



Faculté des sciences
Département de chimie

Année 2014

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

**SYNTHESE DE NOUVEAUX N-ACYLSULFONAMIDES,
N-SULFONYLIMINES ET PHOSPHONOMETHYLSULFONAMIDES.
ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET MODELISATION
MOLECULAIRE.**

Option

Chimie Organique Appliquée

Par

Mme BENZINE BOUFAS Wahida

Soutenue le: Novembre 2014

DIRECTRICE DE THESE: Malika BERREDJEM Professeur Université d'Annaba

DEVANT LE JURY

PRESIDENT: O-HAMDAOUI Professeur Université d'Annaba

**EXAMINATEURS: N. DUPONT Maitre de conférences Université de Paris 13
Z. KABOUCHE Professeur Université de Constantine
M. KADRI Professeur Université de Guelma**

MEMBRE INVITE: N-E. AOUF Professeur Université d'Annaba

Remerciements

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

*J'adresse un grand remerciement de manière très particulièrement et à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur **Malika BERREDJEM**, ma directrice de thèse pour la qualité de leur encadrement grâce auquel j'ai progressé et acquis la rigueur nécessaire pour appréhender ce travail. Je la remercie pour le soutien et la confiance qu'elle m'a accordé, 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.*

*Je tiens également à remercier le Professeur **Nour Eddine AOUF** directeur de laboratoire, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour avoir orienté mes recherches durant ces quatre années. Merci pour ta grande patience même dans les moments plus difficiles. Je le remercie aussi pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au **Dr. Nathalie DUPONT** Maître de conférences à l'université de Paris 13, pour m'avoir accueillie dans le cadre du stage de courte durée, je la remercie pour la chaleur de son accueil, la confiance qu'elle m'a témoigné et qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury.*

*Je remercie vivement **Pr. Oualid HAMDAOUI** professeur à l'université d'Annaba pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury. Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je tiens aussi à remercier vivement **Pr. Zahia KABOUCHE** professeur à l'université de Constantine pour m'avoir accordé un peu de leur temps précieux en acceptant de juger ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de mes vives considérations.*

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

*Je remercie **Dr. Hadjira BERREDJEM** Maître de conférences à l'université d'Annaba pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats obtenus.*

A tout 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 Mentouri-Constantine et Paris 13 qui ont assuré l'enregistrement des spectres RMN, IR et de spectrométrie de masse.

Ces travaux ont été financés par:

-La direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT-MESRS.

Dédicace

A la mémoire de ma mère

A mon père

A mon mari

A mes sœurs et mes frères

A ma petite fille Rawène

A ma belle mère

A mes belles sœurs et beaux frères

A tous mes amis

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse de nouveaux sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylimines et phosphonométhylsulfonamides.

Les carboxylsulfonamides ont été préparés en deux étapes (carbamoxylation et sulfamoxylation) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, tertiobutanol et amines primaires.

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

Nous avons développé la synthèse d'une nouvelle famille de *N*-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondants et le chlorure de chloroacétyle en utilisant AlCl_3 comme catalyseur.

Nous avons utilisé une nouvelle méthode pour la synthèse d'une nouvelle série de *N*-sulfonylimines à partir de sulfonamides et d'aldéhyde en présence de bromure de tétra *n*-butylammonium (TBAB) comme catalyseur.

Nous avons également décrit la synthèse d'une nouvelle série de phosphonométhylsulfonamides par la réaction de Michaelis-Arbuzov en utilisant les *N*-acylsulfonamides préparés précédemment en présence de triméthylphosphite.

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

Nous avons exploité les capacités de la modélisation moléculaire afin d'utiliser des méthodes **DFT** pour comprendre les propriétés et l'activité de nouveaux sulfonamides synthétisés.

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:

Isocyanate de chlorosulfonyle, sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, déprotection, AlCl_3 , *N*-sulfonylimine, TBAB, phosphonate, Michaelis-Arbuzov, modélisation.

Abstract

In this work, we have developed the synthesis of novel sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylimines and phosphonométhylsulfonamides.

The carboxylsulfonamides were prepared in two steps (carbamylation and sulfamoylation) from chlorosulfonyl isocyanate, *tert*-butanol and primary amines.

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

We have developed the synthesis of a new family of *N*-acylsulfonamides from corresponding sulfonamides and chloroacetyl chloride in the presence of AlCl_3 as a catalyst.

We used a novel method for the synthesis of a new series of *N*-sulfonylimines from sulfonamides with aldehyde in the presence of the tetra-*n*-butyl ammonium bromide (TBAB) as a catalyst.

We have also described the synthesis of a new series of phosphonomethylsulfonamides by Michaelis-Arbuzov reaction using *N*-acylsulfonamides previously prepared in the presence of trimethylphosphite.

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

We have exploited the capabilities of molecular modeling to use **DFT** methods to understand the properties and activities of new synthesized sulfonamides.

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

Keywords:

Chlorosulfonyl isocyanate, sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, deprotection, AlCl_3 , *N*-sulfonylimine, TBAB, phosphonate, Michaelis-Arbuzov, modélisation.

خلال هذا باصطناع سلسلة جديدة السلفوناميد *N*-اسيلسلفوناميد *N*-سلفونيل امين فسفونوميثيلسلفوناميد .

كاربوكسيلا بين (بمولسين و سلفمويلسين) انطلاقا من إيزوسيانات كلوروسلفونيل، وثلاثي بيوتانو ، أمين .

مجموعة الحماية *Boc* من كاربوكسيل سولفاميد المتحصل عليها السلفوناميدات بمرود جيد.

أيضا بتطوير عائلة جديدة من *N*-اسيلسلفوناميد انطلاقا من السلفوناميدات الموافقة لها مع كلوريد كلورواسيتيل $AlCl_3$.

طريقة جديدة لتركيب سلسلة جديدة من سلفونيل امين انطلاقا من السلفوناميدات هيد بروميد رباعي بيوتيل امونيوم TBAB .

أيضا تركيب سلسلة جديدة من فسفونوميثيلسلفوناميد *N* Michaelis-Arbuzov اسيلسلفوناميد ثلاثي مينيل فوسفيت.

تم تقييم الفاعلية البيولوجية لبعض مركبات السلفوناميدات المصنعة في هذا العمل *in vitro*.

قدرات النمذجة الجزيئية لاستخدام أساليب **DFT** لفهم خصائص و لية البيولوجية لسلفوناميدات جديدة.

تم التأكد من بني جميع المركبات المتحصل عليها بواسطة طرق التحليل الطيفية المتعددة: الرنين النووي (C^{13}, H^1) و طيف الـ (IR) .

: إيزوسيانات كلوروسلفونيل، سلفوناميد *N*-اسيل سلفوناميد مجموعة الحماية *N*-سلفونيل امين Arbuzov TBAB .

LISTE DES TABLEAUX

| Tableaux | Titre | Page |
|-----------|--|------|
| 1 | Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (106a-f) | 43 |
| 2 | Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (107a-f) | 45 |
| 3 | Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (108a-f) | 49 |
| 4 | Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -sulfonylimines (109a-f) | 53 |
| 5 | Caractéristiques physico-chimiques des phosphonométhyl sulfonamides (110a-f) | 57 |
| 6 | Liste des souches bactériennes utilisées. | 64 |
| 7 | Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des quatre sulfonamides | 70 |
| 8 | Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides 107a, 107b, 107c et 107d. | 73 |
| 9 | Les paramètres calculés de différents composés obtenus par la méthode B3LYP/ 6-31G (d) dans la phase gazeuse. | 81 |
| 10 | (a) LUMO du composés par B3LYP/6-31G (d), (b) structures du composés par B3LYP/6-31G (d), (c) HOMO du composés par B3LYP/6-31G (d) et (d) MESP répartition surfacique du potentiel électrostatique (rouge : régions de potentiel le plus négatif, bleu : régions de potentiel électrostatique le plus positif et vert : régions de potentiel nul.) | 83 |

LISTE DES FIGURES

| Figures | Titre | Page |
|-----------|--|------|
| 1 | Structures chimiques des composés contenant le motif sulfonamide | 3 |
| 2 | Structures chimiques des composés contenant le motif <i>N</i> -acylsulfonamide. | 4 |
| 3 | Structures chimiques des composés contenant le motif phosphonate et sulfonamide. | 5 |
| 4 | Structures chimiques des composés synthétisés. | 6 |
| 5 | Structures des médicaments contenant le motif sulfonamide. | 11 |
| 6 | Structures chimiques des composés contenant le motif <i>N</i> -acylsulfonamide. | 12 |
| 7 | Structures des dinucleoside <i>N</i> -acylsulfonamides. | 12 |
| 8 | Structure générale du <i>N</i> -sulfonylimine. | 20 |
| 9 | Addition diastéréosélective nucléophile sur les <i>N</i> -sulfonylimines. | 21 |
| 10 | Structure de phosphate et phosphonate. | 30 |
| 11 | Exemples de phosphonates biologiquement actifs. | 30 |
| 12 | Exemples des inhibiteurs d'enzymes. | 31 |
| 13 | Structure de PALA. | 32 |
| 14 | Exemples de sulfonamides contenant le groupement phosphonate. | 33 |
| 15 | Spectre RMN ¹ H et ¹³ C du composé (106c). | 44 |
| 16 | Spectre RMN ¹ H et ¹³ C du composé (107c) | 47 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 17 | Spectre RMN ¹ H du composé (108a) | 50 |
| 18 | Spectre RMN ¹ H du composé (108b) | 50 |
| 19 | Spectre RMN ¹ H du composé (108c) | 51 |
| 20 | Spectre RMN ¹ H du composé (108d) | 51 |
| 21 | Spectre RMN ¹ H (109d) | 54 |
| 22 | Spectre RMN ¹ H (109c) | 54 |
| 23 | Spectre RMN ¹ H (109e) | 55 |
| 24 | Spectre RMN ¹ H du composé (110d) | 58 |
| 24 | Spectre RMN ¹ H et C ¹³ du composé (110a) | 59 |
| 25 | Spectre RMN ¹ H du composé (110b) | 60 |
| 26 | Structures des sulfonamides testés. | 65 |
| 27 | Diamètre de la zone d'inhibition (a: 34 mm) de la souche <i>Staphylococcus aureus</i> (S 8) par le Sulfonamide 107d . a: 256µg/ml ; b: 128µg/ml ; c: 64 µg/ml ; d: 32 µg/ml. | 68 |
| 28 | Diamètre de la zone d'inhibition (a: 26 mm) de la souche <i>Staphylococcus aureus</i> (S 9) par le Sulfonamide 107d . a: 512µg/ml ; b: 256µg/ml ; c: 128 µg/ml ; d: 64 µg/ml. | 69 |
| 29 | Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides 107a, 107b, 107c et 107d . | 71 |
| 30 | Résultats des CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides 107a, 107b, 107c et 107d . | 74 |
| 31 | Les fonctions des sulfonamides. | 80 |

LISTE DES SCHEMAS

| Schémas | Titre | Page |
|-----------|--|------|
| 1 | <i>N</i> -acylation de sulfonamides par des anhydrides en présence de H ₂ SO ₄ . | 13 |
| 2 | <i>N</i> -acylation de sulfonamides avec le lactate d'éthyle en présence de SnCl ₄ . | 13 |
| 3 | <i>N</i> -acylation d'acétazolamide. | 14 |
| 4 | <i>N</i> -acylation de sulfonamides en présence de SSA. | 14 |
| 5 | <i>N</i> -acylation de sulfonamides en présence de DMAP et EDC. | 15 |
| 6 | Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamides en présence de ZnO. | 15 |
| 7 | Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamides à partir d'isocyanate de chlorosulfonyle. | 16 |
| 8 | Alkylation de <i>N</i> -acylsulfonamide. | 16 |
| 9 | Synthèse de peptide. | 17 |
| 10 | Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones. | 17 |
| 11 | Benzylation de <i>N</i> -acylsulfonamide. | 18 |
| 12 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimine en présence de FeCl ₃ . | 22 |
| 13 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimine en présence de TiCl ₄ . | 23 |
| 14 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimine en présence de Montmorillonite K10. | 23 |
| 15 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimine en présence de SiO ₂ -OSO ₃ H. | 24 |
| 16 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimine en présence de TFAA. | 24 |
| 17 | Hydrogénation de <i>N</i> -sulfonylimine. | 24 |
| 18 | Addition d'organomagnésien sur le <i>N</i> -sulfonylimine. | 25 |
| 19 | Réaction de Mannich. | 25 |
| 20 | Alkylation de <i>N</i> -sulfonylimine avec le benzène d'éthyne. | 26 |
| 21 | Alkylation de <i>N</i> -sulfonylimine avec l'indole. | 26 |
| 22 | Réaction d'Arbuzov. | 33 |
| 23 | Mécanisme réactionnel de la réaction d'Arbuzov. | 34 |
| 24 | Réaction de Perkow. | 34 |
| 25 | Synthèse du méthyl-2-(diéthoxyphosphoryl) acétamide 2-alkylacétate | 35 |
| 26 | Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides. | 35 |
| 27 | Synthèse de bis-phosphonoalkyl sulfamides. | 36 |
| 28 | Synthèse d'arylphosphonate. | 36 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 29 | Synthèse de benzamidoester phosphonate. | 37 |
| 30 | Synthèse de diisopropyl phosphonate pépirazine. | 37 |
| 31 | Synthèse d'oxindole substitué. | 38 |
| 32 | Synthèse de phosphonoacetamides. | 38 |
| 33 | Synthèse de biphenylsulfonamino phosphonate. | 39 |
| 34 | Synthèse de sulfamidate 2-phosphonate. | 39 |
| 35 | Synthèse de carboxylsulfonamides. | 42 |
| 36 | Déprotection de carboxylsulfonamides. | 45 |
| 37 | Acylation de sulfonamides avec le chlorure de chloroacétyle. | 48 |
| 38 | Mécanisme réactionnel proposé pour l'acylation. | 48 |
| 39 | Synthèse de <i>N</i> -sulfonylimines. | 52 |
| 40 | Mécanisme réactionnel proposé pour la condensation. | 52 |
| 41 | Phosphorylation de <i>N</i> -acylsulfonamides. | 56 |
| 42 | Mécanisme réactionnel proposé pour la phosphorylation. | 57 |

Abréviations

| Unités | |
|--------|----------------------------|
| °C | Degré Celsius |
| eq | Nombre d'équivalent gramme |
| g | Gramme |
| h | Heure |
| Hz | Hertz |
| M | Masse moléculaire |
| Min | Minute |
| ml | Millilitre |
| mmol | Milimole |
| cm | Centimètre |
| µg/ml | Microgramme par millilitre |
| eV | Electron volt |

| Solvants, substituants et composés chimiques |
|--|
|--|

| | |
|----------------------|--|
| ADDP | Adénosine diphosphate. |
| Bn | Benzyle |
| Boc | Tert-Butyloxycarbonyle |
| CDCl ₃ | Chloroforme deutéré |
| Cu(OTf) ₂ | Diflate de cuivre |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimide |
| DCM | Dichlorométhane |
| DIAD | Diisopropyl azodicarboxylate |
| DMAP | 4-diméthylaminopyridine |
| DMF | Diméthyl formamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| EDCI | Chlorhydrate 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide |
| ICS | Isocyanate de chlorosulfonyle |
| Et | Ethyle |
| <i>i</i> -But | Iso-Butyle |
| <i>i</i> -Pr | Iso-Propyle |
| Me | Méthyle |
| MeCN | Acétonitrile |
| TBAB | Bromure de tetra n-butylammonium |
| TEA | Triéthylamine |
| tRNA | Acide ribonucléique de transfert |
| RNase A | Ribonucléase A |
| THF | Tetrahydrofurane |
| TMSX | Halogénure de triméthylsilyle |
| Ph | Phényle |
| P(OEt) ₃ | Triétylphosphite |

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| P(OMe) ₃ | Triméthylphosphite |
| PPh ₃ | Triphénylphosphine |
| Pr | Propyle |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |

| |
|----------------------------|
| Autres abréviations |
|----------------------------|

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| 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 | Spectre de masse |
| t.a | Température Ambiante |
| UV | Ultraviolet |

SOMMAIRE

| | |
|-----------------------|---|
| Introduction générale | 2 |
|-----------------------|---|

CHAPITRE I

Aperçu Bibliographique sur les *N*-acylsulfonamides

| | |
|---|----|
| I-1-Activités pharmacologiques des <i>N</i>-acylsulfonamides | 10 |
| I-2-Méthodes d'accès aux <i>N</i>-acylsulfonamides | 12 |
| I-2-1-A partir des alkyl ou aryl sulfonamides | 13 |
| I-2-1-1-En présence d'acide sulfurique H ₂ SO ₄ | 13 |
| I-2-1-2-En présence de SnCl ₄ | 13 |
| I-2-1-3-N-acylation d'acétazolamide | 14 |
| I-2-1-4- En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA) | 14 |
| I-2-1-5 En présence du DMAP et EDC | 15 |
| I-2-2-A partir d'amine primaire | 15 |
| I-2-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle | 16 |
| I-3-Réactivité des <i>N</i>-acylsulfonamides | 16 |
| I-3-1-Réaction d'alkylation | 16 |
| I-3-2 Synthèse des <i>N</i> -acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones | 17 |
| I-3-3 Réaction de benzylation | 18 |
| Conclusion | 18 |

CHAPITRE II

Aperçu Bibliographique sur les *N*-sulfonylimines

| | |
|---|----|
| II-1- Généralités | 20 |
| II-2- Méthodes d'accès aux <i>N</i>-sulfonylimines | 22 |
| II-2-1-Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines en présence de catalyseurs | 22 |
| ➤ En présence de FeCl ₃ | 22 |
| ➤ En présence de chlorure de titanium (IV) TiCl ₄ | 22 |
| ➤ En présence de Montmorillonite K-10 | 23 |

| | |
|---|----|
| ➤ En présence de sulfate d'acide solide sur silice SiO ₂ -OSO ₃ H | 23 |
| ➤ En présence d'anhydride trifluoroacétique (ATFA) | 24 |
| II-3-Réactivité des N-sulfonylimines | 24 |
| II-3-1-Réaction d'hydrogénation | 24 |
| II-3-2-Addition d'organométallique | 25 |
| II-3-3-Réaction de Mannich | 25 |
| II-3-4-Réaction d'alkylation | 26 |
| II-3-5-Réaction de Fridel et Craft | 26 |
| Conclusion | 27 |

CHAPITRE III

Aperçu Bibliographique sur les phosphonates

| | |
|--|----|
| Introduction | 29 |
| III-1-Activité pharmacologique et thérapeutique des phosphonates | 29 |
| III-2-Méthodes d'accès aux phosphonates | 33 |
| III-2-1-Réaction d'Arbuzov | 33 |
| III-2-1-1 Synthèse des amidophosphonates | 34 |
| III-2-1-2 Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides | 35 |
| III-2-1-3 Synthèse des bis-phosphonoalkyl sulfamides | 36 |
| III-2-1-4 Synthèse d'arylphosphonate en présence d'un catalyseur NiCl ₂ | 36 |
| III-2-1-5 Synthèse du benzamidoester phosphonate | 37 |
| III-2-1-6-En utilisant le microonde | 37 |
| III-3-Réactivité des phosphonates | 38 |
| III-3-1-Formation de bicyclic d'oxindole substitué | 38 |
| III-3-2-Synthèse de phosphonoacétamide | 38 |
| III-3-3-Synthèse de phosphonate contenant le groupement sulfonamide | 39 |
| III-3-4-Synthèse de sulfamidate phosphonate | 39 |
| Conclusion | 40 |

CHAPITRE IV

Synthèse de N-acylsulfonamides, N-sulfonylimines et phosphonométhylsulfonamides.

| | |
|---|----|
| IV-1-Synthèse des carboxylsulfonamides | 42 |
| a) Carbamoylation | 42 |
| b) Sulfamoylation | 42 |
| ➤ Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides (106 a-f) | 43 |
| ➤ Etude structurale | 43 |
| IV-2-Déprotection des carboxylsulfonamides | 45 |
| ➤ Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (107 a-f) | 45 |
| ➤ Etude structurale | 46 |
| IV-3-Synthèse des <i>N</i> -acylsulfonamides | 47 |
| ➤ Mécanisme réactionnel | 48 |
| ➤ Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -acylsulfonamides (108 a-f) | 49 |
| ➤ Etude structurale | 49 |
| IV-4-Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines | 52 |
| ➤ Mécanisme réactionnel | 52 |
| ➤ Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -sulfonylimines (109 a-f) | 53 |
| ➤ Etude structurale | 53 |
| IV-4-Synthèse des phosphonométhylsulfonamides | 56 |
| ➤ Mécanisme réactionnel | 57 |
| ➤ Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -sulfonylimines (109 a-f) | 57 |
| ➤ Etude structurale | 57 |
| Conclusion | 60 |

CHAPITRE V

Activité antibactérienne et modélisation moléculaire

| | |
|--|----|
| V-1-Evaluation antibactérienne | 63 |
| V-1-1-Introduction | 63 |
| V-1-2-Evaluation biologique <i>in vitro</i> des trois molécules de <i>N</i>- acylsulfonamides 160a (S3), 160b (S2) et 160f (S1) | 64 |
| V-1-2-1-Matériel biologique | 64 |
| a-Souches bactériennes | 64 |

| | |
|---|----|
| b- Molécules de sulfonamides testées | 65 |
| V-1-2-2-Méthodes | 65 |
| a-Evaluation de l'activité des sulfonamides 107a, 107b, 107c, 107d (détermination de la zone d'inhibition) | 65 |
| b-Méthode de diffusion en milieu gélose | 66 |
| ➤ Préparation de l'inoculum | 66 |
| ➤ Ensemencement | 66 |
| ➤ Application des disques | 66 |
| ➤ Incubation | 67 |
| ➤ Lecture | 67 |
| c-Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI | 67 |
| ➤ Protocole expérimental | 67 |
| d- Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide) | 68 |
| V-1-2-3- Résultats | 68 |
| a-Evaluation biologique <i>in vitro</i> des quatre molécules de sulfonamides | 68 |
| a-1-Détermination de la zone d'inhibition des sulfonamides | 68 |
| a-2-Antibiogramme des sulfonamides | 69 |
| a-3-Détermination de la CMI | 72 |
| a-4-Détermination de la CMB | 74 |
| Conclusion | 75 |
| V-2-Modélisation moléculaire | 76 |
| V-2-1-Introduction | 76 |
| V-2-2-Modélisation moléculaire | 76 |
| ➤ La mécanique moléculaire | 77 |
| ➤ La dynamique moléculaire | 77 |
| ➤ Les méthodes quantiques | 77 |
| V-2-3-Définition de quelques paramètres calculés par la modélisation | 78 |
| ➤ HOMO | 78 |
| ➤ LUMO | 78 |
| ➤ Le gap | 78 |
| ➤ Le moment dipolaire | 78 |
| ➤ Polarisabilité | 79 |

| | |
|---|-----|
| ➤ La dureté | 79 |
| V-2-4-Relation structure–activité des sulfonamides 107 a-d assistée par ordinateur. Estimation des principaux descripteurs par DFT. | 79 |
| V-2-4-1 Mode d'action des sulfonamides | 79 |
| V-2-4-2 Calculs et analyse des principaux descripteurs des sulfonamides 107a–d | 80 |
| Conclusion | 83 |
| CHAPITRE VI | |
| Protocoles expérimentaux | 85 |
| Conclusion générale | 106 |

PREAMBULE

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 trois publications:

1- Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT Studies.

Wahida Boufas, Nathalie Dupont, Malika Berredjem, Kamel Berrezag, Imène Becheker, Hajira Berredjem, Nour-Eddine Aouf. *Journal of Molecular Structure* **2014**, 1074 180–185.

2- Convenient synthesis of novel N-acylsulfonamides containing phosphonate moiety.

Wahida Boufas, Hadjer Cheloufi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem, and Nour-Eddine Aouf. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*. DOI: 10.1080/10426507. **2014**.

3-An efficient method for the synthesis of novel N-sulfonylimines using TBAB under solvent-free conditions.

Wahida Boufas, Billel Belhani, Hadjer Cheloufi, Hacène K'tir, Nour-Eddine Aouf and Malika Berredjem, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **2014**, 6, 876-881.

Introduction générale

Introduction générale:

Les antibiotiques sont des substances élaborées par des micro-organismes ou des substances synthétiques. Elles sont les outils efficaces les plus fréquemment utilisées pour lutter contre ces microorganismes néfastes pour l'homme. Ces composés qui altèrent le fonctionnement normal des bactéries peuvent inhiber leur croissance (antibiotique bactériostatique) ou les détruire (antibiotique bactéricide). Elles ont donc une toxicité sélective pour les cellules procaryotes et une toxicité faible pour les cellules eucaryotes. Pour cela, les sulfonamides constituent la famille d'antibiotiques¹ la plus importante et sont l'un des points de départ préférés de la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes².

Les sulfonamides antibactériens³ sont des molécules bactériostatiques qui agissent sur la synthèse bactérienne de l'acide folique⁴, un aliment essentiel pour la croissance bactérienne. Ils manifestent des activités multiples comme inhibiteurs d'enzyme tels que; anhydrase carbonique⁵, la protéase du VIH⁶, protéase de serine⁷, cyclooxygenase⁸, phosphorylase de glycogène⁹, transferase cholestrolacyle¹⁰. Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de certains dérivés de sulfonamides en tant qu'anticonvulsant (1)¹¹, inhibiteur de l'anhydrase carbonique (2)¹², antiépileptique (3)¹³ (Fig. 1).

¹Solnsky, R. *Drug.Hypersensitivity. Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233.

²Banwell, 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.

³Massah, A.R.; Adibi, H.; Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.

⁴Masters, P. A.; O'Bryan, T. A.; Zurlo, J.; Shnakel, D. Q.; Joshi, N. *Arch.Intern.Med.* **2003**, 163, 402.

⁵Kuang, R.; Epp, J.B.; Ruan, S.; Yu, H.; Huang, P.; He, S.; Tu, J.; Schechter, N. M.; Turbov, J.; Froelich, C.J.; Groutas, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8128; Groutas, W.C.; He, S.; Kuang, R.; Ruan, S.; Tu, J.; Chan, H. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1543; Zhong, J.; Gan, X.; Alliston, K. R.; Lai, Z.; Yu, H.; Groutas, C. S.; Wong, T.; Groutas, W. S. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 556; Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.

⁶Markgrem, P. O.; Schaal, W.; Hamalainen, M.; Karlen, A.; Hallberg, A.; Samuelsson, B.; Danielson, U. H. *J. Med. Chem.* **2002**, 2, 5430; Stranix, B.R.; Sauvé, G.; Bouzide, A.; Coté, A.; Sévigny, J. Y.; Perron, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3971.

⁷Casini, A.; Antel, I.; Abbate, F.; Scozzafava, A.; David, S.; Waldeck, H.; Schäfer, S.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 841; Thiry, A.; Dogne, J. M.; Supuran, C.T.; Masereel, B. *Curr. Pharm. Design* **2008**, 14, 661.

⁸Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 558.

⁹Tite, T.; Tomas, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Kovensky, J.; Gueyrand, D.; Wadouachi, A. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, 53, 959.

¹⁰Takahashi, K.; Ohta, M.; Shoji, Y.; Kassi, M.; Kunishiro, K.; Miilke, T.; Kanada, M.; Shirahase, H. *Chem. Pharma. Bull.* **2010**, 58, 1057.

¹¹Gavernet, L.; Dominguez-Cabrera, M.; Brumo Blanch, L. E.; Estito, G. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 1556.

¹²Gitto, R.; Agnello, S.; Ferro, S.; De Luca, L.; Vullo, D.; Brynda, J.; Mader, P.; Supuran, C. T.; Chimirri, A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2401.

¹³Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3.

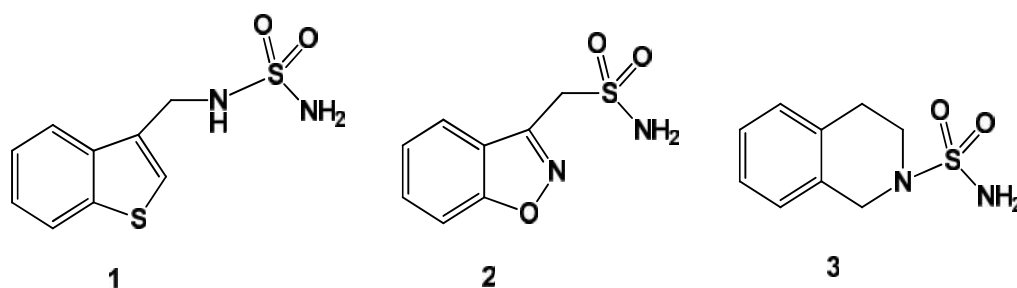


Figure 1. Structures chimiques de composés contenant le motif sulfonamide.

Les *N*-acylsulfonamides substitués ont été généralement appliqués en tant que bioisostères¹⁴ d'acides carboxyliques en chimie médicinale due à leur acidité comparable. Ces molécules ont présenté des activités biologiques diverses, des inhibiteurs antibactériens de synthétase de tRNA¹⁵, des précurseurs d'agents thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer¹⁶ et des inhibiteurs de protéase de virus de l'hépatite C (VHC NS3)¹⁷.

Massah et al¹⁸ ont synthétisé le composé (4) comme inhibiteur d'anhydrase carbonique, ce composé possède une activité antibactérienne. Patil et al¹⁹ ont découvert des analogues de *N*-acylsulfonamide (5) en tant qu'anti-mycobactérien, ils sont utilisés comme inhibiteurs de la synthase acétohydroxyacide (AHAS).

Récemment, notre groupe a décrit de nouveaux analogues des *N*-acylsulfonamides (6) et (7) qui ont montré une activité antibactérienne^{20, 21}. Dans la continuité de ces recherches et dans le but de préparer des composés modèles et augmenter l'index thérapeutique, nous avons introduit le motif *N*-acylsulfonamide dans la synthèse des phosphonates.

¹⁴ 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.

¹⁵ Downey, J. D.; Saleh, S. A.; Bridges, T. M.; Morrison, R. D.; Daniels, J. S.; Lindsley, C. W.; Breyer, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 37.

¹⁶ Hasegawa, T.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 432.

¹⁷ Li, X.; Zhang, Y. K.; Liu, Y.; Zhang, S.; Ding, C. Z.; Zhou, Y.; Plattner, J. J.; Baker, S. J.; Liu, L.; Bu, W.; Kazmierski, W. M.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Jarvest, R. L.; Duan, M.; Ji, J. J.; Cooper, J. P.; Tallant, M. D.; Crosby, R. M.; Creech, K.; Ni, Z. J.; Zou, W.; Wright, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493.

¹⁸ Massah, A. R.; Adibi, H.; Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.

¹⁹ Patil, V.; Kale, M.; Raichurkar, A.; Bhaskar, B.; Prahlad, D.; Balganes, M.; Nandan, S.; Hameed, P. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 24, 2222.

²⁰ Chelouffi, H.; Berredjem, M.; Boufas, W.; Bouchareb, F.; Djahoudi, A.; Aouf, N. E. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relate.* **2014**, 189, 1396.

²¹ Berredjem, M.; Bouchareb, F.; Ait Kaki, S.; Dekhil, M.; Aouf, N. A. DOI: 10.1016/j.arabjc. **2013**. 01. 016.

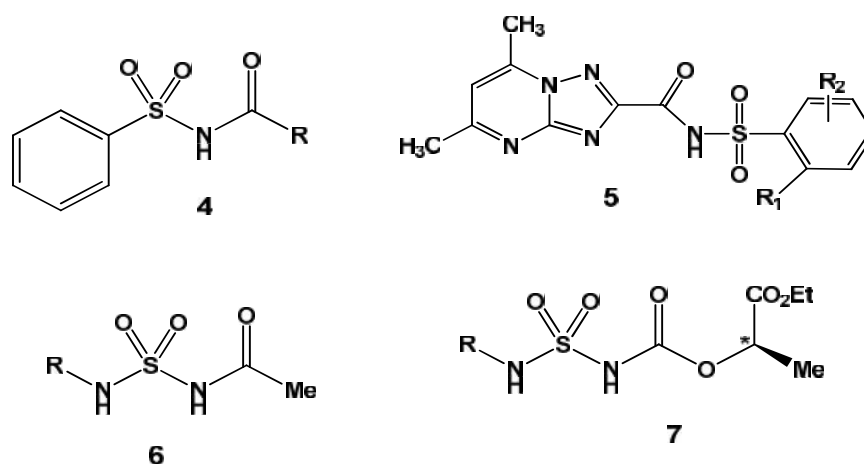


Figure 2. Structures chimiques de composés contenant le motif *N*-acylsulfonamide.

Les composés contenant le motif phosphonate présentent une classe importante en chimie organique vis-à-vis leurs diverses applications dans le domaine de la médecine²², l'industrie²³ et la synthèse organique²⁴. Ils ont vu des applications en tant qu'agents antibactériens²⁵, antifongiques²⁶, antitumoraux²⁷, anti VIH²⁸, inhibiteurs enzymatiques peptidiques²⁹, herbicides³⁰ et insecticides³¹.

Récemment, des phosphonates comportant le groupement sulfonamide ont été décrits, ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Le biphénylsulfonylamino 2-méthylpropyl phosphonate (**8**) a été décrit par Biasone et al³² comme inhibiteur de métallo protéinases matrix (MMPs). Winum et al³³ ont décrit de nouveaux phosphonates (**9**) comme agents antitumoraux qui sont des analogues du Fotemustine³⁴.

²²Oishi, S.; Karki, R. G.; Kang, S. U.; Wang, X.; Worthy, K. M.; Bindu, L. K.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 764.

²³(a) Tarasova, N. P. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Related.* **2008**, 183, 300; (b) Johnson, N.; Hyde, N.; McMillan, J. *Spec. Chem.* **1996**, 16, 68; (c) Singh, B. K. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 156.

²⁴(a) Warne, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2008**, 183, 483; (b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, 10, 301.

²⁵Allen, J. G.; Artherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbert, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature.* **1978**, 272, 56.

²⁶Marier, L.; Diel, P. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Related.* **1994**, 90, 259.

²⁷Lavielle, G.; Hautefoy, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierre, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1998.

²⁸Cihlar, T.; He, G. X.; Liu, X.; Chen, J. M.; Hatada, M.; Swaminathan, S.; McDermott, M. J.; Yang, Z. Y.; Mulato, A. S.; Chen, X.; Leavitt, S. A.; Stray, K. M.; Lee, W. A. *J. Mol. Biol.* **2006**, 363, 635.

²⁹Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652.

³⁰Gardner, G.; Steffens, J. J.; Grayson, B. T.; Kleier, D. A. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, 40, 318–321

³¹Grant, B.; Guest, D. *Biol. Rev.* **2008**, 66, 159–187.

³²Biasone, A.; Tortorella, P.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Chiappini, M.; Nuti, E.; Carelli, P.; Rossello, A.; Mazzad, F.; Gallina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 791.

³³Winum, J. Y.; Bouissiere, J. L.; Passagne, I.; Evrard, A.; Montero, V.; Cuq, P.; Montero, J. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 319.

³⁴(a) Lavielle G., Cudennec C., French patent FR 2,536,075, 1982; *Chem. Abstr.* **1982**, 96, 654; (b) Hayes, M. T.; Bartley, J.; Parsons, P. G.; Eaglesham, G. F.; Prakash, A. S. *Biochem.* **1997**, 36, 10646.

