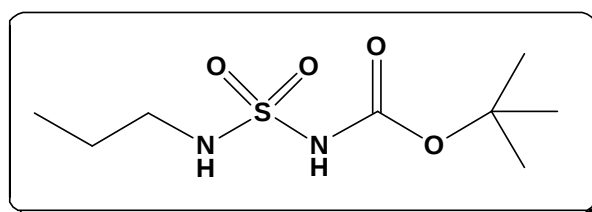
Rdt = 97%.

F°C = 110-111 °C.

R_f = 0.80 (CH₂Cl₂ /MeOH : 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3441 et 3262 (2NH);

1715 (C=O); 1362 et 1142 (SO₂).



RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.28 (s, 1H, NH-C=O); 5.22 (t, $J = 6.04$ Hz, 1H, NH-CH₂); 3.05 (q, $J = 7.11$ Hz, 2H, CH₂-NH); 1.59 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1.50 (s, 9H, 3(CH₃)₃); 0.98 (t, $J = 7.35$ Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 151.1; 80.6; 42.1; 28.0; 22.2; 12.0.

SM ESI⁺30ev m/z: 239 [M+H]⁺ 100%.

❖ *Tert-butyl(1-cyclohexyl)amino sulfonylcarbamate 157b*

M = 278 g/mol [C₁₁H₂₂N₂O₄S].

Rdt = 90%.

F°C = 109-110 °C.

R_f = 0.90 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

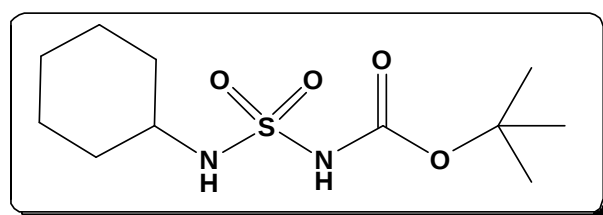
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3438 et 3258 (2NH);

1720 (C=O); 1357 et 1132 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.32 (s, 1H, NH-C=O); 5.12 (d, $J = 7.35$ Hz, 1H, NH_{cyc}); 3.30 (m, 1H, CH-NH); 1.96 (m, 2H, CH₂ cyc); 1.73 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.51 (s, 9H, (CH₃)₃); 1.33 (m, 6H, 3CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 150.0; 83.6; 53.4; 33.2; 28.0; 25.1; 24.5.

SM ESI⁺30ev m/z: 279 [M+H]⁺ 100%.



❖ *Tert-butyl((R)-1-méthylbenzyl)amino sulfonylcarbamate 157c*

M = 300 g/mol [C₁₃H₂₀N₂O₄S].

Rdt = 94%.

F°C = 130-131 °C.

R_f = 0.78 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

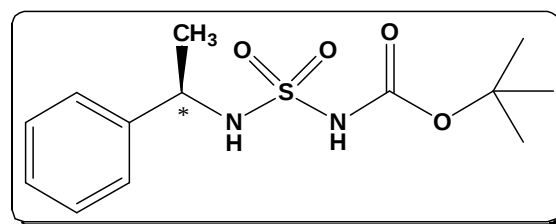
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3421 et 3251 (2NH);

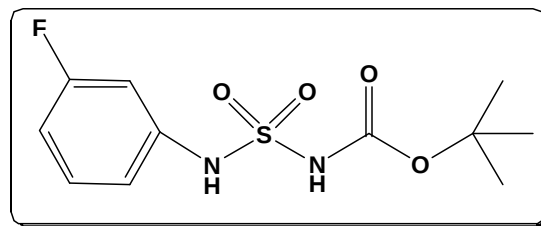
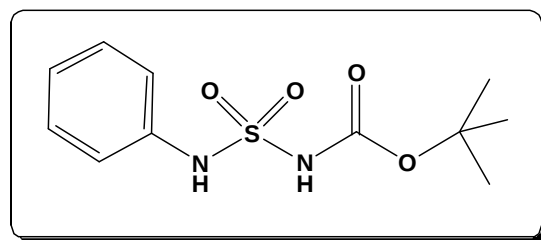
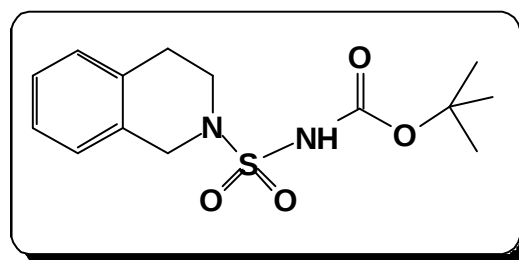
1723 (C=O); 1643 (C=C); 1363 et 1135 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.30 (m, 5H, H-Ar); 7.07 (s, 1H, NH-C=O); 5.50 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H, NH-CH*); 4.55 (m, 1H, CH*); 1.55 (d, $J = 6.51$ Hz, 3H, CH₃); 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.5; 141.2; 128.5; 127.5, 125.8; 83.2; 54.2; 27.5; 22.7.

SM ESI⁺30ev m/z: 301 [M+H]⁺ 100%.



❖ *Tert-butyl (3-fluorophényl)amino sulfonylcarbamate 157d***M** = 290 g/mol [$C_{11}H_{15}FN_2O_4S$].**Rdt** = 88%.**F**°C = 137-138 °C.**R_f** = 0.90 (CH_2Cl_2 /MeOH: 9/1).**IR** (KBr, ν en cm^{-1}): 3442 et 3261 (2NH);1716 (C=O); 1651 (C=C); 1361 et 1143 (SO₂).**RMN¹H** ($CDCl_3$, δ ppm): 10.50 (s, 1H, NH-C=O); 7.50-6.75 (m, 4H, H-Ar); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃).**RMN¹³C** ($CDCl_3$, δ ppm): 162.2; 151.3; 138.0; 130.0; 112.1; 109.8; 103.7; 84.0; 27.2.**SM ESI⁺30ev m/z**: 291 [M+H]⁺100%.❖ *Tert-butyl(1-phényl)amino sulfonyl carbamate 157e***M** = 272 [$C_{11}H_{16}N_2O_4S$].**Rdt** = 95%.**F**°C = 129-130 °C.**R_f** = 0.85 (CH_2Cl_2 /MeOH: 9/1).**IR** (KBr, ν en cm^{-1}): 3443 et 3268 (2NH);1718 (C=O); 1655 (C=C); 1358 et 1151 (SO₂).**RMN¹H** ($CDCl_3$, δ ppm): 7.40-7.20 (m, 5H, H-Ar); 7.07 (s, 1H, NH-C=O); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃).**RMN¹³C** ($CDCl_3$, δ ppm): 149.8; 135.7; 129.4; 126.6; 122.8; 84.1; 27.2.**SM ESI⁺30ev m/z**: 273 [M+H]⁺100%.❖ *Tert-butyl (3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonylcarbamate 157f***M** = 312 [$C_{14}H_{20}N_2O_4S$].**Rdt** = 80 %.**F**°C = 136-137.**R_f** = 0.75 (CH_2Cl_2 /MeOH: 9/1).**IR** (KBr, ν en cm^{-1}): 3423 (NH);1725 (C=O); 1643 (C=C); 1364 et 1133 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.80 (s, 1H, NH-C=O); 7.60-7.10 (m, 4H, H-Ar); 4.50 (s, 2H, Ph-CH₂-N); 3.30 (t, J = 6.02 Hz, 2H, CH₂-N); 2.90 (t, J = 5.87 Hz, 2H, CH₂-Ph); 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 157.7; 134.2; 127.5; 126.8; 126.5; 125.8; 79.5; 51.0; 49.8; 28.4; 25.2.

SM ESI⁺30ev m/z: 313 [M+H]⁺100%.

❖ ***Tert-butyl ((S)-4-isobutyl-2-oxazolidin-3-yl)sulfonylcarbamate 157g***

M = 322 [C₁₂H₂₂N₂O₆S].

Rdt = 80 %.

R_f = 0.82 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).

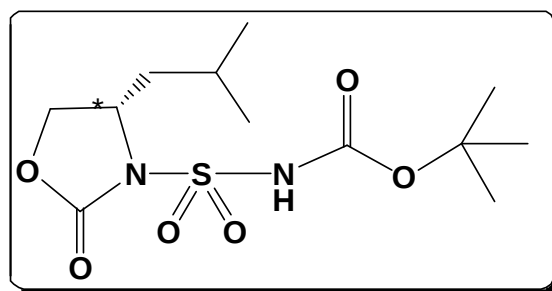
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3247 (NH);

1789 (C=O); 1384 et 1153 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.65 (m, 1H, *CH); 4.55 (dd, J = 6.5, J = 14.6 Hz, 1H, HCHO); 4.15 (dd, J = 3.4 Hz, 1H, HCHO); 1.98 (m, 1H, CH_i-But); 1.70 (m, 2H, CH₂_i-But); 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃); 0.98 (2d, J = 4.5 Hz, 6H, 2CH₃_i-But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.2; 149.2; 84.8; 68.9; 47.7; 43.2; 27.7; 24.5; 23.3.

SM ESI⁺30ev m/z: 323 [M+H]⁺100%.



❖ ***Tert-butyl ((S)-4-benzyl-2-oxazolidin-3-yl)sulfonylcarbamate 157h***

M = 356 g/mol [C₁₅H₂₀N₂O₆S].

Rdt = 79 %.

R_f = 0.87 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).

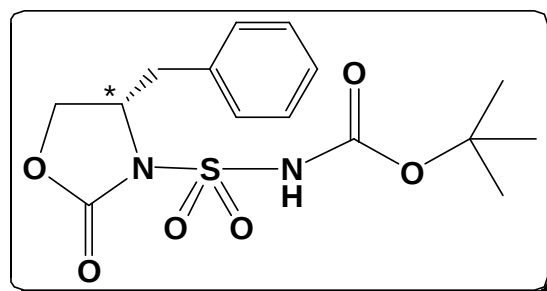
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3239 (NH);

1779 (C=O); 1654 (C=C); 1381 et 1152 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.00 (s, 1H, NH-C=O); 7.35-7.20 (m, 5H, H-Ar); 4.60 (m, 1H, *CH); 4.50 (dd, J = 6.8, J = 9.5 Hz, 1H, HCHO); 4.10 (dd, J = 6.8, J = 7.5 Hz, 1H, HCHO); 3.28 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H, HCH-Ph); 2.98 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 1H, HCH-Ph); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 160.0; 150.0; 130.0; 129.9; 127.0; 125.0; 72.2; 67.2; 54.6; 41.9; 28.4.

SM ESI⁺30ev m/z: 357 [M+H]⁺100%.



I-3-2-Préparation de sulfonamides déprotégés :**Mode opératoire général**

Dans un ballon sec de 100 ml, on met 1 équivalent de carboxylsulfonamide (0.5 g, 2.1 mmol) dans 50 ml d'eau distillée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 15-30 min. La réaction est suivie par ccm qui montre la formation d'un produit plus polaire que leur précurseur révélé à la ninhydrine.

Traitement

Après refroidissement du système, la phase organique est extraite (3×30 ml) par l'acétate d'éthyle, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Une recristallisation est effectuée dans l'hexane afin d'obtenir un solide blanc ou une huile avec de bons rendements.

❖ *N*-(1-propyl)sulfamide 158a

M = 138 [C₃H₁₀N₂O₂S].

Rdt = 89%.

F°C = 158-159 °C.

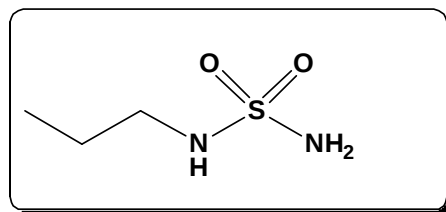
R_f = 0.67 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3055 et 2985 (NH, NH₂); 1338 et 1161 (SO₂).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 4.49 (s, 3H, NH +NH₂); 3.00 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂-NH); 1.50 (m, 2H, CH₂-CH₂); 0.90 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 45.0; 22.0; 10.0.

SM ESI⁺30ev m/z: 139 [M+H]⁺ 100%.

**❖ *N*-(1-cyclohexyl)sulfamide 158b**

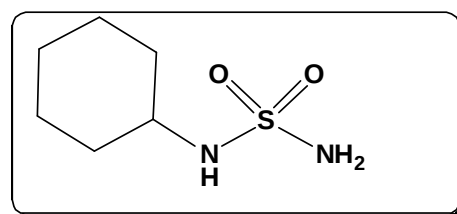
M = 178 [C₆H₁₄N₂O₂S].

Rdt = 87%.

F°C = 178-179 °C.

R_f = 0.60 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3005 et 2985 (NH, NH₂); 1300 et 1161 (SO₂).



RMN¹H (DMSO, δ ppm): 4.90 (d, J = 6.2 Hz, 1H, NH-cyc); 3.60 (s, 2H, NH₂); 3.25 (m, 1H, CH-NH); 1.85 (m, 2H, CH₂ cyc); 1.55 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.35 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.20 (m, 4H, 2 CH₂-cyc).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 42.9; 33.5; 26.1; 25.9.

SM ESI⁺30ev m/z: 179 [M+H]⁺ 100%.

❖ *N-((R)1-méthyl-benzyl)sulfamide 158c*

M = 200 [C₈H₁₂N₂O₂S].

Rdt = 91%.

F°C = 175-176 °C.

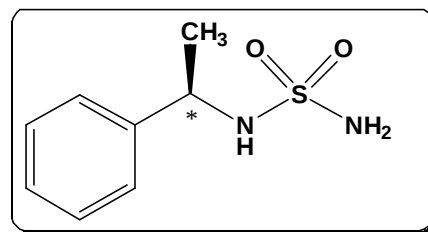
R_f = 0.70 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3011 et 2988 (NH, NH₂); 1642 (C=C); 1305 et 1163 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.35-7.20 (m, 5H, H-Ar); 5.26 (s, 1H, NH-CH*); 4.55 (q, J = 9.0, J = 6.0 Hz, 1H, CH*); 1.45 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 141.9; 128.2; 127.1; 125.6; 53.4; 22.6.

SM ESI⁺30ev m/z: 201 [M+H]⁺ 100%.



❖ *N-(3-fluorophényl)sulfamide 158d*

M = 190 [C₆H₇FN₂O₂S].

Rdt = 78%.

F°C = 183-184 °C.

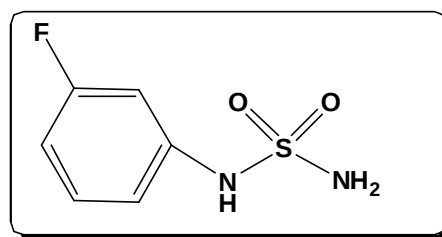
R_f = 0.80 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3100 et 2990 (NH, NH₂); 1652 (C=C); 1361 et 1155 (SO₂).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.50-6.75 (m, 4H, H-Ar); 4.70 (s, 2H, NH₂).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 161.8; 138.0; 129.7; 111.9; 110.0; 103.3.

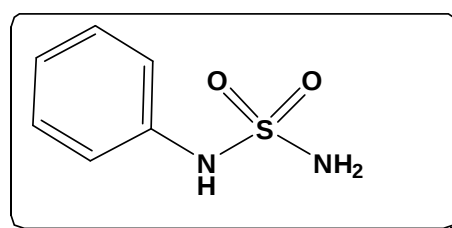
SM ESI⁺30ev m/z: 191 [M+H]⁺ 100%.



❖ *N-(1-phényl)sulfamide 158e*

M = 172 [C₆H₈N₂O₂S].

Rdt = 90%.



F°C = 174-175°C.

R_f = 0.65 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3085 et 2900 (NH, NH₂); 1658 (C=C); 1364 et 1159 (SO₂).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.60-7.20 (m, 5H, H-Ar); 6.63 (s, 1H, NH); 4.76 (s, 2H, NH₂).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 136.0; 129.5; 125.2; 120.8.

SM ESI⁺30ev m/z: 173 [M+H]⁺ 100%.

❖ *N*(1, 2, 3,4-Tetrahydroisoquinoline)sulfonamide 158f

M = 212 [C₉H₁₂N₂O₂S].

Rdt = 90%.

F°C = 170-171 °C.

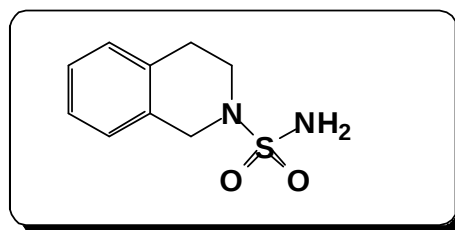
R_f = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3259 (NH₂); 1635 (C=C); 1361 et 1155 (SO₂).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7.20-6.90 (m, 4H, H-Ar); 4.20 (s, 2H, Ph-CH₂-N); 3.20 (t, J = 6.0, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂-N); 2.90 (t, J = 5.7, J = 6.0 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 167.7; 151.9; 131.1; 115.0; 110.5; 104.8; 81.4.

SM ESI⁺ 30ev m/z: 213.2 [M+H]⁺ 100%.



❖ *N*-((S)-4-isobutyl-oxazolidin-2-one)sulfonamide 158g

M = 222 [C₇H₁₄N₂O₄S].

Rdt = 86%.

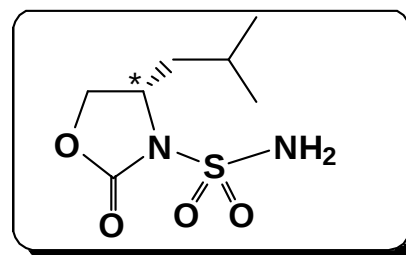
R_f = 0.60 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3245 (NH₂);
1385 et 1157 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 4.68 (m, 1H, *CH); 4.60 (dd, J = 10.0, J = 9.5 Hz, 1H, HCHO); 4.20 (dd, J = 10.2, J = 9.0 Hz, 1H, HCHO); 4.12 (s, 2H, NH₂); 1.98 (m, 1H, CHi-But); 1.75 (m, 2H, CH₂i-But); 0.98 (2d, J = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃i-But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 153.1; 69.5; 48.0; 43.5; 24.9; 24.1.

SM ESI⁺30ev m/z: 223 [M+H]⁺ 50%.



❖ *N-((S)4-benzyl-oxazolidin-2-one)sulfonamide 158h*

M = 256 g /mol [C₁₀H₁₂N₂O₄S].

Rdt = 88%.

R_f = 0.61 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

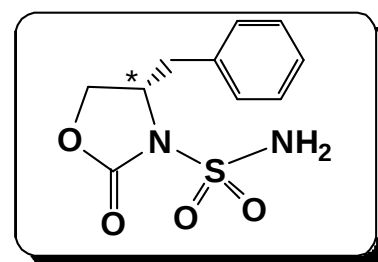
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3237 (NH₂);

1775 (C=O); 1650 (C=C); 1383 et 1150 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.20 (m, 5H, **H-Ar**); 5.80 (s, 2H, NH₂); 4.65 (m, 1H, *CH); 4.60 (m, 2H, CH₂O); 3.45 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H, **HCH-Ph**); 3.10 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, **HCH-Ph**).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 152.9; 139.6; 128.5; 128.0; 126.8; 67.9; 47.0; 42.0.

SM ESI⁺30ev m/z: 257 [M+H]⁺ 50%.

**I-3-3- L'acylation :****a) Avec lactate d'éthyle****Mode opératoire général**

Dans un tricol sec de 50 ml et sous agitation magnétique, est placé dans l'acétonitrile anhydre (0.4 g, 2 mmol) de sulfonamide déprotégé. A l'aide de deux ampoules à brome surmontées deux gardes à CaCl₂, sont additionnés goutte à goutte, 1.5 équivalents de SnCl₄ (0.78 g, 0.35 mL, 3 mmol) et de lactate d'éthyle (0.47 g, 0.46 ml, 4 mmol) à 0°C. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures puis refroidit à température ambiante. La réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un produit moins polaire que leur précurseur révélé à la ninhydrine.

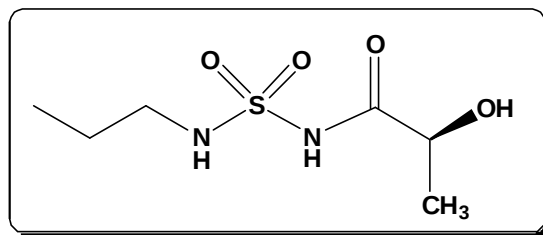
Traitement

A la fin de la réaction, le résidu est filtré, évaporé sous pression réduite est dilué au dichlorométhane puis lavé par l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu de cette réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluee au CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) pour donner le *N*-acylsulfonamides avec un rendement global de 52 %.

❖ 2-hydroxy-N-(N-propylsulfamoyl) propanamide 159a

M = 210 [C₆H₁₄N₂O₄S].**Rdt** = 60 %.**R_f** = 0.75 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).**IR** (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3500 (OH)

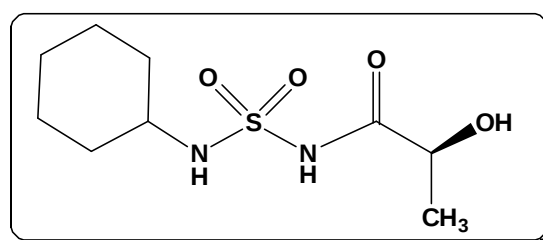
; 2945 et 2860 (2 NH); 1727 (C=O);

1370 et 1181 (SO₂).**RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm): 5.20 (s, 1H, NH); 4.15 (m, 1H, *CH); 2.95 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, CH₂-NH); 1.50 (m, 3H, OH + CH₂-CH₃); 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃); 0.90 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H, CH₃-CH₂).**RMN¹³C** (CDCl₃, δ ppm): 176.6; 67.0; 41.5; 20.0; 18.0; 12.0.**SM ESI⁺30ev m/z**: 211 [M+H]⁺100%.

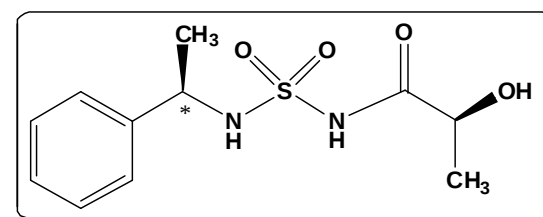
❖ 2-hydroxy-N-(N-cyclohexylsulfamoyl) propanamide 159b

M = 250 [C₉H₁₈N₂O₄S].**Rdt** = 55%.**R_f** = 0.72 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).**IR** (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3448 (OH);

2931 et 2854 (2NH); 1735 (C=O);

1303 et 1180 (SO₂).**RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm): 4.95 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H, *CH); 4.60 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H, NH); 3.40 (m, 1H, CH_{cyc}); 2.10 (m, 2H, CH₂cyc); 1.75 (m, 2H, CH₂cyc); 1.65 (m, 4H, CH₃+OH); 1.30 (m, 6H, 3CH₂cyc).**RMN¹³C** (CDCl₃, δ ppm): 170.3, 61.9; 54.2; 34.1; 25.4; 25.3; 18.2; 15.3.**SM ESI⁺30ev m/z**: 251 [M+H]⁺100%.

❖ 2-hydroxy-N-(N-((R)1-méthylbenzyl)sulfamoyl) propanamide 159c

M = 272 [C₁₁H₁₆N₂O₄S].**Rdt** = 45 %.**R_f** = 0.75 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9/1).**IR** (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3400 (OH);

2925 et 2853 (2NH); 1726 (C=O);

1640 (C=C); 1311 et 1182 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.00 (m, 5H, H-Ar); 4.70 (m, 1H, CH*-NH); 4.60 (q, J = 7.00 Hz, 1H, CH*-C=O); 1.60 (d, J = 6.88 Hz, 3H, CH₃); 1.28 (d, J = 6.93 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 174.0; 145.0; 127.0; 126.5; 126.1; 64.0; 47.0; 21.0; 20.0.

SM ESI⁺30ev m/z: 273 [M+H]⁺100%.

❖ **2-hydroxy- N-(N-(3-fluorophényl)sulfamoyl) propanamide 159d**

M = 262 [C₉H₁₁FN₂O₄S].

Rdt = 49 %.

R_f = 0.85 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3500 (OH);

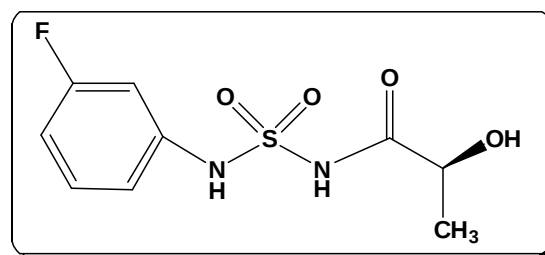
2982 et 2861 (2NH); 1736 (C=O);

1651 (C=C); 1361et 1183 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.00 (s, 1H, NH); 7.20-6.40 (m, 4H, H-Ar); 4.15 (s, 1H, NH); 4.00 (q, J = 7.00 Hz, 1H, CH*); 1.14 (d, J = 6.94 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 176.0; 162.0; 138.0; 132.0; 118.0; 110.0; 105.0; 67.0; 19.0.

SM ESI⁺30ev m/z: 263 [M+H]⁺100%.



❖ **2-hydroxy- N-(N-phénylsulfamoyl) propanamide 159e**

M = 244 [C₉H₁₂N₂O₄S].

Rdt = 50%.

R_f = 0.82 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).

IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3440 (OH);

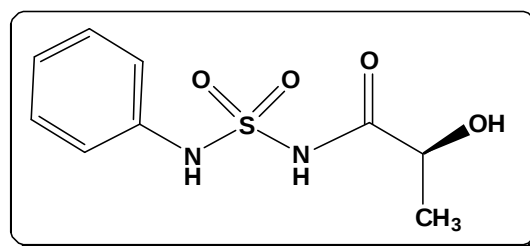
2956 et 2834 (2NH); 1730 (C=O);

1650 (C=C); 1304 et 1184 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.60-7.15 (m, 5H, H-Ar); 6.95 (s, 1H, NH-C=O); 5.05 (q, J = 7.00 Hz, 1H, *CH); 1.67 (m, 1H, OH); 1.60 (d, J = 6.98 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 170.3; 129.8; 126.1; 121.9; 62.6; 18.4.

SM ESI⁺30ev m/z: 245 [M+H]⁺100%.



b) Avec l'anhydride acétique**Mode opératoire général**

Dans un ballon sec de 100 ml et sous agitation magnétique, sont placés dans l'acétonitrile anhydre 1 éq de sulfonamide déprotégé et 0.3% H₂SO₄. A l'aide d'ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl₂, sont additionnés goutte à goutte 1.5 équivalents d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux (80°C) pendant 1 heure puis refroidit à température ambiante. La réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un produit plus polaire que leur précurseur révélé à la ninhydrine.

Traitement

Après 1 heure d'agitation, le mélange réactionnel a été évaporé, dilué au dichlorométhane puis lavé par l'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu de cette réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluee au CH₂Cl₂/MeOH : 9/1) pour donner le *N*-acylsulfonamides avec un bon rendement.

❖ *N*-(1-propyl) amino sulfonyl acétamide 160a

M = 180 [C₅H₁₂N₂O₃S].

Rdt = 79%.

F°C = 167-168 °C.

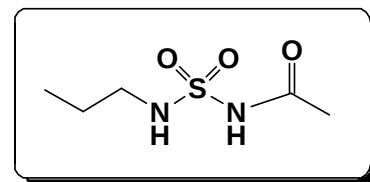
R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3370 et 3263 (2NH); 1721 (C=O); 1380 et 1154 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 5.20 (t, *J* = 6.23 Hz, 1H, CH₂-NH); 3.20 (m, 2H, CH₂-NH); 2.10 (s, 3H, CH₃-C=O); 1.65 (m, 2H, CH₃-CH₂); 1.01 (t, *J* = 5.02 Hz, 3H, CH₃-CH₂) .

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 171.0; 42.6; 21.9; 21.7; 12.5.

SM ESI⁺ 30ev m/z: 181 [M+H]⁺ 100%.

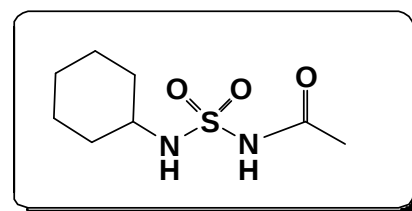
**❖ *N*-(1-cyclohexyl)amino sulfonyl acétamide 160b**

M = 220 [C₈H₁₆N₂O₃S].

Rdt = 87%.

F°C = 197-198 °C.

R_f = 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).



IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3372 et 3265 (2NH);

1730 (C=O); 1360 et 1153 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 5.15 (d, J = 7.35, 1H, NH-CH); 3.35 (m, 1H, CH-NH); 2.00 (s, 3H, CH₃-C=O); 2.10-1.65 (m, 10H, 5CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 171.1; 44.0; 32.8; 25.8; 24.9; 21.8.

SM ESI⁺ 30ev m/z: 221 [M+H]⁺ 100%.

N-((R)1-méthylbenzyl)amino sulfonyl acétamide 160c

M = 242 [C₁₀H₁₄N₂O₃S].

Rdt = 89%.

F°C = 175–176°C.

R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

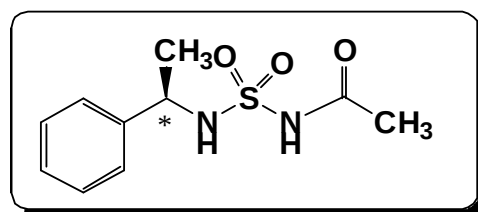
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3370 et 3265 (2NH);

1735 (C=O); 1361 et 1152 (SO₂).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.50-7.25 (m, 5H, H-Ar); 5.95 (s, 1H, NH-C=O); 5.15 (m, 1H, CH*); 2.00 (s, 3H, CH₃-C=O); 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 171.3; 145.1; 128.2; 126.8; 126.4; 47.2; 21.0; 20.6.

SM ESI⁺ 30ev m/z: 243 [M+H]⁺.



❖ ***N-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylsulfonyl) acétamide 160f***

M = 254 [C₁₁H₁₄N₂O₃S].

Rdt = 65%.

F°C = 172-173 °C.

R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1).

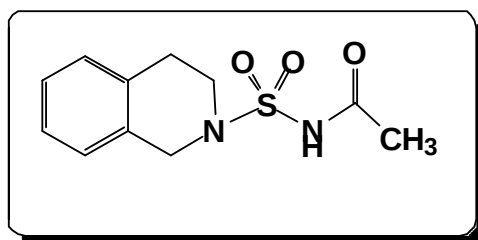
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3260 (NH);

1751 (C=O); 1374 et 1159 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.10 (s, 1H, NH), 7.20-7.00 (m, 4H, H-Ar), 4.55 (s, 2H, ph-CH₂N), 3.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂N), 3.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂-ph), 2.10 (s, 3H, CH₃-C=O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 173.0; 134.2; 127.4; 126.8; 126.4; 125.6; 48.1; 47.2; 25.4; 21.5.

SM ESI⁺ 30ev m/z: 255 [M+H]⁺ 100%.

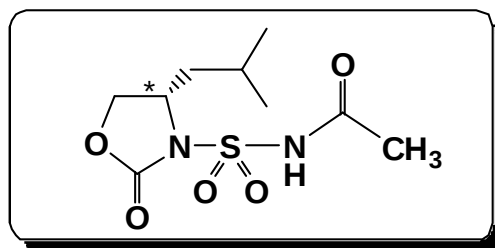


❖ *N-((S) (4-isobutyl-2-oxazolidin-3-yl)sulfonyl)acétamide 160g***M** = 264 [C₉H₁₆N₂O₅S].**Rdt** = 70 %.**R_f** = 0.40 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).**IR** (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3248 (NH);1787 (C=O); 1388 et 1155 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 5.40 (s, 1H, NH-C=O); 4.60 (m, 1H, *CH); 4.55 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, HCHO); 4.15 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, HCHO); 2.10 (s, 3H, CH₃-C=O); 1.98 (m, 1H, CH-*i*But); 1.70 (m, 2H, CH₂-*i*But); 0.98 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2CH₃-*i*But).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 170.2; 149.2; 68.9; 47.7; 43.2; 25.7; 24.5; 22.3.

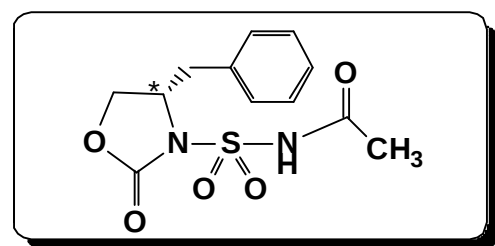
SM ESI⁺30ev m/z: 365 [M+H]⁺.