Le phosphonate (**10**) est trouvé dans les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5³⁵.

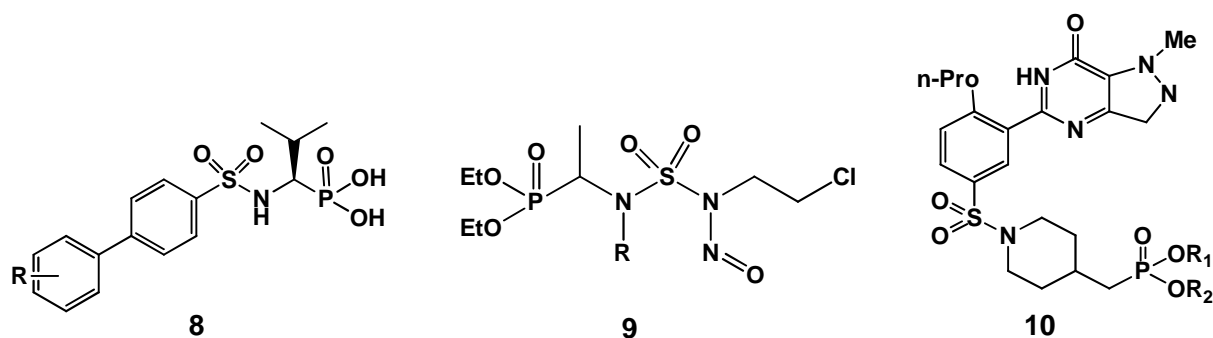


Figure 3. Structures chimiques de composés contenant le motif phosphonate et sulfonamide.

Les sulfonamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importante, parmi ces molécules on trouve les *N*-sulfonylimines qui ont été généralement utilisés en synthèse de molécules naturelles.

Les *N*-sulfonylimines ont reçu une attention considérable pour les chimistes organiciens en raison de leurs utilisations dans l'industrie et la synthèse organique³⁶, ils sont utilisés dans de nombreuses réactions telles que la réduction³⁷, hétéro-Diels-Alder³⁸, réaction de Mannich asymétrique³⁹, réaction de Fridel et Craft asymétrique⁴⁰, addition nucléophile du réactif organométallique⁴¹, cycloaddition [4+2]⁴² avec d'excellents excès diastéréomériques et les réactions radicalaires⁴³. Ils peuvent servir des précurseurs pour la synthèse des aziridines⁴⁴, des *N*-sulfonyloxaziridines⁴⁵ qui ont une utilité comme oxydants chiraux et la synthèse asymétrique des dérivés de -aminoacide⁴⁶.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse de composés d'intérêt biologique, notre présent travail se situe dans la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfonamide (**11**), (**12**), (**13**) et le motif phosphonate (**14**).

³⁵ Kim, D. K.; Lee, J. Y.; Park, H. J.; Thai, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2099.

³⁶ Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

³⁷ Nisikori H.; Yoshihara, R.; Hosomi, A. *Synlett.* **2003**, 561.

³⁸ Boger, D. L.; Corbett, W. L.; Curran, T. T.; Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1713.

³⁹ Hayashi, T.; Kishi, E.; Soloshonok, V. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4969.

⁴⁰ Erker, G.; Van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 512.

⁴¹ Yim, H. K.; Wong, H.N.C. *J. Org. Chem.* **2004**, 692, 892

⁴² Wasserman, H. H. Academic Press: New York, **1987**, 36.

⁴³ Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.*, **2000**, 205.

⁴⁴ Zhou, Y.-G.; Li, A.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7225.

⁴⁵ Zhou, X. T.; Lin, Y. R.; Dai, L. X.; Sun, J.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1331.

⁴⁶ (a) Cordova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102; (b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 2541

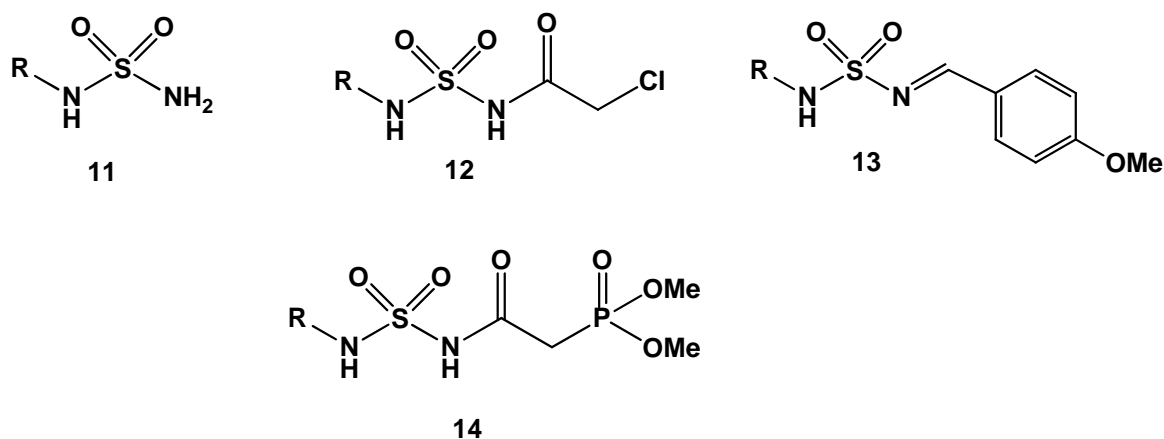


Figure 4. Structures chimiques des composés synthétisés.

Dans le premier chapitre de notre travail, nous présenterons une mise au point bibliographique sur l'intérêt biologique et chimique des sulfonamides et *N*-acylsulfonamides, ainsi que les différentes méthodes de synthèse de ces composés.

Une mise au point bibliographique sur les applications chimiques des *N*-sulfonylimines fera l'objet d'un deuxième chapitre.

Dans le troisième chapitre sera présenté une mise au point bibliographique sur les applications chimiques et biologiques et les différentes méthodes de synthèse des phosphonates, ainsi que leurs réactivités.

Dans le quatrième chapitre, nous aborderons la synthèse des sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylimines et les phosphonométhylsulfonamides à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, ainsi que l'étude structurale des composés synthétisés.

Dans le cinquième chapitre, nous décrirons l'évaluation antibactérienne *in vitro* et la modélisation moléculaire des sulfonamides synthétisés.

Les protocoles expérimentaux seront rassemblés dans le sixième chapitre.

Schéma synoptique I

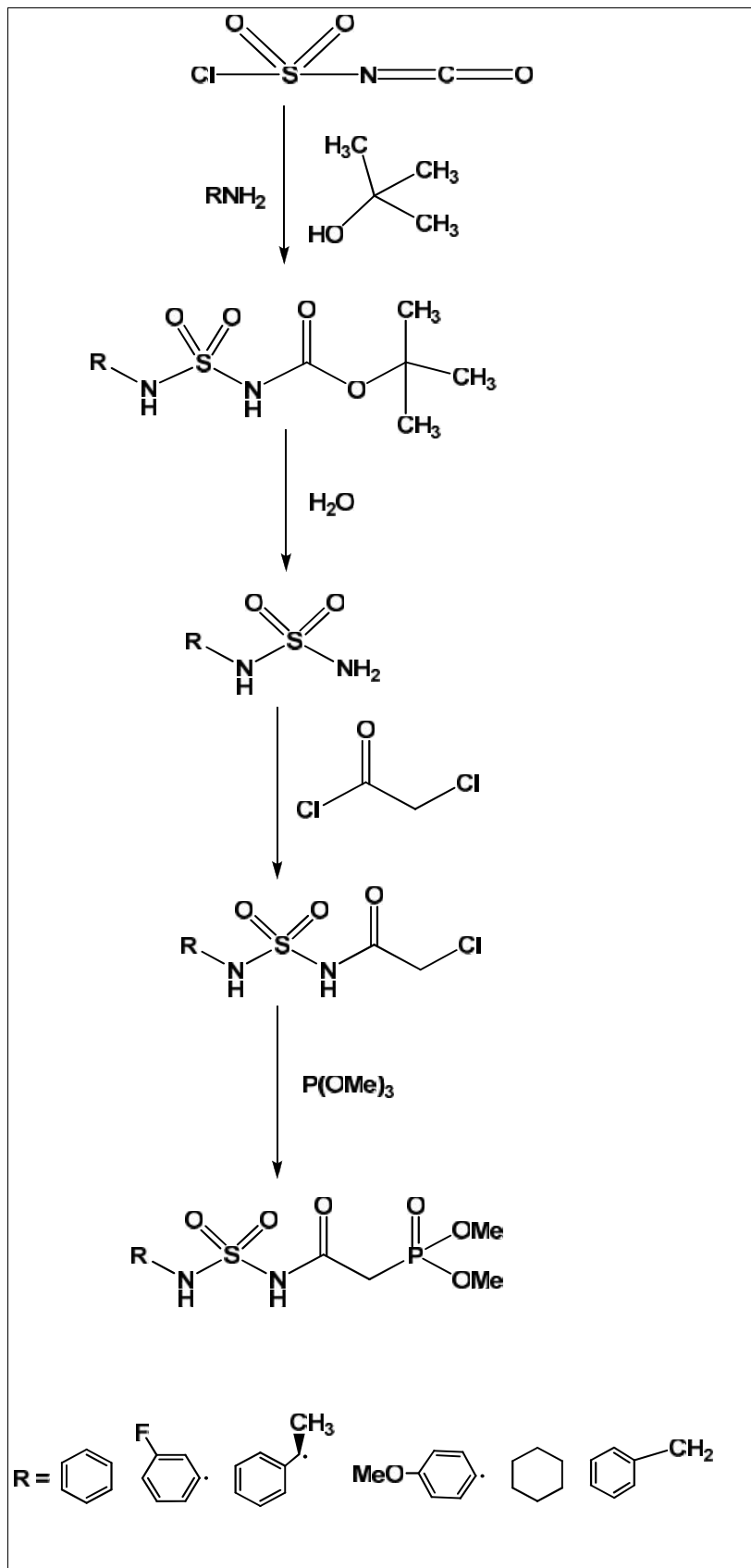
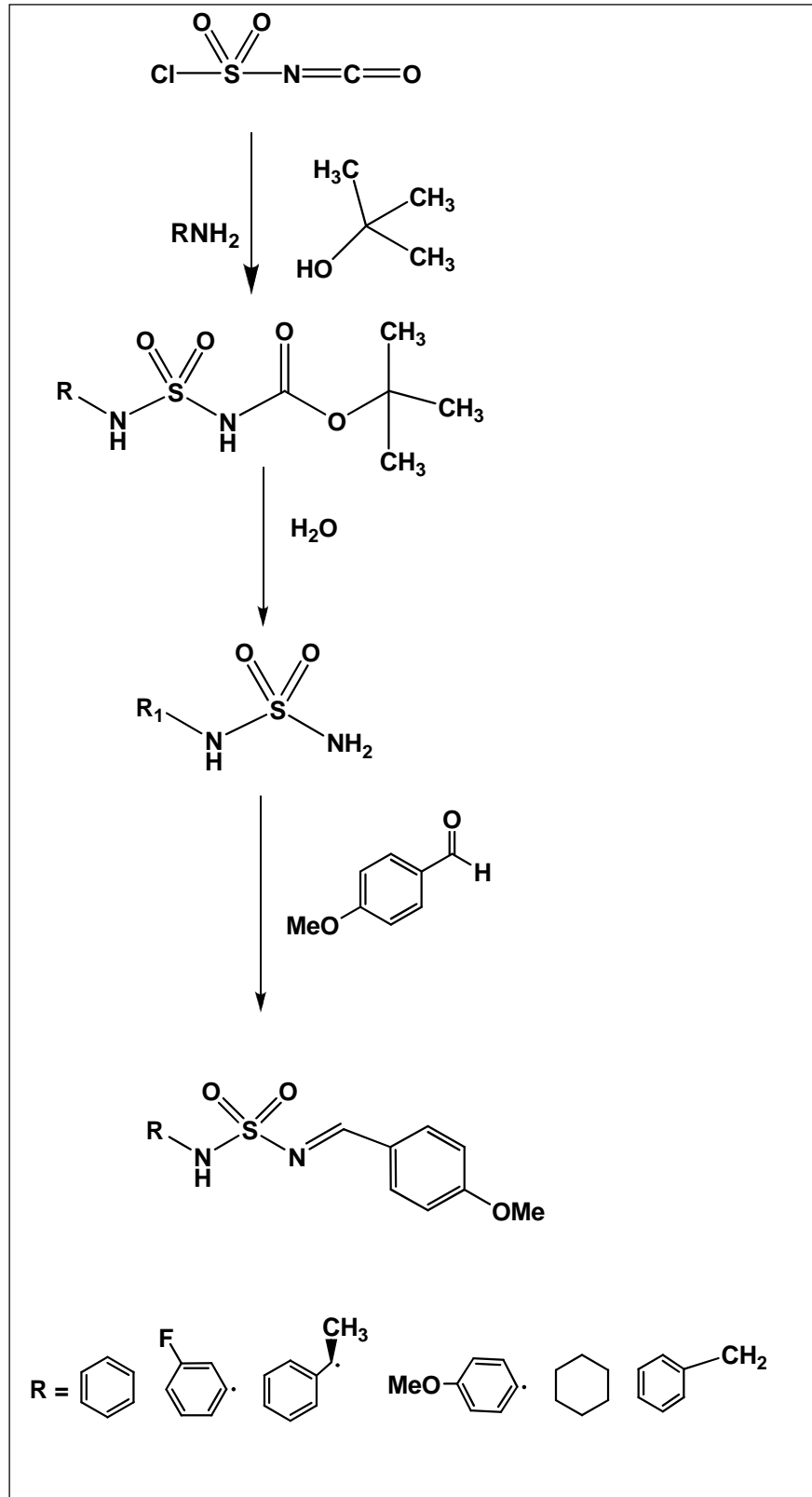


Schéma synoptique II



CHAPITRE I

Aperçu bibliographique sur les N- acylsulfonamides

I-1- Activités pharmacologiques et thérapeutiques des N-acylsulfonamides:

Les microorganismes sont définis historiquement comme des organismes vivants trop petits et généralement formés d'une seule cellule, ils ont une capacité extraordinaire à s'adapter à leur environnement. Certains nombres de bactéries sont des agents hautement pathogènes pour l'homme. Il est donc important de posséder des moyens efficaces pour lutter contre ces microorganismes néfastes pour l'homme. Pour cela, les antibiotiques sont les outils efficaces les plus fréquemment utilisés pour inhiber la croissance des bactéries.

Les sulfonamides constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, ils sont appelés anti-métabolites ou analogues structuraux car ils agissent par inhibition compétitive avec les métabolites normaux de la cellule¹. Ils inhibent la multiplication des bactéries en agissant comme inhibiteurs d'enzymes de bactéries responsables de la synthèse de l'acide tétrahydrofolate², cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Les molécules possédant le groupement sulfonamide ont vu des applications en tant qu'agents antibactériens³, inhibiteurs d'anhydrase carbonique⁴, agents diurétiques⁵, agents hypoglycémiques⁶, anti-thyroïdes⁷, anti-tumoraux⁸ et anti-cancéreux⁹.

Beaucoup de médicaments contenant le motif sulfonamide ont été classés parmi les composés pharmaceutiques tels que : Acétazolamide¹² **15** (antiépileptique), Méthazolamide¹¹ **16** (un inhibiteur d'anhydrase carbonique), le Célécoxib¹⁰ **17** (anti-inflammatoire), Bendrofluméthiazide¹³ **18** (pour traiter l'hypertension artérielle), l'Amprénarivir¹⁴ **19** (anti-VIH, Doripenem¹⁵ **20** (antibiotique) (Fig. 5).

¹ Chu, E. J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2243.

² Masters, P. A.; O'Bryan, T. A.; Zurlo, J.; Shnakel, D. Q.; Joshi, N. *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163, 402.

³ Massah, A.R.; Adibi, H.; Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.

⁴ Winum, J.-Y.; Innocenti, A.; Nasr, J.; Montéro, J. L.; Scozzafava, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2353.

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

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

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

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

⁹ Tite, T.; Tomas, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Kovensky, J.; Gueyrand, D.; Wadouachi, A. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, 53, 959.

¹⁰ Penning, D. T.; Talley, J. J.; Bertenshaw, R. S.; Carter, S. J.; Collins, W. P.; Docter, S.; Graneto, J. M.; Lee, F. L.; Malecha, W. J.; Miyashiro, M. J.; Rogers, S. R.; Rogier, J. D.; Yu, S. S.; Anderson, D. G.; Burton, G. E.; Cogburn, N. J.; Gregory, A. S.; Koboldt, M. C.; Perkins, E. W.; Seibert, K.; Veenhuizen, W. A.; Zhang, Y. Y.; Isakson, C. P. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

¹¹ Nishimori, I.; Vullo, D.; Innocenti, A.; Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, T. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3828.

¹² Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3-S9.

¹³ Pang, H. Y.; Yang, L. L.; Shuang, M. S.; Dong, C.; Thompson, M. J. *Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

¹⁴ Supuran, C. T. *Expert Opin. Investig. Drugs.* **2003**, 12, 283.

¹⁵ Brown, S. D.; Traczewski, M. M. J. *Antimicrob. Chemother.* **2005**, 55, 944.

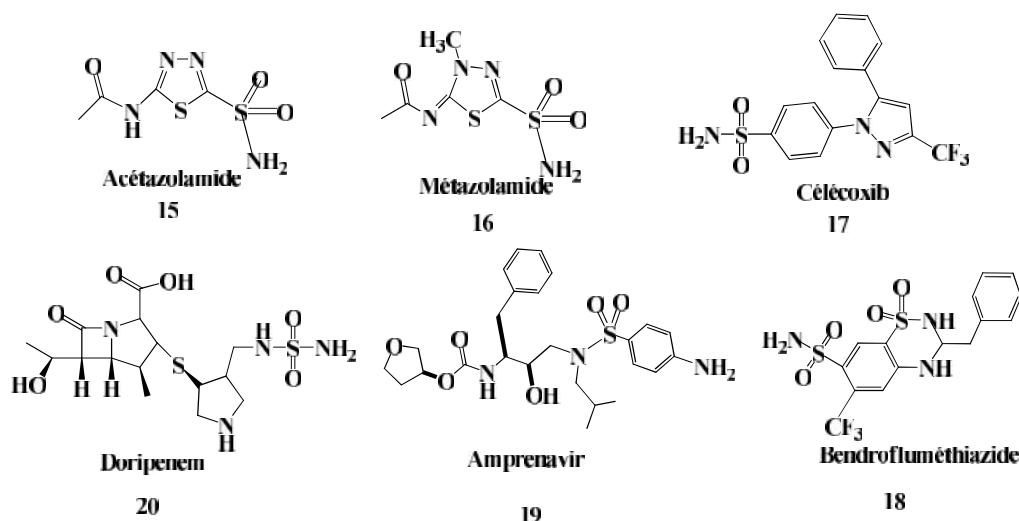


Figure 5. Structures des médicaments contenant le motif sulfonamide.

Les sulfonamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importantes, parmi ces molécules on trouve les *N*-acylsulfonamides qui ont été généralement appliqués en tant que bioisostères d'acide carboxylique en chimie médicale due à leur acidité comparable, ils sont décrits comme des inhibiteurs antibactériens de synthétase de tRNA¹⁶, des précurseurs d'agents thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer¹⁷, des antagonistes pour l'angiotensine II¹⁸ et récepteurs de leukotriène D4¹⁹.

Les *N*-acylsulfonamides ont reçu une attention considérable en raison de la diversité de leurs activités biologiques. Le composé (**21**) a été utilisé comme antiproliférative²⁰ contre diverses cellules humaines de tumeur. Le célécoxib acylé²¹ (**22**) est obtenu avec un bon index thérapeutique contre des virus résistants (anti inflammatoire). Le composé (**23**) est décrit par M. Asada et al²² en tant que récepteur antagoniste efficace EP3 et sélectif.

¹⁶ Koroniak, L.; Ciustea, M.; Gutierrez, J. A.; Richards, N. G.. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 2033.

¹⁷ Hasegawa, T.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 432.

¹⁸ 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.; Greenlee, W. J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4464.

¹⁹ 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.

²⁰ Li, H. Q.; Yang, J.; Ma, S.; Qiao, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4194.

²¹ Mamidi, R.N.; Mullangi, R.; Kota, J.; Bhamidipati, R.; Khan, A.A.; Katneni, K.; Dalta, S.; Singh, S.K.; Rao, K.Y.; Rao, C.S.; Srinivas, N.R.; Rajagopalan, R. *Biopharm. Drug. Dispos.* **2002**, 23, 273.

²² 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.

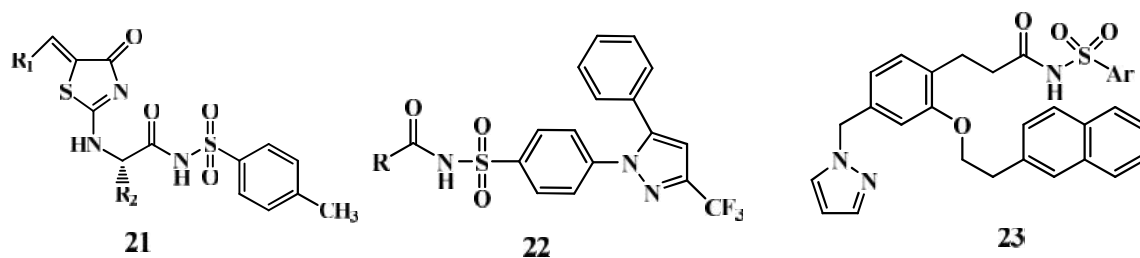


Figure 6. Structures des composés contenant le motif *N*-acylsulfonamide.

De plus, les nucléosides modifiés contenant le motif *N*-acylsulfonamide connaissent un intérêt particulier parce que tout en gardant une géométrie, distribution de charges et fonction similaires à celles des nucléosides naturels, ils empêchent les interactions avec les acides nucléiques et les protéines²³. Dans ce contexte, Thiagarajan et al²⁴ ont proposé les composés (24) et (25) (Fig. 7) comme inhibiteurs potentiels de RNase A.

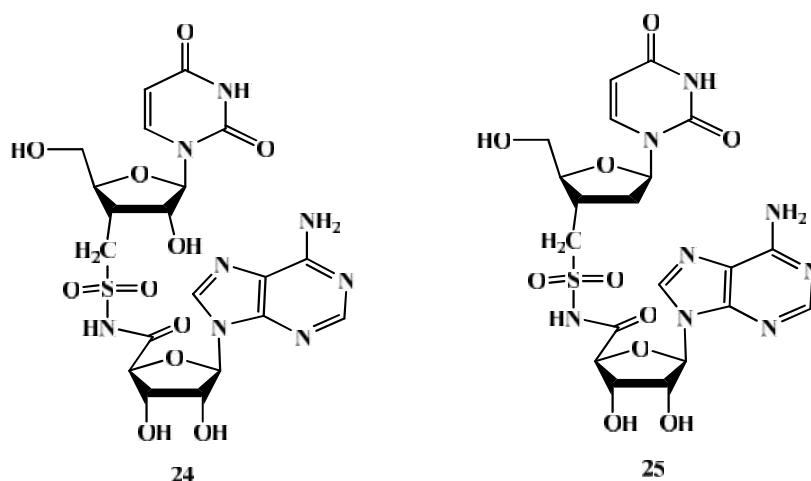


Figure 7. Structures des dinucleoside *N*-acylsulfonamides

I-2-Méthodes d'accès aux *N*-acylsulfonamides:

Plusieurs voies de synthèse permettent d'accéder aux *N*-acylsulfonamides ont été décrites dans la littérature, nous citerons quelques exemples:

²³ Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. J. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 47.

²⁴ Thiagarajan, N.; Smith, B. D.; Raines, R. T.; Acharya, K. R. *FEBS.* **2011**, 278, 549.

I-2-1-A partir des alkyl ou aryl sulfonamides:**I-2-1-1-En présence d'acide sulfurique H₂SO₄ :**

Dans un travail antérieur de notre groupe²⁵, la synthèse des *N*-acylsulfonamides (**27**) a été effectuée facilement par la condensation d'anhydride acétique sur les sulfonamides (**26**) dans l'acétonitrile en présence d'acide sulfurique H₂SO₄ (**Schéma 1**). L'activité antibactérienne²⁶ de ces composés a été testée sur une gamme de bactéries à Gram positive et à Gram négative.

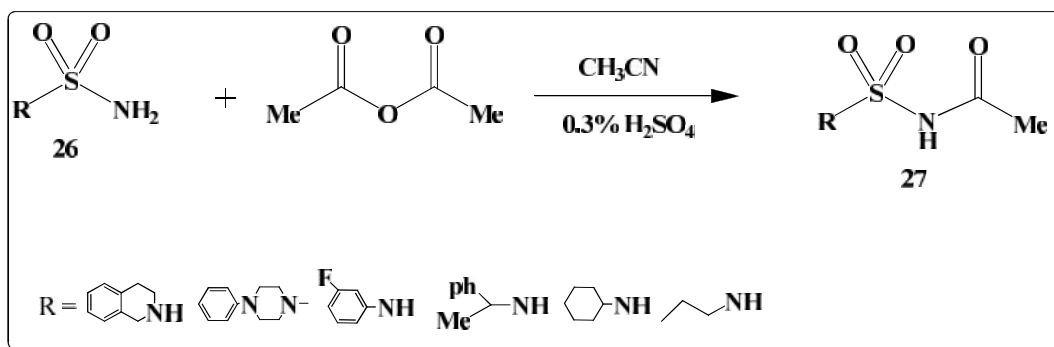


Schéma 1. *N*-acylation de sulfonamides par l'anhydride acétique en présence de H₂SO₄.

I-2-1-2-En présence de SnCl₄ :

Récemment, notre groupe²⁷ a développé une synthèse rapide de *N*-acylsulfonamides (**29**) avec de bon rendement par l'addition de (L) lactate d'éthyle sur les sulfonamides (**28**) à reflux pendant 12 h dans l'acétonitrile en présence de SnCl₄ (**Schéma 2**).

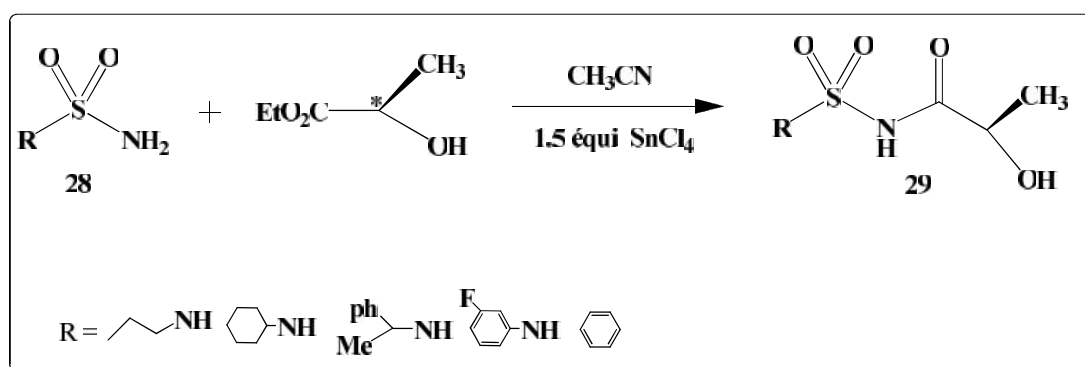


Schéma 2. *N*-acylation de sulfonamides avec le lactate d'éthyle en présence de SnCl₄.

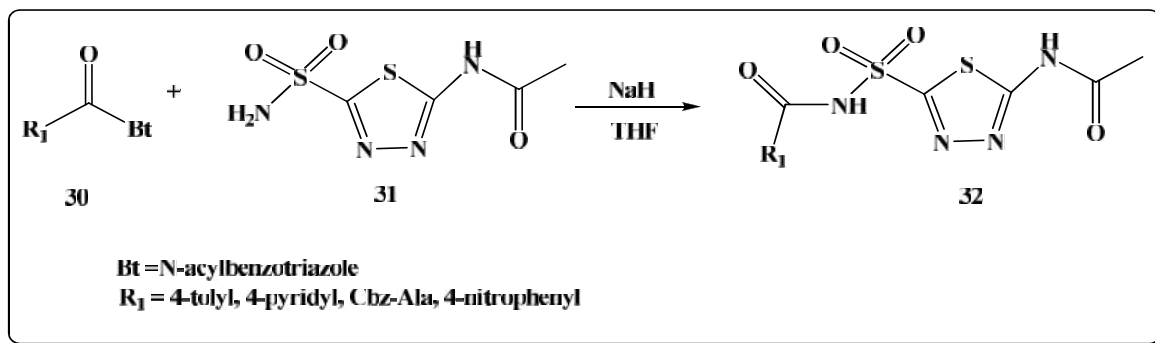
²⁵ Bouasla, R.; Berredjem, M.; Hessainia, S.; Chereait, Z.; Berredjem, H.; Aouf, N. E. *J. Chem. Chem. Eng.* **2011**, 5, 1153.

²⁶ Berredjem, M.; Bouchareb, F.; Ait Kaki, S.; Dekhil, M.; Aouf, N. E. DOI: 10.1016/j. arabjc. **2013**. 01. 016.

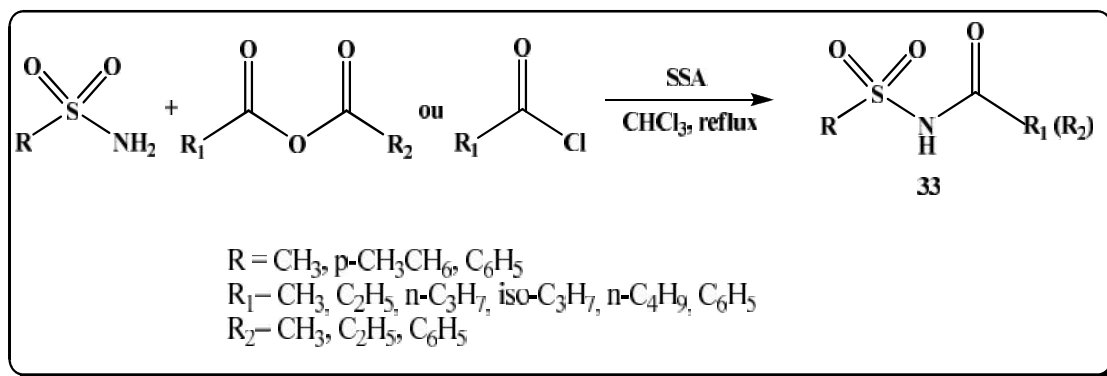
²⁷ Bouchareb, F.; Boufafs, W.; Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2013**, 189, 587.

I-2-1-3-*N*-acylation d'acétazolamide:

L'acétazolamide a présenté une activité antiépileptique, pour augmenter l'efficacité de cette molécule, Katritzky et *al*²⁸ ont réalisé une acylation sur le motif $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$. Le traitement d'acétazolamide (**31**) par le *N*-acylbenzotriazole (**30**) en présence de NaH dans le THF fournit l'acétazolamide acylé (**32**) (Schéma 3).

Schéma 3. *N*-acylation d'acétazolamide.**I-2-1-4- En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA) :**

Récemment, le catalyseur acide sulfurique sur silice (SSA) a été introduit dans des réactions chimiques comme support solide inorganique²⁹. Massah et *al*³⁰ ont utilisé ce catalyseur pour la préparation des *N*-acylsulfonamides (**33**) dans le chloroforme à reflux (schéma 4).

Schéma 4. *N*-acylation de sulfonamides en présence de SSA.

²⁸ Katritzky, A. R.; Hoffmann, S.; Suzuki, K. *Arkivoc.* **2004**, XII, 14.

²⁹ Zolfigol, M. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9509.

³⁰ Massah, A. R.; Adibi, H. Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.

I-2-1-5 En présence de DMAP et EDC :

Le traitement des sulfonamides (**34**) par l'acide aminé substitué (**35**) en présence d'EDC et DMAP comme agents d'activation en milieu acide dans le DCM à température ambiante fournit le *N*-acylsulfonamide correspondant (**36**). Le composé synthétisé a présenté une activité antiproliférative²⁰ (Schéma 5).

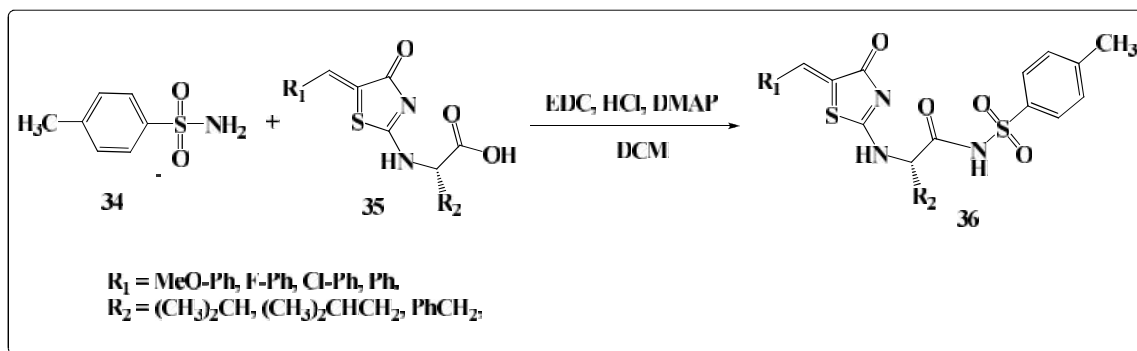


Schéma 5. *N*-acylation de sulfonamides en présence de DMAP et EDC.

I-2-2-A partir d'amine primaire :

La condensation des amines primaires (**37**) avec le chlorure de sulfonyle en présence d'oxyde de zinc comme catalyseur suivie d'une acylation avec le chlorure d'acyle fournit les *N*-acylsulfonamides³¹ (**38**), la réaction a été effectuée sans solvant (Schéma 6).

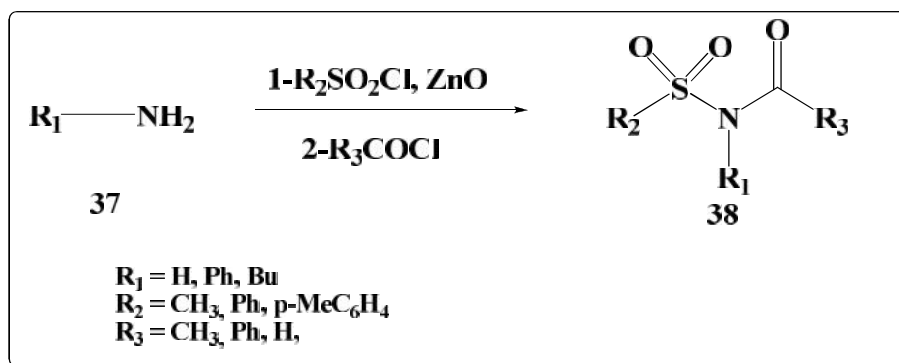


Schéma 6. Synthèse des *N*-acylsulfonamide en présence de ZnO.

³¹ Tamaddon, F.; Sabeti, M. R.; Jafari, A. A.; Tirgir, F.; Keshavarz, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, 351,41.