❖ *N-(((S)4-benzyl-2-oxazolidin-3-yl)sulfonyl)acétamide 160h***M** = 298 [C₁₂H₁₄N₂O₅S].**Rdt** = 80 %.**R_f** = 0.39 (CH₂Cl₂ /MeOH: 9/1).**IR** (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3244 (NH);1778 (C=O); 1386 et 1159 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.10 (s, 1H, NH-C=O); 7.50-7.25 (m, 5H, H-Ar); 4.68 (m, 1H, *CH); 4.62 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, HCHO); 4.20 (dd, *J* = 12.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, HCHO); 3.25 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1H, HCH-Ph); 2.95 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, HCH-Ph); 2.15 (s, 3H, CH₃-C=O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 170.4; 150.0; 137.3; 129.1; 128.0; 127.1; 75.2; 47.2; 41.6; 21.9.

SM ESI⁺30ev m/z: 299 [M+H]⁺.



Chapitre II

Évaluation antibactérienne

II-1-Introduction

A partir de 1939 des centaines d'antibiotiques sont isolés, sélectionnés, soumis aux essais thérapeutiques. C'est la période révolutionnaire des antibiotiques qui s'étend pendant une vingtaine d'années jusqu'en 1959.

C'est pendant cette époque que les principaux antibiotiques encore utilisés de nos jours ont été découverts : pénicillines, streptomycines, tétracyclines,...etc. C'est une véritable révolution en thérapeutique puisque, tour à tour, les maladies infectieuses les plus dangereuses sont maîtrisées, vaincues par les antibiotiques.

Les antibiotiques ont permis de sauver des millions de vie humaine, néanmoins l'apparition des premières résistances à la pénicilline a alerté la communauté scientifique.

De nos jours, la résistance des micro-organismes aux antibiotiques est considérée comme un problème majeur de santé publique. L'antibiotique est responsable de ce que l'on appelle une pression de sélection « une bactérie devenue résistante à un antibiotique va se développer prioritairement, les autres bactéries dites sensibles vont être éliminées, le champ est libre alors pour le développement de la bactérie résistante¹ ».

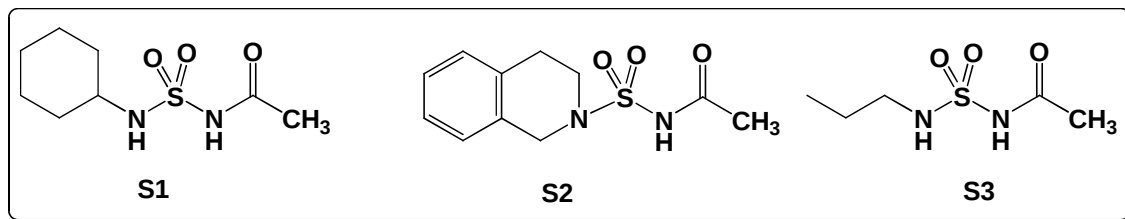
Le pouvoir d'adaptation des bactéries résistantes se manifeste par capacité à acquérir de nouvelles propriétés, soit par modification de leur génome, soit par gain d'information génétique nouvelle.

L'évolution rapide des bactéries pathogènes vers la multi résistance aux antibiotiques a réduit l'efficacité de ces derniers et touche en grande partie les sulfonamides et oxazolidinones. Ainsi la mise en évidence de nouvelles molécules est indispensable afin de limiter cette progression et bien lutter contre les agents infectieux qui ne cessent pas d'évoluer.

L'objectif de ce chapitre est l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne de quelques molécules synthétisées au cours de ce travail:

II-2-Evaluation biologique *in vitro* de trois molécules de N-acylsulfonamides 160a (S3), 160b (S2) et 160f (S1)

¹ (a) P.H. Roy. *Médecine/Science*. 1997, 8, 15; (b) S. Schwarz, E. Chaslus-Dancla. *Veterinal Research*. 2001, 32, 201.

II-2-1- Molécules de *N*-acylsulfonamides testéesFigure 22: Structures chimiques de trois *N*-acylsulfonamides testées.

II-2-2-Matériel biologique

➤ Souches bactériennes

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont les suivantes:

3 souches de référence

- o *Escherichia coli* ATCC 25922.
- o *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.
- o *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

4 souches cliniques isolées des prélèvements respiratoires (PPD) au niveau du laboratoire microbiologie-CHU Dorban:

- o *Escherichia coli*.
- o *klebsiella pneumonia*.
- o *Staphylococcus aureus*.
- o *Acinétobacter Sp*.

Les antibiotiques des souches cliniques sont reportés sur les tableaux ci-dessous :

Tableau11 : Antibiotype du *Staphylococcus aureus*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Pénicilline	6	R
Oxacilline	6	R
Erythromycine	6	R
Lincomycine	6	R
Pristinamycine	28	S
Ciprofloxacine	30	S
Vancomycine	16	S

Tableau 12 : Antibiotype d'*Escherichia coli*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ampicilline	6	R
Ticarcilline	6	R
Céfazoline	6	R
Amoxicilline/acide clavulanique	6	R
Céfotaxime	6	R
Imipénème	27	S
Gentamycine	6	R
Acide nalidixique	10	I
Ciprofloxacine	6	R

Tableau 13 : Antibiotype du *Klebsiella pneumonia*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ampicilline	6	R
Ticarcilline	6	R
Céfazoline	6	R
Amoxicilline/acide clavulanique	6	R
Céfotaxime	6	R
Imipénème	28	S
Gentamycine	24	S
Acide nalidixique	6	R
Ciprofloxacine	6	R

Tableau 14 : Antibiotype d'*Acinetobacter Sp*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ticarcilline	6	R
Pipéracilline	6	R
Céftazidime	6	R
Imipénème	6	R
Tazobactam	6	R
Gentamycine	6	R
Tobramycine	6	R

Ciprofloxacin	6	R
---------------	---	---

II-2-3-Détermination des diamètres d'inhibition

L'antibiogramme, englobe la totalité des moyens utilisables pour étudier l'activité d'un antibiotique, et nous permet de contribuer aux résultats thérapeutiques.

Le protocole utilisé dans notre travail a été tiré de 5^{ème} édition 2008 de la standardisation de l'antibiogramme en médecine à l'échelle nationale².

II-2-3-1-Méthode de préparation

➤ Préparation des solutions

• Solution mère

Nous avons préparé une solution mère en dissolvant 30 mg de chaque *N*-acylsulfonamide dans 3ml de diméthylsulfoxyde dilué (DMSO).

• Préparation des dilutions

Une gamme de dilution a été faite de telle sorte à avoir des concentrations allant de 500 à 0.97 µg/ml^{2,3}.

Tableau 15 : Gamme de concentrations

Dilutions x = 1 à 3	Concentration µg/ml
Sx1	500
Sx2	250
Sx3	125
Sx4	62.5
Sx5	31.25
Sx6	15.625
Sx7	7.8125
Sx8	3.9
Sx9	1.95
Sx10	0.97

²(a) J.H. Jorgensen, J.D. Turnidge, J.A. Washington. Antibacterial susceptibility tests : dilution and disk diffusion methods. Dans: Murray PR, Tenover FC, Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC, ed. *Manual of clinical microbiology*, 7th ed. Washington, DC : ASM Press; **1999** : 1526-1543; (b)National committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement. Wayne, Pennsylvania: NCCLS; **1999**: document M100-S9, Vo 19. No. 1, Table 21.

³M. Kartal, S. Yıldıř, S. Kaya, S. Kurucu, U.G. Topc. *J. Ethnopharmacol.* **2003**, 86, 69.

➤ **Milieu**

Gélose Mueller Hinton (MH), coulée en boîtes de Pétri sur épaisseur de 4mm. Les géloses sont séchées avant l'emploi.

➤ **Préparation de l'inoculum**

A partir d'une culture pure de 18h sur milieu d'isolement, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques.

Bien décharger l'anse dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9%.

Bien homogénéiser la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0.5 Mc Ferland ou à une DO de 0.08 à 0.10 lue à 625 nm.

L'inoculum peut être ajusté en ajoutant, soit de la culture s'il est trop faible, ou bien de l'eau physiologique stérile s'il est trop fort.

L'ensemencement doit se faire dans les 15 minutes qui suivent la préparation de l'inoculum.

➤ **Ensemencement**

Tromper un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne.

L'essorer en le pressant fermement en le tournant sur la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum.

Frotter l'écouvillon sur la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées.

Répéter l'opération en tournant la boîte de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même, finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.

Dans les cas où on ensemence plusieurs boîtes de pétri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

➤ **Application des disques :**

Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90 mm de diamètre. Les disques d'antibiotiques doivent être espacés de 24 mm, centre à centre.

Presser chaque disque d'antibiotique à l'aide de pince bactériologique stérile pour s'assurer de son application. Une fois appliqué, le disque ne doit pas être déplacé.

➤ **Incubation**

Incuber les boîtes à l'étuve à 37° C pendant 18 à 24 heures.

➤ **Lecture**

Mesurer avec précision en millimètre les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse métallique, à l'extérieur de la boîte fermée.

Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S), Intermédiaire (I) ou résistante (R) à l'antibiotique.

➤ **Résultats**

Tableau 16: Les diamètres obtenus avec la molécule S1 en mm

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₁ 1	14	6	12	10	15	6	14
S ₁ 2	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 3	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 4	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 5	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 6	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 7	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 8	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 9	6	6	6	6	6	6	6
S ₁ 10	6	6	6	6	6	6	6

Sa : *Staphylococcus aureus*, **Ecoli** : *Escherichia coli*, **Kp** : *klebsiella pneumonia*, **Ac** : *Acinéto*bacter, **ATCC 25922** : *Escherichia coli*, **ATCC 25923** : *Staphylococcus aureus*, **ATCC 27853** : *Pseudomonas aeruginosa*

La molécule **S1** a montré des zones d'inhibition pour toutes les souches testées à la concentration de 500 µg/ml sauf pour le *Staphylococcus aureus* clinique et de référence.

Tableau 17: Les diamètres obtenus avec la molécule S2 en mm

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₂₁	6	6	6	6	6	6	40
S ₂₂	6	6	6	6	6	6	36
S ₂₃	6	6	6	6	6	6	31
S ₂₄	6	6	6	6	6	6	25
S ₂₅	6	6	6	6	6	6	22
S ₂₆	6	6	6	6	6	6	16
S ₂₇	6	6	6	6	6	6	12
S ₂₈	6	6	6	6	6	6	12
S ₂₉	6	6	6	6	6	6	6
S ₂₁₀	6	6	6	6	6	6	6

La molécule **S2** a montré des zones d'inhibition pour la souche de référence pour *P. aeruginosa* **ATTC53** avec des diamètres allant de 12 à 40 mm et ce pour les concentrations allant de 3.9 µg/ml à de 500 µg/ml.

Tableau 18: Les diamètres obtenus avec la molécule S3 en mm

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₃₁	6	6	6	6	6	6	21
S ₃₂	6	6	6	6	6	6	18
S ₃₃	6	6	6	6	6	6	17
S ₃₄	6	6	6	6	6	6	15
S ₃₅	6	6	6	6	6	6	12
S ₃₆	6	6	6	6	6	6	6
S ₃₇	6	6	6	6	6	6	6
S ₃₈	6	6	6	6	6	6	6
S ₃₉	6	6	6	6	6	6	6
S ₃₁₀	6	6	6	6	6	6	6

La molécule **S3** a montré des zones d'inhibition pour la souche de référence pour *Pseudomonas aeruginosa* **ATTC53** avec des diamètres allant de 12 à 21 mm et ce pour les concentrations allant de 31.25 à 500µg/ml.

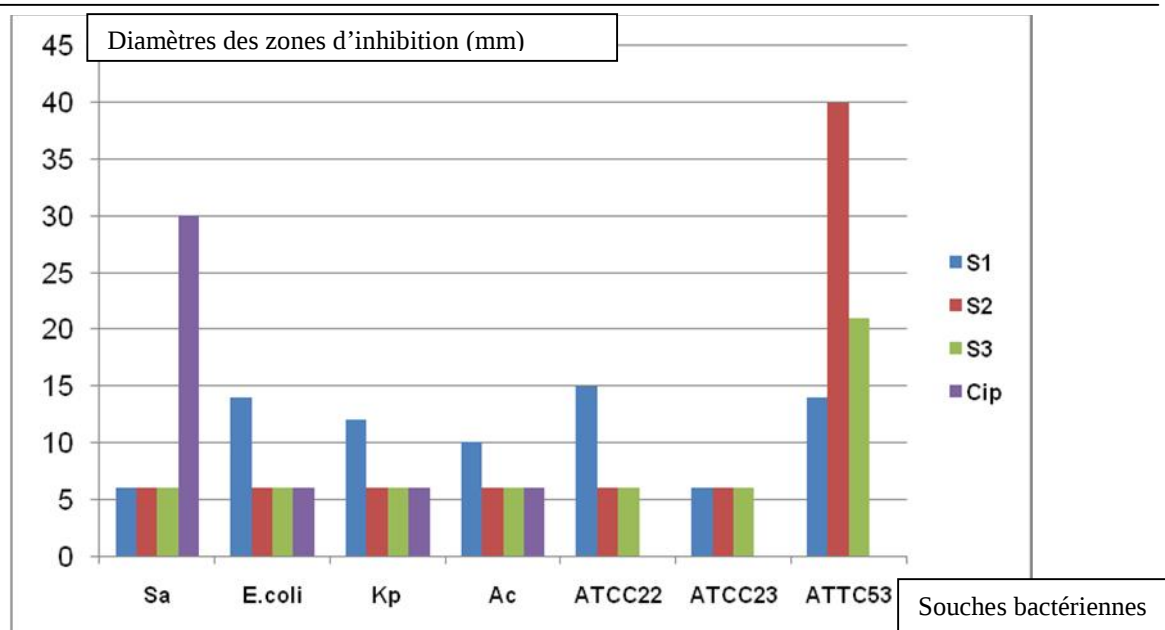


Figure 23 : Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis –à-vis des *N*-acylsulfonamides **S1, S2 et S3** à 500µg/mL.

II-2-4-Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI

La sensibilité d'une bactérie est mesurée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique considéré. C'est la méthode de référence préconisée par l'OMS.

Cette CMI est la plus petite quantité d'antibiotique (ATB) capable d'inhiber une croissance visible à l'œil nu. C'est l'approche la plus utilisée pour évaluer *in vitro* l'activité bactériostatique d'un antibiotique^{4,5}.

➤ Protocole expérimentale

Mettre 2ml de chaque dilution de *N*-acylsulfonamide dans des boîtes de pétri numérotées de S_x1 à S_x10. Le DMSO a également été testé.

Ajouter 18 ml du milieu Mueller Hinton fondu (45 °C).

Homogénéiser par mouvements rotatoires et laisser solidifier.

Sécher les boîtes.

Ensemencer la surface de la gélose avec l'inoculum des souches à étudier sous forme de stries parallèles.

Incuber 18h à 24h à 37 °C.

Déterminer la CMI qui correspond à l'inhibition de la croissance sur la boîte contenant la plus faible concentration de la molécule testée.

⁴P.A.Wayne, National committee for Clinical Laboratory Standards. *Approved Standard M7-A4.1997*

⁵P.A.Wayne, National committee for Clinical Laboratory Standards. *Approved Standard M27.1997*

➤ **Résultats** : Les résultats obtenus sont reportés sur les tableaux ci-dessous

Tableau 19: Résultats obtenus avec la molécule S1

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₁ 1	-	+	-	-	-	+	-
S ₁ 2	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 3	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 4	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 5	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 6	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 7	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 8	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 9	+	+	+	+	+	+	+
S ₁ 10	+	+	+	+	+	+	+

Sa : *Staphylococcus aureus*, **Ecoli** : *Escherichia coli*, **Kp** : *klebsiella pneumonia*, **Ac** : *Acinétobacter*, **ATCC 25922** : *Escherichia coli*, **ATCC 25923** : *Staphylococcus aureus*, **ATCC 27853** : *Pseudomonas aeruginosa*

La CMI de la *N-((cyclohexylamino)sulfonyl)acétamide* S1 est de 500 µg/ml et ce pour *Escherichia coli* clinique et de référence, *klebsiella pneumonia* clinique, *Acinétobacter* clinique et *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53 de référence.

Tableau 20: Résultats obtenus avec la molécule S2

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₂ 1	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 2	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 3	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 4	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 5	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 6	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 7	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 8	+	+	+	+	+	+	-
S ₂ 9	+	+	+	+	+	+	+
S ₂ 10	+	+	+	+	+	+	+

Une CMI de 3.9 µg/ml a été obtenu pour la *N*-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylsulfonyl) acétamide S2 pour la souche de référence *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53.

Tableau 21: Résultats obtenus avec la molécule S3

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	ATCC22	ATCC23	ATTC53
S ₃ 1	+	+	+	+	+	+	-
S ₃ 2	+	+	+	+	+	+	-
S ₃ 3	+	+	+	+	+	+	-
S ₃ 4	+	+	+	+	+	+	-
S ₃ 5	+	+	+	+	+	+	-
S ₃ 6	+	+	+	+	+	+	+
S ₃ 7	+	+	+	+	+	+	+
S ₃ 8	+	+	+	+	+	+	+
S ₃ 9	+	+	+	+	+	+	+
S ₃ 10	+	+	+	+	+	+	+

Une CMI de 31.25µg/ml a été obtenu pour la *N*-(propylamino)sulfonyl) acétamide S3 pour la souche *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53 de référence.

Aucune CMI n'a été obtenue avec les concentrations de 500 à 0.97 µg/ml pour les souches testées.

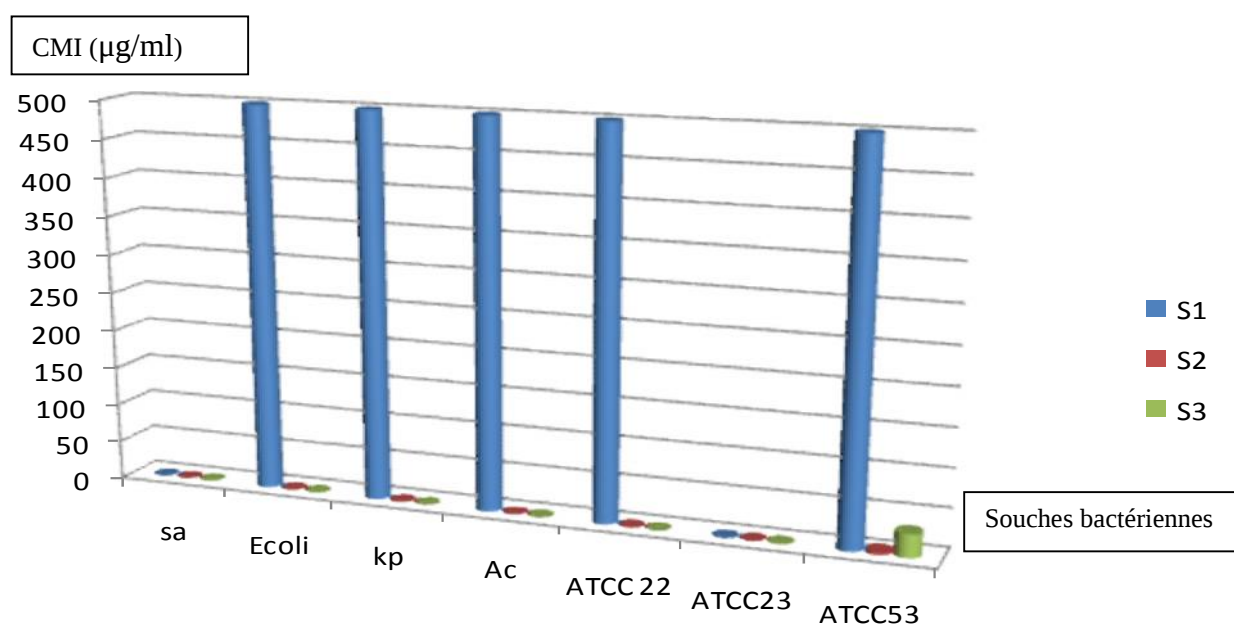


Figure 24 : Résultats de la CMI (en µg/ml) des différentes souches bactériennes vis –à-vis des *N*-acysulfonamides S1, S2 et S3.

Discussion

Au cours de notre travail, nous avons étudié la sensibilité de nos molécules et mesurée l'activité antibactérienne par la recherche des diamètres d'inhibition et des CMI. Ceci pour des concentrations allant de 0.97 à 500 µg/ml.

Des souches de référence et des souches multi-résistantes isolées de PPD ont été testées.

Celles-ci sont soit des BGN (*Ac*, *Kp* et *E coli*) ou Cocci Gram+ (*Sa*). La sensibilité de ces souches cliniques aux antibiotiques de différentes familles a été faite.

Le DMSO dans lequel on a dissout nos solutions, n'a montré aucune activité antibactérienne.

Notre molécule S1 a présenté un diamètre d'inhibition intéressant compris entre 10 et 15 mm sur *E.coli*, *Kp*, *Ac sp*, et les souches de référence d'*E coli* ATCC22 et de *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53. Les MCI notées pour toute ces souches sont les mêmes soit 500 µg/ml.

L'Acinetobacter Ac, naturellement résistant à la céphalotine, et possédant une résistance acquise à l'imipénème et aux bêtalactamines, est un germe redoutable notamment pour les immunodéprimés. La S1 a montré un diamètre d'inhibition de 10 mm à concentration de 500 µg/ml sur cette souche multi-résistante. Ayant présenté des zones d'inhibition pour *Kp*, *E coli* et *Ac*, mais pas sur *Sa* et la souche de référence ATCC23, la S1 semble avoir une spécificité d'action sur les BGN⁶.

La souche *klebsiella pneumonia Kp*, sur laquelle on a testé nos molécules est sensible uniquement à l'imipénème et la gentamycine. Elle est naturellement résistante aux pénicillines et a acquit une résistance aux inhibiteurs des bêtalactamases. La S1 pourrait être une alternative pour agir contre cette espèce multi résistante, et ce pour préserver l'activité de l'imipénème et pallier éventuellement à la toxicité optique et rénale de la gentamycine⁷.

La S2 et S3 ont montré une bonne activité mais uniquement avec la souche de référence *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53. Les diamètres étaient respectivement: 12 à 40 mm et 12 à 21 mm et ce pour les concentrations allant de 3.9 à 500 µg/ml et 31.25 à 500 µg/ml.

⁶(a) J. Vila, M. Navia, J. Ruiz, C. Casals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1997, 41, 2757; (b) M. Hornstein, C. Sautjeau-Rostoker, J. Peduzzi, A. Vessieres LT, M. Barthelemy, M. Scavizzi. *FEMS Microbiology Letters*.1997, 153, 333; (c) M. Gehrlein, H. Leying, W. Cullmann, S. Wendt, W. Opferkuch. *Chemotherapy*. 1991, 37, 405.

⁷(a) Base pharmacologique de l'utilisation des médicaments; (b) J. Lemozy, D. Sirot, C.Chanal, C. Huc, R. Labia, H. Dabernat, J. Sirot. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1995, 2580.

II-3-Evaluation biologique *in vitro* de quatre molécules de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines 89a (SB), 89c (SA), 89d (SC) et 89e (SD)

II-3-1-les molécules de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines testées

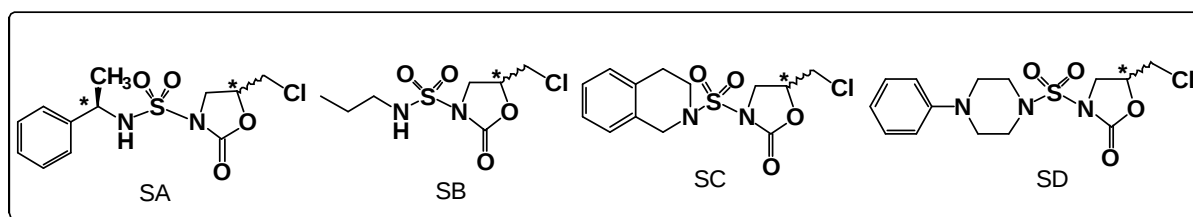


Figure 25: Structures chimiques de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivées d'amines testées.

II-3-2-Matériel biologique

➤ Souches bactériennes

Souches de référence

- o *Escherichia coli* ATCC 25922
- o *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- o *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Souches cliniques : Notre étude a porté sur des souches bactériennes isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification au laboratoire de bactériologie-virologie de Centre Hospitalo-Universitaire Benflis Touhami Batna.

- o *Staphylococcus aureus*
- o *Pseudomonas aeruginosa*
- o *Enterococcus sp*
- o *Acinetobacter sp*
- o *Escherichia coli*
- o *Klebsiella pneumoniae*
- o *Salmonella sp*

Les antibiotypes des souches cliniques sont reportés sur les tableaux ci-dessous :

Tableau 22: Antibiotype d'*Escherichia coli*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ampicilline	6	R
Amoxicilline +Ac clavulanique	22	S
Ticarcilline	6	R
Imipénem	36	S
Céfoxitine	19	S
Céfotaxime	34	S
Amikacine	22	S
Chloramphénicol	22	S
Acide nalidixique	6	R
Ofloxacin	6	R
Furadoline	26	S
Fosfomycine	6	R

Tableau 23 : Antibiotype du *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ticarcilline	28	S
Ticar+Ac clavulanique	26	S
Piperacilline	32	S
Imipénem	30	S
Céftazidime	29	S
Tobramycine	22	S
Amikacine	23	S
Triméthoprim	6	R
Aztreonam	28	S
Fosfomycine	6	R
Colistine	18	S

Tableau 24 : Antibiotype du *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ampicilline	6	R
Ticarcilline	6	R
Amoxicilline+Ac clavulanique	16	I
Imipénem	32	S
Céfalotine	6	R
Céfoxitine	23	S
Céfotaxime	12	R
Amikacine	20	S
Chloramphénicol	28	S
Triméthoprim	6	R
Fosfomycine	6	R

Tableau 25 : Antibiotype d'*Acinetobacter* sp

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Ticarcilline	6	R
Tic+Ac clavulanique	16	I
Piperacilline	18	I
Imipenem	6	R
Ceftazidime	6	R
Tobramycine	6	R
Amikacine	6	R
Rifampicine	23	S
Fosfomycine	6	R

Tableau 26 : Antibiotype du *Staphylococcus aureus*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Penicilline	6	R
Oxacilline	6	R
Cefoxitine	6	R
Kanamycine	6	R
Fosfomycine	12	R
Tetracycline	12	R
Erythromycine	6	R
Lincomycine	20	I
Chloramphénicol	32	S
Rifampicine	30	S
Vancomycine	20	S
Teicoplanine	17	S
Triméthoprine	6	R

Tableau 27 : Antibiotype d'*Enterococcus sp*

Antibiotique	Diamètre d'inhibition	Interprétation
Céftriaxone	19	R
Ampicilline	23	S
Tetracycline	10	R
Erythromycine	6	R
Lincomycine	6	R
Chloramphénicol	20	S
Rifampicine	20	S
Vancomycine	18	S
Teicoplanine	14	S

II-3-3- Détermination des diamètres d'inhibition

II-3-3-1-Méthode de préparation

(Voir Pages 123 et 124)

Tableau 28: Gamme de concentrations

Dilutions x= A à D	Concentrations µg/ ml
S _x 1	500
S _x 2	250
S _x 3	125
S _x 4	62.5
S _x 5	31.25
S _x 6	15.62
S _x 7	7.81
S _x 8	3.9
S _x 9	1.95
S _x 10	0.97

Contrôle de qualité

Contrôle positif et contrôle négatif des souches de référence

	ATCC 23	ATCC 22	ATCC 53
DMSO	6	6	6
Ac nalidixique	19	28	11
Ciprofloxacine	28	32	19
Ofloxacine	32	37	34

**Figure 26:** Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence :« *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 »

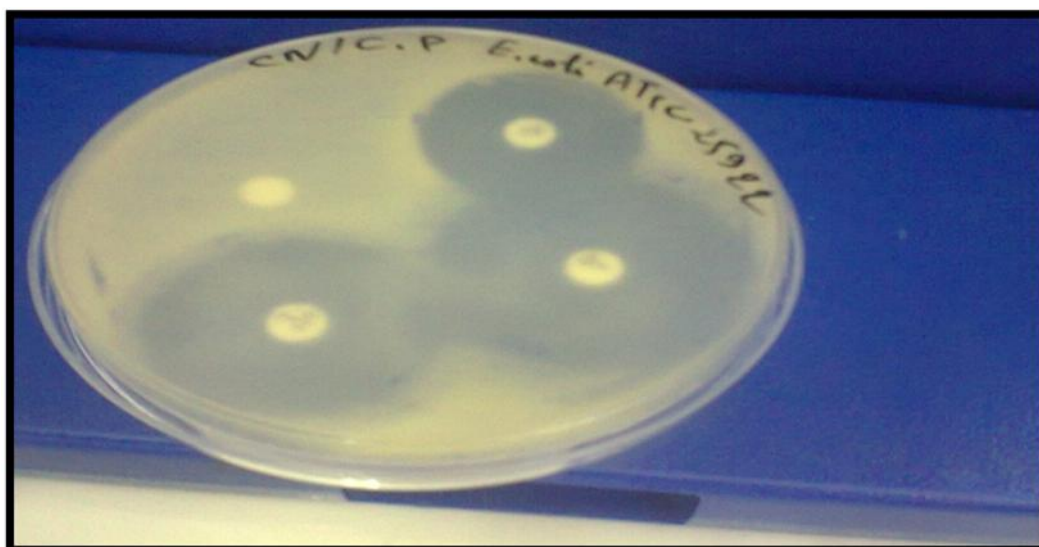


Figure 27 : Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence :
« *Escherichia coli* ATCC 25922 »

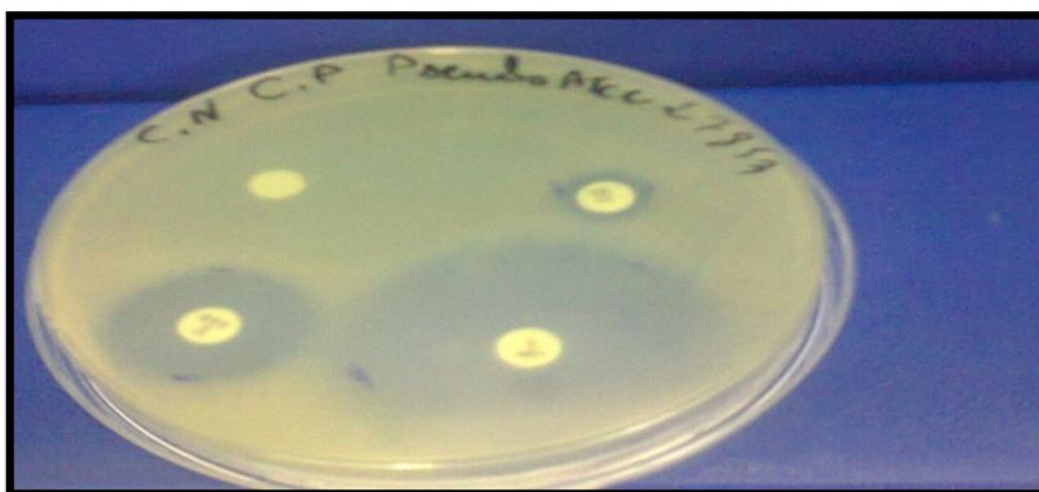


Figure 28 : Contrôle positif et contrôle négatif de la souche de référence :
« *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 »

Résultats

L'activité antibactérienne a été déterminée en mesurant à l'aide d'un pied à coulisse, le diamètre de la zone d'inhibition, déterminé par les différentes concentrations de différentes molécules d'antibiotiques autour des disques. (Voir les tableaux ci-dessous)

➤ **Tableau 29 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_A en mm**

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	Pa
S _A 1	10	6	6	10	6
S _A 2	8	6	6	10	6
S _A 3	8	6	6	9	6
S _A 4	8	6	6	9	6
S _A 5	6	6	6	6	6
S _A 6	6	6	6	6	6
S _A 7	6	6	6	6	6
S _A 8	6	6	6	6	6
S _A 9	6	6	6	6	6
S _A 10	6	6	6	6	6

E.coli: *Escherichia coli*, **Sa:** *Staphylococcus aureus*, **Kp:** *Klebsiella pneumoniae*, **Ac:** *Acinetobacter*, **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ **Suite de tableau 29**

Dilution	Entero	Salmo	ATCC 22	ATCC 23	ATCC 53
S _A 1	6	6	13	6	14
S _A 2	6	6	6	6	6
S _A 3	6	6	6	6	6
S _A 4	6	6	6	6	6
S _A 5	6	6	6	6	6
S _A 6	6	6	6	6	6
S _A 7	6	6	6	6	6
S _A 8	6	6	6	6	6
S _A 9	6	6	6	6	6
S _A 10	6	6	6	6	6