I-2-3-A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle:

Notre groupe³², a décrit une nouvelle méthode de synthèse d'un acylsulfonamide (**39**) par la réaction de l'isocyanate de chlorosulfonyle avec le lactate d'éthyle dans le dichlorométhane suivie d'une condensation avec une amine primaire ou secondaire en présence de triéthylamine (**Schéma 7**). La majorité des composés synthétisés a montré une activité antibactérienne contre des contraintes bactériennes à Gram positives et à Gram négatives.

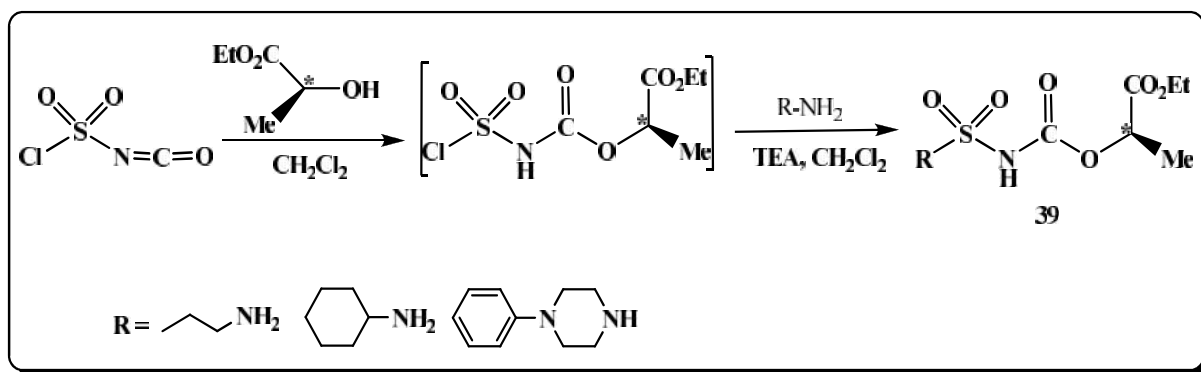


Schéma 7. Synthèse des *N*-acylsulfonamide à partir d'isocyanate de chlorosulfonyle.

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

I-3-1-Réaction d'alkylation :

He et al³³ ont réalisé la réaction d'alkylation du *N*-acylsulfonamide (**40**) par l'action d'un éthyl allyle carbonate en présence de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur dans le THF à basse température pour former le composé (**41**) (**Schéma 8**).

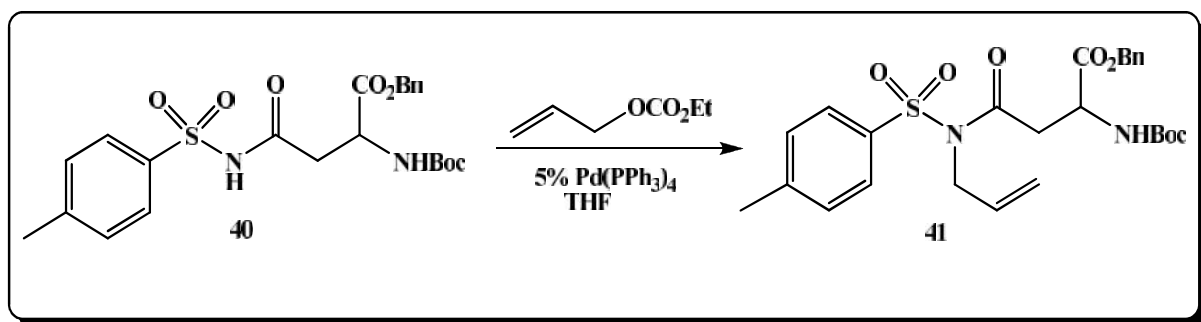


Schéma 8. Alkylation de *N*-acylsulfonamide.

³² Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Boufas, W.; Bouchareb, F.; Djahoudi, A.; Aouf, N. E. Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. **2013**, 189, 1396.

³³ He, Y.; Wilkins, J. P.; Kiessling, L. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2483.

Ainsi, le même groupe a utilisé le motif acylsulfonamide dans la synthèse des peptides. Le traitement du *N*-acylsulfonamide peptide (42) avec l'isopropylamine dans le DMF après une déprotection dans le TFA conduit au peptide (43) (Schéma 9).

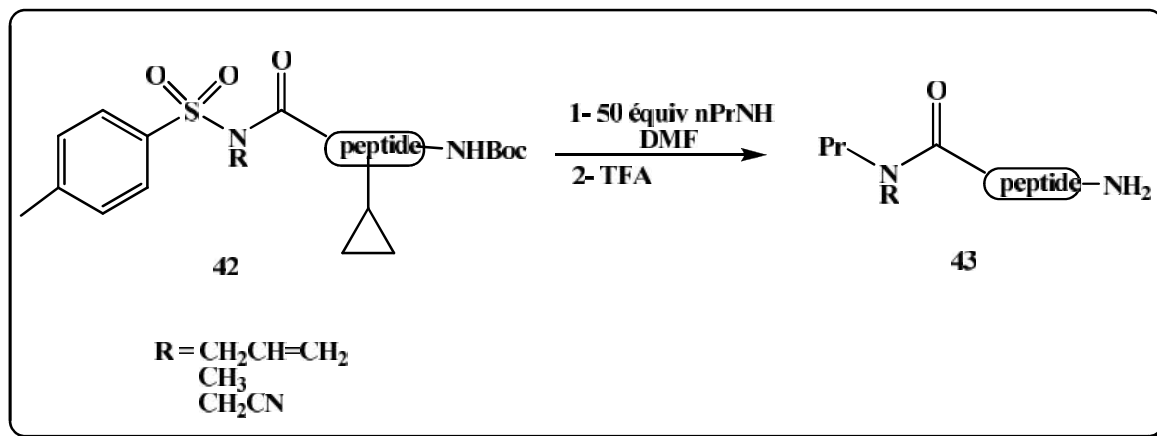


Schéma 9. Synthèse de peptide.

I-3-2 Synthèse des *N*-acylsulfonamides bis-oxazolidin-2-ones:

Une nouvelle méthode simple et efficace pour la synthèse des *N*-acylsulfonamides bis-oxazolidin-2-ones³⁴ (45) a été réalisée par l'alkylation des *N*-acylsulfonamide-oxazolidinones (44) avec l'oxazolidinone en présence de TEA à 0 °C dans le dichlorométhane (Schéma 10).

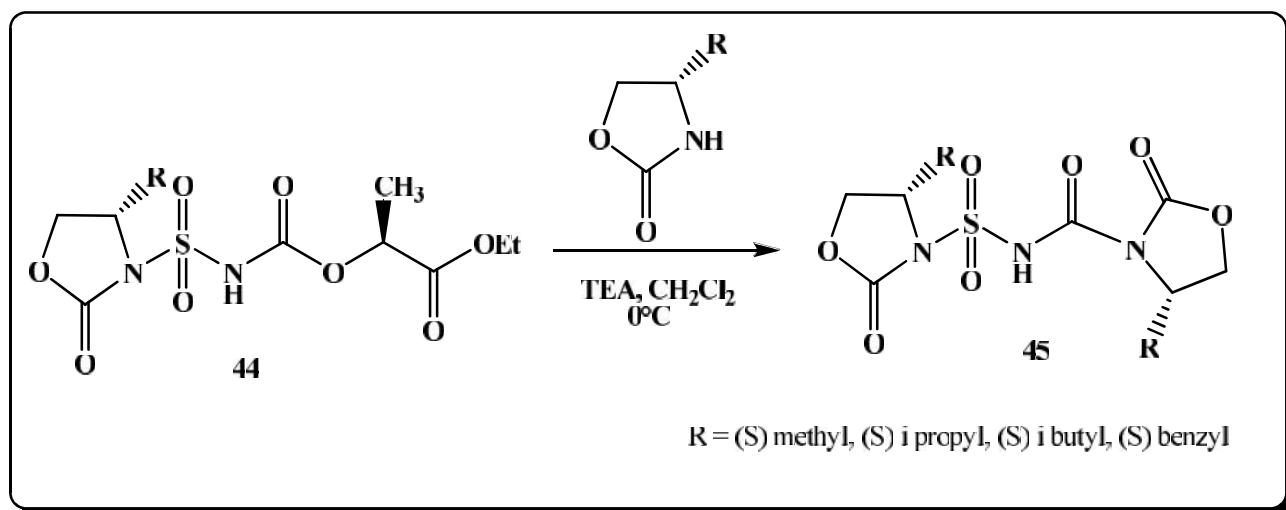


Schéma 10. Synthèse de *N*-acylsulfonamide bis-oxazolidin-2-ones.

³⁴ Bouasla, R; Berredjem, M.; Allaoui, A.; Berredjem, H.; Lecouvey, M.; Aouf, N. E. *J. Het. Chem.* **2013**, 50, 1328.

I-3-3 Réaction de benzylation:

Dougherty et *al*³⁵ ont synthétisé le composé (**47**) en une seule étape par la réaction de *N*-acylsulfonamide (**46**) avec l'alcool benzylique dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, en utilisant le PPh₃ et le ADDP dans le THF (**Schéma 11**).

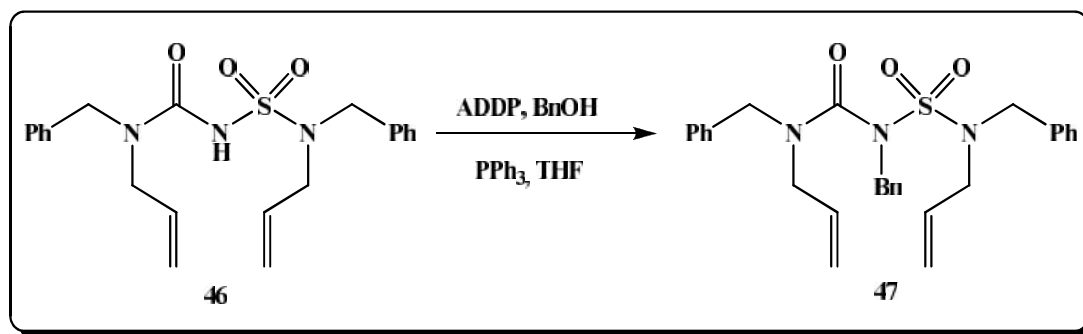


Schéma 11. Benzylation de *N*-acylsulfonamide.

Conclusion:

Dans ce chapitre, nous avons présenté une mise au point bibliographique sur l'activité pharmacologique des sulfonamides et *N*-acylsulfonamides. Nous avons également présenté différentes méthodes de synthèses et réactivités des *N*-acylsulfonamides qui ont été décrites dans la littérature.

³⁵ Dougherty, J. M.; Jiménez, M.; Hanson, P. R. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 6218.

CHAPITRE II

Aperçu bibliographique sur les N-sulfonylimines

II-1 Généralités:

Durant les dernières décennies, les *N*-sulfonylimines ont gagné en importance, particulièrement pour les chimistes organiciens, et ce, dans les domaines de la méthodologie, de l'industrie ainsi qu'en synthèse totale de molécules naturelles. Plus encore, leur utilisation en synthèse asymétrique constitue en soi un défi pour les groupes de synthèse organique.

La *N*-sulfonylimine (**48**) (**Fig.8**) est une classe spéciale d'imine contenant le motif sulfonyle¹, utilisé comme précurseur en synthèse de composés biologiquement actifs². En effet, il est à noter que le groupement sulfonyle accroît de plus l'électrophilie de la liaison C=N ce qui permet d'atteindre d'excellents rendements avec l'addition d'organométallique.

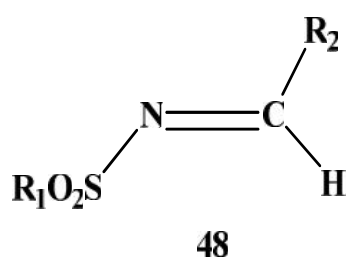


Figure 8. Structure générale de *N*-sulfonylimine

La double liaison carbone-azote C=N du *N*-sulfonylimine a beaucoup attiré l'attention des chimistes comme un excellent accepteur de radicaux³, et d'excellent précurseur pour la préparation des aziridines⁴, des imidazolines⁵, des *N*-sulfonyloxaziridines⁶ qui ont une utilité comme oxydants chiraux et dans la synthèse asymétrique des dérivés de -aminoacide⁷.

¹ Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

² Hayashi, T.; Kishi, E.; Soloshonok, V. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4969.

³ (a) Shirai, A.; Miyata, O.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunza, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4464; (b) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 2935; (c) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 9373; (d) Friestad, G. K.; Jiang, T.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 3964; (e) Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 539; (f) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Nakabayashi, T.; Takeda, Y.; Kiguchi, T.; Fukumoto, D.; Ueda, M.; Naito, T. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 10092; (g) Tojino, M.; Otsuka, N.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7712; (h) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Takeda, Y.; Sugiura, M.; Naito, T. *Synlett.* **2006**, 893.

⁴ Zhou, Y.-G.; Li, A.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7225.

⁵ Zhang, Z. W.; Lu, G.; Chen, M. M.; Lin, N.; Li, Y. B.; Hayashi, T.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron. Asym.* **2010**, 21, 1715.

⁶ Zhou, X. T.; Lin, Y. R.; Dai, L. X.; Sun, J.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1331.

⁷ (a) Cordova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102; (b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 2541.

Les additions diastéréosélectives des réactifs organométalliques sur la double liaison C=N du *N*-sulfonylimine en présence d'un catalyseur chiral, ont fait l'objet d'un intérêt considérable, car ils ouvrent l'accès à des méthodologies de synthèse très utiles pour préparer des amines énantiopures (**49**) (Fig.9). Les amines optiquement actives sont utilisées pour synthétiser des composés d'intérêt pharmaceutique, mais aussi en synthèse organique comme agents de résolution chiraux, auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique, ou comme intermédiaires synthétiques.

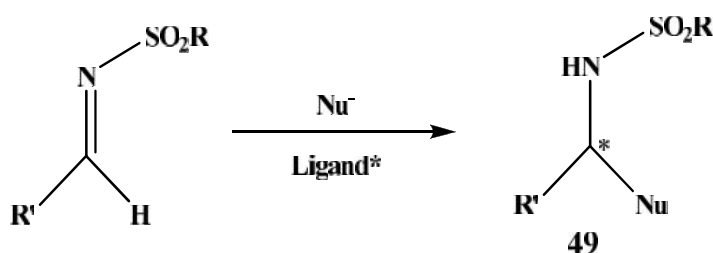


Figure 9. Addition diastéréosélective nucléophile sur les *N*-sulfonylimines

Les *N*-sulfonylimines ont reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en synthèse organique⁸: ils sont utilisés comme intermédiaires polyvalents⁹ en synthèse organique, application industrielle et dans de nombreuses réactions telles que la réduction¹⁰, hétéro-Diels-Alder¹¹, réaction de Mannich asymétrique³, réaction de Fridel et Craft asymétrique¹², addition du carbonyle¹³, addition nucléophile d'un réactif organométallique¹⁴, cycloaddition [4+2]¹⁵ avec d'excellents excès diastéréomériques.

⁸ a) Vass, A.; Dudas, J.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4951; b) Weinreb, S. M.; *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131; c) Gohain, M.; *Synlett* **2003**, 2097; d) Enders, D. Reinhold, U. *Tetrahedron. Asymmetr.* **1997**, 1895.

⁹ (a) Beegue, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B.; Legros, J. *Chem. Soc.* **2005**, 34, 562; (b) Gohain, M. *Synlett* **2003**, 2097; (c) Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *Heterocycles* **2000**, 52, 885; (d) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Synlett.* **2001**, 77; (e) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407; (f) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131; (g) Davies, F. A.; Reddy, R. T.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5964.

¹⁰ Nisikori H.; Yoshihara, R.; Hosomi, A. *Synlett.* **2003**, 561.

¹¹ Boger, D. L.; Corbett, W. L.; Curran, T. T.; Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1713.

¹² Erker, G.; Van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 512.

¹³ Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 395.

¹⁴ Yim, H. K.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2004**, 692, 892

¹⁵ Wasserman, H. H. Academic Press: New York, **1987**, 36.

II-2-Méthodes d'accès aux *N*-sulfonylimines :

Plusieurs réactions de condensation des sulfonamides avec les aldéhydes pour accéder aux *N*-sulfonylimines ont été décrites dans la littérature¹⁶⁻¹⁸, nous citerons quelques exemples :

II-2-1-Synthèse des *N*-sulfonylimines en présence de catalyseurs:

- En présence de FeCl₃ :

Les réactions catalysées par des acides de Lewis sont d'un grand intérêt, car elles permettent des réactivités et des sélectivités intéressantes dans des conditions douces^{19, 20}. Traditionnellement, les acides de Lewis tels que AlCl₃, FeCl₃, TiCl₄, SnCl₄..., sont utilisés, mais ils nécessitent souvent une quantité stœchiométrique. De plus ces acides de Lewis sont sensibles à l'humidité et se décomposent ou se désactivent facilement en présence de traces d'eau. Wu et al²¹ ont synthétisé une nouvelle molécule de *N*-sulfonylimine (**51**) en une seule étape à partir de paratoluène-sulfonamide (**50**) et d'aldéhyde dans l'éthanol, à température ambiante en présence de FeCl₃ comme catalyseur (**Schéma 12**).

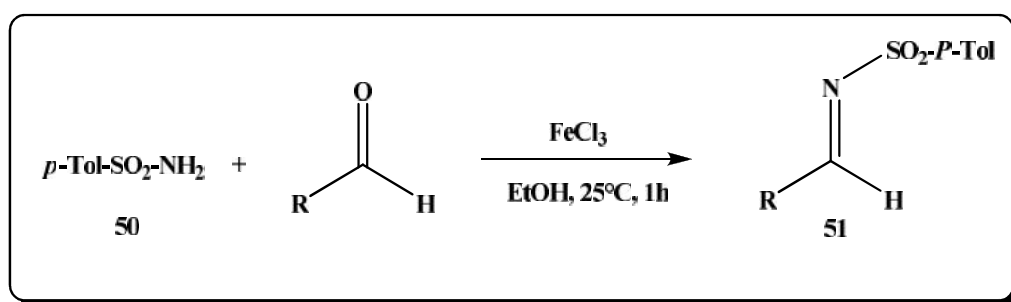


Schéma 12. Synthèse de *N*-sulfonylimine en présence de FeCl₃.

-En présence de chlorure de titane (IV) TiCl₄:

Une nouvelle approche²² de synthèse d'un *N*-sulfonylimine (**52**) par la condensation de sulfonamide avec l'aldéhyde en présence de chlorure de titane (IV) TiCl₄ comme catalyseur et la triéthylamine comme base (**Schéma 13**).

¹⁶ Trost, B.; Marrs, C. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468.

¹⁷ Georg, G. I.; Harriman, G. C. B.; Peterson, S. C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7366.

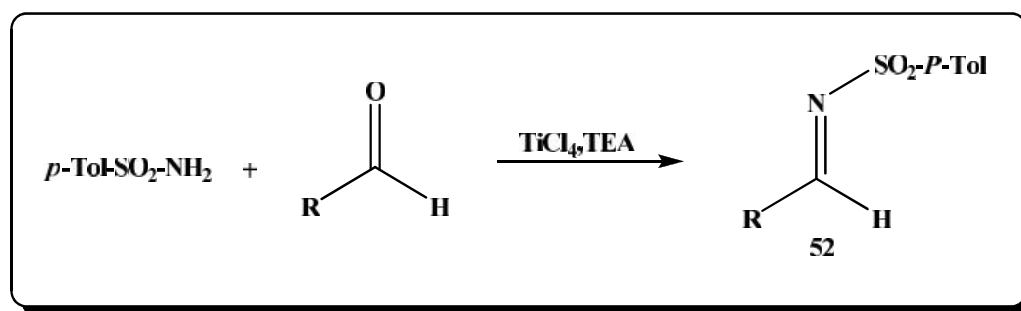
¹⁸ Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J. F. *Synthesis*, **2000**, 77.

¹⁹ *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Vols 1 et 2.

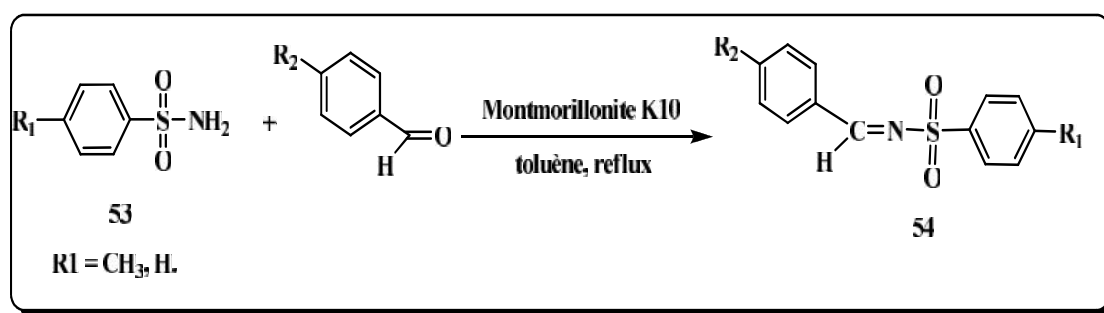
²⁰ Schinzer, D. Dans *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1989**.

²¹ Wu, X. F.; Bray, C. V. L.; Bechki, L.; Darcel, C. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 7380.

²² Ram, R. N.; Khan, A. A. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 841.

Schéma 13. Synthèse de *N*-sulfonylimine en présence de TiCl_4 .**-En présence de Montmorillonite K-10 :**

Jin T. S et *al*²³ ont mis au point une méthode de synthèse simple d'une série de *N*-sulfonylimine (54) substituée par des noyaux aromatiques par la condensation des sulfonamides (53) avec les aldéhydes en présence de Montmorillonite K10 dans le toluène à reflux (Schéma 14).

Schéma 14. Synthèse de *N*-sulfonylimine en présence de Montmorillonite K10.**-En présence de sulfate d'acide solide sur silice SiO₂-OSO₃H:**

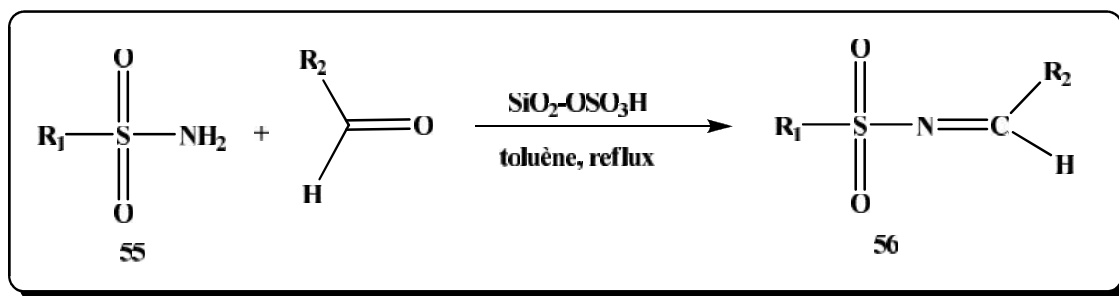
Récemment, le catalyseur sulfate d'acide solide sur silice ($\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$) a été utilisé dans plusieurs réactions chimiques^{24, 25}. Lijin et *al*²⁶ ont utilisé ce catalyseur pour la préparation de *N*-sulfonylimine (56) à partir de sulfonamide (55) et d'aldéhyde dans le toluène à reflux (Schéma 15).

²³ Jin, T. S.; Yu, M. J.; Liu, L. B.; Zhao, Y.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2013**, 36, 2339.

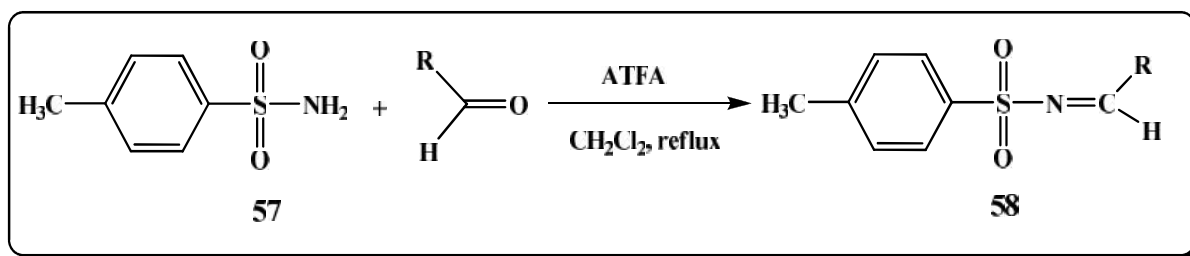
²⁴ Guo, J. J.; Jin, T. S.; Zhang, S. L. *Green. Chem.* **2001**, 3, 195.

²⁵ Jin, T. S.; Ma, Y. R.; Li, Y. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 2054.

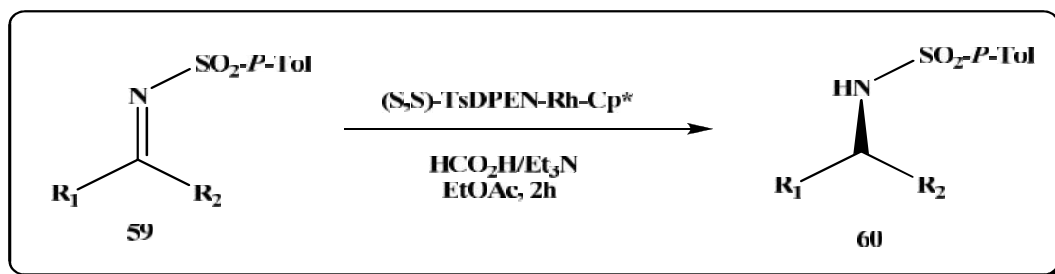
²⁶ Lijun, G.; Yan, L. *J. Med. Chem.* **2005**, 7, 49.

Schéma 15. Synthèse de *N*-sulfonylimine en présence de SiO₂-OSO₃H.**II-2-2-En présence d'anhydride trifluoroacétique (ATFA):**

Une nouvelle méthode simple et efficace pour la synthèse des *N*-sulfonylimines²⁷ (58) a été réalisée par la condensation de sulfonamide (57) avec les aldéhydes dans le dichlorométhane en présence de ATFA à reflux (Schéma 16).

Schéma 16. Synthèse de *N*-sulfonylimine en présence de ATFA.**II-3-Réactivité des *N*-sulfonylimines:****II-3-1-Réaction d'hydrogénation:**

L'hydrogénation asymétrique²⁸ de *N*-sulfonylimines (59) dans un mélange azéotrope du formaldéhyde et la triéthylamine en présence d'un catalyseur ((*S,S*)-TsDPEN-Rh-Cp*) conduit aux sulfonamides (60) (Schéma 17).

Schéma 17. Hydrogénation de *N*-sulfonylimine.

²⁷ Lee, K. Y.; Lee, C.G.; Kim, J. N. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 13, 1231.

²⁸ Kwak, S. H.; Lee, S. A.; Lee, K. I. *Tetrahedron. Asym.* **2010**, 21, 804.

II-3-2-Addition d'organométallique:

Une étude intéressante a été menée par l'équipe de Reetz²⁹ sur le *N*-sulfonylimine (**61**). L'addition d'organomagnésien mène aux produits (**62**, **63**) avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (**Schéma 18**).

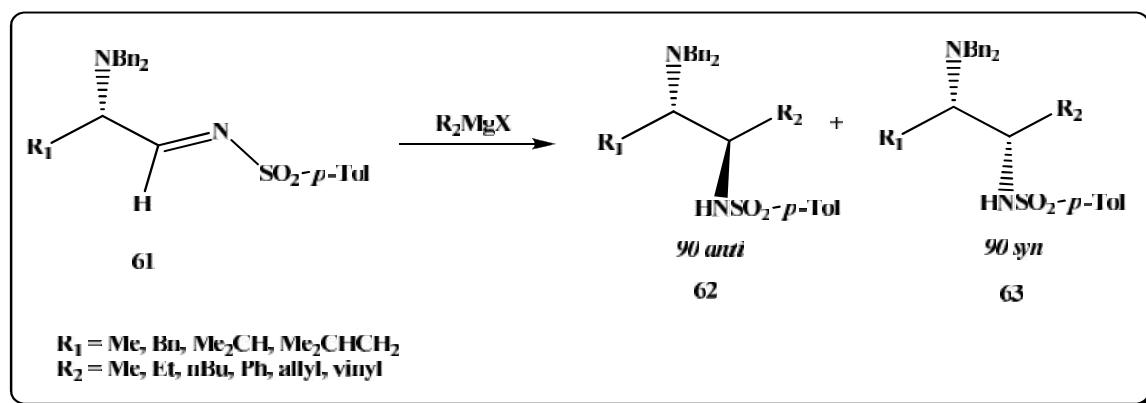


Schéma 18. Addition d'organomagnésien sur la *N*-sulfonylimine.

II-3-3-Réaction de Mannich:

De nombreuses réactions catalysées par les triflates d'yttrium $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ rares ont été développées dans l'eau. Ce catalyseur présente de plus l'avantage d'être recyclable. Il fonctionne aussi dans de nombreux solvants organiques, et est actif en présence de diverses bases de Lewis contenant des atomes d'azote, d'oxygène, de phosphore et de soufre. Leur rayon ionique de petite taille leur conférerait leurs excellentes propriétés de sélectivité³⁰.

La réaction du *N*-sulfonylimines (**64**) avec le nitrométhane en présence de 5 mol % de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur et le propanoate de potassium comme base fournit les 4-méthyl-*N*-(2-nitro-1-phényléthyl) benzènesulfonamides³¹ (**65**) correspondants avec des rendements modérés à excellents (**Schéma 19**).

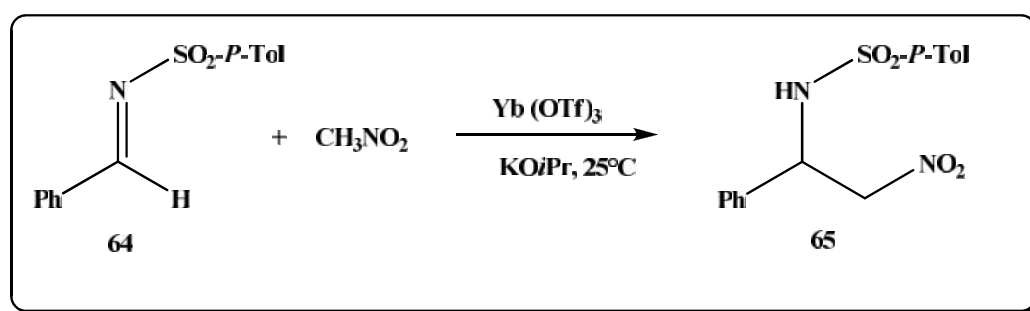


Schéma 19. Réaction de Mannich.

²⁹ Reetz, M. T. *Chem Rev.* **1999**, 99, 1121.

³⁰ Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Eds, W. *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed; New York, **1988**; p 973.

³¹ Qian, C.; Gao, F.; Chen, R. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 4673.

II-3-4-Réaction d'alkylation:

Lee K. Y et *al*³² ont synthétisé une nouvelle molécule du *N*-(1-(2-chlorophényl)-3-phénylprop-2-yn-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide (**68**) en une seule étape à partir de *N*-sulfonylimine (**66**) avec le benzène d'éthynyle (**67**) en présence d'acide de Lewis (ZnBr_2) et d'une base (diisopropyléthylamine) dans l'acétonitrile selon le schéma réactionnel ci-dessous (**Schéma 20**).

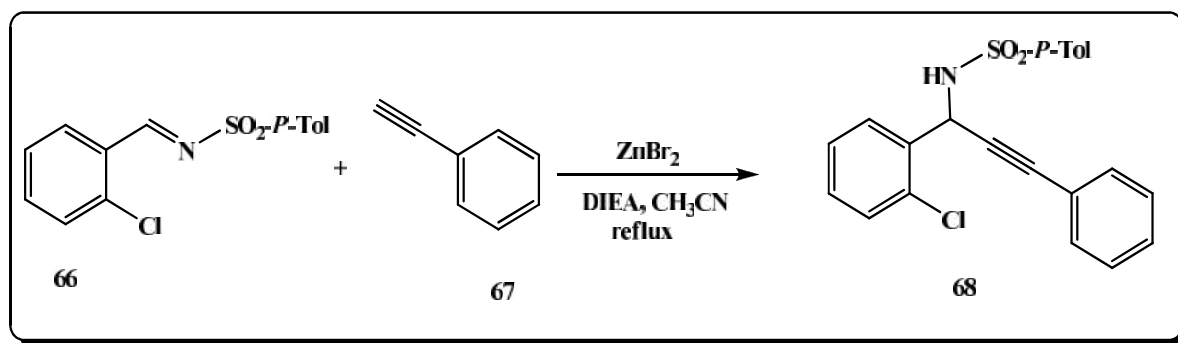


Schéma 20. Alkylation de *N*-sulfonylimine avec le benzène d'éthynyle.

II-3-5-Réaction de Fridel et Craft:

Une méthode récente décrite par Jia et *al*³³ permet l'accès au composé (**71**) selon la réaction de Fridel et Craft à partir de *N*-sulfonylimine (**69**) et l'indole (**70**) en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et le (*S*)-*Bn*-bisoxazoline (L^*) dans le dichlorométhane à reflux (**Schéma 21**).

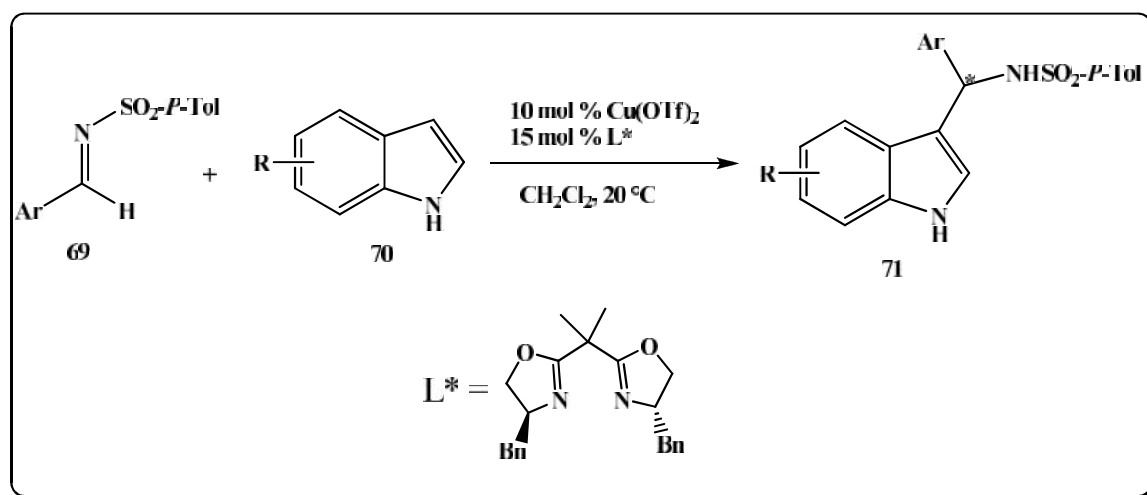


Schéma 21. Alkylation du *N*-sulfonylimine avec l'indole.

³² Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Na, J. E.; Kim, J. N. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 69.

³³ Jia, Y. X.; Xie, J. H.; Duan, H. F.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1621.

Conclusion:

Dans ce chapitre, nous avons rapporté des généralités des *N*-sulfonylimines. Nous avons également fait le point sur les différentes méthodes d'accès aux *N*-sulfonylimines ainsi que leurs réactivités.

Les *N*-sulfonylimines ont reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en synthèse organique comme intermédiaires importants dans la synthèse des molécules d'intérêt biologique.

CHAPITRE III

Aperçu bibliographique sur les phosphonates

Introduction:

Les phosphonates sont connus depuis le milieu du 19^{ème} siècle, la première synthèse a été effectuée par le russe N.A. Menshutkin en 1865. Mais ce n'est qu'à partir des années 1950 que la propriété principale de ces composés fut vraiment exploitée par l'industrie.

Les composés contenant le motif phosphonate présentent une classe importante en chimie organique vis-à-vis leurs diverses applications dans le domaine de la médecine¹, l'industrie² et en synthèse organique³. De plus, les phosphonates ont également une application pour la préparation d'anticorps catalytiques⁴. En effet, ils sont utilisés comme mimes de l'état de transition de réactions chimiques (par exemple les hydrolyses d'esters ou d'amides)⁵.

III-1-Activité pharmacologique des phosphonates:

Les phosphonates (**73**) sont des analogues des phosphates naturels (**72**) (phosphate glycosidiques, phospholipides) qui ont des propriétés chimiques et biologiques différentes, ce qui leur confère des applications biologiques et médicales^{6,7,8}, pour lesquels la liaison (P-O) est remplacée par une liaison (P-C) capable de résister à une hydrolyse enzymatique, tout en conservant les mêmes propriétés vis à vis des cristaux d'apatite^{9,10}.

¹ (a) Nordqvist, A.; Nilsson, M. T.; Rottger, S.; Odell, L. R.; Krajewski, W. W.; Andersson, C. E.; Larhed, M.; Mowbray, S. L.; Karlen, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5501; (b) Oishi, S.; Karki, R. G.; Kang, S. U.; Wang, X.; Worthy, K. M.; Bindu, L. K.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 764–772; (c) Cherrier, M. P.; Clerc, F.; Commercon, A.; Mailliet, P.; Minoux, H.; Filoche-Romme, B. *US Patent 0137171 A1*, **2005**; (d) Close, J.; Grimm, J.; Heidebrecht, R.W. Jr.; Kattar, S.; Miller, T. A.; Otte, K. M.; Peterson, S.; Siliphaivanh, P.; Tempest, P.; Wilson, K. J.; Witter, D. J. *WO Patent 2008010985 A2*, **2008** (e) Jokanovic, M. *Toxicol. Lett.* **2009**, 190, 107.

² (a) Tarasova, N. P. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Related.* **2008**, 183, 300–305; (b) Johnson, N.; Hyde, N.; McMillan, J. *Spec. Chem.* **1996**, 16, 68; (c) Singh, B. K. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 156; (d) Plesu, N.; Ilia, G.; Sfirloaga, P.; Iliescu, S. J. *Mater. Sci.* **2009**, 44, 6437.

³ (a) Warne, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2008**, 183, 483; (b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, 10, 301; (c) Mohamed, N. *Phosphorus. Sulfur. Silicon. Relat. Elem.* **2006**, 181, 683–691; (d) Aitken, R. A.; Karodia, N. Applications of phosphorus (III) and (V) compounds as reagents in synthesis. In: P. J. Murphy (Ed.), *Organophosphorus. Reagents*; Oxford University Press: Oxford, **2004**; pp. 51–97 (e) Weber, L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 741; (f) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 2447.

⁴ Lerner, R. A.; Benkovic, S.J.; Schultz, P. G., *Science.* **1991**, 252, 659.

⁵ Shokat, K. M.; Ko, M. K.; Scanlan, T. S.; Kochersperger, L.; Yonkovich, S.; Thaisrivongs, S.; Schultz, P. G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1296.

⁶ Engel, R., *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349.

⁷ Blackburn, G. M., *Chem. Ind.* **1981**, 134.

⁸ Wiemer, D. F. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 16609.

⁹ Francis, M.D., Russell, R. G. G., Fleisch, H. *Science.* **1969**, 165, 1264.

¹⁰ Fleisch, H., Russell, R. G. G., Francis, M. D. *Science.* **1969**, 165, 1262.

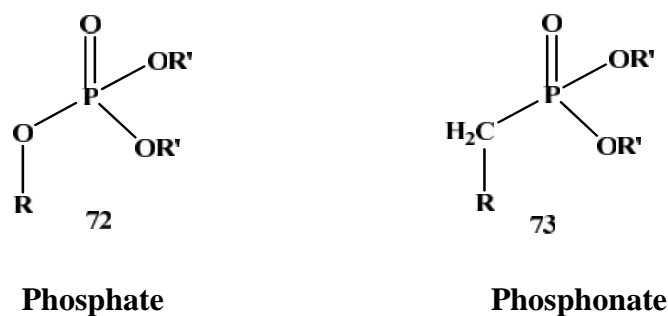


Figure 10. Structure de phosphate et phosphonate.

Les phosphonates possèdent une forte capacité à complexer les métaux, ils ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} par coordination d'atome d'oxygène du groupe phosphonate avec le cation.

Le motif phosphonate a été reconnu dans une variété de molécules biologiquement actives, le glyphosate (**74**) utilisé comme herbicide¹¹, le trichlorofon (**75**) est un insecticide¹² et le biphenyl méthylphosphonate (**76**) est un fongicide¹³ (**Fig. 11**).

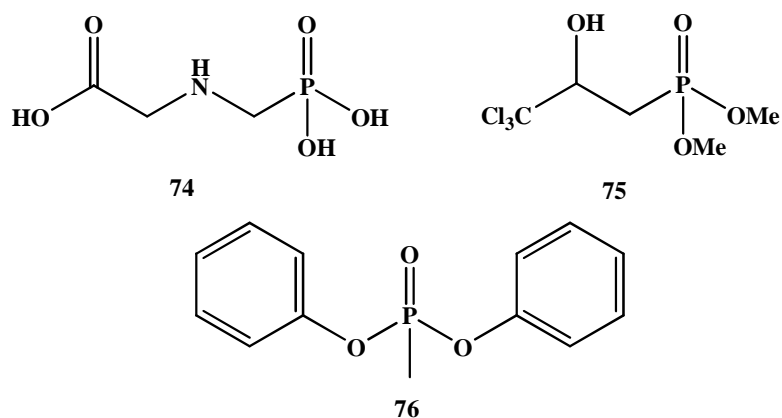


Figure 11. Exemples de phosphonates biologiquement actifs .

Les phosphonates ont été récemment identifiés comme des agents potentiellement anti-parasitaires^{14, 15}. Ils ont, par exemple, une action sur le parasite de la toxoplasmose, maladie

¹¹ Gardner, G.; Steffens, J. J.; Grayson, B. T.; Kleier, D. A. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, 40, 318.

¹² Grant, B.; Guest, D. *Biol. Rev.* **2008**, 66, 159.

¹³ Roy, K.R.; Eugene, S. J.; Nidiry, K. V.; Sachchidananda, B.; Bhanooduth, L.; Singh, B. *J. Agric. Food. Chem.* **1996**, 44, 3971.

¹⁴ Martin, M. B.; Grimley, J. S.; Lewis, J. C.; Heath, H. T., 3rd; Bailey, B. N.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Caldera, A.; Lira, R.; Urbina, J. A.; Moreno, S. N.; Docampo, R.; Croft, S. L.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 909.

¹⁵ Yardley, V.; Khan, A. A.; Martin, M. B.; Slifer, T. R.; Aruajo, F. G.; Moreno, S. N.; Docampo, R.; Croft, S. L.; Oldfield, E. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2002**, 46, 929.

assez répandue et dont les conséquences peuvent être désastreuses en particulier chez les femmes enceintes ou les individus immunodéficients¹⁶. D'autres études ont été aussi réalisées sur le parasite du paludisme¹⁷.

De nombreux phosphonates sont des inhibiteurs d'enzymes¹⁸. Parmi ces molécules, la fosmidomycine (**77**) a des propriétés antibactériennes et antipaludéennes^{19,20}. Le phosphonate (**78**) est un inhibiteur des protéine-kinases spécifiques au niveau de la phosphorylation d'une tyrosine (TPK)^{21, 22}, enzymes impliquées dans la modulation du développement et de la différenciation cellulaire. Le composé (**79**) est un inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine²³ (**Fig. 12**).

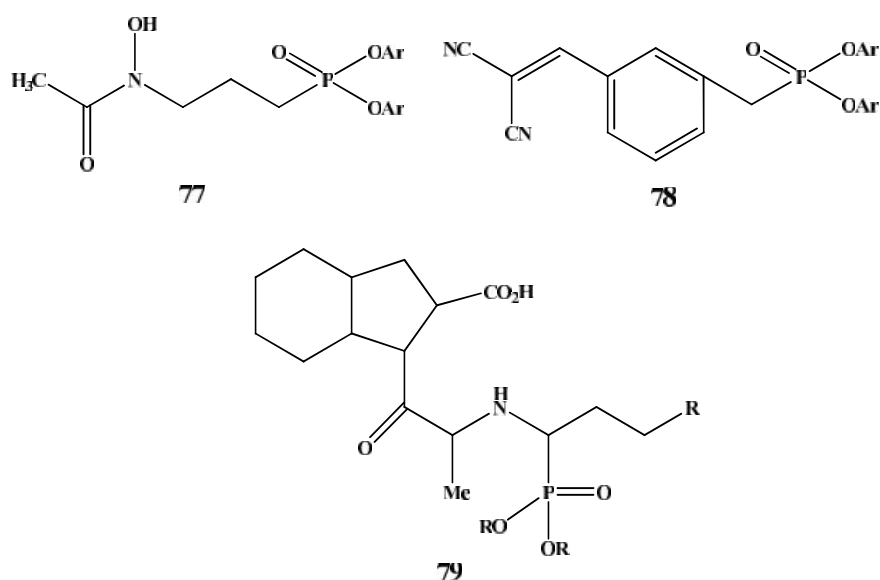


Figure 12. Exemples des inhibiteurs d'enzymes.

¹⁶ Ling, Y.; Sahota, G.; Odeh, S.; Chan, J. M. W.; Araujo F.G., Moreno, S. N. J.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3130.

¹⁷ Gosh, S.; Chan, J. M. W.; Lea, C. R.; Meints, G. A.; Lewis, J. C.; Tovian, Z. S.; Flessner, R. M.; Loftus, T. C.; Bruchhaus, I.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Kemp, R. G.; Kobayashi, S.; Nozaki, T.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 175.

¹⁸ Hilderbrand, R. L.; Henderson, T. O. in *The Role of Phosphonates in Living Systems*, ed. Hilderbrand, R. L., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, **1983**, pp. 5-29.

¹⁹ a. Kuzuyama T., Shimizu T., Takahashi S., Seto H., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7913. b. Zeidler J., Schwender J., Müller C., Wiesner J., Weidemeyer C., Beck E., Jomaa H., Lichtenthaler H. K., *Z. Naturforsch.*, **1998**, 53c, 980. c. Fellermeier M., Kis K., Sagner S., Maier U., Bacher A., Zenk M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2743. d. Reichenberg A., Wiesner J., Weidemeyer C., Dreiseidler E., Sanderbrand S., Altincicek B., Beck E., Schlitzer M., Jomaa H., *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2001**, 11, 833.

²⁰ Steinbacher S., Kaiser J., Eisenreich W., Huber R., Bacher A., Rohdich F., *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 18401.

²¹ Burke, T. R. J.; Li, Z. H.; Bolen, J. B.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1577.

²² Burke, T. R. J.; Barchi, J. J. J.; George, C.; Wolf, G.; Shoelson, S. E.; Yan, X. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1386.

²³ Catherine, G.; Sabine, B. R.; Guillaume, D. N.; Gérald, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 7216.

Certains composés contenant le groupement phosphonate possédant des propriétés antivirales et antitumorales²⁴ tel que le N-phosphonoacétyle-L-aspartate (PALA) (**80**), ses propriétés avaient fait naître de sérieux espoirs quant à son utilisation en chimiothérapie anticancéreuse (**Fig. 13**).

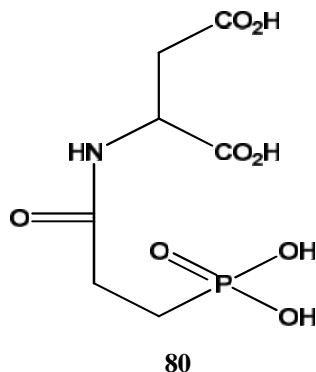


Figure 13. Structure de PALA.

Dans la littérature des phosphonates comportant le groupement sulfonamide ont été décrits et possèdent des propriétés biologiques intéressantes. De nombreux composés, comme le phosphonate (**81**), furent développés afin d'être utilisés comme inhibiteurs de la protéase du VIH²⁵, et les phosphonates contenant des inhibiteurs de protéase ont également montré un grand potentiel pour le traitement de virus d'hépatite C²⁶. Le composé (**82**) est utilisé comme inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase 1B (**PTP1B**)²⁷. Le phosphonate (**83**) est trouvé dans les inhibiteurs de la phosphodiesterase **5**²⁸ présentant un profil de résistance amélioré par rapport à celle du composé non phosphorylé comme le Sildenafil²⁹ (**Fig. 14**).

²⁴ Lavielle, G.; Hautefaye, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierre, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1998.

²⁵ Cihlar, T.; He, G. X.; Liu, X.; Chen, J. M.; Hatada, M.; Swaminathan, S.; McDermott, M. J.; Yang, Z. Y.; Mulato, A. S.; Chen, X.; Leavitt, S. A.; Stray, K. M.; Lee, W. A. *J. Mol. Biol.* **2006**, 363, 635.

²⁶ Sheng, X. C.; Pyun, H.; Chaudhary, K. Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtie, D.; Chem, X. Delaney, W. E.; Kim, C. U. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3453.

²⁷ Holmes, C. P.; Li, X.; Yijun Pan, Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C. M.; Miguel, J. A.; Ferla, S. W. DeFrancisco, M. N.; Frederick, B. T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, Larry.; Irvine J. D.; Grove, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4336.

²⁸ Kim, D. K.; Lee, J. Y.; Park, H. J.; Thaich, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2099.

²⁹ Moreland, R. B.; Goldstein, I.; Kim, N. N.; Traish, A. *Trends. Endocrinol. Metab.* **1999**, 10, 97.

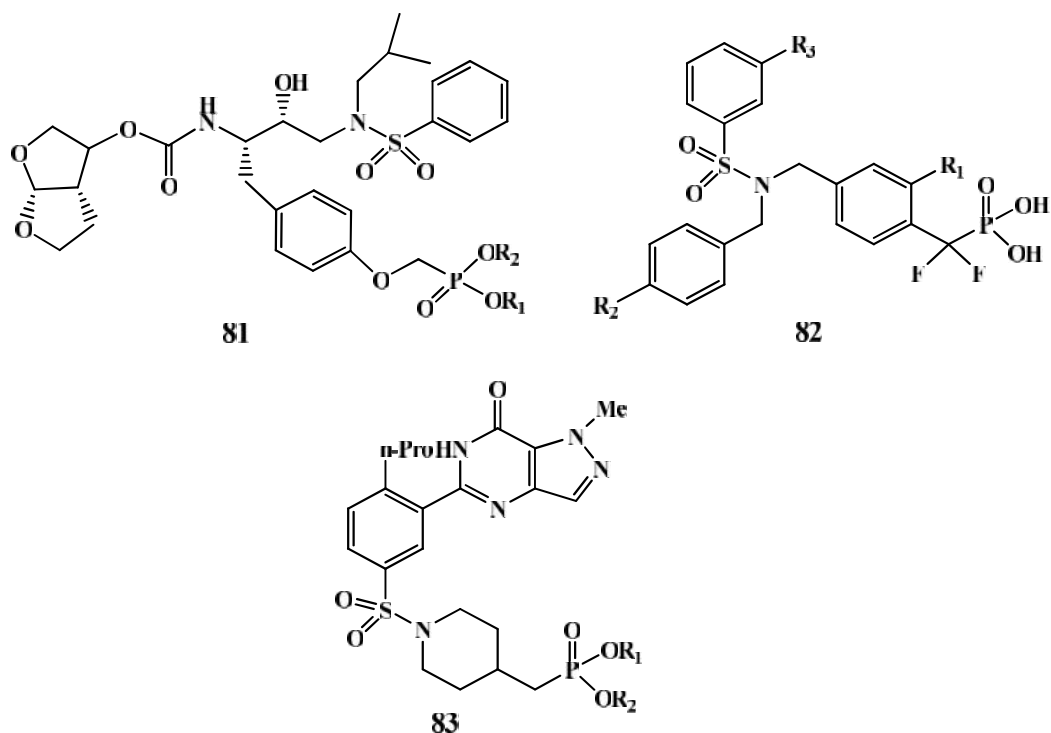


Figure 14. Exemples des sulfonamides contenant le groupement phosphonate.

III-2-Méthode d'accès aux composés contenant le motif phosphonate:

Plusieurs voies de synthèse permettant d'accéder à ce type de composés ont été décrites dans la littérature, nous citerons:

III-2-1-Réaction d'Arbuzov:

La réaction d'Arbuzov a été mise au point par Michaelis³⁰ en 1898, et a été explorée en détail par Arbuzov³¹ et plusieurs autres chercheurs. Cette réaction est utilisée pour la formation de liaison P-C mettant en jeu une trialkyle phosphite, et un halogénure d'alkyle³² (Schéma 22).

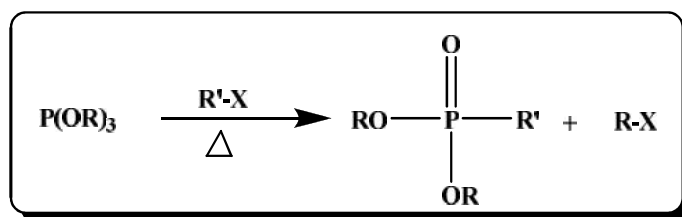


Schéma 22. Réaction d'Arbuzov

³⁰ Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048.

³¹ Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

³² Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 45.

La réaction d'Arbuzov procède en deux étapes ; addition du phosphore sur l'halogénure d'alkyle et formation du sel de phosphonium qui subit à reflux une déalkylation, conduisant au phosphonate correspondant (**Schéma 23**).

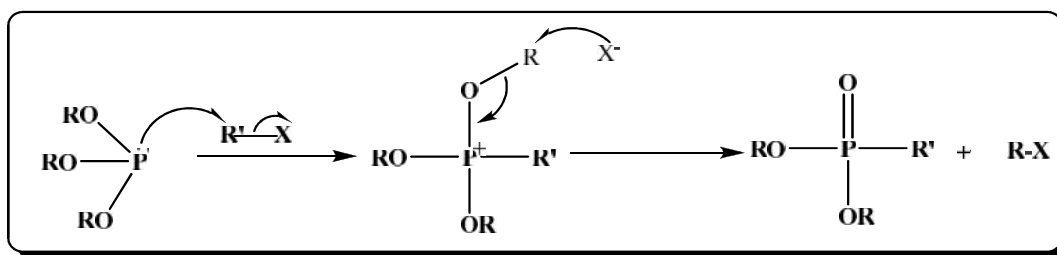


Schéma 23. Mécanisme réactionnel de la réaction d'Arbuzov.

Toutefois, cette méthode est difficilement applicable à la synthèse des α -céto-phosphonates. En effet, le traitement de cétones chlorées ou bromées en position α par le triéthylphosphite conduit principalement à un réarrangement de Perkow³³ qui fournit l'énolate de phosphore correspondant (**Schéma 24**). L'inconvénient de cette méthode est évidemment l'accès parfois difficile aux α -iodo-cétones, souvent moins stables.

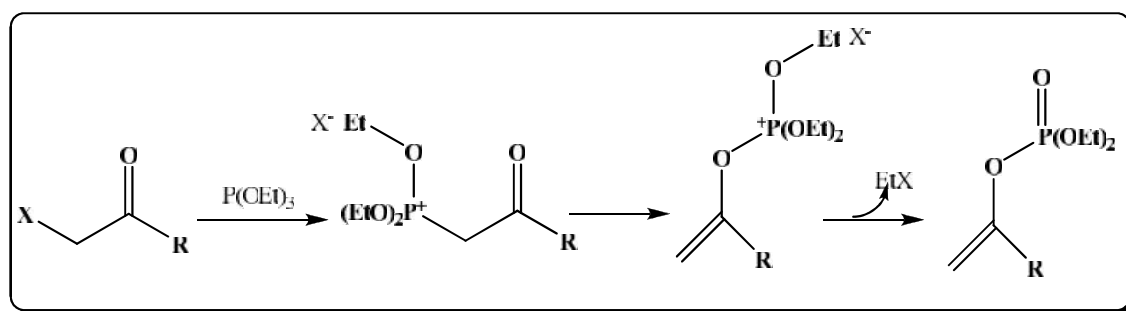


Schéma 24. Réaction de Perkow.

Parmi les méthodes les plus récentes de synthèse des phosphonates qui ont été réalisées par notre groupe^{34, 35} ; synthèse des amidophosphonates, synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides et synthèse des bis (phosphonoalkyl) sulfamides.

3-2-1-1 Synthèse des amidophosphonates:

Guezane Lakoud et al³⁴ ont synthétisé les amidophosphonates (**85**) à partir du triéthylphosphite et d'un chloroacétamide chiral (**84**) préparé précédemment par une acylation d'aminoester avec le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine. Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements (**Schéma 25**).

³³Perkow, W.; Ullrich, K.; Meyer, F. *Naturwiss.* **1952**, 39, 353.

³⁴Guezane Lakoud, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2012**, 187, 762.

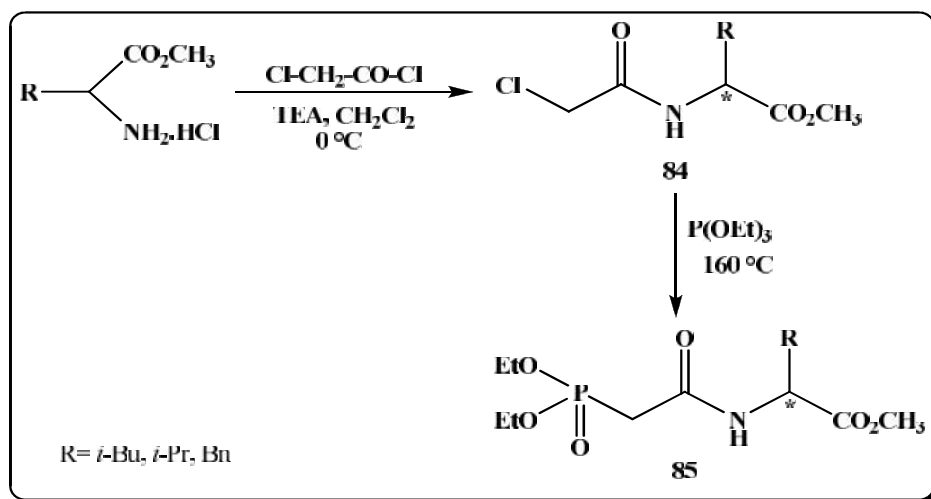


Schéma 25. Synthèse de méthyl-2-(diéthoxyphosphoryl) acétamide 2-alkylacétate.

3-2-1-2 Synthèse des phosphonoalkyl cyclosulfamides:

Les phosphonoalkyl cyclosulfamides³⁵ (88) ont été synthétisés en trois étapes ; la préparation des sulfamides linéaires (86) à partir des amines primaires chlorohydraté et le chlorure de sulfuryle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. La formation des cyclosulfamides halogénés (87) a été réalisée par une cyclisation intramoléculaire des composés (86), l'introduction du motif phosphonate se fait via la réaction d'Arbuzov en présence de triéthylphosphite avec de bons rendements (Schéma 26).

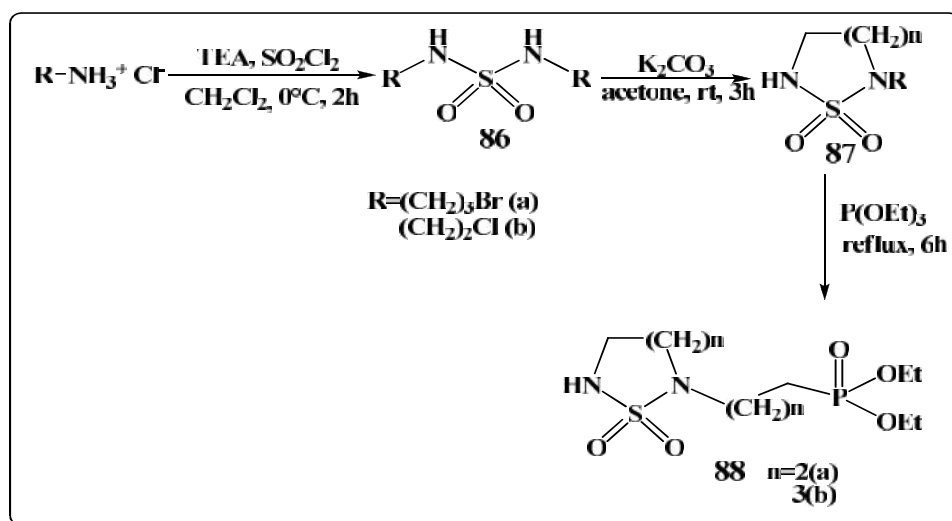


Schéma 26. Synthèse de phosphonoalkyl cyclosulfamides

³⁵ Hessainia, S.; Berredjem, M.; Ouarna, S.; Cheraiet, Z.; Aouf, N. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 719.

3-2-1-3 Synthèse des bis-phosphonoalkyl sulfamides:

Une stratégie simple a été développée pour synthétiser des nouveaux bis-phosphonoalkyl sulfamides³⁵ (**89**, **90**) à partir des bis-halogénoalkyl sulfamides avec le triéthylphosphite à reflux pendant six heures (Schéma 27).

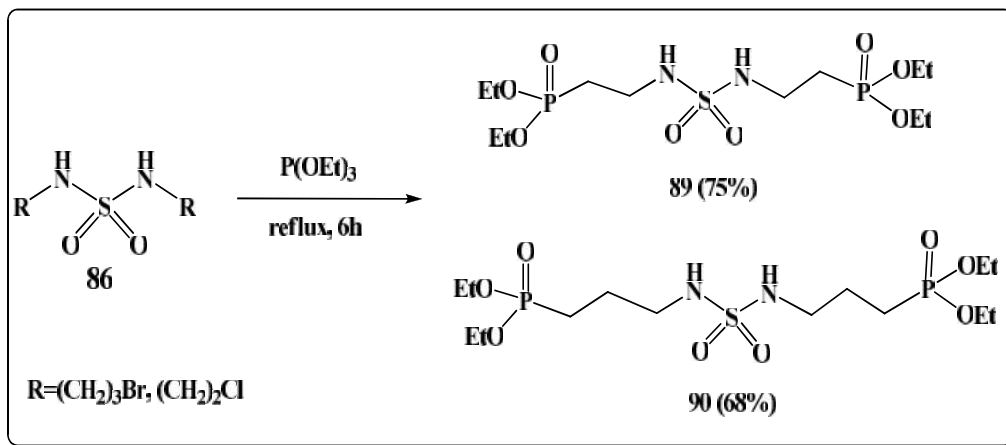


Schéma 27. Synthèse de bis-phosphonoalkyl sulfamides.

3-2-1-4 Synthèse d'arylphosphonate en présence d'un catalyseur NiCl₂ :

Une méthode récente a été développée en une seule étape par la phosphorylation d'un aryltriflate (**91**) avec le triéthylphosphite en présence de NiCl₂ comme catalyseur et le KBr pour former l'arylphosphonate³⁶ (**92**) (Schéma 28).

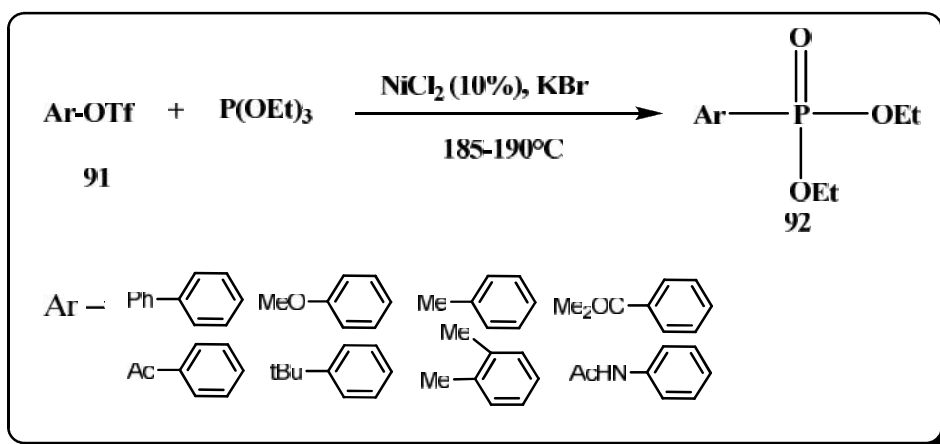


Schéma 28. Synthèse d'arylphosphonate

³⁶ Guoqiang, Y.; Chaoren, S.; Liang, Z.; Wanbin, Z. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 5032.

3-2-1-5 Synthèse du benzamidoester phosphonate :

La réaction d'ouverture du cycle d'oxazoline (**93**) en présence du TMSX donne le α -halogéno benzamidoester (**94**), ce dernier subit une phosphorylation avec le triéthylphosphite, par chauffage à 140°C pour former le phosphonate³⁷ (**95**) (Schéma 29).

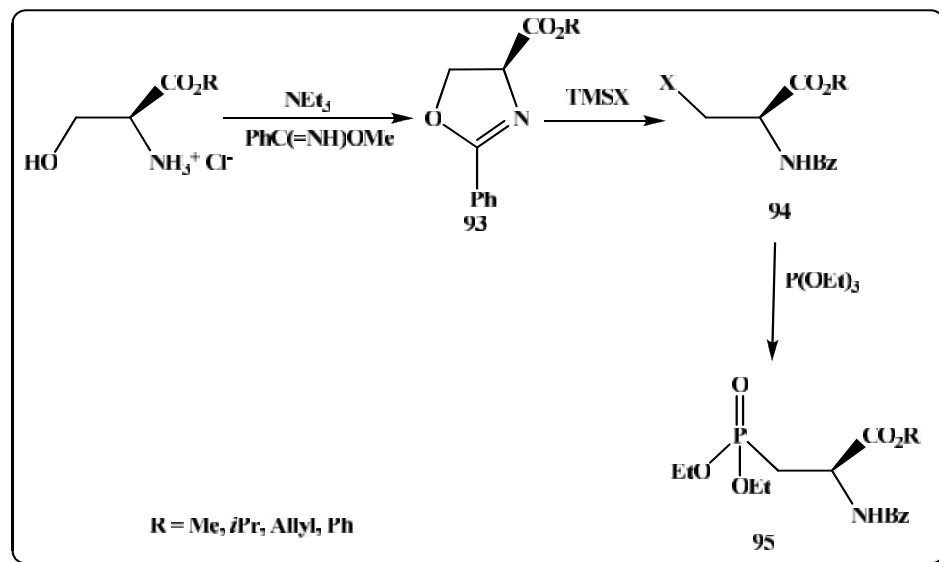


Schéma 29. Synthèse du benzamidoester phosphonate

3-2-1-6 En utilisant le micro-onde:

Jansa et al³⁸ ont synthétisé le diisopropyl phosphonate pépirazine (**97**) par la réaction du chloro pépirazine (**96**) avec le triisopropylphosphite dans le micro-onde (Schéma 30).

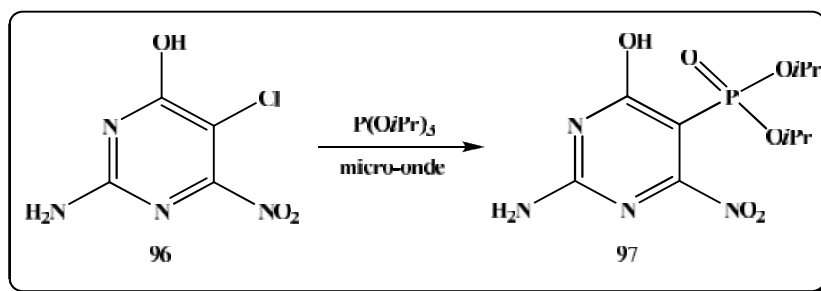


Schéma 30. Synthèse de diisopropyl phosphonate pépirazine

³⁷ Meyer, F.; Laaziri, A.; Papini, A. M.; Uziela, J.; Juge, S. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 3593.

³⁸ Jansa, P.; Hradil, O.; Baszczynski, O.; Dracinsky, M.; Klepetarova, B.; Holy, A.; Balzarini, J.; Janeba, Z. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 865.

III-3-Réactivité des phosphonates:

Les phosphonates ont également été utilisés comme intermédiaires essentiels dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

III-3-1-Formation du bicyclic d'oxindole substitué:

Le traitement du phosphonate (**98**) sous le micro-onde avec l'aldéhyde ($R_3\text{CHO}$) en milieu basique conduit au oxindole substitué (**99**) (Schéma 31)³⁹.

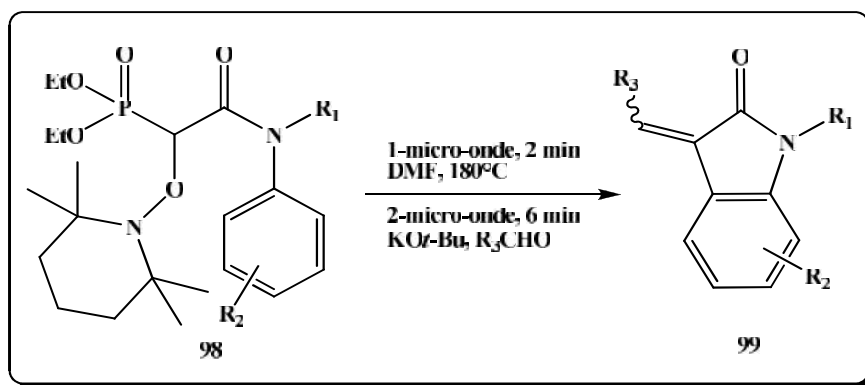


Schéma 31. Synthèse d'oxindole substitué.

III-3-2-Synthèse du phosphonoacétamide :

Les phosphonoacétamides⁴⁰ (**101**) ont été synthétisés par la condensation de l'acide phosphonoacétique (**100**) avec le L-phénylglycinol en présence de DMAP et le DCC dans le dichlorométhane (Schéma 32).