Entero : *Enterococcus sp*, **Salmo :** *Salmonella sp*, **ATCC 22 :** *Escherichia coli*, **ATCC 23 :** *Staphylococcus aureus*, **ATCC 53 :** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ Tableau 30 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_B en mm

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	Pa
S _B 1	6	6	6	6	6
S _B 2	6	6	6	6	6
S _B 3	6	6	6	6	6
S _B 4	6	6	6	6	6
S _B 5	6	6	6	6	6
S _B 6	6	6	6	6	6
S _B 7	6	6	6	6	6
S _B 8	6	6	6	6	6
S _B 9	6	6	6	6	6
S _B 10	6	6	6	6	6

E.coli: *Escherichia coli*, **Sa:** *Staphylococcus aureus*, **Kp:** *Klebsiella pneumoniae*, **Ac:** *Acinetobacter*, **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ Suite de tableau 30

Dilution	Entero	Salmo	ATCC 22	ATCC 23	ATCC 53
S _B 1	6	6	16	6	6
S _B 2	6	6	12	6	6
S _B 3	6	6	8	6	6
S _B 4	6	6	8	6	6
S _B 5	6	6	6	6	6
S _B 6	6	6	6	6	6
S _B 7	6	6	6	6	6
S _B 8	6	6	6	6	6
S _B 9	6	6	6	6	6
S _B 10	6	6	6	6	6

Entero : *Enterococcus sp*, **Salmo :** *Salmonella sp*, **ATCC 22 :** *Escherichia coli*, **ATCC 23 :** *Staphylococcus aureus*, **ATCC 53 :** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ **Tableau 31 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_C en mm**

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	Pa
S _C 1	6	6	6	6	6
S _C 2	6	6	6	6	6
S _C 3	6	6	6	6	6
S _C 4	6	6	6	6	6
S _C 5	6	6	6	6	6
S _C 6	6	6	6	6	6
S _C 7	6	6	6	6	6
S _C 8	6	6	6	6	6
S _C 9	6	6	6	6	6
S _C 10	6	6	6	6	6

➤ **E.coli:** *Escherichia coli*, **Sa:** *Staphylococcus aureus*, **Kp:** *Klebsiella pneumoniae*, **Ac:** *Acinetobacter*, **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ **suite de tableau 31**

Dilution	Entero	salmo	ATCC 22	ATCC 23	ATCC 53
S _C 1	6	6	6	6	28
S _C 2	6	6	6	6	24
S _C 3	6	6	6	6	22
S _C 4	6	6	6	6	19
S _C 5	6	6	6	6	16
S _C 6	6	6	6	6	15
S _C 7	6	6	6	6	12
S _C 8	6	6	6	6	9
S _C 9	6	6	6	6	6
S _C 10	6	6	6	6	6

Entero : *Enterococcus* sp, **Salmo :** *Salmonella* sp, **ATCC 22 :** *Escherichia coli*, **ATCC 23 :** *Staphylococcus aureus*, **ATCC 53 :** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ Tableau 32 : Les diamètres obtenus avec la molécule S_D en mm

Dilution	E.coli	Sa	Kp	Ac	Pa
S _D 1	6	6	6	6	6
S _D 2	6	6	6	6	6
S _D 3	6	6	6	6	6
S _D 4	6	6	6	6	6
S _D 5	6	6	6	6	6
S _D 6	6	6	6	6	6
S _D 7	6	6	6	6	6
S _D 8	6	6	6	6	6
S _D 9	6	6	6	6	6
S _D 10	6	6	6	6	6

➤ **E.coli:** *Escherichia coli*, **Sa:** *Staphylococcus aureus*, **Kp:** *Klebsiella pneumoniae*, **Ac:** *Acinetobacter*, **Pa:** *Pseudomonas aeruginosa*

➤ Suite de tableau 32

Dilution	Entero	Salmo	ATCC 22	ATCC 23	ATCC 53
S _D 1	6	6	6	6	6
S _D 2	6	6	6	6	6
S _D 3	6	6	6	6	6
S _D 4	6	6	6	6	6
S _D 5	6	6	6	6	6
S _D 6	6	6	6	6	6
S _D 7	6	6	6	6	6
S _D 8	6	6	6	6	6
S _D 9	6	6	6	6	6
S _D 10	6	6	6	6	6

Entero : *Enterococcus sp*, **Salmo :** *Salmonella sp*, **ATCC 22 :** *Escherichia coli*, **ATCC 23 :** *Staphylococcus aureus*, **ATCC 53 :** *Pseudomonas aeruginosa*

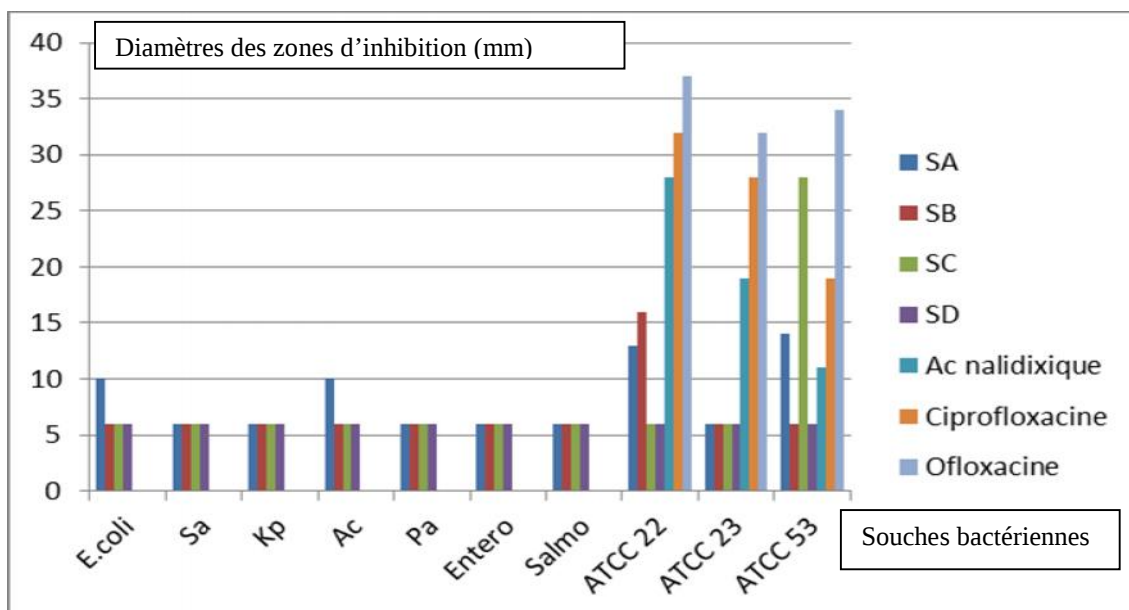


Figure 29: Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des 5-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines **SA**, **SB**, **SC** et **SD** à 500µg/mL.

Interprétation des résultats et discussion

Durant notre étude, l'activité antibactérienne de nouveaux composés de 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines synthétisés a été testée *in vitro* sur différents germes bactériens pathogènes et de référence en utilisant l'antibiogramme.

La ciprofloxacin, l'acide nalidixique et l'ofloxacin ont été utilisés comme contrôle positifs. Le DMSO (solvant de dilution) n'a montré aucune activité antibactérienne (contrôle négatif).

Comme a été montré dans les graphes ci-dessus, différentes activités antibactériennes ont été notées avec les molécules **SA**, **SB**, et **SC**. Aucune activité n'a été observée avec le **SD**.

Pour les trois premières molécules, aucune activité n'a été notée pour les bactéries Gram positif représentées par le *Staphylococcus aureus* testé (clinique et de référence). Plusieurs zones d'inhibition ont été observées avec les bactéries Gram négatif de référence et cliniques. La **SA** avec un radical *N*-phényléthyle sur le sulfonyle paraît le plus efficace des molécules testées car le spectre est le plus large. Des diamètres d'inhibition allant de 8 à 14 mm ont été observés pour les souches d'*E.coli* de référence et cliniques, de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC53 et d'*Acinetobacter*.

Ces dernières souches sont multi résistantes notamment l'*Acinetobacter* pour l'imipénème.

La **SB**, avec un radical *N*-propylique a montré une bonne activité mais uniquement avec *E.coli* de référence. Les diamètres étaient de 8 à 16 mm et ce pour les concentrations allant de 62.5 à 500µg/ml.

La SC dont l'un des deux azotes du sulfonyl est engagé dans le cycle isoquinoléique a montré les plus grands diamètres pour cette série de molécules testées soit des diamètres allant jusqu'à 28mm et ce pour *Pseudomonas aeruginosa* ATTC53 avec des dilutions allant de 3.9 à 500µg/ml.

Conclusion

Les résultats des tests antibactériens, proposent des molécules *N*-acylsulfonamides et 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines à l'avenir des antibactériens. Ces molécules peuvent être confirmées, après simples investigations dans les tests d'évaluation *in vitro*, comme molécules anti-infectieuses intéressantes à la thérapeutique.

Conclusion Générale

Dans la première partie de ce travail, nous avons développé la synthèse d'une nouvelle famille d'oxazolidinones modifiées (*N*, *N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinone; *N*, *N'*-bis-oxazolidinones-sulfone et 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines).

La synthèse de bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinone a été réalisée à partir d'un acide aminé naturel en quatre étapes: La réduction de ces derniers en β -aminoalcools en utilisant le NaBH_4 , suivie d'une cyclocondensation avec le diéthyl carbonate qui conduit aux oxazolidin-2-ones chirales. La chlorosulfonylation de ces derniers avec le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) permet l'accès aux *N*-chlorosulfonyloxazolidin-2-ones chiraux. Ces produits ont été condensés avec la moutarde à l'azote en présence de la triéthylamine pour fournir les dérivés de *N*, *N*-bis-chloroéthylsulfamoyl-oxazolidinones.

Les *N*, *N'*-bis-oxazolidinones-sulfone et 5-chlorométhylsulfamoyl-oxazolidinones dérivés d'amines ont été préparés en trois étapes (carbamylation, sulfamylation et une cyclisation intramoléculaire) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl et 1,3-dichloropropan-2-ol.

La deuxième partie de ce travail repose essentiellement sur la synthèse d'une nouvelle famille de *N*-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondant en utilisant deux agents acylants (lactate d'éthyle et anhydride acétique) en présence de deux catalyseurs différents (SnCl_4 et H_2SO_4).

Les carboxylsulfonamides ont été préparés en deux étapes (carbamylation et sulfamylation) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl et *ter*-butanol.

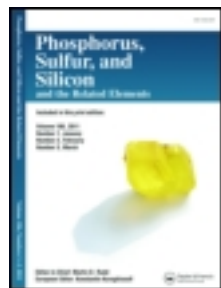
La déprotection de groupement *Boc* des carboxylsulfonamides synthétisés a été réalisée dans l'eau pour obtenir les sulfonamides avec de bons rendements.

L'activité antibactérienne des certaines composés préparés a été évaluée *in vitro*, les résultats obtenus montrent que ces molécules possèdent une activité bactériostatique intéressante.

Les méthodes spectroscopiques: infrarouge, RMN du proton et de carbone 13, et la spectrométrie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés synthétisés.

Perspectives : à la suite de ce travail, nous envisageons de réaliser une étude biologique sur les *N*-acylsulfonamides synthétisés en présence de SnCl_4 .

Les publications



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

An efficient method for the synthesis of novel N-acylsulfonamides using Tin (IV) chloride as catalysts

Fouzia Bouchareb^a, Wahida Boufas^a, Hadjer Cheloufi^a, Malika Berredjem^a & Nour-Eddine Aouf^a

^a LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department Badji-Mokhtar, Annaba University, BP 12, 23000, Algeria

Accepted author version posted online: 23 Sep 2013.

To cite this article: Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements (2013): An efficient method for the synthesis of novel N-acylsulfonamides using Tin (IV) chloride as catalysts, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426507.2013.843000>

Disclaimer: This is a version of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to authors and researchers we are providing this version of the accepted manuscript (AM). Copyediting, typesetting, and review of the resulting proof will be undertaken on this manuscript before final publication of the Version of Record (VoR). During production and pre-press, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal relate to this version also.

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

**An efficient method for the synthesis of novel *N*-acylsulfonamides using Tin (IV) chloride
as catalysts**

**Fouzia BOUCHAREB, Wahida BOUFAS, Hadjer CHELOUFI, Malika BERREDJEM^{*}
and Nour-Eddine AOUF**

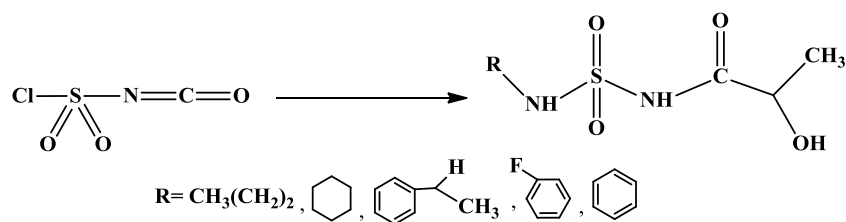
*LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department Badji-
Mokhtar. Annaba University, BP 12, 23000, Algeria.*

Address correspondence to Malika Berredjem, Laboratory of Applied Organic Chemistry, Badji-
Mokhtar University, BP 12 El-Hadjar, Annaba, 23000, Algeria.

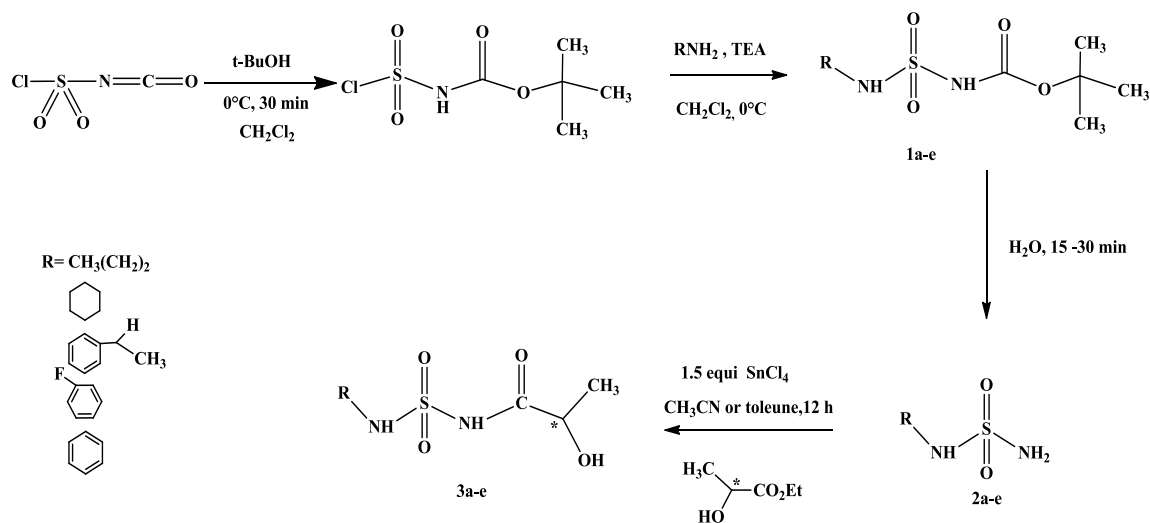
E-mail: mberredjem@yahoo.fr

Shortened title: Novel *N*-acylsulfonamides

Graphical Abstract:



Abstract: A series of novel *N*-acylsulfonamides derivatives were synthesized via direct condensation of parent sulfonamide with ethyl lactate as an acylating agent in the presence of tin (IV) chloride (SnCl_4) as a Lewis acid catalyst. The sulfonamides were prepared, starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI), in three steps (carbamoylation, sulfamoylation and deprotection) with excellent yields.



Keywords: chlorosulfonyl isocyanate, deprotection, α -hydroxyester, *N*-acylsulfonamide, sulfonamide, Tin (IV) chloride.

Introduction

The *N*-acylsulfonamide group, a functionality often found in various drugs and therapeutic agents, is a well known bioisostere of a carboxylic acid in medicinal chemistry¹. The replacement of carboxyl groups by acidic surrogates such as *N*-acylsulfonamide is a useful modification in drug design²⁻⁷, because the pKa value of an acidic NH proton in *N*-acylsulfonamides is similar to that of a carboxylic acid proton⁸, while their resistance to chemical and enzymatic hydrolysis renders them amenable for use as enzyme inhibitors⁹.