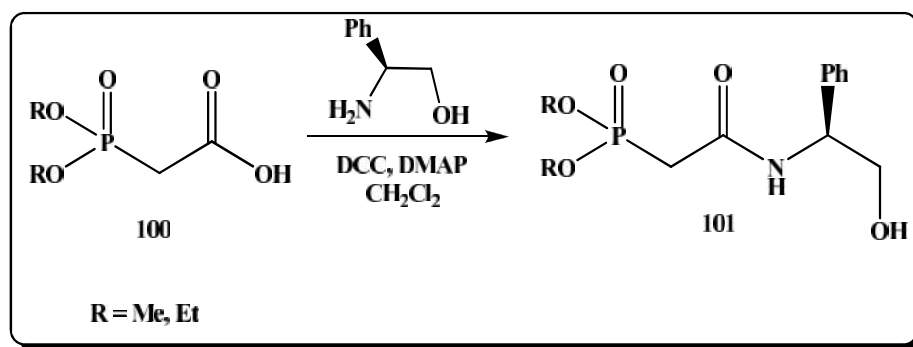


Schéma 32. Synthèse de phosphonoacétamides.

³⁹ Teichert, A.; Jantos, K.; Harms, K.; Studer, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3477.

⁴⁰ Ordonez, M.; Hernandez-Fernandez, E.; Montiel-Perez, M.; Bautista, R.; Bustos, P.; Rojas-Cabrera, H.; Fernandez-Zertuche, M.; Garcí-Barradasb, O. *Tetrahedron. Asym.* **2007**, 18, 2427.

III-3-3-Synthèse de phosphonate contenant le groupement sulfonamide :

L'accès au biphénylsulfonylamino phosphonate⁴¹ (**103**) a été réalisé par une acylation du -aminophosphonate (**102**) avec le *p*-chloro-biphényl de chlorosulfonyle en présence d'une base (NaOH) dans le THF et H₂O (Schéma 33).

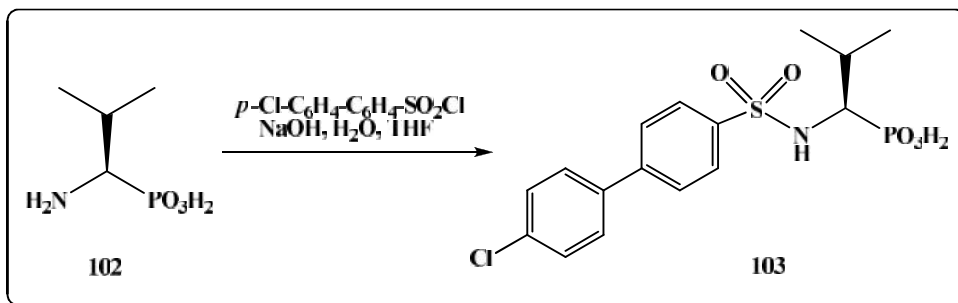


Schéma 33. Synthèse de biphénylsulfonylamino phosphonate

III-3-4-Synthèse de sulfamidate 2-phosphonate:

La synthèse de sulfamidate 2-phosphonate⁴² (**105**) est réalisée en deux étapes; la formation du diéthyl (1-benzamido-2-hydroxyethyl) phosphonate (**104**) à partir du benzaldéhyde dans l'éthanol et l'acide acétique après une réduction avec le cyanoborohydrure de sodium, suivi par la condensation d'un équivalent de chlorure de sulfuryle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et l'imidazole (Schéma 34).

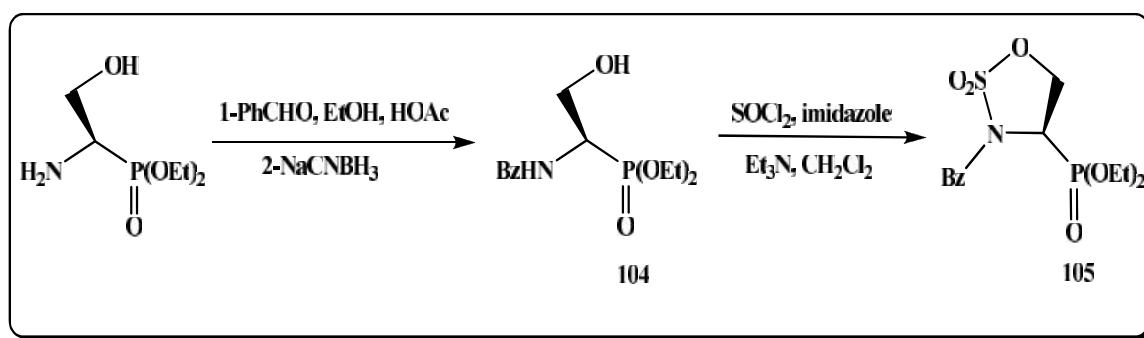


Schéma 34. Synthèse de sulfamidate 2-phosphonate.

⁴¹ Biasone, A.; Tortorella, P.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Chiappini, M.; Nuti, E.; Carelli, P.; Rossello, A.; Mazzad, F.; Gallina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 791.

⁴² Dolence, E. K.; Mayer, G.; Kelly, B. D. *Tetrahedron. Asym.* **2005**, 16, 1583.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté une mise au point sur l'activité biologique essentielle des phosphonates décrite dans la littérature, nous avons rapporté aussi les différentes méthodes d'accès aux phosphonates ainsi que leurs réactivités.

Les phosphonates peuvent être utilisés comme intermédiaires importants dans la synthèse des molécules d'intérêt biologique et les transformations asymétriques.

CHAPITRE IV

Synthèse de N-acylsulfonamides, N-sulfonylimines
et phosphonométhylsulfonamides.

IV-1-Synthèse des carboxylsulfonamides:

La synthèse des carboxylsulfonamides a été réalisée facilement en deux étapes successives (carbamylation et sulfamoylation) en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle. Ce réactif est la base de l'insertion du groupement sulfonyle.

a) Carbamylation:

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

a) Sulfamoylation:

La sulfamoylation se traduit par l'addition d'amine primaire sur le carbamate de chlorosulfonyle en présence de triéthylamine à 0 °C, pour former le carboxylsulfonamide correspondant (**106a-f**) (Schéma 35).

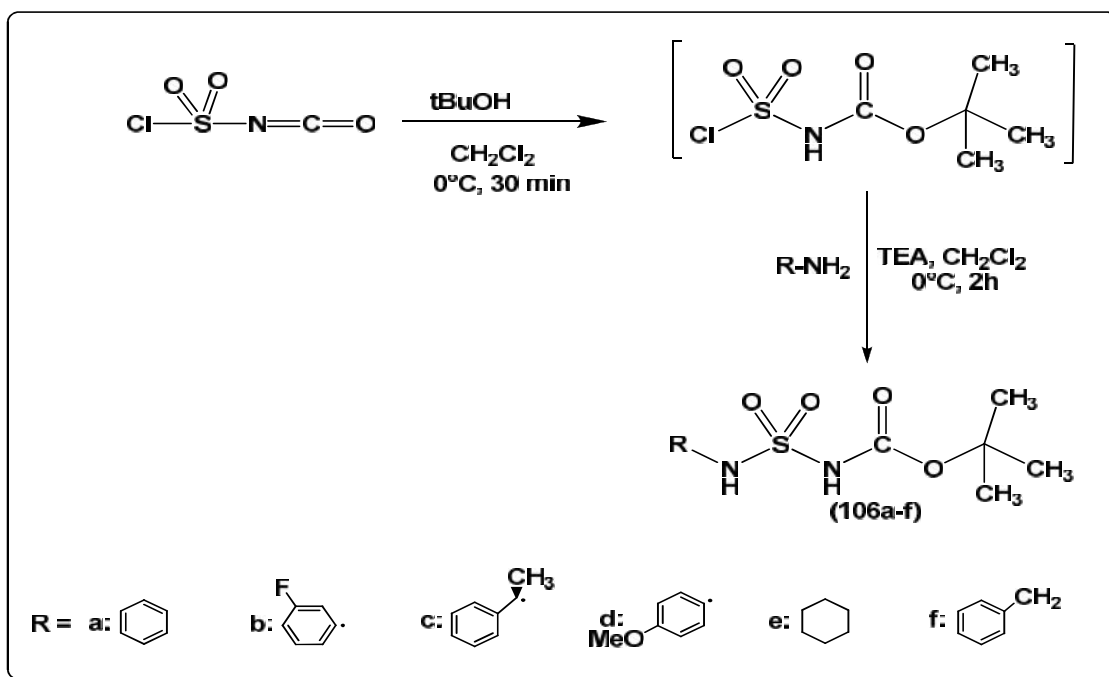


Schéma 35. Synthèse de carboxylsulfonamides

Les carboxylsulfonamides (**106a-f**) ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche avec des rendements élevés après recristallisation dans l'éther diéthylique.

➤ **Tableau 1:** Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfonamides (**106a-f**)

| <i>Réf</i> | <i>Formule Brute</i> | <i>Masse</i> g /mole | <i>Rf</i> (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1) | <i>F°C</i> | <i>Rdt %</i> |
|-------------|--|----------------------|---|------------|--------------|
| 106a | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S | 272 | 0.70 | 129-131 | 95 |
| 106b | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₄ SF | 290 | 0.90 | 137-139 | 88 |
| 106c | C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S | 300 | 0.75 | 130-132 | 94 |
| 106d | C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₅ S | 302 | 0.80 | 139-141 | 92 |
| 106e | C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S | 278 | 0.90 | 109-111 | 90 |
| 106f | C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S | 286 | 0.70 | 123-125 | 75 |

➤ **Caractérisation:****En RMN ¹H**

La structure de carboxylsulfonamides (**106a-f**) a été caractérisée par l'apparition d'un singulet entre [7.2-10.50] ppm qui correspond au proton porté par l'azote carbamique. Les neuf protons de groupement *B_{OC}* 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 de deux groupements NH, 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 50-100%.

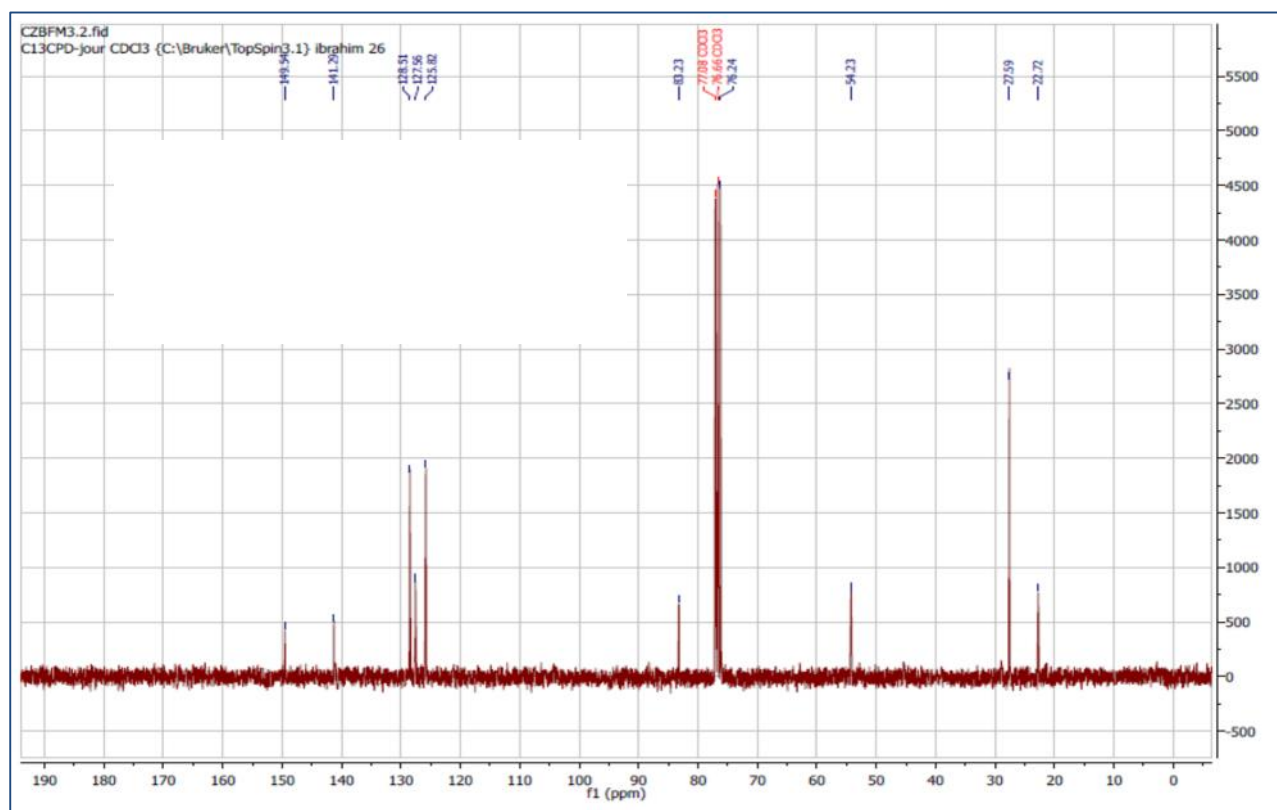
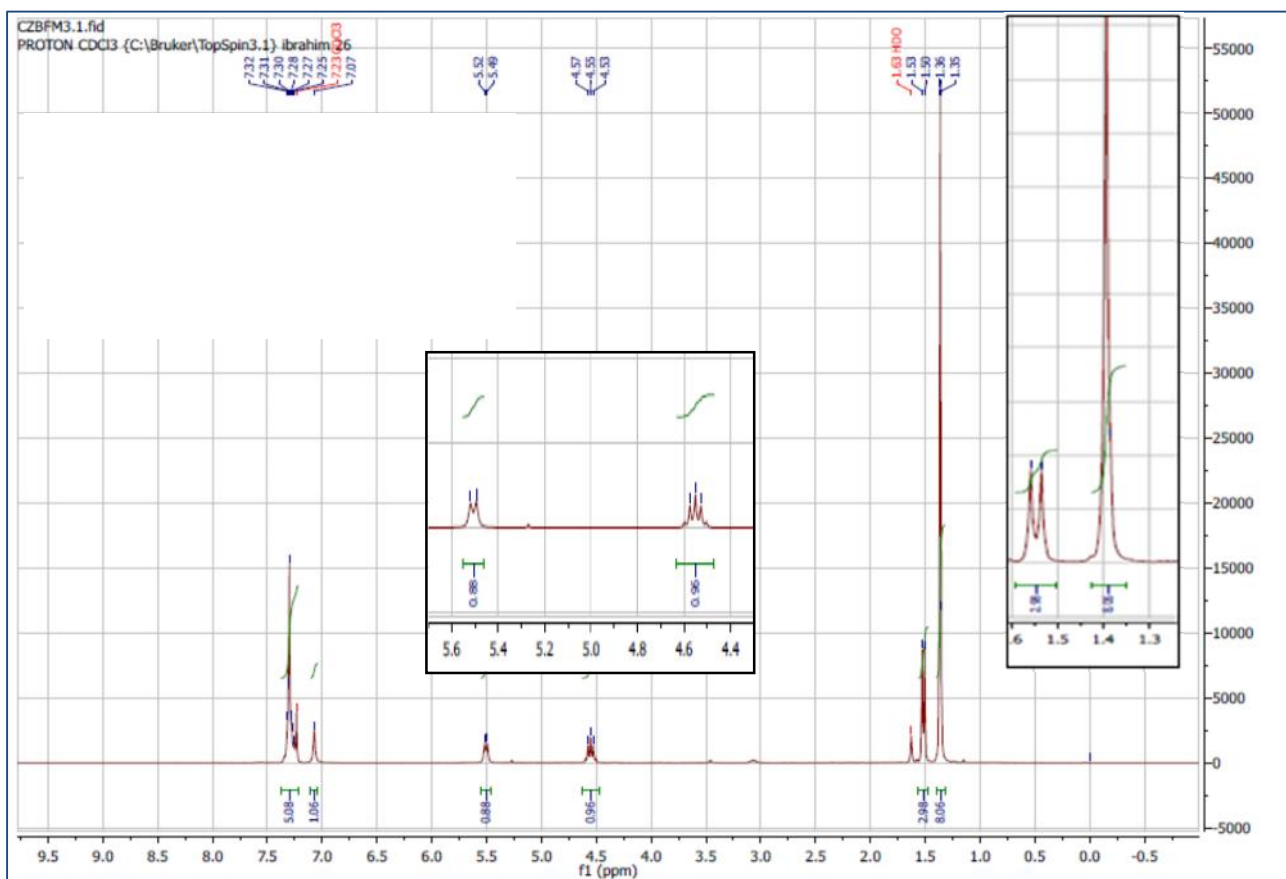
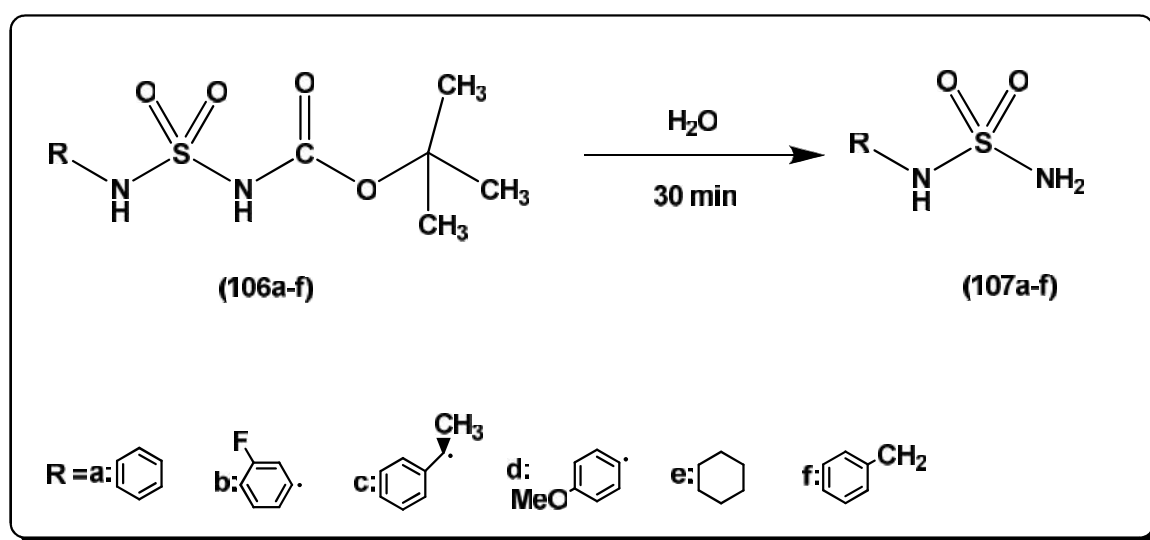


Figure 15. Spectre RMN ^1H et ^{13}C du composé (106c).

IV-2-Déprotection des carboxylsulfonamides:

La déprotection des carboxylsulfonamides est réalisée dans l'eau distillée à reflux pendant 30 minutes¹. L'évolution de la réaction est suivie sur ccm, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine. (Schéma 36).



Les sulfonamides (**107a-f**) sont obtenus sous forme d'une poudre blanche avec de bons rendements. Ils sont solubles dans les solvants polaires tels que l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle et le méthanol.

➤ **Tableau 2:** Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides (**107a-f**)

| Réf | Formule Brute | Masse g /mol | R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1) | F•C | Rdt % |
|-------------|--|--------------|--|---------|-------|
| 107a | C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S | 172 | 0.55 | 96-98 | 90 |
| 107b | C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ SF | 190 | 0.60 | 91-93 | 78 |
| 107c | C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S | 200 | 0.58 | 100-102 | 91 |
| 107d | C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₃ S | 203 | 0.62 | 98-100 | 90 |
| 107e | C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S | 178 | 0.60 | 85-87 | 87 |
| 107f | C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S | 186 | 0.48 | 97-99 | 80 |

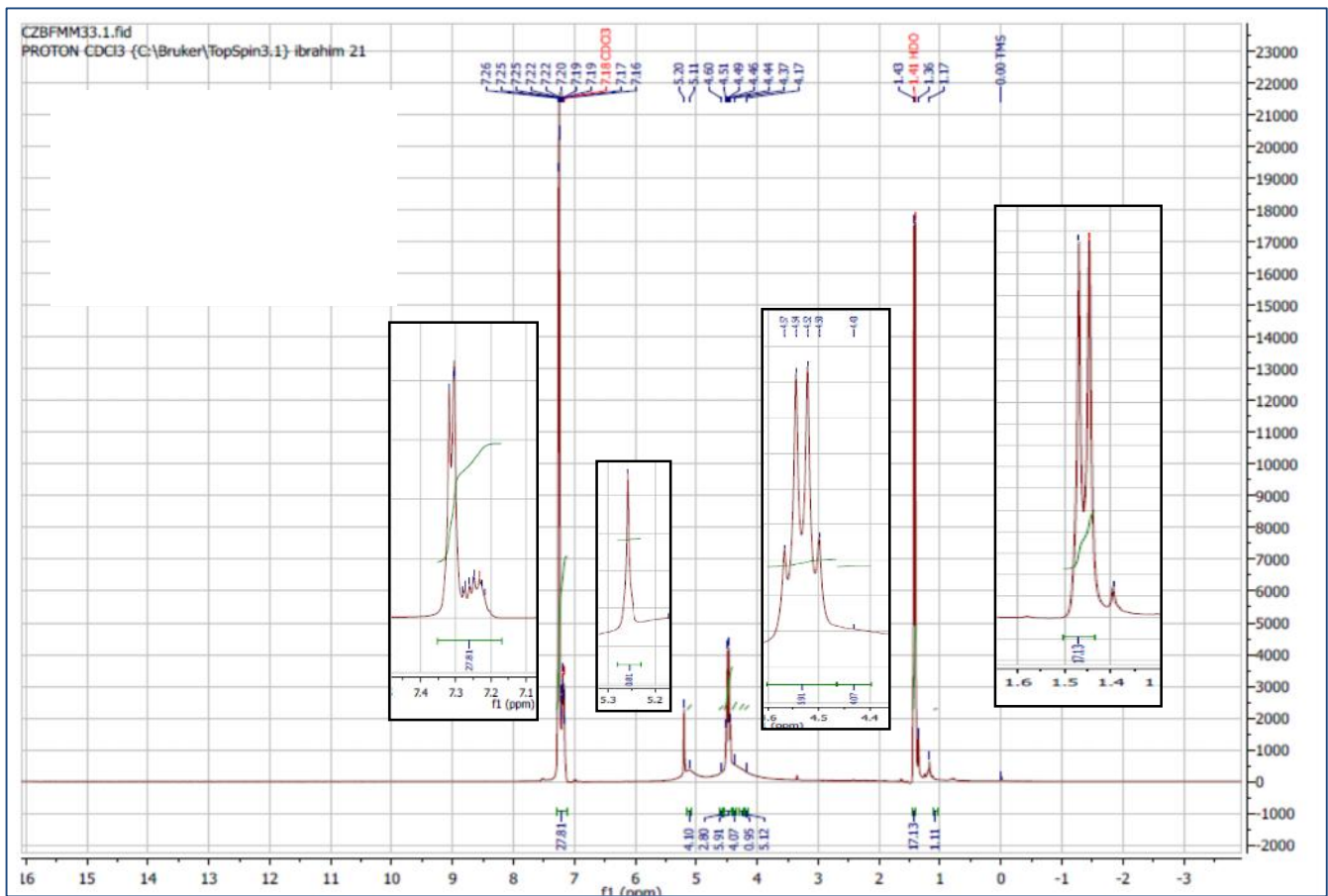
¹ Belgiche, R.; Cheraiet, Z.; Berredjem, M, Abbessi, A.; and Aouf, N. E. *European Journal of Chemistry*. 2012, 3, 305.

➤ **Caractérisation:**

Les sulfonamides sont caractérisés en **RMN** du proton par la disparition du singulet des protons de groupement B_{OC} et l'apparition d'un singulet à 5.5 ppm de NH_2 .

Une bande caractéristique en **IR** apparait vers 3350 cm^{-1} correspond au groupement NH_2 , les bandes intenses entre 1362 et 1155 cm^{-1} correspondent au groupement SO_2 , on remarque aussi la disparition de la bande de $C=O$.

En **spectrométrie de masse** ces produits sont caractérisés par le pic moléculaire $[M+1]$ avec une abondance relative de 50-100%.



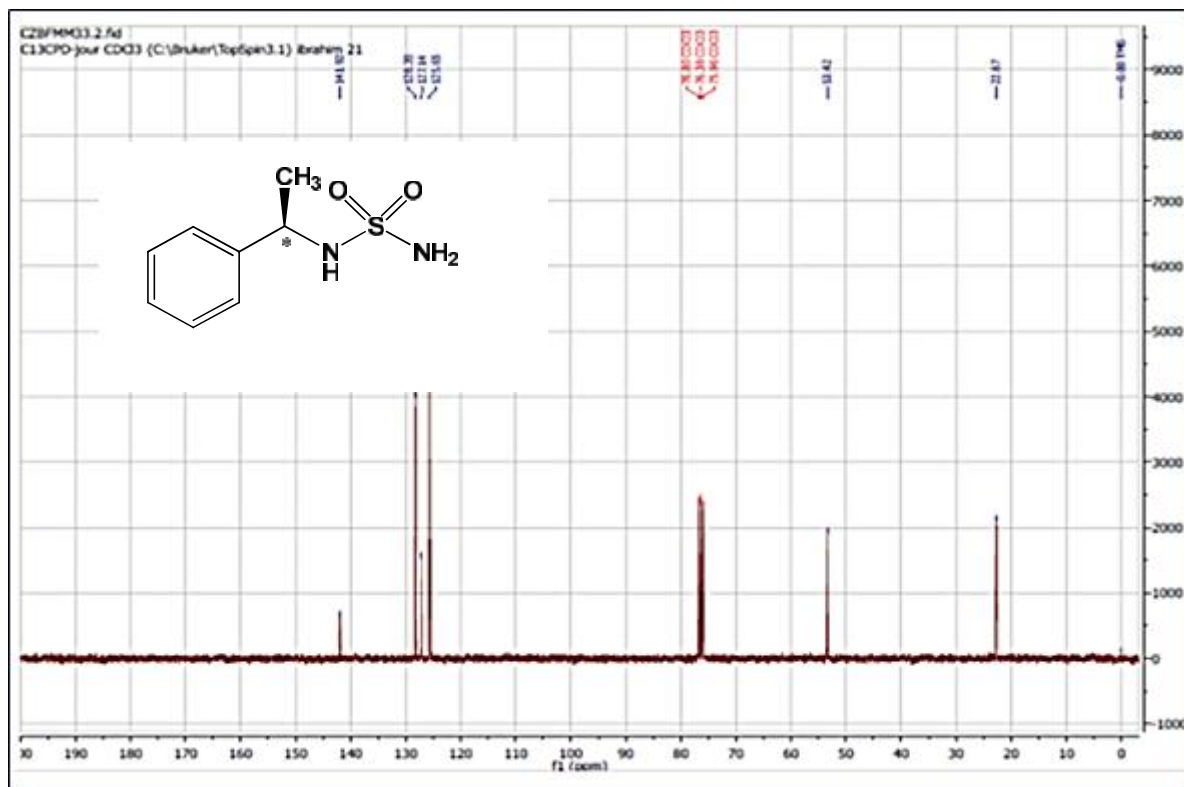


Figure 16. Spectre RMN ^1H et ^{13}C du composé (107c)

IV-3-Synthèse des *N*-acylsulfonamides:

Les réactions catalysées par des acides de Lewis sont d'un grand intérêt, car elles permettent des réactivités et des sélectivités intéressantes dans des conditions douces. Pour cela nous avons choisi d'utiliser AlCl_3 pour faire une acylation simple et efficace.

L'acylation des sulfonamides (**107a-f**) avec le chlorure de chloroacétyle en présence de AlCl_3 dans le toluène fournit les *N*-acylsulfonamides (**108a-f**). La réaction est portée à reflux pendant 3h. Le doublet libre d'azote de sulfonamides attaque le site électrophile du carbonyle de chlorure de chloroacétyle pour former le produit acylé (**108a-f**) avec de bons rendements (Schéma 37).

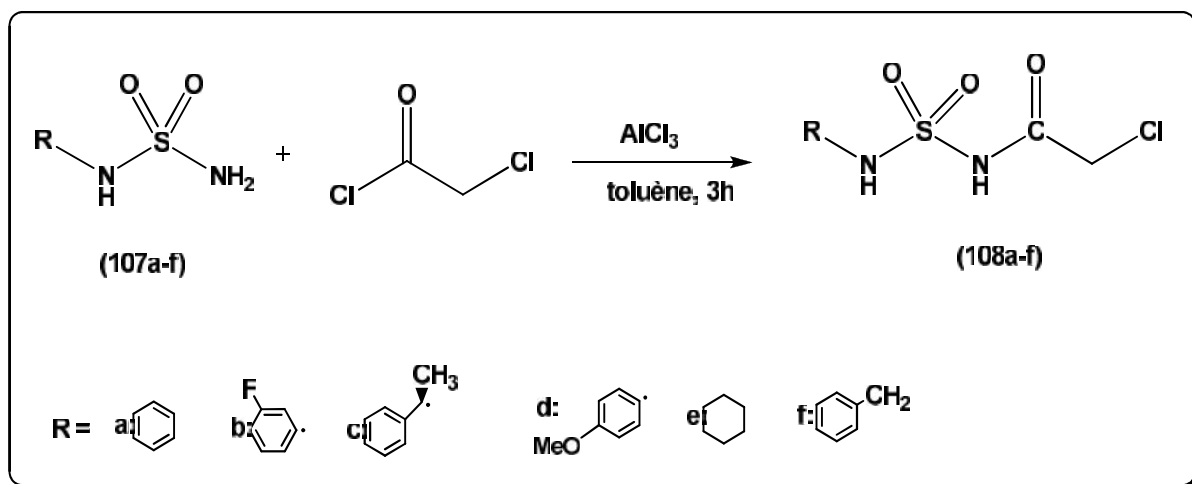


Schéma 37. Acylation de sulfonamides avec le chlorure de chloroacétyle.

Mécanisme réactionnel:

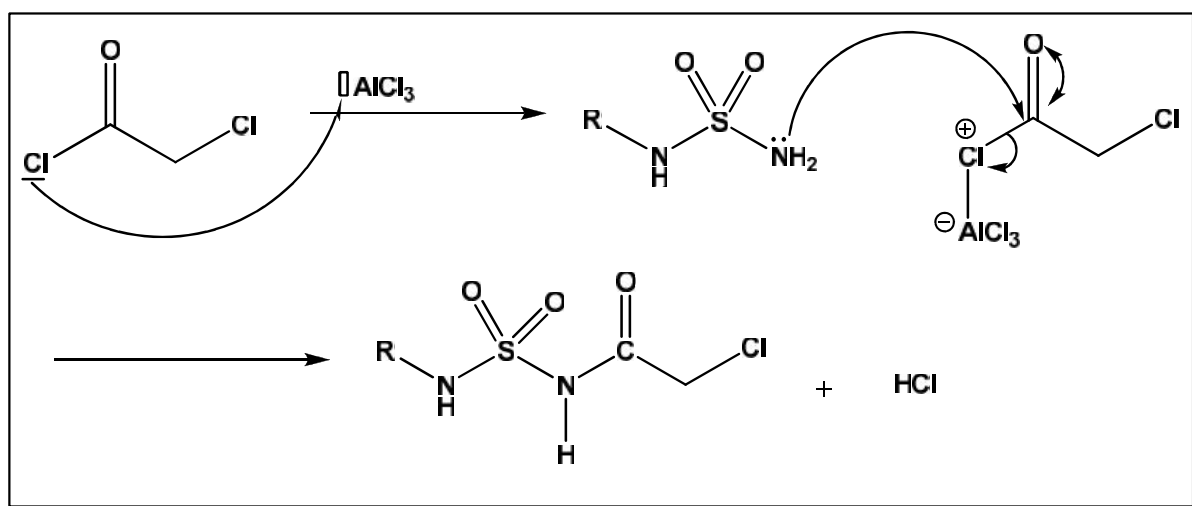


Schéma 38. Mécanisme réactionnel proposé pour l'acylation.

Les *N*-acylsulfonamides (**108a-f**) ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche avec de bons rendements après recristallisation dans l'éther diéthylique.

➤ **Tableau 3:** Caractéristiques physico-chimiques des *N*-acylsulfonamides (**108a-f**)

| Réf | Formule Brute | Masse g/mole | R_f (CH₂Cl₂ /MeOH : 9/1) | F•C | Rdt % |
|-------------|---|---------------------|---|------------|--------------|
| 108a | C ₈ H ₉ N ₂ O ₃ SCl | 248 | 0.7 | 174-176 | 60 |
| 108b | C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ SClF | 266 | 0.75 | 184-186 | 55 |
| 108c | C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₃ SCl | 276 | 0.70 | 175-177 | 65 |
| 108d | C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ SCl | 277 | 0.80 | 184-186 | 60 |
| 108e | C ₈ H ₁₅ N ₂ O ₃ SCl | 254 | 0.70 | 177-179 | 87 |
| 108f | C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₃ SCl | 262 | 0.65 | 184-186 | 60 |

➤ **Caractérisation:****En RMN ¹H**

Les structures des *N*-acylsulfonamides (**108a-f**) sont caractérisées par l'apparition d'un singulet entre [4.1-4.28] ppm qui correspond aux protons de CH₂ adjacent du Cl et la disparition du singulet de NH₂.

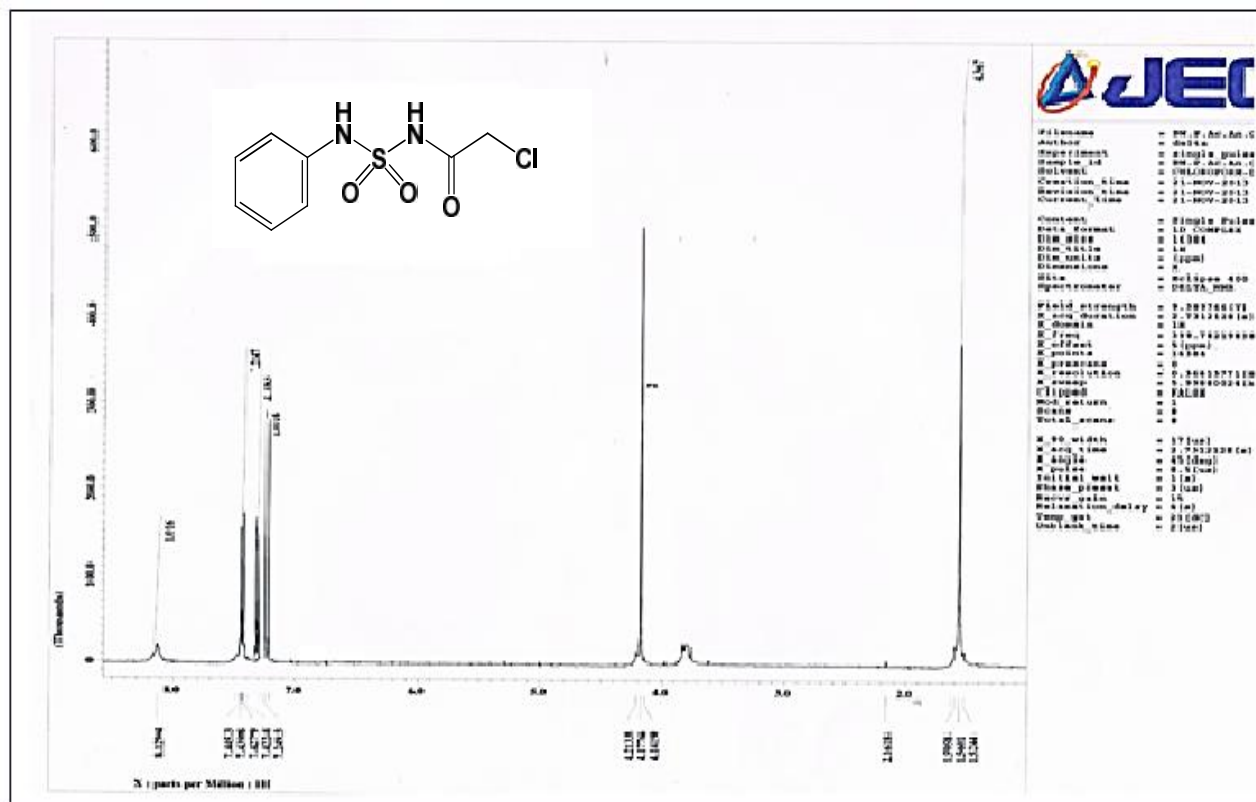
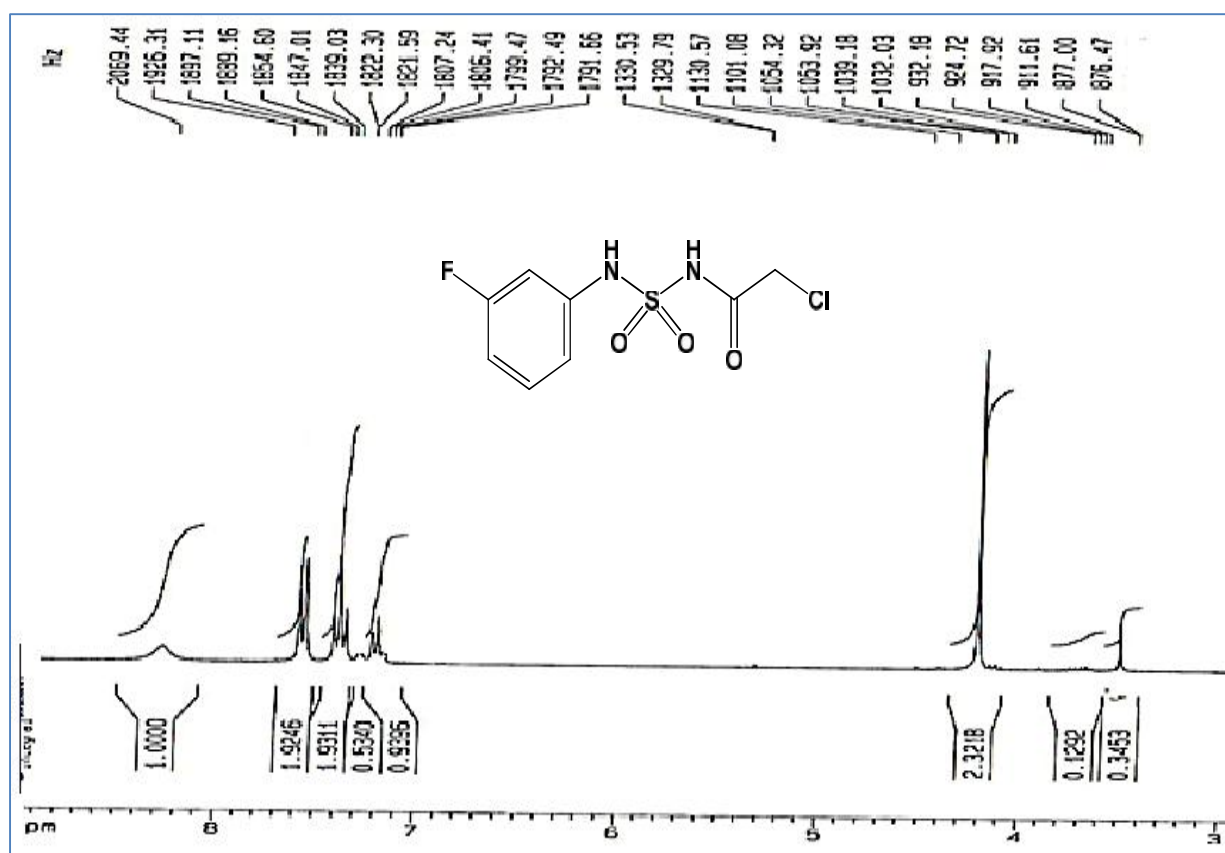
En RMN ¹³C

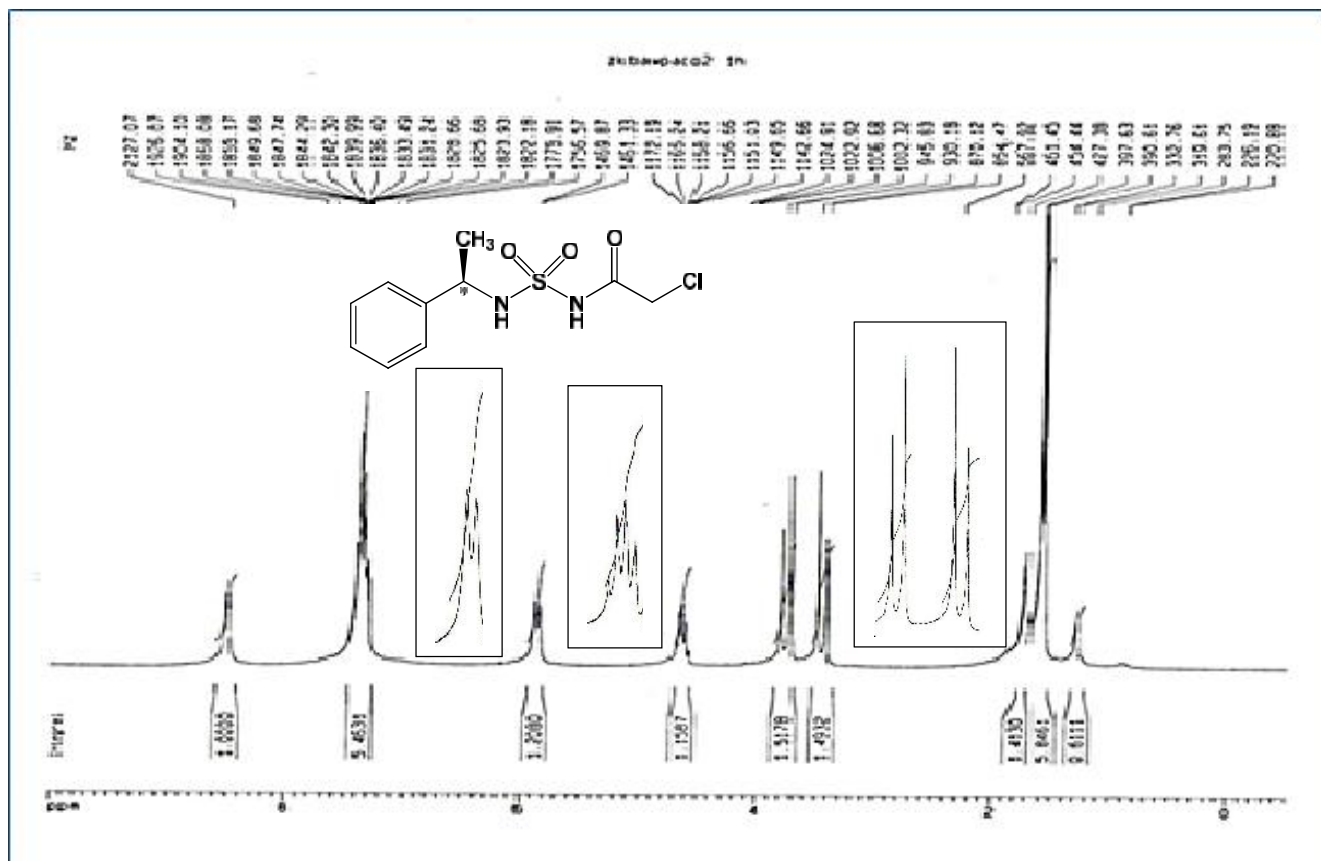
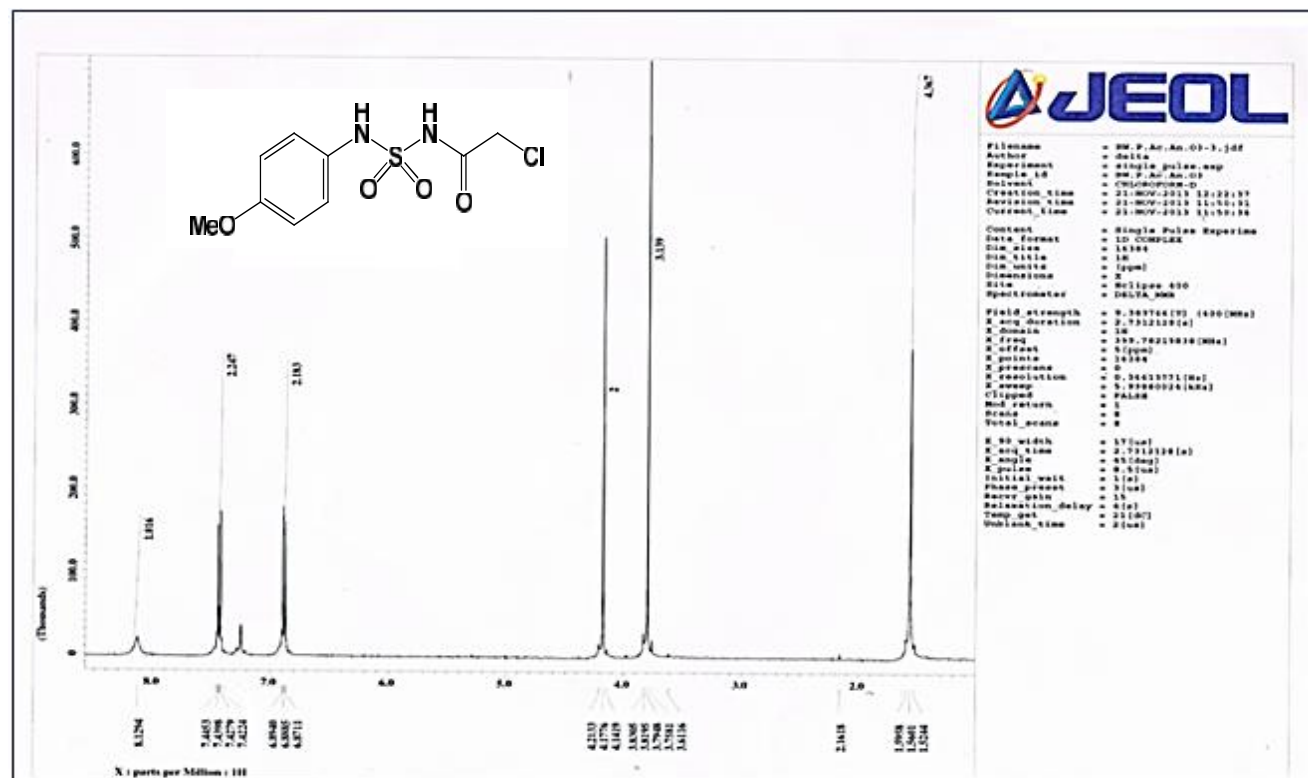
Le signal du groupement C=O est observé entre [159-166] ppm.

L'apparition du signal de (CH₂) situé respectivement dans l'intervalle [41.1-43.7] ppm.

En infrarouge

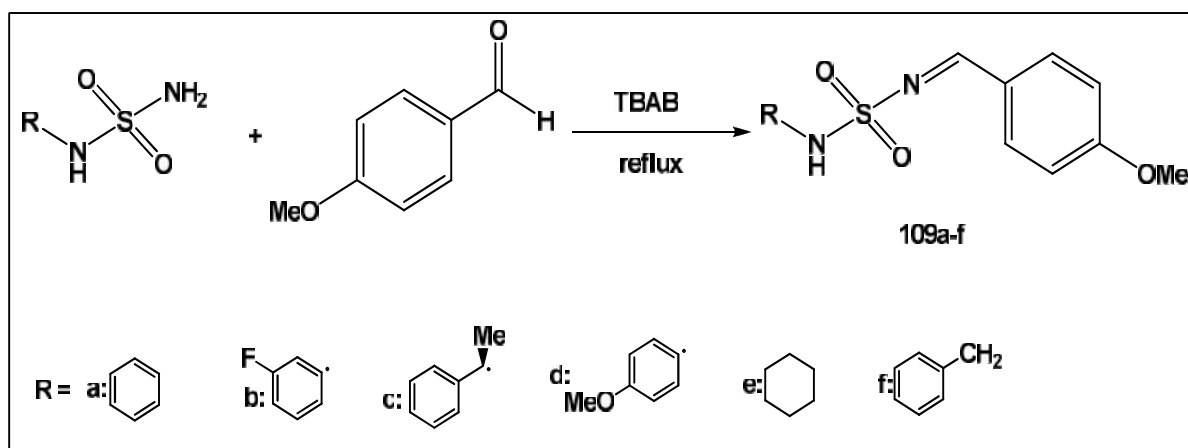
Ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes entre [3250-3368] cm⁻¹ du deux groupements NH et une bande d'absorption entre [1700-1725] cm⁻¹ qui caractérise le groupement C=O.

Figure 17. Spectre RMN ^1H du composé (108a)Figure 18. Spectre RMN ^1H du composé (108b)

Figure 19. Spectre RMN ^1H du composé (108c)Figure 20. Spectre RMN ^1H du composé (108d)

IV-4-Synthèse des *N*-sulfonylimines:

La *N*-sulfonylimine est une classe spéciale d'imine contenant le motif sulfonyle, utilisé comme précurseur en synthèse de composés biologiquement actifs. La condensation du sulfonamide (**107a-f**) avec le 4-méthoxybenzaldéhyde en présence de TBAB (0.2 mmol, 10%) conduit aux *N*-sulfonylimines (**109a-f**). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C sans solvant pendant 3 heures. La *N*-sulfonylimine est obtenue sous forme d'une poudre blanche après purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂ (**Schéma 39**).

Schéma 39. Synthèse de *N*-sulfonylimines.

Mécanisme réactionnel:

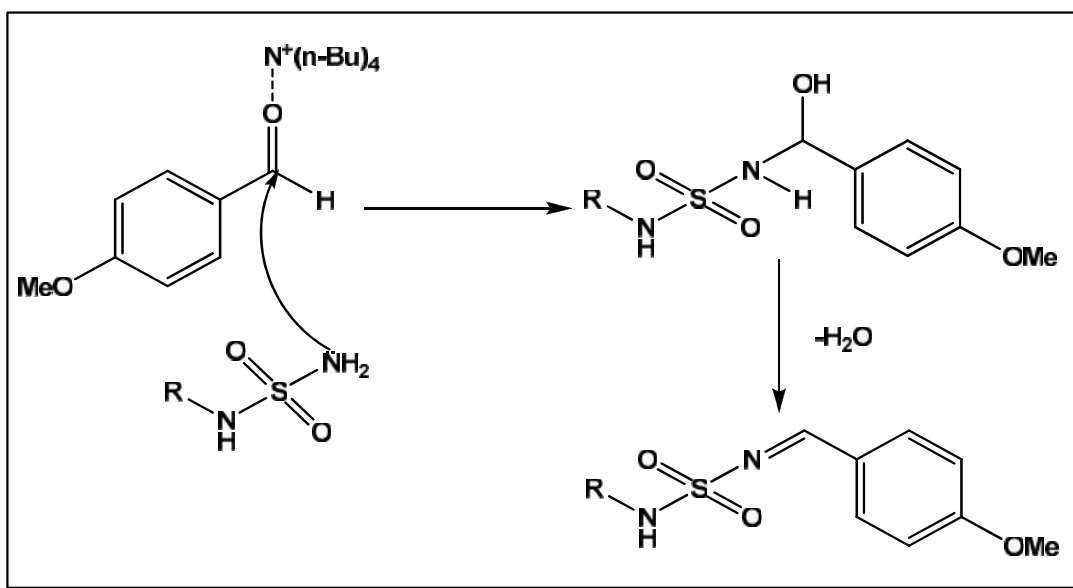


Schéma 40. Mécanisme réactionnel proposé pour la condensation.

➤ **Tableau 4:** Caractéristiques physico-chimiques des *N*-sulfonylimines (**109a-f**)

| Réf | Formule Brute | Masse g/mole | R_f (CH₂Cl₂ /MeOH : 9/1) | F•C | Rdt % |
|-------------|--|---------------------|---|------------|--------------|
| 109a | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 290 | 0.75 | 171-173 | 90 |
| 109b | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ SF | 303 | 0.70 | 186-188 | 87 |
| 109c | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S | 318 | 0.67 | 173-175 | 91 |
| 109d | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S | 320 | 0.78 | 182-184 | 90 |
| 109e | C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 296 | 0.80 | 125-127 | 85 |
| 109f | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 304 | 0.76 | 170-172 | 75 |

➤ **Caractérisation:****En RMN ¹H**

Les structures de *N*-sulfonylimines (**109a-f**) sont caractérisées par l'apparition d'un singulet entre [7.35-8.60] ppm qui correspond au proton porté par le carbone voisin de l'azote et la disparition du singulet de NH₂.

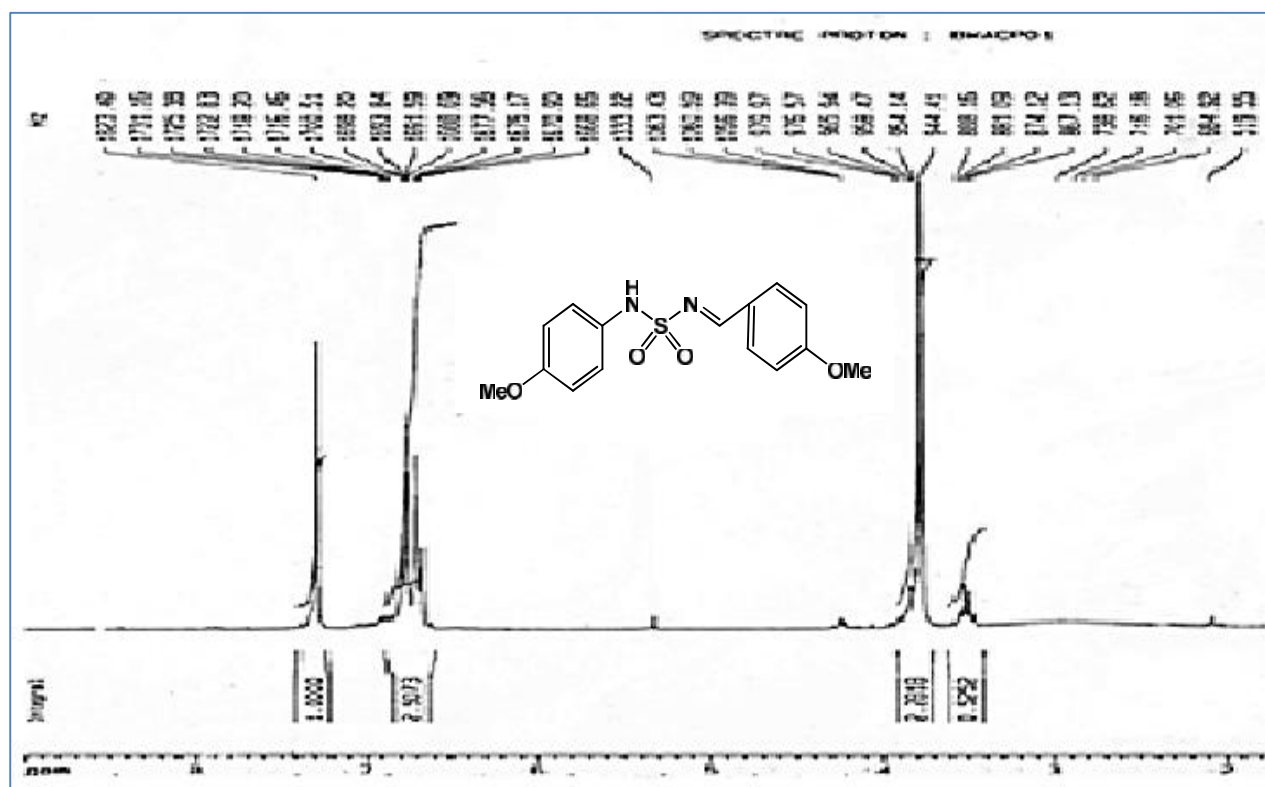
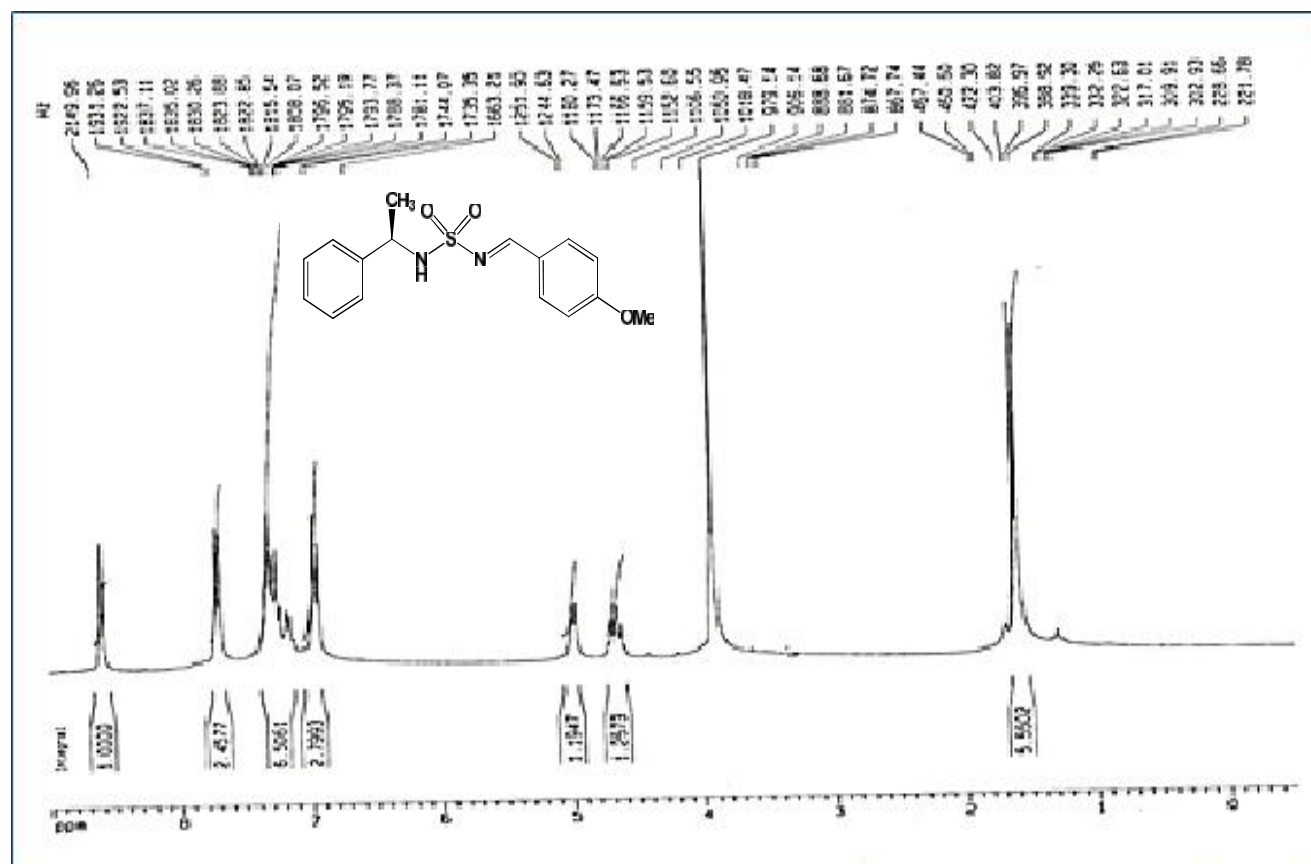
En RMN ¹³C

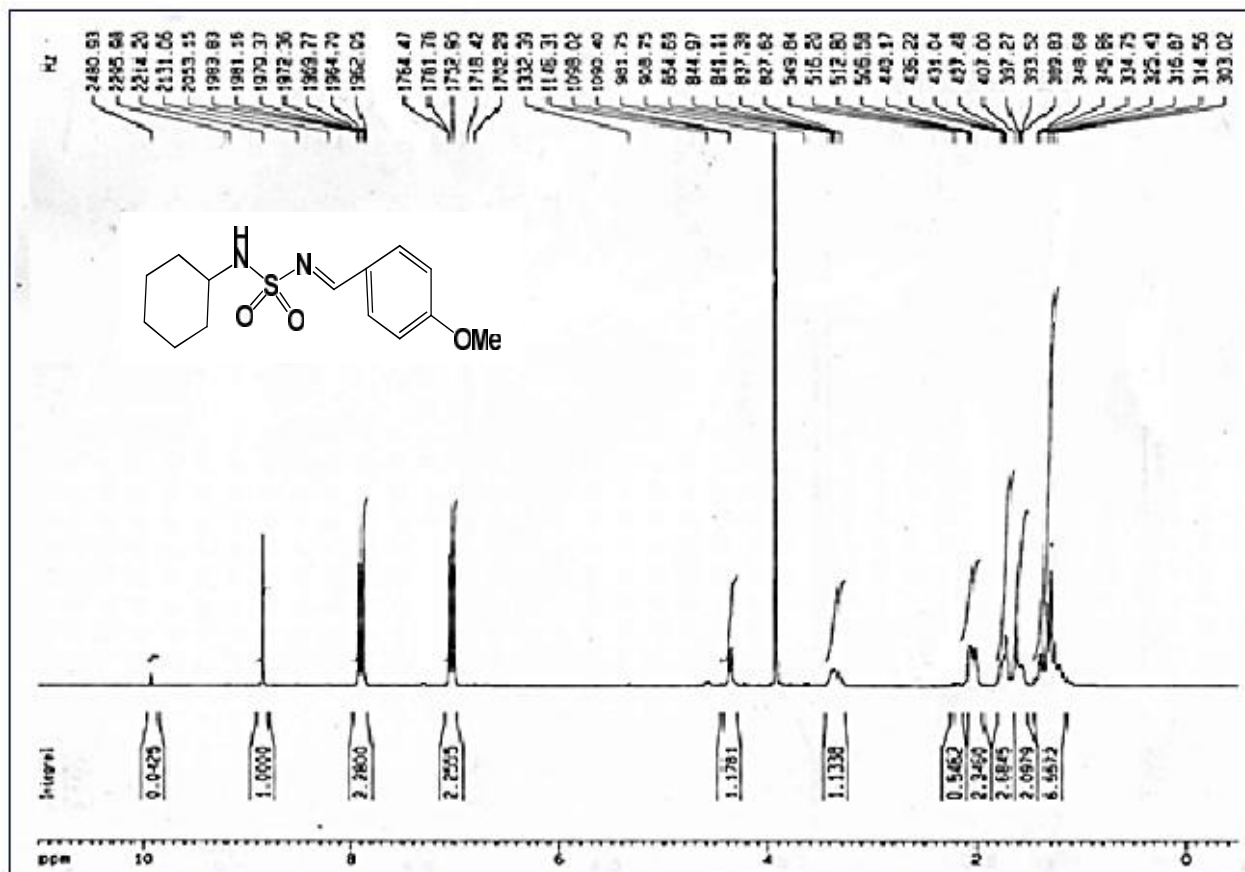
L'apparition du signal de carbone voisin de l'azote situé respectivement dans l'intervalle [49.7-55.8] ppm.

En infrarouge

Ces structures sont confirmées par l'apparition de la bande d'absorption entre [1596-1630]cm⁻¹ du groupement C=N et la disparition de la bande d'absorption du groupement NH₂.

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

Figure 21. Spectre RMN ^1H (109d)Figure 22. Spectre RMN ^1H (109c)

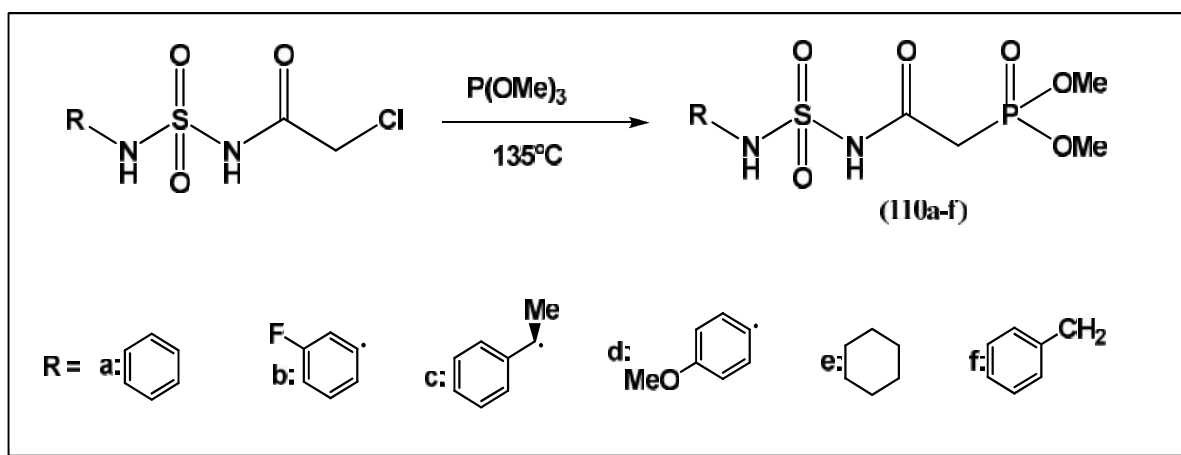
Figure 23. Spectre RMN ^1H (109e)

IV-5-Synthèse des phosphonométhyl-sulfonamides:

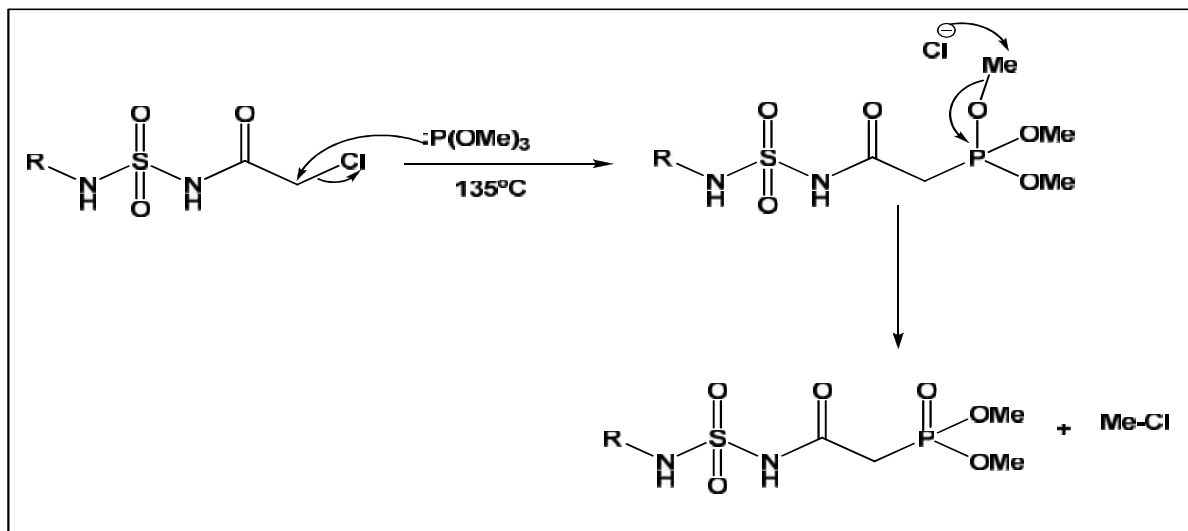
Notre choix de synthèse est porté sur la réaction d'Arbuzov, qui est la méthode la plus performante utilisée pour introduire le motif phosphonate, cette réaction permet d'accéder à ce type de composés de manière relativement simple.

Les phosphonométhyl-sulfonamides (**110a-f**) ont été synthétisés par la phosphorylation du *N*-acylsulfonamide (**108a-f**) préparé précédemment avec le triméthylphosphite à reflux pendant six heures. Le phosphonate est obtenu sous forme d'une huile par purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂/MeOH (**Schéma 41**).

Donc l'accès aux phosphonométhyl-sulfonamides (**110a-f**) repose sur la substitution nucléophile du Cl par un groupement phosphonate, par la voie thermique de la réaction de Michaelis-Arbuzov suivant le mécanisme réactionnel ci-dessous:



Mécanisme réactionnel:



➤ **Tableau 5:** Caractéristiques physico-chimiques des phosphonométhyl-sulfonamides
(**110a-f**)

| Réf | Formule Brute | Masse g/mole | R_f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH : 9/1) | Rdt % |
|-------------|---|---------------------|--|--------------|
| 110a | C ₁₀ H ₁₅ N ₂ O ₆ SP | 322 | 0.40 | 65 |
| 110b | C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₆ SPF | 340 | 0.45 | 60 |
| 110c | C ₁₂ H ₁₉ N ₂ O ₆ SP | 350 | 0.42 | 70 |
| 110d | C ₁₁ H ₁₇ N ₂ O ₇ SP | 352 | 0.48 | 75 |
| 110e | C ₁₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ SP | 328 | 0.50 | 70 |
| 110f | C ₁₁ H ₁₇ N ₂ O ₆ SP | 356 | 0.42 | 65 |

➤ **Caractérisation:**

En RMN ¹H

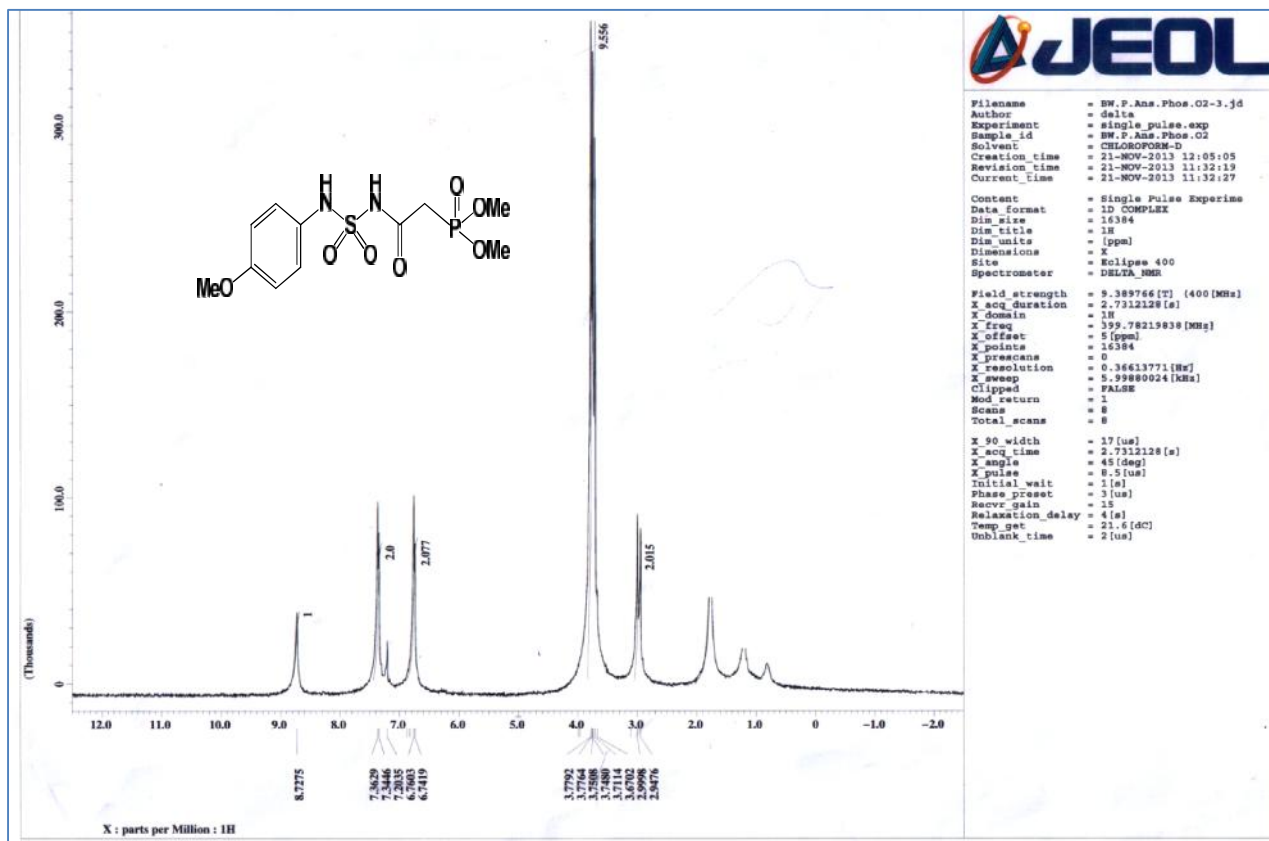
Les structures de phosphonométhyl-sulfonamides (**110a-f**) sont caractérisées par l'apparition de deux singulets entre [3.75-3.9] ppm correspondant aux protons du groupement méthoxy (CH₃O)₂ P et un doublet entre [2.8-3.09] ppm qui correspond aux protons du groupement CH₂P.