Moreover, a number of enzyme inhibitors¹⁰, new therapeutic agents for Alzheimer's disease¹¹, antagonists for Angiotensin II¹², Leukotriene D₄-receptors¹³, and hepatitis C virus NS protease inhibitors¹⁴, are derived from *N*-acylsulfonamides.

For example, a small molecule ABT-737 with an *N*-acylsulfonamide motif was shown to be a potent inhibitor of interaction with BH₃ domain only proteins¹⁵, and is currently under clinical trials as a potential therapeutic agent for the treatment of cancer.

Most *N*-acylsulfonamides are prepared starting from parent sulfonamides with carboxylic acid chlorides or anhydrides in the presence of an activating reagent¹⁶⁻¹⁸. It has been found that Al(HSO₄)₃ and Zr(HSO₄)₄ efficiently catalyzed the *N*-acylation of different primary and secondary sulfonamides under solvent-free and heterogeneous conditions⁹. Moreover, the preparation of acylsulfonamide from aryl halide and sulfonamide catalyzed by Pd (II) and Mo(CO)₆ under microwave irradiation was also reported¹⁹. Herein we report an attractive reaction using (SnCl₄) as catalyst for *N*-acylation of different primary sulfonamide **2a-e** (Scheme 1) in the presence of ethyl lactate as an acylating agent.

Results and discussion

An alternative preparation method for the synthesis of *N*-acylsulfonamides is to use a carboxylic ester as an acylating agent in the presence of various kinds of Lewis acid promoters such as AlCl_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , ZrCl_4 , Fe_2O_3 , MgO , FeCl_2 , ZrCl_4 , ZnCl_2 , CuCl , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. It was found that TiCl_4 was only a promoter for the *N*-acylation of sulfonamide with ethyl acetate and other Lewis acids didn't provide sufficient yields (<5%) except FeCl_3 .²⁰

Based on this study and various articles in the literature which used Lewis acid as a catalyst, we found interest in trying to prepare a new series of *N*-acylsulfonamides from parent sulfonamides with ethyl lactate as an acylating agent in the presence of SnCl_4 as Lewis acid, when the reaction was realized in CH_3CN or toluene.

We found satisfactory yields (45-60%) when we used sulfonamide derived of primary amine (**2a-e**) in CH_3CN but the yield did not exceed 40% in toluene (yields between 20-40%) (Table 1). Notably, no product was observed when the reaction was realized in the absence of SnCl_4 catalyst even after 48 h in either of the two solvents.

Several sulfonamides (**2a-e**) illustrating the usefulness of this efficient procedure are summarized in (Scheme 1). The carboxylsulfonamides (**1a-e**) were prepared in excellent yields (88-97%) following two steps (carbamylation and sulfamoylation).

Carbamylation: This step involves the addition of the tert-butanol and chlorosulfonyl isocyanate in anhydrous methylene chloride at 0 ° C for 30 min.

Sulfamoylation: the carbamate chlorosulfonyl formed in the first step is added to a solution of primary amine (1equiv.) in the same solvent in the presence of triethylamine (1.1 equiv.) at 0 °C. The reaction is left under magnetic stirring at room temperature for 2 h. After treatment, protected sulfonamides (**1a-e**) were obtained as a white powder with excellent yields²¹⁻²³.

Deprotection: the protected sulfonamides (**1a-e**) were refluxed in water for 15-30 min to afford deprotected sulfonamides (**2a-e**) in good yields. The disappearance of C=O ester band in IR and (CH₃)₃ signal in ¹H NMR confirms the removal of the BOC fragment²⁴.

N-acylation: N-acylsulfonamides can be obtained by acylation of sulfonamides, usually; acylation can be accomplished by the reaction of sulfonamides with acids, anhydrides, ester and acid chlorides. A number of synthetic procedures have been reported for preparation of sulfonamide from acids using coupling reagents such as EDC, DCC and DCI¹⁶⁻¹⁸. In our case, the N-acylsulfonamides were formed by using ethyl lactate as an acylating agent and SnCl₄ as catalyst refluxing in CH₃CN or toluene for 12 h.

Experimental Section

Melting points were determined in open capillary tubes on an Electro thermal apparatus and uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-600 spectrometer. Proton nuclear magnetic resonance was determined with a 360 WB or AC 250-MHz Bruker spectrometer using CDCl₃ and DMSO-d₆ as a solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts are reported in δ units (ppm). All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s

(singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet) and combination of these signals. Electron ionization mass spectra (30 eV) were recorded in positive mode on a Water Micro Mass ZQ. High-resolution mass were measured on a Joel SX 102 mass spectrometer and recorded in FAB positive mode. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 (Art. 5554) precoated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

General Procedure for the preparation of carboxylsulfonamide

To stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (1.62 g, 1 mL, 11.48 mmol) in anhydrous methylene chloride (10 mL) at 0 °C was added tert-butanol (0.85 g, 1.09 mL, 11.48 mmol) in the same solvent (10 mL). After a period of 30 min, the resulting solution and triethylamine (1.75 mL, 1.1 equiv.) was slowly added to a solution containing primary amine (1 equiv.) in anhydrous methylene chloride (10 mL) at 0 °C. The resulting reaction solution was allowed to warm up to room temperature for over a period of 2 h. The reaction mixture was diluted with methylene chloride (30 mL) and washed with HCl 0.1 N (20 mL) and then with water (25 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated in vacuo, to give carboxyl sulfonamides (**1a-e**) in excellent yields.

Tert-butyl(1-propyl)amino sulfonylcarbamate 1a

Yield: 97%. mp: 110-111 °C. R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.28 (s, 1H, NH-C=O); 5.22 (t, J = 6.04 Hz, 1H, NH-CH₂); 3.05 (q, J = 7.11 Hz, 2H, CH₂-NH); 1.59 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃); 0.98 (t, 3H, J = 7.35 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 151.1; 80.6; 42.1; 28.0; 22.2; 12.0. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3441 and 3262 (2NH); 1715 (C=O);

1362 and 1142 (**SO**₂). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 239 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₈H₁₈N₂O₄S (238): C, 40.32; H, 7.61; N, 11.76. Found: C, 40.35; H, 7.69; N, 11.73

Tert-butyl(1-cyclohexyl)amino sulfonylcarbamate 1b

Yield: 90%. mp: 109-110 °C. R_f = 0.90 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.32 (s, 1H, **NH**-C=O), 5.12 (d, J = 7.35 Hz, 1H, **NH**cyc), 3.30 (m, 1H, **CH**-NH), 1.96 (m, 2H, **CH**₂cyc), 1.73 (m, 2H, **CH**₂-cyc), 1.60 (m, 2H, **CH**₂-cyc); 1.51 (s, 9H, (CH₃)₃); 1.33 (m, 4H, 2**CH**₂-cyc). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 150.0; 83.6; 53.4; 33.2; 28.0; 25.1; 24.5. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3438 and 3258 (**2NH**); 1720 (**C=O**); 1357 and 1132 (**SO**₂). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 279 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₁₁H₂₂N₂O₄S (278): C, 47.46; H, 7.97; N, 10.06. Found: C, 47.50; H, 7.81; N, 10.15.

Tert-butyl(1-methylbenzyl)amino sulfonylcarbamate 1c

Yield: 94%. mp: 130-131 °C. R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.30 (s, 5H, **H**-Ar); 7.07 (s, 1H, **NH**-C=O); 5.50 (d, J = 7.52 Hz, 1H, **NH**-CH*); 4.55 (m, 1H, **CH***); 1.55 (d, J = 6.51 Hz 3H, **CH**₃); 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 149.5; 141.2; 128.5; 127.5; 125.8; 83.2; 54.2; 27.5; 22.7. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3421 and 3251 (**2NH**); 1723 (**C=O**); 1643 (**C=C**); 1363 and 1135 (**SO**₂). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 301 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₁₃H₂₀N₂O₄S (300): C, 51.98; H, 6.71; N, 9.33. Found: C, 51.91; H, 6.77; N, 9.35.

Tert-butyl (3-fluorophenyl)amino sulfonylcarbamate 1d

Yield: 88%. mp: 137-138 °C. R_f = 0.90 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 10.50 (s, 1H, **NH**-C=O); 7.50-6.75 (m, 4H, **H**-Ar); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 162.2; 151.3; 138.0; 130.0; 112.1; 109.8; 103.7; 84.0; 27.2. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3442 and 3261

(2NH); 1716 (C=O); 1651 (C=C); 1361 and 1143 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 291 [M+H]⁺100%. Anal. Calcd for C₁₁H₁₅FN₂O₄S (290): C, 45.51; H, 5.21; N, 9.65. Found: C, 45.55; H, 5.18; N, 9.67.

Tert-butyl(1-phenyl)amino sulfonyl carbamate 1e

Yield: 95%. mp: 129-131 °C. R_f = 0.85 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.20 (m, 5H, H-Ar); 7.07 (s, 1H, NH-C=O); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 149.8; 135.7; 129.4; 126.6; 122.8; 84.1; 27.2. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3443 and 3268 (2NH); 1718 (C=O); 1655 (C=C); 1358 and 1151 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 273 [M+H]⁺100%. Anal. Calcd for C₁₁H₁₆N₂O₄S (272): C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 48.59; H, 5.84; N, 10.33.

3.2 General Procedure for the preparation of sulfonamide

The deprotection reaction of sulfonamide (**1a-e**) (1g) was carried out in distilled water (30 mL); the reaction mixture was refluxed for 15-30 min, then it was extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure, to give sulfonamides (**2a-e**) in good yields.

N-(1-propyl)sulfamide 2a

Yield: 89% mp: 158-159 °C. R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 4.49 (s, 3H, NH +NH₂); 3.00 (t, J = 7.11 Hz, 2H, CH₂-NH); 1.50 (m, 2H, CH₂-CH₂); 0.90 (t, J = 7.35 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 45.0; 22.0; 10.0. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3055 and 2985 (NH,

NH₂); 1338 and 1161 (**SO₂**). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 139 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₃H₁₀N₂O₂S (138): C, 26.07; H, 7.29; N, 20.27. Found: C, 26.12; H, 7.32; N, 20.24.

***N*-(1-cyclohexyl)sulfamide 2b**

Yield: 87%. mp: 178-179 °C. R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 4.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, **NH**-cyc); 3.60 (s, 2H, **NH₂**); 3.25 (m, 1H, **CH**-NH), 1.85 (m, 2H, **CH₂** cyc), 1.55 (m, 2H, **CH₂**-cyc), 1.35 (m, 2H, **CH₂**-cyc); 1.20 (m, 4H, 2 **CH₂**-cyc). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 42.9; 33.5; 26.1; 25.9. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3005 and 2985 (**NH**, **NH₂**); 1300 and 1161 (**SO₂**). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 179 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₆H₁₄N₂O₂S (178): C, 40.43; H, 7.92; N, 15.72. Found: C, 40.40; H, 7.90; N, 15.75.

***N*-(1-methylbenzyl)sulfamide 2c**

Yield: 91%. mp: 175-176 °C. R_f = 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.35-7.20 (m, 5H, **H**-Ar); 5.26 (s, 1H, **NH**-CH*); 4.55 (m, 1H, **CH***); 1.45 (d, *J* = 6.93 Hz, 3H, **CH₃**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 141.9; 128.2; 127.1; 125.6; 53.4; 22.6. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3011 and 2988 (**NH**, **NH₂**); 1642 (**C=C**); 1305 and 1163 (**SO₂**). **MS**-ESI⁺ 30ev m/z: 201 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₈H₁₂N₂O₂S (200): C, 47.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 47.91; H, 6.18; N, 13.96.

***N*-(3-fluorophenyl)sulfamide 2d**

Yield: 78%. mp: 183-184 °C. R_f = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.50-6.75 (m, 4H, **H**-Ar); 4.70 (s, 2H, **NH₂**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 161.8; 138.0; 129.7; 111.9; 110.0; 103.3. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3100 and 299 (**NH**, **NH₂**); 1652 (**C=C**); 1361 and 1155 (**SO₂**).

MS-ESI⁺ 30ev m/z: 191 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₆H₇FN₂O₂S (190): C, 37.89; H, 3.71; N, 14.73. Found: C, 37.91; H, 3.74; N, 14.78.

***N*-(1-phenyl)sulfamide 2e**

Yield: 90%. mp: 174-175°C. *R_f* = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.60 - 7.20 (m, 5H, **H-Ar**); 6.63 (s, 1H, **NH**); 4.76 (s, 2H, **NH₂**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 136.0; 129.5; 125.2; 120.8. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3085 and 2900 (**NH, NH₂**); 1658 (**C=C**); 1364 and 1159 (**SO₂**). **MS-ESI⁺** 30ev m/z: 173 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₆H₈N₂O₂S (172): C, 41.85; H, 4.68; N, 16.27. Found: C, 41.80; H, 4.61; N, 16.23.

3.3 General Procedure for the preparation of *N*-acylsulfonamide

The *N*-acylation reaction of sulfonamide (**2a-e**) (2 mmol) with ethyl lactate (0.47 g, 0.46 mL, 4 mmol) was carried out in acetonitrile or toluene (4.5 mL) in the presence of (SnCl₄) (0.78 g, 0.35 mL, 1.5 equiv., 3 mmol) for 12 h. The reaction mixture evaporated and diluted with methylene chloride (30 mL) then washed with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography diluted with CH₂Cl₂ to give *N*-acylsulfonamides (**3a-e**).

((1-propyl)amino)hydroxy ethyl sulfonylcarbamate 3a

Yield: 60%. *R_f* = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 5.20 (s, 1H, **NH**); 4.15 (m, 1H, ***CH**); 2.95 (t, *J* = 7.11 Hz, 2H, **CH₂-NH**); 1.50 (m, 3H, **OH + CH₂-CH₃**); 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **CH₃**); 0.90 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H, **CH₃-CH₂**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 176.6; 41.5; 20.0; 18.0; 12.0. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3500 (**OH**); 2945 and 2860 (**2 NH**); 1727 (**C=O**); 1370 and

1181 (**SO₂**). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 211 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₆H₁₄N₂O₄S (210): C, 34.28; H, 6.71; N, 13.32. Found: C, 34.31; H, 6.78; N, 13.29.

((1-cyclohexyl)amino) hydroxyl ethyl sulfonylcarbamate 3b

Yield: 55%. R_f = 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 4.95 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H, *CH); 4.60 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H, NH); 3.40 (m, 1H, CH_{cyc}); 2.10 (m, 2H, CH₂cyc); 1.75 (m, 2H, CH₂cyc); 1.65 (m, 3H, CH₂cyc+OH); 1.30 (m, 7H, CH₃ + 2CH₂cyc). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 170.3, 61.9; 54.2; 34.1; 25.4; 25.3; 18.2; 15.3. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3448 (**OH**); 2931 and 2854 (**2NH**); 1735 (**C=O**), 1303 and 1180 (**SO₂**). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 251 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₉H₁₈N₂O₄S (250): C, 43.18; H, 7.25; N, 11.19. Found: C, 43.21; H, 7.29; N, 11.25.

((1-phenylethyl)amino)hydroxylethylsulfonylcarbamate 3c

Yield: 45%. R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.00 (m, 5H, H-Ar); 4.70 (m, 1H, CH*-NH); 4.60 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H, CH*-C=O); 1.60 (d, *J* = 6.88 Hz, 3H, CH₃); 1.28 (d, *J* = 6.93 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 174.0; 145.0; 127.0; 126.5; 126.1; 64.0; 47.0; 21.0; 20.0. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3400 (**OH**); 2925 and 2853 (**2NH**); 1726 (**C=O**); 1640 (**C=C**); 1311 and 1182 (**SO₂**). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 273 [M+H]⁺ 100%. %. Anal. Calcd for C₁₁H₁₆N₂O₄S (272): C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 48.57; H, 5.98; N, 10.25.

((3-fluorophenyl)amino)hydroxyl ethyl sulfonylcarbamate 3d

Yield: 49%. R_f = 0.85 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 8.00 (s, 1H, NH); 7.20-6.40 (m, 4H, H-Ar); 4.15 (s, 1H, NH); 4.00 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H, CH*); 1.14 (*J* = 6.94 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 176.0; 162.0; 138.0; 132.0; 118.0; 110.0; 105.0; 67.0; 19.0. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3500 (**OH**); 2982 and 2861 (**2NH**); 1736 (**C=O**); 1651 (**C=C**); 1361 and 1183

(SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 263 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₉H₁₁FN₂O₄S: (262) C, 41.22; H, 4.23; N, 10.68. Found: C, 41.19; H, 4.25; N, 10.74.