En RMN ³¹P

L'introduction du groupement phosphonate est confirmée par l'apparition des signaux du phosphore vers 49.33 ppm.

En infrarouge

Ces structures sont confirmées par l'apparition de la bande d'absorption vers [1630-1596]cm⁻¹ du groupement P=O.

Figure 24. Spectre RMN ^1H du composé (110d)

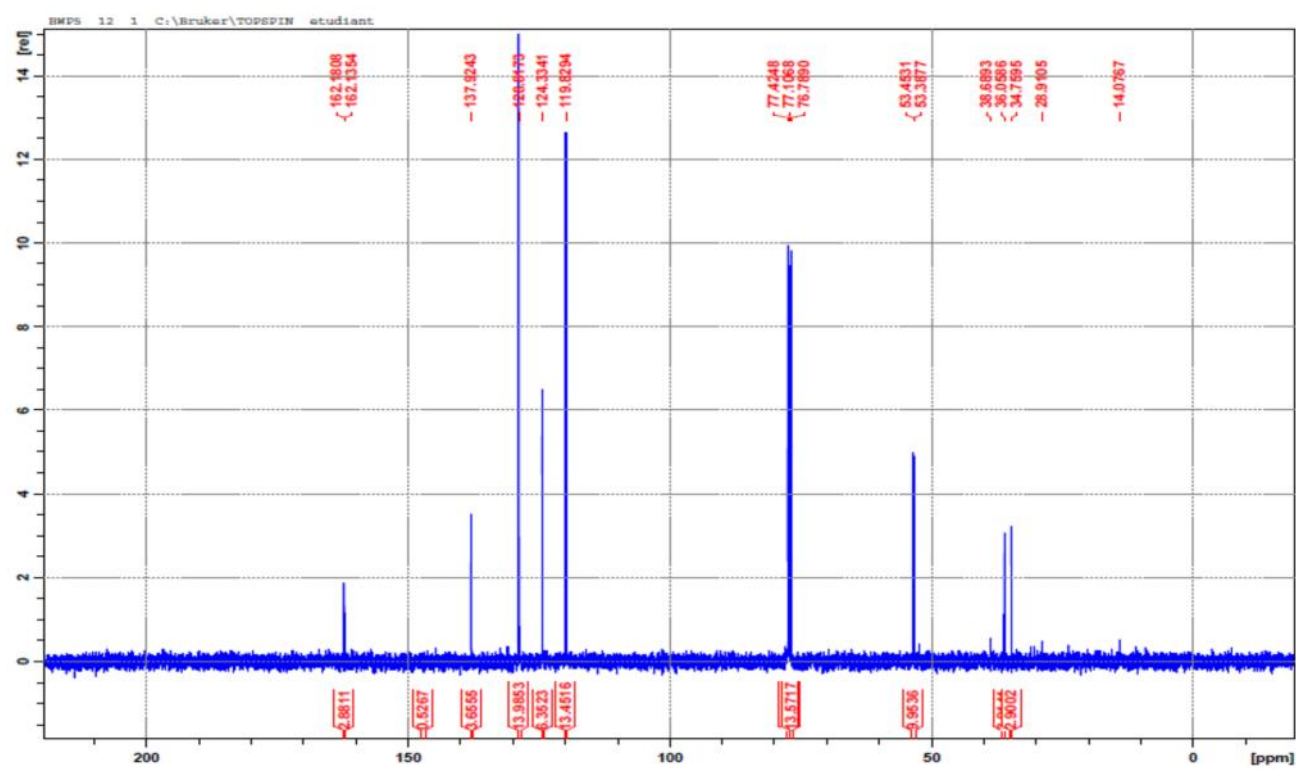
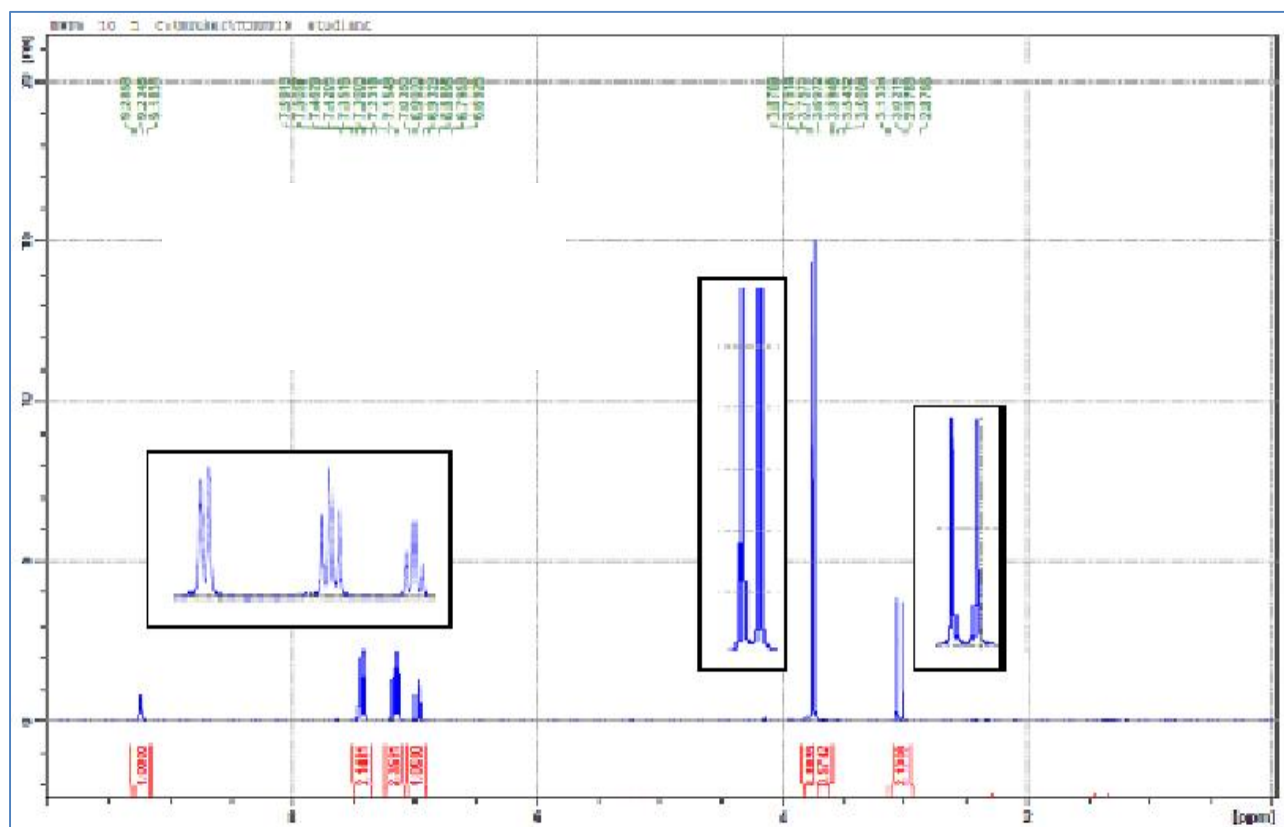


Figure 25. Spectre RMN ^1H et ^{13}C du composé (110a)

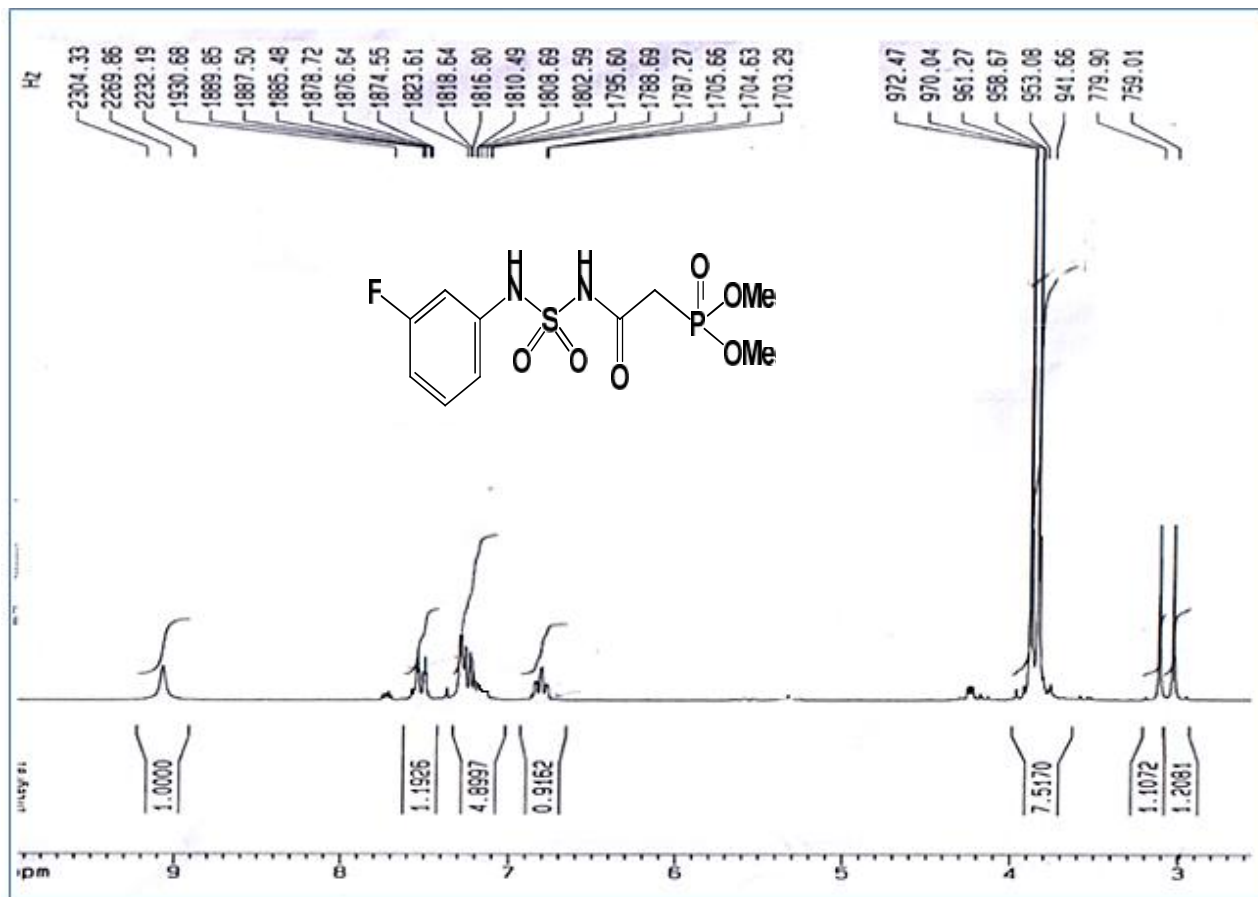


Figure 26. Spectre RMN ^1H du composé (110b)

Conclusion:

- Dans ce chapitre nous avons synthétisé une nouvelle famille de *N*-acylsulfonamides à partir de sulfonamides correspondant en utilisant le chlorure de chloroacétyle en présence de AlCl_3 comme catalyseur.
- Les carboxylsulfonamides ont été synthétisés en deux étapes (carbamoylation et sulfamoylation) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, tertibutanol et d'amine primaire.
- La déprotection de groupement *Boc* des carboxylsulfonamides synthétisés a été réalisée dans l'eau pour obtenir les sulfonamides avec de bons rendements.
- Nous avons développé une nouvelle synthèse rapide et simple de différents dérivés des *N*-sulfonylimines en trois étapes suivie par une réaction de condensation à partir de du sulfonamide et un réactif simple et commercial (4-méthoxybenzaldéhyde) en présence d'un catalyseur (TBAB) avec de bons rendements.

- Nous avons également réalisé la synthèse d'une nouvelle famille de phosphonométhyl-sulfonamides à partir du triméthylphosphite par la réaction d'Arbuzov.
- Les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , IR et de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces composés.

CHAPITRE IV

Activité antibactérienne et modélisation
moléculaire

V-1 Evaluation antibactérienne:**V-1-1 Introduction:**

A partir de 1939 des centaines d'antibiotiques ont été 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 et 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 sulfamides. Ainsi, la mise en évidence de nouvelles molécules est indispensable afin de limiter cette progression et lutter de façon efficace contre les agents infectieux qui ne cessent pas d'évoluer.

L'objectif de ce travail est l'évaluation (*in vitro*), de l'activité antibactérienne de quatre molécules synthétisées au cours de ce travail.

1 (a) P. H. Roy. *Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries. Médecine/Science.* **1997**, 13, 15.

(b) S. Schwarz, E. Chaslus-Dancla. *Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. Veterinal Research.* **2001**, 3, 201.

V-1-2-Evaluation antibactérienne *in vitro*, de quatre molécules de sulfonamide 107a, 107b, 107c, 107d :

V-1-2-1 Matériel biologique :

a-Souches bactériennes :

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont les suivantes (**Tab. 10**) :

3 souches de référence :

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

12 souches cliniques isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires :

- 4 souches d'*Escherichia coli*.
- 4 souches de *Staphylococcus aureus*.
- 4 souches *Pseudomonas aeruginosa*.

Les souches de référence sont des souches de type sauvage. Elles permettent de définir, par comparaison, l'apparition de la résistance bactérienne aux antibiotiques, des souches cliniques.

Tableau 6. Liste des souches bactériennes utilisées.

| Nom de la souche | Numéro de la souche |
|--|---------------------|
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | S1 |
| <i>Escherichia coli</i> 1 ^{er} souche | S2 |
| <i>Escherichia coli</i> 2 ^{ème} souche | S3 |
| <i>Escherichia coli</i> 3 ^{ème} souche | S4 |
| <i>Escherichia coli</i> 4 ^{ème} souche | S5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | S6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 1 ^{re} souche | S7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 2 ^{ème} souche | S8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 3 ^{re} souche | S9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 4 ^{re} souche | S10 |

| | |
|---|-----|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | S11 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 ^{er} souche | S12 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2 ^{ème} souche | S13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3 ^{ème} souche | S14 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4 ^{ème} souche | S15 |

b- Molécules de sulfonamide synthétisées :

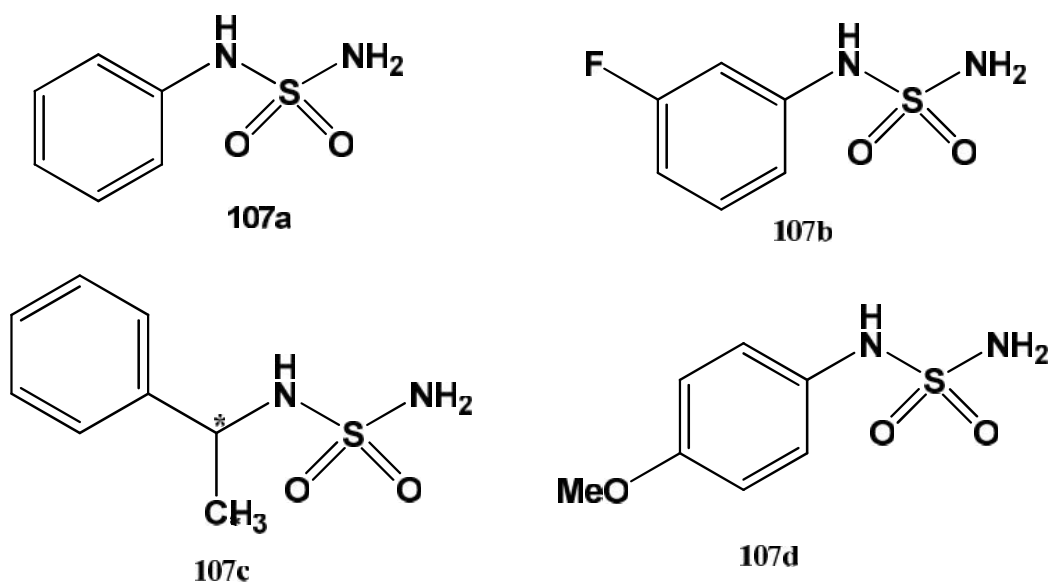


Figure 26. Structures des sulfonamides testées.

V-1-2-2-Méthodes :

a-Evaluation de l'activité des sulfonamides 107a, 107b, 107c, 107d (détermination de la zone d'inhibition) :

Nous avons préparé différentes dilutions des sulfamides à tester à partir de la poudre diluée dans l'acétone 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 et 0.5 (µg/ml)

La sensibilité aux sulfonamides néosynthétisés a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques²) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques.

b- Méthode de diffusion en milieu gélose :

➤ **Préparation de l'inoculum :**

À partir d'une culture pure de 18 heures sur milieu d'isolement on prépare une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %), son opacité doit être équivalente à une D.O de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm.

Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}.

➤ **Ensemencement :**

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage (appelée méthode CLSI³).

-Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.

-Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.

-Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

-Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

➤ **Application des disques :**

Les disques ont été appliqués à l'aide d'un distributeur (4 antibiotiques par boîte) ou d'une pince bactériologique stérile, (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé).

² Etude in vitro de la sensibilité des mycobactéries aux sulfamides par la méthode des disques et des proportions. Demoulin, Medard, Kellens. Path Biol. **1982**, 30(4): 202-205.

³ Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 9th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA; 2012 (CLSI publication M7-A9).

➤ **Incubation :**

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

➤ **Lecture :**

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique :

- Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition
- Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S),

Intermédiaire (I) ou résistante (R) à l'antibiotique (CLSI).

- Les disques sont préparés à partir de papier wattman, déposés avec une pince sur la gélose Muller Hinton. Les concentrations sont déposées successivement en valeurs croissantes. 3 essais sont réalisés pour chaque couple souche/molécule.

- Les valeurs limites des zones d'inhibition sont ≥ 14 mm.

c- Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :

La CMI est la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne (effet bactériostatique) après 18 à 24 heures de contact à 37°C.

➤ **Protocole expérimental :**

- Mettre une série de 12 tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 ml de bouillon nutritif.
- Préparer une suspension bactérienne d'une DO de 0.08 à 0.01 lue à 625nm.
Répartir 9ml de ce milieu ensemencé dans les différents tubes ;
- Ajouter 1ml de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le tube numéro « 1 » ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.
-Après 24 h d'incubation à 37°C, la présence de trouble dans le tube témoin valide le test ;

La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

d- Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide) :

La concentration minimale bactéricide est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer 99,99% des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

Un volume de 0,1 ml de tous les tubes qui ne montrent pas de turbidité est subcultivé sur un milieu de gélose nutritif et incubé à 37° C pendant 18 à 24 h.

V-1-2-3- Résultats :

a- Evaluation de l'activité antibactérienne des quatre molécules de sulfonamide 107a-d:

a-1-Détermination de la zone d'inhibition des sulfonamides :

Les résultats des zones d'inhibition obtenus par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton) (Figure 16 et 17 et Tableau 7) ont montré que toutes les souches testées ont présenté des zones d'inhibition vis-à-vis des sulfonamides **107a**, **107b**, **107c**, variant entre 13 et 32 mm.

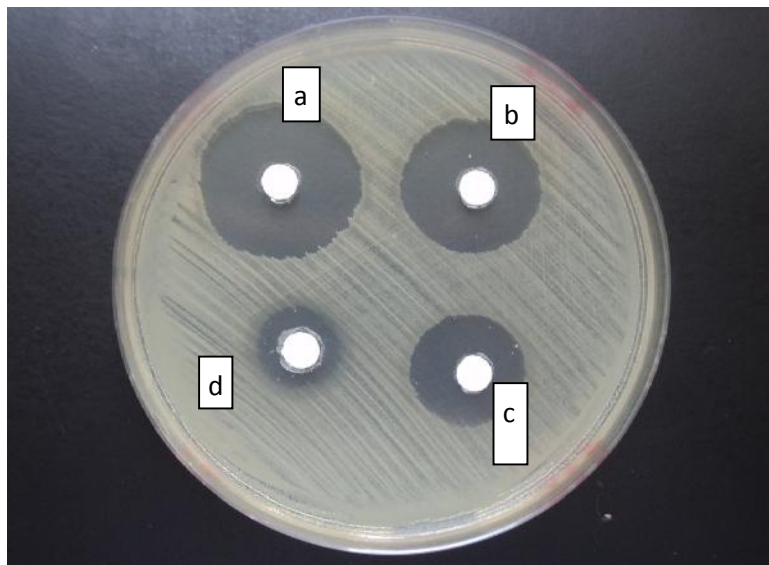


Figure 27. Diamètre de la zone d'inhibition (**a: 34 mm**) de la souche *Staphylococcus aureus* (S 8) par le sulfonamide **107d**.

a: 256µg/ml ; b: 128µg/ml ; c: 64 µg/ml ; d: 32 µg/ml.

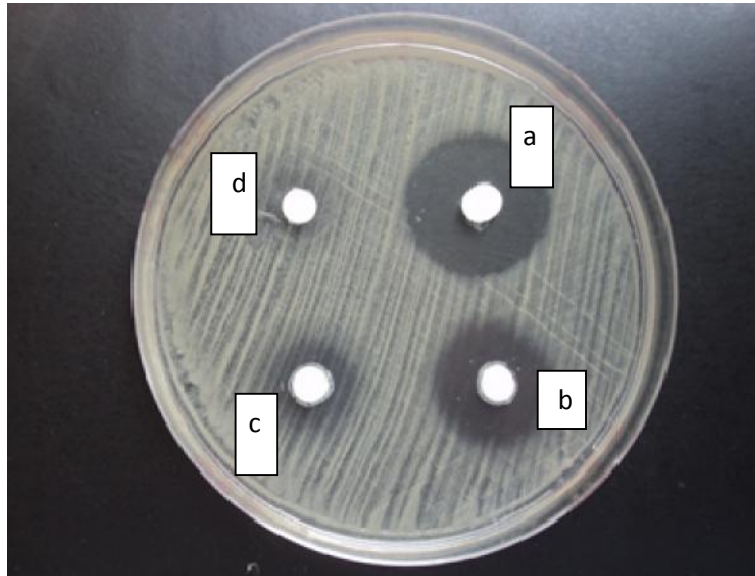


Figure 28. Diamètre de la zone d'inhibition (**a: 26 mm**) de la souche *Staphylococcus aureus* (S 9) par le sulfonamide **107d**.

a: 512 μ g/ml ; b: 256 μ g/ml ; c: 128 μ g/ml ; d: 64 μ g/ml.

a-2-Antibiogramme des sulfonamides :

Les résultats de l'antibiogramme des quatre molécules de sulfonamide réalisé par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton) sont représentés sur le tableau 7 et la figure 18.

Tableau 7. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des quatre sulfonamides

| Souches bactériennes | Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 107a | Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 107b | Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 107c | Diamètres zones d'inhibition (mm) Mol. 107d |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| Ec ATCC25922 | 18 | 16 | 13 | R |
| S2 | 29 | 20 | 15 | R |
| S3 | 32 | 20 | 14 | R |
| S4 | 32 | 24 | 15 | R |
| S5 | 28 | 23 | 14 | R |
| St ATCC 25923 | 15 | 15 | 16 | 34 |
| S7 | 14 | 15 | 14 | 31 |
| S8 | 16 | 15 | 14 | 34 |
| S9 | 15 | 14 | 13 | 26 |
| S10 | 17 | 14 | 13 | 29 |
| Ps ATCC 27853 | 17 | 17 | 13 | R |
| S12 | 20 | 16 | 13 | R |
| S13 | 17 | 16 | R | R |
| S14 | 19 | 15 | 12 | R |
| S15 | 17 | 17 | 14 | R |

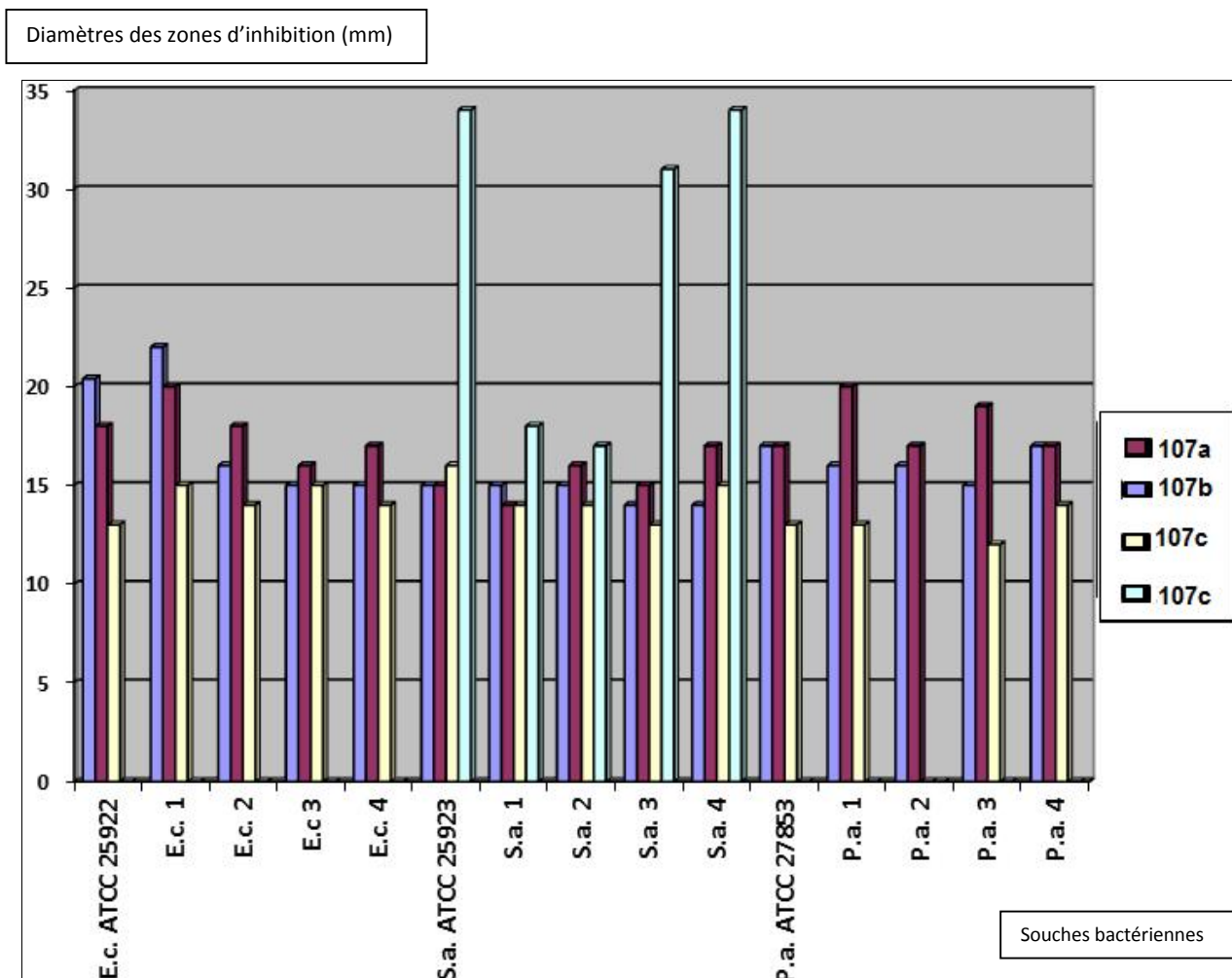


Figure 29. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides **107a**, **107b**, **107c** et **107d**.

L'activité antibactérienne du sulfonamide **107a** s'exprime chez toutes les souches étudiées par l'apparition d'une zone d'inhibition autour des disques. Le diamètre de ces dernières varie entre 14 et 32 mm. Les souches de *S.aureus* présentent les diamètres les plus petits (14 à 17 mm), contrairement aux souches d'*E.coli* et de *P.aeruginosa* qui présentent des diamètres plus élevés variant entre 17 et 32 mm. La molécule 107a est plus active sur les bactéries Gram négatives.

Le diamètre d'inhibition pour la molécule **107b** varie de 16 à 24 mm. La souche qui présente le diamètre le plus petit est *S.aureus* par contre la souche qui présente le diamètre le plus élevé est *E. coli* ATCC 25922. La molécule est plus active sur les Gram négatives.

La molécule **107c** a montré un spectre d'action plus large que celui des autres molécules testées. Toutefois, les diamètres d'inhibition obtenus varient entre 13 et 16 mm, ce qui traduit une faible activité antibiotique.

Pour le sulfonamide **107d**, nous avons enregistré une résistance chez toutes les souches d'*E. coli* et *P. aeruginosa*. Les résultats pour la souche *S. aureus* ont montré les meilleures zones d'inhibition, correspondant à 34 mm (Fig. 16) et 26 mm (Fig. 17).

En conclusion, les molécules **107a**, **107b** et **107c** présentent des zones d'inhibition plus importantes que celles de la molécule **107d**. Les trois souches de référence sont également sensibles aux quatre molécules, particulièrement la souche de *S.aureus*. En effet, les résultats obtenus pour cette souche sont très intéressants, vue la résistance de ces souches aux antibiotiques classiques.

a-3-Détermination de la CMI :

L'évaluation de la CMI a été réalisée par la méthode de dilution en milieu solide. Les résultats de la CMI sont représentés sur le Tableau 8 et la Figure 19.

Les résultats montrent que les nouvelles molécules **107a**, **107b** et **107c** possèdent des CMI variant entre 0.5 et 512 µg/ml. Toutefois, la molécule **107d** possède une CMI de 512 µg/ml vis-à-vis uniquement de *S.aureus*. La souche qui présente la CMI la plus faible est *S. aureus* (S7) avec une CMI de l'ordre de 0.5 µg/ml.

Tableau 8. Résultats de la CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides **107a, 107b, 107c et 107d.**

| Souches bactériennes | CMI (µg/ml) (Mol. 107a) | CMI (µg/ml) (Mol. 107b) | CMI (µg/ml) (Mol. 107c) | CMI (µg/ml) (Mol. 107d) |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Ec ATCC25922 | 64 | 16 | 2 | - |
| S2 | 128 | 128 | 128 | - |
| S3 | 128 | 128 | 64 | - |
| S4 | 64 | 256 | 256 | - |
| S5 | 128 | 128 | 32 | - |
| St ATCC 25923 | 4 | 32 | 128 | 256 |
| S7 | 0.5 | 128 | 64 | 256 |
| S8 | 4 | 64 | 256 | 256 |
| S9 | 2 | 64 | 128 | 512 |
| S10 | 2 | 4 | 32 | 512 |
| Ps ATCC 27853 | 4 | 128 | 512 | - |
| S12 | 4 | 64 | 512 | - |
| S13 | 16 | 32 | - | - |
| S14 | 32 | 128 | 512 | - |
| S15 | 32 | 128 | 512 | - |

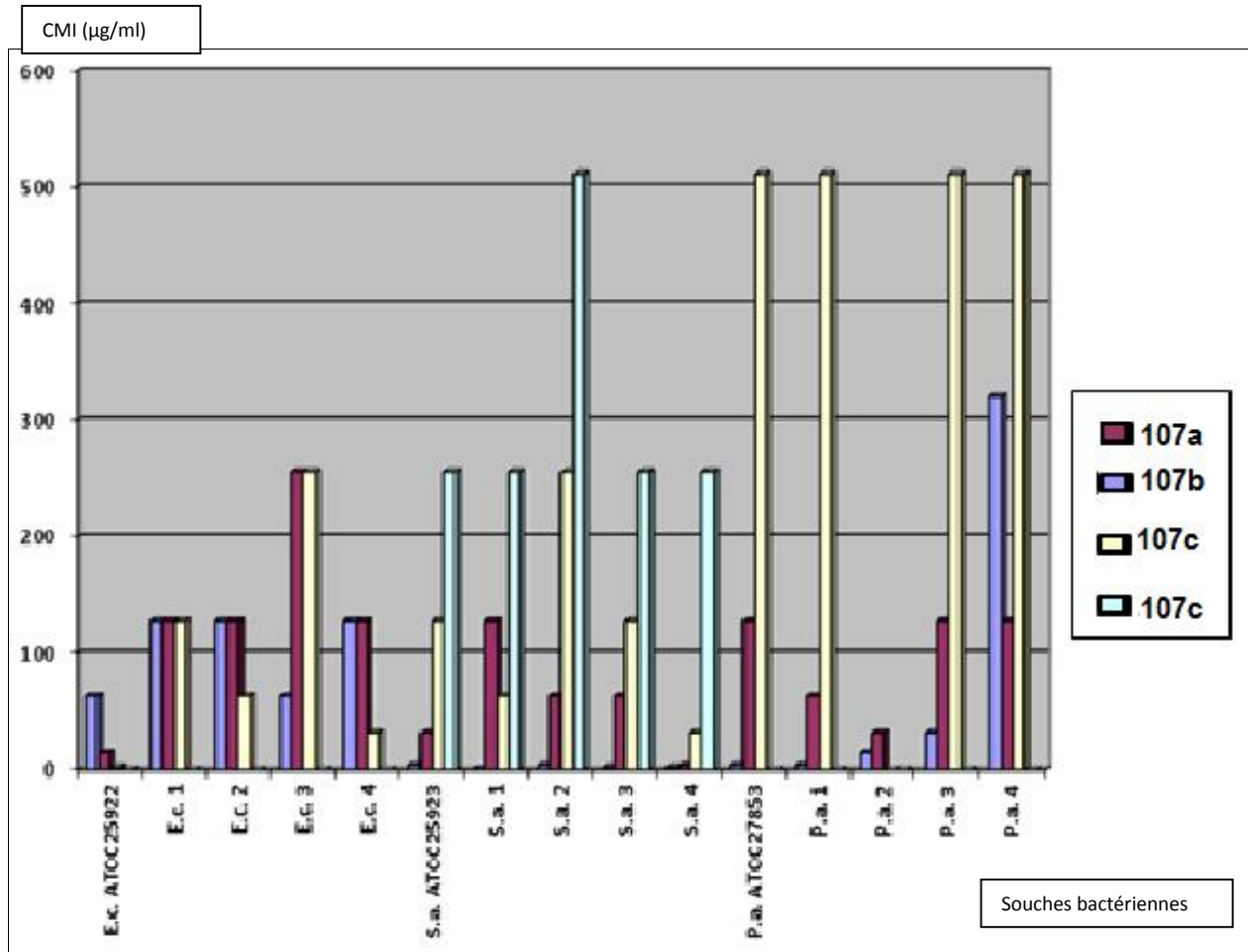


Figure 30. Résultats des CMI des différentes souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides **107a**, **107b**, **107c** et **107d**.

a-4- Détermination de la CMB :

La comparaison des dénombrements bactériens effectué avant et après incubation en présence des molécules **107a**, **107b**, **107c** et **107d** a permis de déterminer un nombre supérieur à 10^2 UFC/ml dans toutes les boîtes ce qui correspond à un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que ces molécules possèdent une action bactériostatique et non bactéricide comme les sulfamides classiques

Conclusion :

- Les études effectuées *in vitro* ont permis de mettre en évidence une activité antibactérienne de type bactériostatique des quatre molécules **107a**, **107b**, **107c** et **107d**. Toutefois, la molécule **107a** a montré de meilleurs résultats ; cette molécule est active à de faibles concentrations sur la plupart des souches testées. contrairement à la molécule **107d** qui a montré une, résistance vis-à-vis de 2 familles de souches et une activité vis-à-vis d'une seule bactérie avec une CMI très élevée 512 µg/ml.
- Les sulfonamides synthétisés au cours de ce travail présentent une activité bactériostatique à large spectre efficace, notamment, contre les souches cliniques alors que le sulfonamide commercial est inactif sur ces mêmes souches, d'où l'importance de ces molécules originales qui ouvrent des perspectives intéressantes pour la thérapeutique antibactérienne.
- **107a**, **107b**, **107c** et **107d** présentent une bonne solubilité (caractéristique très importante pour le chimiste et le biologiste)

V-2-Modélisation moléculaire :**V-2-1- Introduction :**

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire⁴.