((1-phenyl)amino)hydroxy ethyl sulfonylcarbamate 3e

Yield: 50%. R_f = 0. 82 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.60-7.15 (m, 5H, **H-Ar**); 6.95 (s, 1H, **NH-C=O**); 5.05 (q, *J* = 7.00 Hz, 1H, ***CH**); 1.67 (m, 1H, **OH**); 1.60 (d, *J* = 6.98 Hz, 3H, **CH₃**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 170.3; 129.8; 126.1; 121.9; 62.6; 18.4. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3440 (**OH**); 2956 and 2834 (**2NH**); 1730 (**C=O**); 1650 (**C=C**); 1304 and 1184 (**SO₂**). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 245 [M+H]⁺ 100%. Anal. Calcd for C₉H₁₂N₂O₄S (244): C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 44.20; H, 4.91; N, 11.42.

Conclusion

In summary, a new series of *N*-acylsulfonamides derivatives were synthesized in four steps (carbamoylation, sulfamoylation, deprotection and *N*-acylation) starting from chlorosulfonylisocyanate (CSI) and primary amine. We have demonstrated SnCl₄-catalyzed direct intermolecular *N*-acylation of sulfonamide with ethyl lactate as an acylating agent. The structures of all compounds synthesized were unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spectrometry and IR.

Acknowledgments

This work was generously supported by the General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000).

REFERENCES

- [1] Asada, M.; Obitsu, T.; Kinoshita, A.; Nakai, Y.; Nagase, T.; Sugimoto, I.; Tanaka, M.; Takizawa, H.; Yoshikawa, K.; Sato, K.; Narita, M.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2639-2643.
- [2] Drysdale, M. J.; Pritchard, M. C.; Horwell, D.C. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2573-2581.
- [3] Uehling, D.E.; Donaldson, K.H.; Deaton, D.N.; Hyman, C.E.; Sugg, E.E.; Barrett, D.G.; Hughes, R.G.; Reitter, B.; Adkison, K.K.; Lancaster, M.E.; Lee, F.; Hart, R.; Paulik, M.A.; Sherman, B.W.; True, T.; Cowan, C. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 567-583.
- [4] Schuster, V.L.; Itoh, S.; Andrews, S.W.; Burk, R. M.; Chen, J.; Kedzie, K.M.; Gil, D.W.; Woodward, D.F. *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 1511-1516.
- [5] Nakamura, A.; Yamada, T.; Asaki, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7720-7725
- [6] Asaki, T.; Hamamoto, T.; Sugiyama, Y.; Kuwano, K.; Kuwabara, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6692-6704.
- [7] Asada, M.; Obitsu, T.; Nagase, T.; Sugimoto, I.; Yamaura, Y.; Sato, K.; Narita, M.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6567-6582.
- [8] Schaaf, T. K.; Hess, H.J. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1340-1346.
- [9] Massah, A.R.; Asad, B.; Hoseinpour, M.; Molseghi, A.; Kalbasi, R.J.; Naghash, H.J. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 7696-7705.
- [10] Koroniak, L.; Ciustea, M.; Gutierrez, J.A.; Richards, N.G. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 2033-2036.
- [11] Hasegawa, T.; Yamamoto, H.A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 423-428.

- [12] Chang, L.L.; Ashton, W.T.; Flanagan, K.L.; Chen, T.B.; O'Malley, S.S.; Zingaro, G.J.; Siegl, P.K.S.; Kivlighn, S.D.; Lotti, V.J.; Chang, R.S.L.; Greenless, W. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4464-4478.
- [13] Musser, J.H.; Kreft, A.F.; Bender, R.H.W.; Kubrak, D.M.; Grimes, D.; Carlson, R.P.; Hand, J.M.; Chang, J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 240-245.
- [14] Lee, Y.K.; Bernstein, P.R.; Adams, E.J.; Brown, F.J.; Cronk, L.A.; Hebbel, K.C.; Vacek, E.P.; Krell, R.D.; Snyder, D.W. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2437-2451.
- [15] Oltersdorf, T.; Elmore, S. W.; Shoemaker, A.R.; Armstrong, R.C.; Augeri, D.J.; Belli, B.A.; Bruncko, M.; Deckwerth, T.L.; Dinges, J.; Hajduk, P.J.; Joseph, M.K.; Kitada, S.; Korsmeyer, S.J.; Kunzer, A. R.; Letai, A.; Li, C.; Mitten, M.J.; Nettesheim, D.G.; Ng, S.; Nimmer, P. M.; O'Connor, J. M.; Oleksijew, A.; Petros, A.M.; Reed, J.C.; Shen, W.; Tahir, S.K.; Thompson, C.B.; Tomaselli, K.J.; Wang, B.; Wendt, M.D.; Zhang, H.; Fesik, S.W.; Rosenberg, S.H. *Nature*. **2005**, 435, 677-681.
- [16] Banwell, M. G.; Crasto, C. F.; Easton, C. J.; Forrest, A. K.; Karoli, T.; March, D. R.; Mensah, L.; Nairn, M. R.; O'Hanlon, P. J.; Oldham, M. D.; Yue, W. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2000**, 10, 2263-2265.
- [17] Drummond, J. T.; Johnson, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1653-1656.
- [18] Guzzo, P. R.; Teng, M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 8275-8292.
- [19] Wu, X.; Rönn, R.; Gossas, T.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3094-3094.

[20] Fu, S.; Lian, X.; Ma, T.; Chen, W.; Zheng, M.; Zeng, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5834–5837.

[21] Barbey, C.; Bouasla, R.; Berredjem, M.; Dupont, N.; Retailleau, P.; Aouf, N.E.; Lecouvey, M. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9125-9130.

[22] Berredjem, M.; Bouasla, R.; Aouf, N.E.; Barbeya, C. *X-ray Structure Analysis Online*. **2010**, 26, 13-14.

[23] Bendjeddou, A., Djebbar, H.; Berredjem, M.; Httab, Z.; Regainia, Z.; Aouf, N.E. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 1351-1362.

[24] Bouasla, R.; Berredjem, M.; Hessainia, S.; Berredjem, H.; Aouf, N.E. *J. Chem. Chem. Eng.* **2011**, 5, 1153-1159.

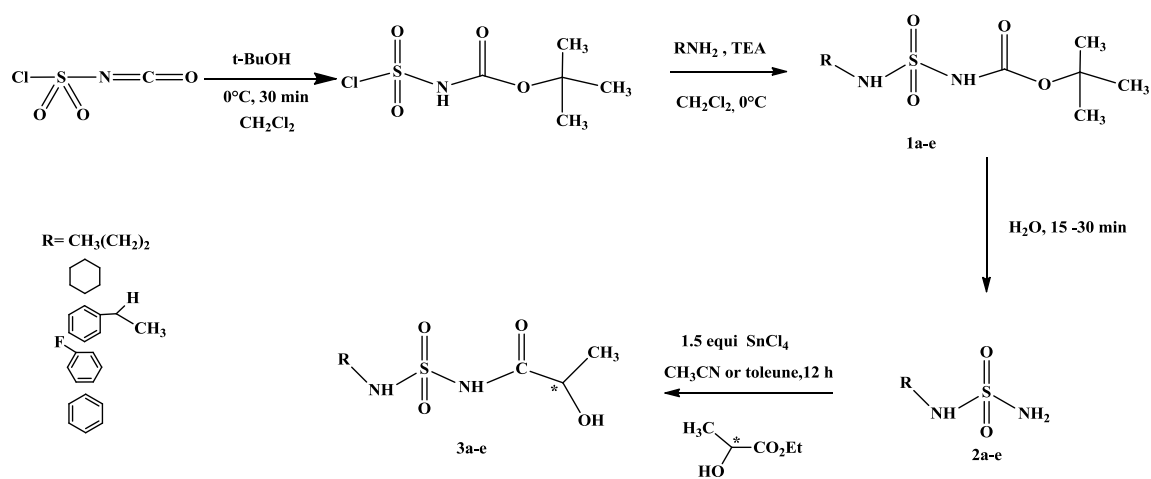
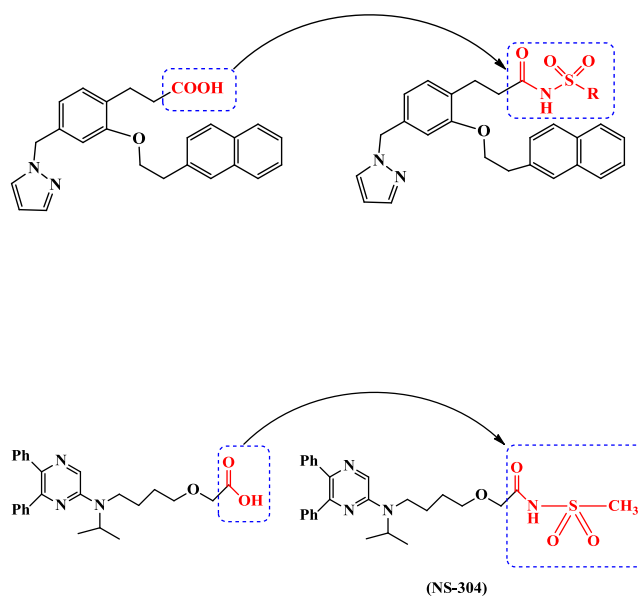
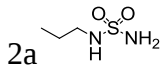
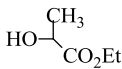
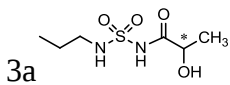
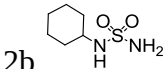
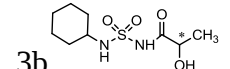
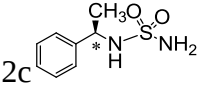
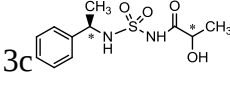
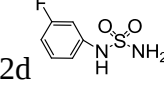
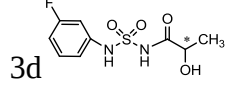
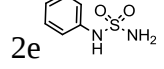
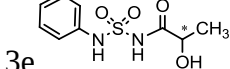
Scheme 1. Synthesis of *N*-acylsulfonamide.Figure 1. *N*-Acylsulfonamide analogs as a novel EP3 and IP receptor antagonist.

Table 1: *N*-Acylation of primary sulfonamides using SnCl₄.

Entry	Sulfonamide ^a	Acyating Agent	Time (h)	Product ^b	Yields (%)	
					CH ₃ CN	toluene
1	 2a	 	12	 3a	60	40
2	 2b	-	12	 3b	55	39
3	 2c	-	12	 3c	45	20
4	 2d	-	12	 3d	49	35
5	 2e	-	12	 3e	50	38

^{a, b} All products were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and IR spectroscopy.

Reaction carried out at 82 °C in CH₃CN and at 110 °C in toluene.



King Saud University
Arabian Journal of Chemistry

www.ksu.edu.sa
www.sciencedirect.com



ORIGINAL ARTICLE

Synthesis and antibacterial activity of novel *N*-acylsulfonamides

Malika Berredjem ^{a,*}, Fouzia Bouchareb ^a, Samira Ait Kaki ^a, Maazouz Dekhil ^b,
Nour-Eddine Aouf ^a

^a LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department Badji-Mokhtar, Annaba University, BP 12, 23000, Algeria

^b Central Laboratory CHU Dorban – Annaba, Algeria

Received 17 October 2012; accepted 26 January 2013

KEYWORDS

Sulfonamide;
Acylsulfonamide;
Antibacterial activity;
Acylation;
Chlorosulfonyl isocyanate

Abstract A series of novel *N*-acylsulfonamide derivatives were synthesized and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The *N*-acylsulfonamides were prepared in four steps (carbamylation, sulfamoylation, deprotection and acylation) starting from chlorosulfonyl isocyanate. These compounds were evaluated in vitro as antimicrobial agents against representative strains of Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa*).

© 2013 Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University.

1. Introduction

The *N*-acylsulfonamide functional groups are found within numerous marketed agents for a wide range of therapies. In recent years, molecules containing acylsulfonamides have also been investigated as HCV protease inhibitors, (Raboison et al., 2009) CXCR2 antagonists (Winters et al., 2009) and aryl acylsulfamide structures have been disclosed in a number of pharmaceutical patents as potential therapeutic agents with wide ranging biological activities (Reitz et al., 2009). New

N-acylsulfonamides were recently described such as **1**. These compounds exhibit potent antiproliferative activity in three human tumor cell lines (Hep G2, PC-3 and B16-F10) (Huan-qi et al., 2012). The macrocyclic indole-base **2** inhibitors of the HCV NS5b polymerase (Vendeville et al., 2012) targeting the finger loop domain led to the discovery of lead compounds exhibiting improved potency in cellular assays and superior pharmacokinetic profile.

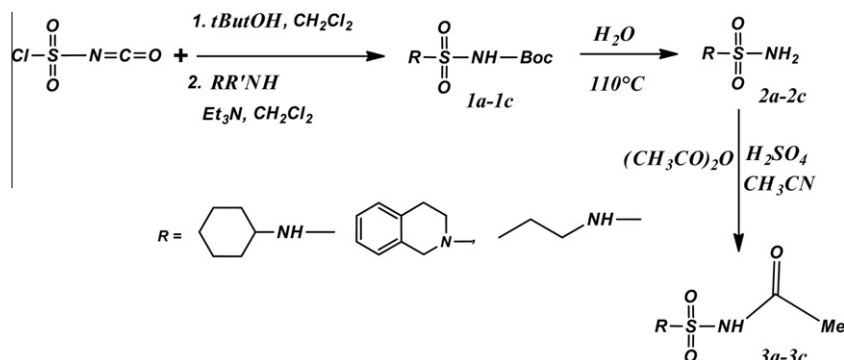
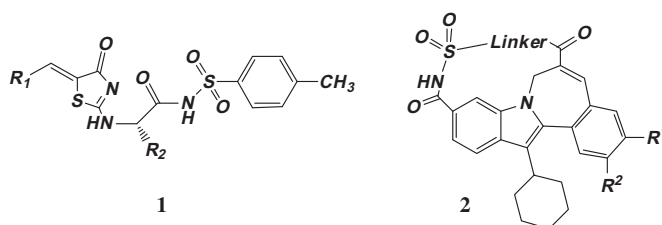
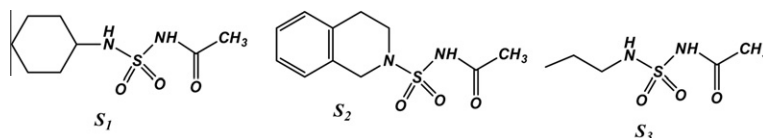
The most practical methods for the synthesis of *N*-acylsulfonamides, involve the reaction of parent sulfonamide with acyl chlorides or anhydrides in basic conditions (Kondo et al., 2000, 1998; Ishizuka et al., 2000; Huang et al., 2006). Acylation of sulfonamides with concentrated H₂SO₄ in carboxylic acid anhydride as solvent (Morisawa et al., 1980) or in acetonitrile (Martin et al., 2003) is one of the less common reports mentioning this transformation under acidic conditions. Another approach utilizes palladium-catalyzed carbonylation of aryl and heteroaryl halides with sulfamides utilizing microwave irradiation and vials pre-pressurized with carbon monoxide gas (Roberts et al., 2010).

* Corresponding author. Address: Laboratory of Applied Organic Chemistry, Badji-Mokhtar University, BP 12 El-Hadjar, Annaba 23000, Algeria. Tel.: +213 773 875634; fax: +213 38 872789.

E-mail address: malika.berredjem@univ-annaba.org (M. Berredjem).
Peer review under responsibility of King Saud University.



Production and hosting by Elsevier

Scheme 1 Preparation of *N*-acylsulfonamides.Figure 1 Examples of *N*-acylsulfonamide-containing drugs.Figure 2 Structure of novel *N*-acylsulfonamides.

Herein, we report the synthesis of novel *N*-acylsulfonamides *S*₁, *S*₂, *S*₃ starting from chlorosulfonyl isocyanate by four steps carbamoylation, sulfamoylation, deprotection and acylation (Bouasla et al., 2011; Cheraïet et al., 2012). We have investigated the antibacterial activities of *N*-acylsulfonamides *S*₁, *S*₂ and *S*₃ against Gram-positive *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (b6), *S. aureus* isolate (b1), Gram-negative *Escherichia coli* ATCC25922 (b5), *E. coli* (clinical isolate) (b2), *Klebsiella pneumonia* (clinical isolate) (b4), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (b7) and *Acinetobacter* (sp.) (clinical isolate) (b3) by both disk diffusion and minimal inhibition concentration (MIC) methods.

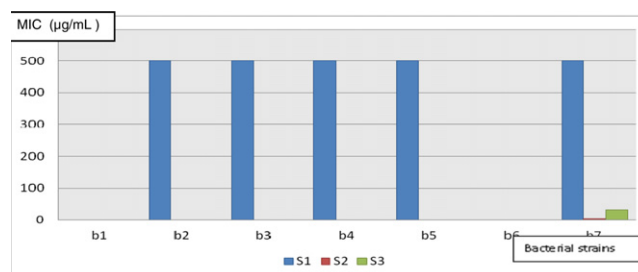
2. Chemistry

As part of the research for new derivatives of sulfonamides, we found that chlorosulfonyl isocyanate is a suitable reagent allowing the introduction of sulfonamide moiety in diverse molecules (Berredjem et al., 2003; Barbey et al., 2012; Bendjedou et al., 2006; Khetache et al., 2006).

N-acylsulfonamides (Scheme 1) are prepared in four steps (carbamoylation, sulfamoylation, deprotection and acylation) by the reaction of chlorosulfonyl isocyanate (1 equiv.) and tert-butanol (1 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL). After 30 min, the *N*-Chlorosulfonylcarbamate was added to a solu-

tion of primary or secondary amines (1 equiv.) in the same solvent (20 mL) in the presence of triethylamine (1.1 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for less than 2 h at room temperature. The reaction mixture was washed with HCl 0.1 N and water, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuum. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluted with CH_2Cl_2) to give 85% of *N*-Boc sulfonamide as white solid.

The protected sulfonamides **1a–1c** refluxing in water for less than 15 min afforded deprotected sulfonamides **2a–2c** with quantitative yield. Preparation of *N*-acylsulfonamides **3a–3c**

Figure 3 Results of the MIC of the various bacterial strains for the sulfonamides *S*₁, *S*₂ and *S*₃.

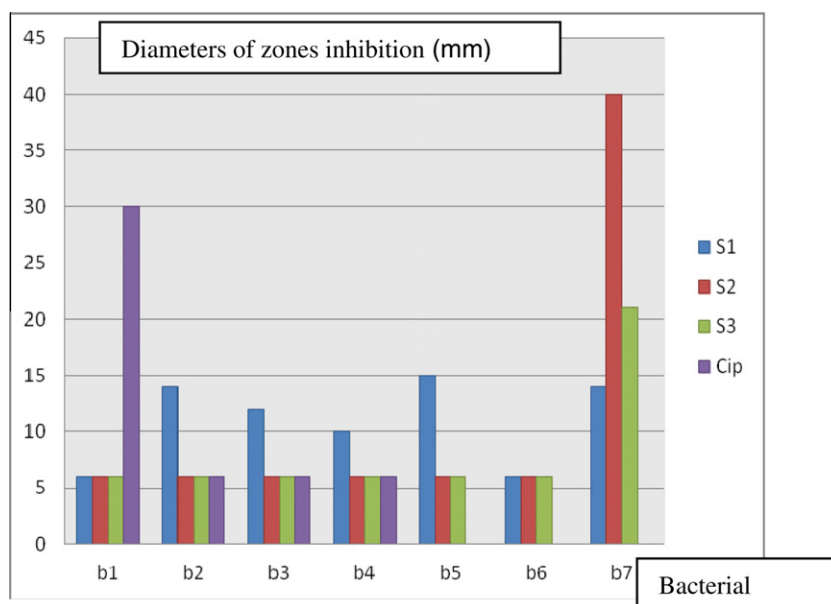


Figure 4 Diameters of zone inhibition of the bacterial strains with respective sulfonamides S1, S2, S3 and Cip.

was carried out by the reaction with obtained sulfonamides and acetic anhydride in acetonitrile in the presence of H_2SO_4 for 1 h.

3. *In vitro* antibacterial activity

During our study, the antibacterial activity of compounds was screened against various pathogens *in vitro* by using disk diffusion and micro dilution methods. Ciprofloxacin was used as control. The results of the synthesized compounds are shown in Figs. 1 and 2.

As seen in Figs. 1 and 2, S1 showed an antibacterial activity against all Gram negative referenced bacteria (*E. coli* ATCC25922 (b5), *P. aeruginosa* ATCC 27853(b7)) and clinical isolate (*E. coli* (b2), *K. pneumonia* (b4) and *Acinetobacter* (sp.) (b3)) at 500 μ g/mL. The inhibitory diameters varied between 10 and 15 mm. All the clinical isolates used were resistant to ciprofloxacin.

S2 and S3 have higher diameters going to 40 mm for *P. aeruginosa* ATCC27853 (b7). Concentrations are 3.9 μ g/mL and 31.25 μ g/mL, respectively Figs. 3 and 4.

No activity was exhibited on *S. aureus*.

From the results obtained it comes out that no activity on the Gram positive bacteria was noted with our synthesized sulfonamides. On the contrary good activity was obtained on all the Gram negative bacteria used with S1.

The highest activity on *P. aeruginosa* (b7) was obtained with S2 at 3.9 μ g/mL.

The solvent control did not show any antimicrobial activity.

4. Conclusion

In conclusion, we have developed a new and efficient route to *N*-acylsulfonamides. All compounds demonstrated an activity on clinical isolate and referenced Gram negative bacteria. Fur-

ther research in this area is in progress. Consequently these synthesized compounds may be suggested for industrial applications.

5. Experimental section

5.1. General

Melting points were determined in open capillary tubes on an Electro thermal apparatus and uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-600 spectrometer. Proton nuclear magnetic resonance was determined with a 360 WB or AC 250 MHz Bruker spectrometer using $CDCl_3$ and $DMSO-d_6$ as a solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts are reported in δ units (ppm). All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet) and combination of these signals. Electron ionization mass spectra (30 eV) were recorded in positive mode on a Water MicroMass ZQ. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 (Art. 5554) percolated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

Clinical isolates from parietal distal takings of patients' *S. aureus* (b1), *E. coli* (b2), *Acinetobacter* sp (b3) and *K. pneumonia* (b4) cultures were obtained from the laboratory of microbiology – CHU DORBAN.

We used, as control, three referenced strains: *S. aureus* ATCC 25923 (b6), *E. coli* ATCC 25922 (b5) and *P. aeruginosa* ATCC 27853(b7).

Minimal inhibitory concentrations (MIC) were determined by the micro dilution broth method following the National Committee for Clinical Laboratory Standard's procedures (Wayne, 1997a, 1997b). MIC are defined as the lowest concentrations of the antimicrobial agents that inhibited visible growth of the micro-organism. All tests were performed in Mueller Hinton Broth (MHB). The compounds under the test

were dissolved in analytically pure dimethylsulfoxide (DMSO) and geometric dilutions ranging from 0.97 to 500 µg/mL of the compounds.

Inhibition zones of (S1), (S2) and (S3) were determined by the disk dilution method (Brunton et al., 2006). The culture suspensions were prepared and adjusted by comparing against 0.3 Mc Farland turbidity tubes. Mueller–Hinton Agar (20 mL) was poured into each sterile Petri dish after injecting cultures (100 µL) of microorganisms and distributing medium in Petri dish homogeneously. Compounds were dissolved in DMSO of 10 mg/mL to prepare stock solution. Empty sterilized disks of 6 mm were impregnated with 50 µL of compounds at the required concentrations of 0.97–500 µg/mL. Disks were placed on agar plates and the cultures were incubated at 37 °C for 24 h. The evaluation of the inhibition zones formed on the medium was in mm. Reference disk used for control is ciprofloxacin (Cip, 5 µg).

To insure that the solvent had no effect on the bacterial growth, a control was performed at the test medium supplemented with DMSO at the same dilutions as used in the experiments.

5.2. General procedure for the synthesis of carboxylsulfonamide

A solution of tertibutanol (2.27 g, 14.1 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 ml) was added to a stirring solution of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (1.23 ml, 14.1 mmol) in (10 ml) of anhydrous CH₂Cl₂ at 0 °C dropwise over a period of 10 min. The resulting solution was transferred to a mixture of primary or secondary amine (1.87 g, 14.1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) in the presence of triethylamine (1.1 equiv). The solution was stirred at 0 °C for less than 1.5 h. The reaction mixture was washed with HCl 0.1 N and water, and the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography to give carboxylsulfamides in good yields.

5.2.1. Tert-butyl (1-Cyclohexyl)amino sulfonylcarbamate (1a)

Yield: 90%, **mp** 109–110 °C, **R_f** = 0.90 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 1.05 (s, 9H, tBu), 1.65–2.1 (m, 10H, CH₂-cyc), 5.15 (d, 1H, *J* = 7.35, NH-CH₂-cyc), 7.18 (s, 1H, (NH-Boc). **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 1720.1 (C=O), 3420.5 and 3221.4 (2NH), 1367 and 1132 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 279 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₁₁H₂₂N₂O₄S. **M** = 278.

5.2.2. Tert-butyl 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl sulfonylcarbamate (1b)

Yield: 80%, **mp** 136–137 °C, **R_f** = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 1.5 (s, 9H, tBu), 2.90 (t, *J* = 5.87 Hz, 2H, CH₂-Ph), 3.30 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H, CH₂-N), 4.50 (s, 2H, Ph-CH₂-N), 7.1–7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.8(s, 1H, NH-Boc). **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 1725.2 (C=O), 3423.8 (NH), 1643.6 (C=C), 1364.2 and 1133 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 313 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₁₄H₂₀N₂O₄S. **M** = 312.

5.2.3. Tert-butyl (1-Propyl) amino sulfonylcarbamate (1c)

Yield: 97%, **mp** 110–111 °C, **R_f** = 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 1.01(t, *J* = 5.02 Hz, 3H, CH₃),

1.60 (s, 9H, tBu), 1.65 (m, 2H, CH₃-CH₂), 3.2 (m, 2H, CH₂-NH), 5.2(t, 1H, *J* = 6.04 Hz, CH₂-NH), 7.32 (s, 1H, NH-Boc). **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 1710.5 (C=O), 3300.4 (NH), 1370 and 1150 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 239 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₈H₁₈N₂O₄S. **M** = 238.

5.3. General procedure for the N-acylation of sulfonamide

The sulfonamides (1equiv.) were reacted with acetic anhydride (1.5 equiv.) in the presence of 0.3% of H₂SO₄ in acetonitrile at 80 °C. After 2 h the reaction mixture was evaporated, diluted with dichloromethane and washed with water. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The crude compounds were purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) to afford the corresponding acyl sulfonamides in a good yield.

5.3.1. N-(1-cyclohexyl)amino sulfonyl acétamide (3a)

Yield: 87%, **mp** 197–198 °C, **R_f** = 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 1.65–2.1 (m, 10H, CH₂-cyc), 5.15 (d, 1H, *J* = 7.35, NH-CH₂ cycle), 2.0 (s, 3H, CH₃). **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 3372 and 3265 (2NH), 1730 (C=O), 1360 and 1153 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 221 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₈H₁₆N₂O₃S. **M** = 220.

5.3.2. N-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl sulfonyl) acetamide (3b)

Yield: 65%, **mp** 172–173 °C, **R_f** = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 8.1 (s, 1H, NH), 7.2–7.0 (m, 4H, H-Ar), 4.5 (s, 2H, ph-CH₂N), 3.7 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH₂N), 2.9 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂-ph), 2.1 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, δ ppm): 173, 134.1, 127.5, 126.9, 126.3, 125.7, 48.1, 47.2, 25.3, 21.6. **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 3260 (NH), 1711 (C=O), 1361 and 1155 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 255 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₁₁H₁₄N₂O₃S. **M** = 254.

5.3.3. N-(1-propyl) amino[sulfonyl acétamide (3c)

Yield: 79%, **mp** 167–168 °C, **R_f** = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **¹H NMR** (CDCl₃, δ ppm): 1.01 (t, *J* = 5.02 Hz, 3H, CH₃), 1.65 (m, 2H, CH₃-CH₂), 3.2 (m, 2H, CH₂-NH), 5.2 (t, 1H, *J* = 6.23 Hz, CH₂-NH), 2.1 (s, 3H, CH₃). **IR** (KBr, γ en cm⁻¹): 3370 and 3263 (2NH), 1721 (C=O), 1380 and 1154 (SO₂). **SM** ESI⁺ 30ev *m/z*: 181 [M+H]⁺ 100%. HRMS calcd. for C₅H₁₂N₂O₃S. **M** = 180.

Acknowledgments

This work was generously supported by the General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000), National Fund of Research and CMEP 08 MDU 729.

References

- Barbey, C., Bouasla, R., Berredjem, M., Dupont, N., Retailleau, P., Aouf, N., Lecouvey, M., 2012. Tetrahedron 68, 9125–9130.
- Bendjeddou, A., Djebbar, H., Berredjem, M., Regainia, Z., Aouf, N.E., 2006. Phosphorus Sulfur Silicon 181, 1351.

- Berredjem, M., Djebbar, H., Régainia, Z., Aouf, N.E., Dewynter, G., Montero, J.L., 2003. Phosphorus. Sulfur and Silicon. 178, 693–705.
- Bouasla, R., Berredjem, M., Hessainia, S., Chereait, Z., Berredjem, H., Aouf, N.E., 2011. J. Chem. Chem. Eng. 5 (12), 1153–1159.
- Brunton L, Lazo JS, Parker KL., 2006. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Goodman & Gilman's, New York.
- Cheraïet, Z., Ouarna, S., Zoubir, J., Berredjem, M., Aouf, N.E., 2012. Int. J. Chem. 4 (3), 73–79.
- Huang, S., Connolly, P.J., Lin, R., Emanuel, S., Middleton, S.A., 2006. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 3639–3641.
- Huan-qiu, Li., Jing, Yang., Shuhua, M., Chunhua, Qiao., 2012. Bioorg. Med. Chem. 20, 4194–4200.
- Ishizuka, N., Matsumura, K.I., Hayashi, K., Sakai, K., Yamamori, T., 2000. Synthesis 6, 784–788.
- Khettache, N., Berredjem, M., Regainia, Z., Aouf, N.E., Winum, J.Y., Montero, J.L., 2006. Synth. Commun. 36, 2299.
- Kondo, K., Sekimoto, E., Miki, K., Murakami, Y., 1998. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2973–2974.
- Kondo, K., Sekimoto, E., Nakao, J., Murakami, Y., 2000. Tetrahedron 56, 5843–5856.
- Martin, M.T., Roschangar, F., Eaddy, J.F., 2003. Tetrahedron Lett. 44, 5461–5463.
- Morisawa, Y., Kataoka, M., Negahori, H., Sakamoto, T., Kianto, N., Kusano, K., 1980. J. Med. Chem. 23, 1376–1380.
- Raboisson, P.J.B., Hu, L., Vendeville, S., Nyanguile, O., 2009. Chem. Abstr. 151, 124047.
- Reitz, A.B., Smith, G.R., Parker, M.H., 2009. Expert Opin. Ther. Pat. 19, 1449.
- Roberts, B., Liptrot, D., Alcaraz, L., 2010. Org. Lett. 12, 1264.
- Vendeville, S., Lin, Tse.-I., Hu, L., Tahri, A., McGowan, D., Cummings, M.D., Amssoms, K., Canard, M., Vendeville, S., Lin, Tse.-I., Hu, L., Tahri, A., McGowan, D., Cummings, M.D., Amssoms, K., Canard, M., Last, S., Van den Steen, I., Devogelaere, B., Rouan, M.C., Vijgen, L., Berke, J.M., Dehertogh, P., Fransen, E., Cleiren, E., van der Helm, L., Fanning, G., Emelen, K.V., Nyanguile, O., Simmen, K., Raboisson, P., 2012. Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 4437–4443.
- Wayne PA., 1997a. National Committee for Clinical Laboratory Standards Approved Standard. M7-A4.
- Wayne PA., 1997b. National Committee for Clinical Laboratory Standards Approved Standard. M27.
- Winters, M.P., Crysler, C., Subasinghe, N., Ryan, D., Leong, L., Zhao, S., Donatelli, R., Yurkow, E., Mazzulla, M., Boczon, L., Manthey, C.L., Molloy, C., Raymond, H., Murray, L., McAloman, L., Tomczuk, B., 2009. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 1926–1930.