La modélisation moléculaire constitue une approche scientifique complémentaire qui permet de travailler sur des sujets extrêmement variés, que ce soit dans un but fondamental ou beaucoup plus appliqué. Dans ce travail, nous avons utilisé la modélisation moléculaire par des méthodes basées sur la **DFT (Density Functional Theory)**. Les descripteurs moléculaires électroniques les plus influents ont été déterminés lors de la réalisation d'une étude des relations structure - activité des nouveaux sulfonamides synthétisés. A l'issue d'une telle étude, des modifications chimiques peuvent éventuellement être proposées dans un but d'optimisation des propriétés et de l'activité.

V-2-2-Modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre le résultat d'une transformation physique, chimique ou biologique ou encore de prévoir de telles transformations. La compréhension et la prévision sont facilitées pour les chimistes lorsque l'on peut visualiser les structures obtenues⁵.

Le principe d'un calcul consiste à minimiser l'énergie d'une molécule, décrite dans le vide ou dans un solvant, à partir de la position dans l'espace des atomes qui la constituent. La structure tridimensionnelle de plus basse énergie⁶, appelée modèle peut être considérée comme une représentation de la conformation de la molécule "la plus proche possible de la réalité".

Différents niveaux d'approximation et de modélisation peuvent être utilisés en fonction de la taille du système étudié.

Plusieurs méthodes de modélisation sont utilisées dans l'optimisation des structures tels que:

⁴ C. Millot; X. Assfeld. Chimie quantique : exercices et problèmes résolus, Dunod. **2000**.

⁵ P.W. Atkins; Chimie physique; De Boeck Université; **2000**.

⁶ J. P. BAYS; " Modélisation Moléculaire ". *J. Chem. Ed.* n°69. **1992**, 209 - 215.

a- La mécanique moléculaire

Cette méthode permet d'évaluer l'énergie d'un ensemble d'atomes (sans prendre en compte l'aspect électronique des atomes et des liaisons) au moyen d'approximations semi-classiques c'est-à-dire en décrivant les atomes comme des petites masses et les liaisons sur la bases de ressorts. La simplification des calculs qui résulte de cette description simplifiée permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules (applications en chimie supramoléculaire).

b- La dynamique moléculaire

Cette méthode a pour but de calculer l'énergie associée aux mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies calculées par la mécanique moléculaire, en appliquant des lois directement dérivées de la mécanique classique. De cette façon, il devient possible de simuler l'évolution des systèmes sur des temps très courts de l'ordre de quelques nanosecondes au plus.

c- Les méthodes quantiques

Ce sont des méthodes de calculs basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger. Celle-ci ne peut être résolue exactement, sauf pour l'ion H^{2+} , ce qui est extrêmement limitant. Pour y remédier, de nombreuses approximations sur la description du système moléculaire sont effectuées.

1- Une première méthode, qui est aussi la plus ancienne, repose sur le calcul de propriétés à partir de l'orbitale moléculaire polyélectronique . Cette orbitale ne peut être construite de façon exacte, il est alors nécessaire d'utiliser plusieurs niveaux d'approximation pour y parvenir. La première approximation appelée « approximation orbitale » permet de calculer l'orbitale moléculaire poly électronique comme étant le produit anti-symétrique d'orbitales moléculaires monoélectroniques.

2- La seconde classe de méthodes, apparue plus récemment, traite les électrons comme un nuage de gaz d'électrons qui englobe les noyaux de la molécule. La densité de ce nuage de gaz est représentée par une fonction unique, d'où le nom de **DFT** (Density Functional Theory) (Parr et al. 1989, Kyachko et al. 1990, Becke et al. 1989). Pour des résultats de qualité équivalente, cette

méthode est beaucoup plus rapide et permet de traiter quelques dizaines d'atomes dans un temps raisonnable.

Ces méthodes de calcul permettent de fournir des renseignements sur la répartition électronique, les niveaux d'énergies et de décrire plus ou moins bien la liaison chimique. Elles permettent en outre d'identifier les états de transition et donc d'étudier les chemins réactionnels lors de réactions chimiques.

V-2-3-Définition de quelques paramètres calculés par la modélisation :

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital):

Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons⁷.

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital):

Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons⁸.

Le Gap :

L'écart d'énergie entre HOMO et LUMO, appelé Gap est un indice de stabilité importante dont l'ordre de grandeur évolue avec la stabilité de la molécule. Un grand écart implique une grande stabilité et un petit écart implique une faible stabilité. En règle générale, la grande stabilité indique une faible réactivité chimique et petit écart est le gage d'une bonne réactivité chimique.

Le moment dipolaire:

Le moment dipolaire d'une molécule est une propriété utilisée pour étudier les interactions intermoléculaires électrostatiques. Plus le moment dipolaire d'une molécule est grand, plus elle sera susceptible d'interagir fortement avec ses voisins en induisant à sa proximité un champ électrique⁹.

⁷ R.G. Pearson, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1418-1423. Z. Zhou, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5720-5724. W.L. Faust, *Science* 245 (1989) 17-37.

⁸ P. W. Atkins. *Chimie physique ; De Boeck Université; 2000.*

⁹ J. P. Conde; M. J. Ramos; Study of conformational Equilibria by Dipole Moment Measurements. *J. chem Ed.* 1986; 83; 823-826.

La polarisabilité :

La polarisabilité d'une molécule est utilisée pour étudier les interactions intermoléculaires faibles du type dipôle-dipôle. La polarisabilité traduit la capacité du nuage électronique d'une molécule à se déformer sous l'effet d'un champ électrique extérieur par exemple à proximité d'une molécule polaire. La polarisabilité (α) est une mesure de l'aptitude des électrons d'une molécule à passer facilement vers une autre molécule à la suite d'un stimulus.

La « dureté » d'une molécule :

La dureté est une mesure de la résistance de la molécule à la déformation de son nuage électronique et au transfert de charge, elle est associée à des espèces possédant une charge électronique très localisée faiblement polarisable. Elle peut être évaluée en considérant la $\frac{1}{2}$ différence entre le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique d'une molécule. Elle fait référence à la théorie HSAB (Hard Soft Acid Base) de Pearson.

V-2-4- Relation structure – activité des sulfonamides 107 a-d assistée par ordinateur. Estimation des principaux descripteurs par DFT.

Le principal but des études des relations structure-activité (**SAR**) d'une série de molécules est de corréler l'activité biologique d'une série de composés avec des descripteurs appropriés avec pour objectif d'aider à la conception et à l'optimisation des nouveaux composés actifs.

V-2-4-1 Mode d'action des sulfamides:

Le mécanisme d'action antimicrobienne des sulfonamides est bien décrit au niveau de l'enzyme. Leurs propriétés antibactériennes sont liées à l'inhibition de l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS) ¹⁰. Chez les bactéries, les sulfamides agissent comme des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate synthétase DHPS, qui catalyse la conversion de PABA (acide para-aminobenzoïque) à dihydroptéroate, une étape clé dans la synthèse de l'acide folique. Le folate est nécessaire à la cellule pour synthétiser les acides nucléiques (ADN et ARN), et en son absence, les cellules seront incapables de se diviser.

¹⁰ A.D. Becke, J. Chem.Phys. 98 (1993) 5648-5652.

Par conséquent, les sulfamides présentent un effet bactériostatique plutôt que bactéricide. En partant du mode d'action décrit, la conception de nos composés est basée sur les fonctions principales décrites sur la **figure 20**.

Dans de tels composés présentant une activité antibactérienne, le groupement sulfonamide présente deux différents sites accepteurs de liaison hydrogène (au niveau des oxygènes terminaux) qui peut former des interactions avec un acide aminé spécifique (Ser222A) et un site donneur de liaison hydrogène (au niveau de l'azote N) susceptible d'interagir avec le Thr62A de la chaîne principale de l'enzyme (DHPS) et un groupement aryle qui peut former des interactions de type Van der Waals avec des acides aminés spécifiques (Lys221A, Pro54A, Arg63A).

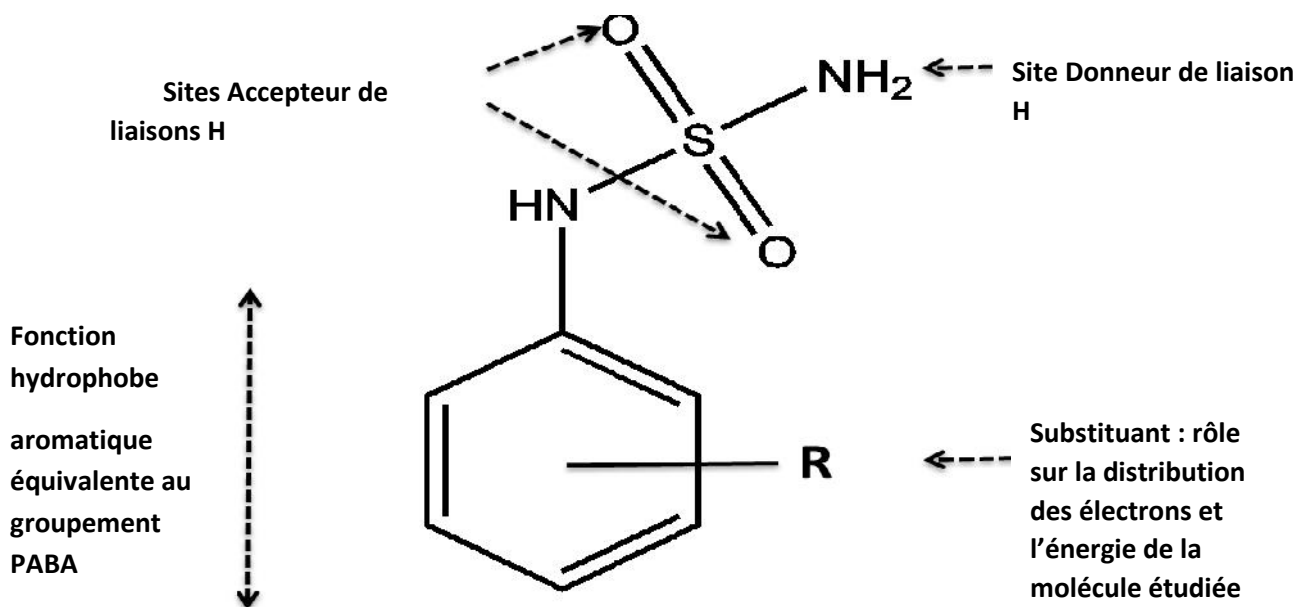


Figure 31. Les fonctions des sulfonamides.

V-2-4-2 Calculs et analyse des principaux descripteurs des sulfonamides 107a-d :

Après construction de la structure tridimensionnelle et minimisation de l'énergie, l'évolution des propriétés électroniques des modèles des molécules 107a-d a été étudiée dans le vide et dans le DMSO en utilisant la méthode **DFT** avec la fonctionnelle hybride (**B3LYP**)¹⁰ et la base **6-31G(d)**¹¹.

¹⁰ A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648–5652.

¹¹ M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, M.S. Gordon, D.J. DeFrees, J.A. Pople, J. Chem. Phys. 77 (1982) 3654-3665.

Les calculs ont été réalisés avec le logiciel **Gaussian 09**¹² Tandis que la visualisation a été réalisée à l'aide de Gaussview. Les énergies des LUMO, HOMO, le gap d'énergie, la polarisabilité ainsi que le moment dipolaire total de la molécule ont été déduits des résultats obtenus.

Pour pouvoir réaliser une étude SAR exploitable, il est nécessaire de comparer des composés présentant une répartition électronique semblable. Ainsi, dans **107c**, l'atome d'azote N n'est pas conjugué avec le cycle aromatique par l'intermédiaire de sa paire isolée et il ne peut pas être utilisé pour une étude SAR par comparaison avec les composés **107a**, **107b** et **107d**.

| Descripteurs quantiques | Gas phase | | | Solvent phase (DMSO) | | |
|--|-----------|-------|-------|----------------------|-------|-------|
| | 107a | 107b | 107d | 107a | 107b | 107d |
| E_{LUMO} (eV) | -0.22 | -0.45 | -0.19 | -0.35 | -0.53 | -0.34 |
| E_{HOMO} (eV) | -6.32 | -6.45 | -5.84 | -6.49 | -6.54 | -6.04 |
| E_{gap} (eV) | 6.10 | 6.00 | 5.65 | 6.14 | 6.01 | 5.70 |
| Polarisabilité linéaire μ_{Tot} (Bohr³) | 94 | 95 | 112 | 120 | 120 | 142 |
| Moment dipolaire total μ (D) | 2.98 | 4.02 | 3.18 | 4.07 | 5.34 | 4.17 |

Tableau 9. Les paramètres calculés de différents composés obtenus par la méthode B3LYP/ 6-31G (d) dans le vide.

¹² Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian Inc. Wallingford, CT, 2009.

Par comparaison avec les résultats biologiques, il apparait que le composé le plus actif **107a** présente la plus grande valeur de gap d'énergie (6,14 eV dans le DMSO), La plus forte dureté et la plus faible polarisabilité ce qui tend à montrer que les interactions de nature électrostatiques doivent être les plus influentes au sein du site actif de l'enzyme, par exemple le transfert d'un proton à une base dure. L'étude théorique implique ainsi qu'un gap important, une polarisabilité faible et une dureté importante ont tendance à être les meilleurs descripteurs chimiques pour identifier des composés présentant une activité antibactérienne intéressante. Dans ce cas où les réactions sont essentiellement contrôlées par des interactions de nature électrostatique, il peut être intéressant de modéliser les molécules en calculant les charges atomiques sur certains atomes clés par une analyse Mulliken qui peuvent alors devenir des descripteurs importants.

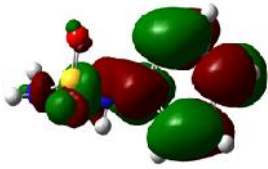
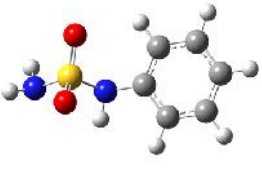
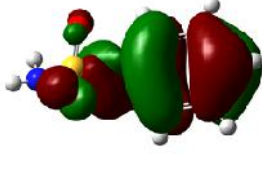
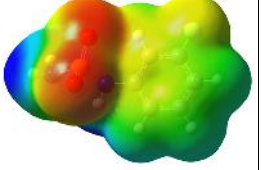

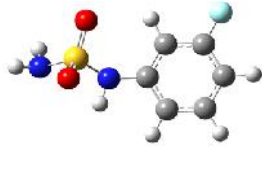

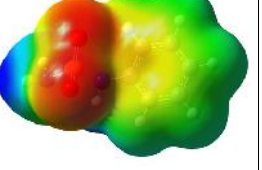
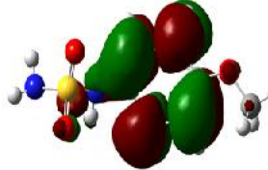

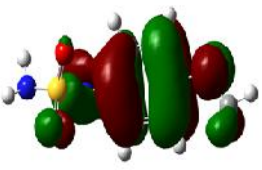
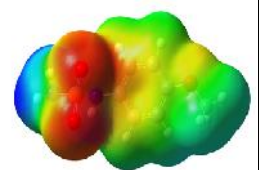
| <i>Composé</i> | <i>LUMO</i> | <i>Structure optimisée</i> | <i>HOMO</i> | <i>MESP</i> |
|----------------|---|---|--|---|
| 107a |  |  |  |  |
| 107b |  |  |  |  |
| 107d |  |  |  |  |

Tableau 10. (a) LUMO du composés par B3LYP/6-31G (d), (b) structures du composés par B3LYP/6-31G (d), (c) HOMO du composés par B3LYP/6-31G (d) et (d) MESP répartition surfacique du potentiel électrostatique (rouge : régions de potentiel le plus négatif, bleu : régions de potentiel électrostatique le plus positif et vert : régions de potentiel nul.)

Les représentations de la répartition surfacique du potentiel électrostatique pour les trois composés sont très similaires et révèlent que les zones de forte densité électronique, représentées en rouge, à l'origine des attaques électrophiles sont bien entendu localisées sur les atomes d'oxygène de la fonction sulfonyle. Deux centres nucléophiles sont localisés à proximité des atomes d'hydrogène portés par les atomes d'azote, un troisième est présent dans 107d à proximité du groupement méthoxy.

Conclusion :

- L'étude théorique sur les composés **107a**, **107b** et **107d** présentant une conjugaison de l'atome d'azote avec le cycle aromatique par sa paire libre nous a permis de faire une étude préliminaire **SAR** dans le but de déterminer les descripteurs quantiques à optimiser pour préparer des inhibiteurs efficaces.
- Sur la base d'une interaction avec le site de liaison principalement contrôlée par des interactions électrostatiques, les descripteurs les plus importants sont le gap, la polarisabilité et les charges Mulliken calculées sur les atomes d'azote et d'hydrogène en interaction directe avec l'enzyme au niveau du site actif.

CHAPITRE VI
Partie expérimentale

CONDITIONS GENERALES

Chromatographie :

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de gel de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254 nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0,1% dans l'éthanol puis chauffage. La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60 A°, granulométrie : 35-70 μm) ou Merck 60H (Art. 9385).

Point de fusion :

Les points de fusions non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electrothermal **Barnstead / Electrothermal**.

Résonance magnétique nucléaire :

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

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

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

Infrarouge :

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

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur :

Un appareil **Jeol JMS-DX 102** de haute résolution en mode positif ou négatif sur une Eau Micro Mass ZQ par ionisation électronique (30eV).

Déshydratation des solvants utilisés :

Les solvants utilisés ont été distillés et rendus anhydres avant usage selon les procédures rapportées par Perrin, D.D.; Armagero, W.L.; «Purification of laboratory Chemicals, 3rd Ed. Pergamon Press, 1988»

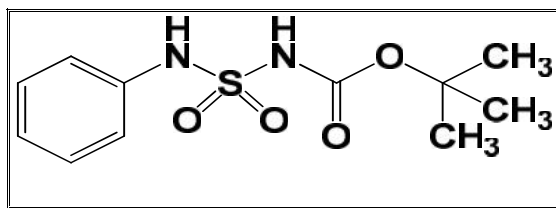
V-1 Préparation des carboxylsulfonamides:**Mode opératoire générale:**

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) (1.62g, 11.4 mmol) dans 10 ml du CH₂Cl₂ anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, 1 équivalent de tertibutanol (0.85g, 11.4 mmol) dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à 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 (1.22g, 11.4 mmol), dans le CH₂Cl₂ anhydre qui est placée dans un bicol émergé dans un bain de glace, en présence de 1.1 équivalent de triéthylamine (1.27g, 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 bondonnée sous agitation magnétique à température ambiante. La réaction est complète après 1-2 heures.

Traitement :

La solution est diluée au dichlorométhane lavée par une solution de HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le carboxylsulfamide issus de cette réaction est recueilli dans l'hexane sous forme d'un solide blanc.

V-1-a) Tert-butyl (1-phényl) amino sulfonamide carbamate 106a:

M= 272 [C₁₁H₁₆O₄N₂S].

Rdt= 95%.

R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 129-131°C.

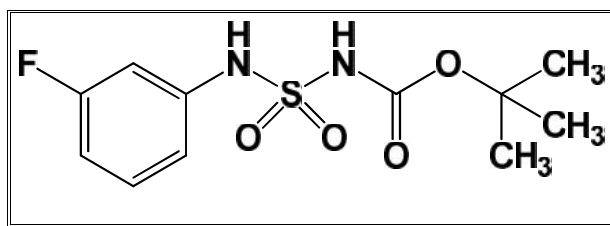
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3447 et 3268.5 (2NH), 1718(C=O), 1655 (C=C), 1358.2 et 1151.1 (SO_2).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.35 (d, 2H, H-Ar); 7.10 (t, 2H, H-Ar); 6.90 (t, 1H, H-Ar); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.8; 135.7; 129.4; 126.6; 122.8; 84.1; 27.2.

SM ESI⁺: 273 [M+H]⁺.

V-1-b) Tert-butyl (3-fluorophényl) amino sulfonamide carbamate 106b



M= 290 [C₁₁H₁₅O₄N₂SF].

Rdt= 88%.

F°C= 137-139°C.

R_f= 0.9 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

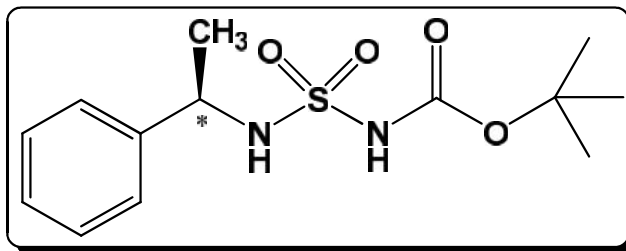
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3442.7 et 3261.4 (2NH) 1716.5 (C=O), 1651.0 (C=C), 1361.7 et 1143.7 (SO_2).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 10.5 (s, 1H, NH); 7.34 (d, 1H, H-Ar); 7.25 (t, 2H, H-Ar); 6.90 (t, 1H, H-Ar); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 164.1; 156.2; 141.5; 131.3; 112.4; 110.6; 100.4; 75.1; 30.2.

SM ESI⁺: 291 [M+H]⁺.

V-1-c) (R) Tert-butyl (1méthylbenzyl) amino sulfonamide carbamate 106c



M= [C₁₃H₂₀N₂O₄S]

Rdt= 94%.

F°C= 130-132°C.

R_f= 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

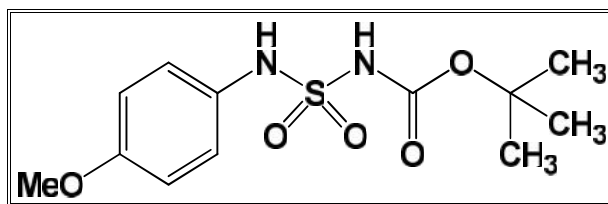
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1723 (C=O), 3421.5 et 3251.5 (2NH), 1643.6 (C=C), 1363 et 1135 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.35 (m, 5H, H-Ar); 5.50 (d, 1H, J= 7.5 Hz, NH-CH*); 4.55 (m, 1H, CH*); 1.55 (d, 3H, J= 6.9 Hz, CH₃); 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.5; 141.3; 128.5; 127.5, 125.8; 83.2; 54.2; 27.6; 22.7.

SM ESI⁺: 301 [M+H]⁺.

V-1-d) *Tert-butyl (4-méthoxyphényl) amino sulfonamide carbamate 106d*



M= 302 [C₁₃H₂₀O₄N₂S].

Rdt= 92%.

F°C= 139-141°C.

R_f= 0.8 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

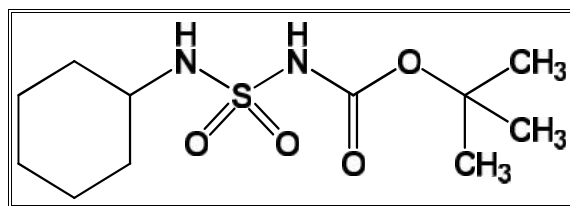
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1718 (C=O), 3447 et 3268.5 (2NH), 1655 (C=C), 1358.2 et 1151.1 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.20 (2d, 4H, J₁=J₂=6.3 Hz, H-Ar); 3.82 (s, 3H, CH₃-O); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 157.1; 153.2; 130.5; 126.1, 115.3; 79.2; 55.6; 29.2.

SM ESI⁺: 303 [M+H]⁺.

V-1-e) *Tert-butyl (1-cyclohexyl) amino sulfonamide carbamate 106e*



M= 278 [C₁₁H₂₂O₄N₂S].

Rdt= 90%.

F°C= 109-111°C.

R_f= 0.9 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

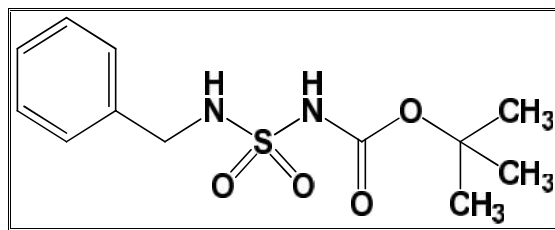
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1720.1 (C=O), 3420.5 et 3221.4 (2NH), 1367 et 1132 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7,25 (s, 1H, NH-Boc); 5.15 (d, 1H, J =7.35, NH-cyl); 3,30 (m, 1H, CH-cyc); 1,90 (m, 2H, CH₂ cyc); 1,80 (m, 2H, CH₂-cyc); 1,60 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.51 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,25 (m, 4H, 2CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.1; 78.2; 44.5; 35.3; 26.4; 25.6; 22.2.

SM ESI⁺: 279 [M+H]⁺.

V-1-f) *Tert-butyl (benzyl) amino sulfonamide carbamate 106f*



M= 286 [C₁₂H₁₈O₄N₂S].

Rdt= 75%.

F°C= 123-125°C.

R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1718 (C=O), 3447 et 3268.5 (2NH), 1655 (C=C), 1358.2 et 1151.1 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.35 (m, 5H, H-Ar); 3.65 (m, 2H, CH₂-Ar); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 149.8; 135.7; 129.4; 126.6; 122.8; 84.1; 43.6; 24.3.

SM ESI⁺: 287 [M+H]⁺.

V-2 Déprotection des carboxylsulfamides :

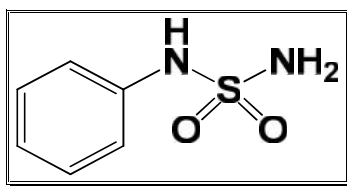
Mode opératoire générale :

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on met le carboxylsulfonamide préparé précédemment dans l'eau distillée. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C sous agitation

magnétique pendant 30 min. L'évolution de la réaction est suivie sur ccm, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

Traitement:

Le mélange réactionnel est extrait avec l'acétate d'éthyle 3× (30 ml), la phase organique est concentrée sous pression réduite et on obtient une huile jaune. Une recristallisation est effectuée dans l'hexane afin d'obtenir le sulfonamide sous forme de solide blanc.

V-2-a) *N*-(1-phényl) sulfamide 107a

M= 172 [C₆H₈O₂N₂S].

Rdt= 90%.

R_f= 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

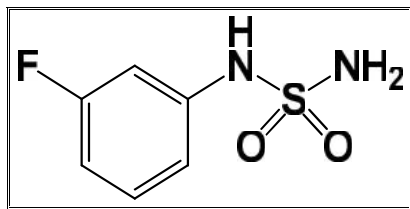
F°C= 96-98°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3368-3257(NH, NH₂); 1658(C=C); 1364.8-1159 (SO₂)

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.43 (d, 2H, H-Ar); 7.30 (t, 2H, H-Ar); 6.95 (t, 1H, H-Ar); 6.5 (s, 1H, NH); 4.91 (s, 2H, NH₂).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 136.1; 129.5; 125.3; 120.8.

SM ESI⁺: 173 [M+H]⁺.

V-2-b) *N*-(3-fluorophényl) sulfamide 107b

M= 190 [C₆H₇O₂N₂SF].

Rdt= 78%.

R_f= 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 91-93°C.

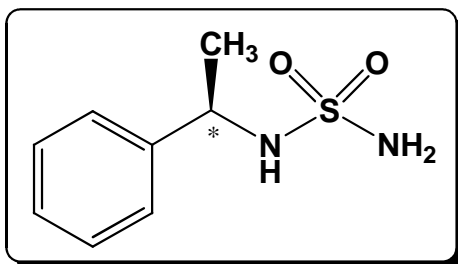
IR (CCl₄, ν en cm⁻¹): 3400-3356(NH, NH₂); 1670(C=C); 1354.8-1175 (SO₂)

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.25 (d, 1H, **H-Ar**); 7.05 (t, 2H, **H-Ar**); 6.70 (t, 1H, **H-Ar**); 4.70 (s, 2H, **NH₂**).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 164.1; 139.2; 129.5; 119.7; 111.6; 105.3.

SM ESI⁺: 191 [M+H]⁺.

V-2-b) (R) N-(1-méthyl-benzyl) sulfamide 107c



M= 200 [C₈H₁₂N₂O₂S].

Rdt= 91%.

R_f= 0.58 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 100-102°C.

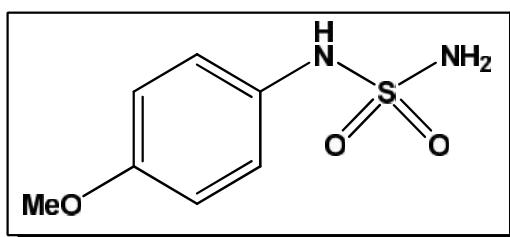
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3373-3260(NH, NH₂); 1642(C=C); 1360.8-1153 (SO₂)

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.35 (m, 5H, **H-Ar**); 5.25 (d, 1H, *J*= 6.93Hz, **NH-CH**); 4.55 (q, 1H, **CH***); 1.57 (d, 3H, *J*= 6.93 Hz, **CH₃**).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 145.2; 130.3; 125.1; 125.5; 43.2; 19.4.

SM ESI⁺: 201 [M+H]⁺.

V-2-b) N-(4-méthoxy-phényl) sulfamide 107d



M= 203 [C₇H₁₀N₂O₃S].

Rdt= 90%.

R_f= 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 98-100°C.

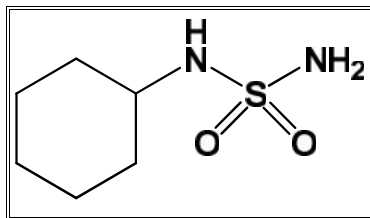
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3348-3248(NH, NH₂); 1668(C=C); 1354.8-1169 (SO₂)

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.15-6.90 (2d, 4H, $J_1=J_2=6.46$ Hz, **H-Ar**); 3.95 (s, 3H, **CH₃-O**).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 136.2; 129.6; 125.3; 120.7; 55.2.

SM ESI⁺: 204 [M+H]⁺.

V-2-b) N-(1-cyclohexyl) sulfamide 107e



M= 178 [C₆H₁₄N₂O₂S].

Rdt= 87%.

R_f= 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 85-87°C.

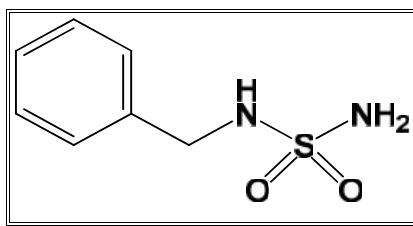
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3374-3269 (**NH, NH₂**); 1368-1150 (**SO₂**).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 4.90 (d, 1H, $J = 6.2$, **NH cyc**); 3.25 (m, 1H, **CHcyc**), 1.85 (m, 2H, **CH₂ cyc**), 1.55 (m, 2H, **CH₂-cyc**), 1.35 (m, 2H, **CH₂-cyc**); 1.25 (m, 4H, 2**CH₂-cyc**).

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

SM ESI⁺: 179 [M+H]⁺.

V-2-b) N-(benzyl) sulfamide 107f



M= 186 [C₇H₁₀N₂O₂S].

Rdt= 80%.

R_f= 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 97-99°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3328-3277 (**NH, NH₂**); 1652(**C=C**); 1374.8 and 1166 (**SO₂**).

RMN¹H (DMSO, δ ppm): 7.7-7.9 (m, 5H, **H-Ar**); 4.7 (s, 1H, **NH**); 3.6 (m, 2H, **CH₂-Ar**).

RMN¹³C (DMSO, δ ppm): 136.4; 129.5; 126.1; 119.8; 43.6.

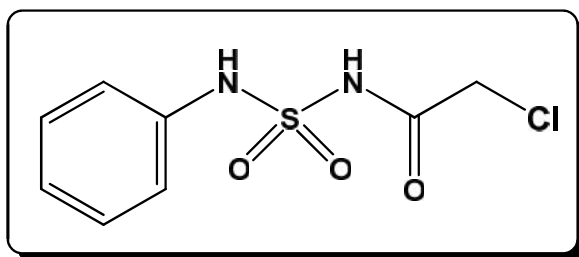
SM ESI⁺: 187 [M+H]⁺.

V-3-Acylation des sulfonamides:**Mode opératoire générale :**

Dans un bicol de 100 ml, on met 1 équivalent de sulfonamide préparé précédemment dans le toluène. A l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl₂, est additionné goutte à goutte 1.5 équivalent de chlorure de chloroacétyle en présence d'une quantité catalytique de AlCl₃. Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C sous agitation magnétique pendant 3 heures. L'évolution de la réaction est suivie sur ccm, qui montre la formation d'un nouveau produit moins polaire révélé à la ninhydrine.

Traitement :

Le mélange réactionnel est extrait avec l'acétate d'éthyle 3× (30 ml), la phase organique est concentrée sous pression réduite et on obtient une huile jaune. Une recristallisation est effectuée dans l'hexane afin d'obtenir le *N*-acylsulfonamide sous forme d'un solide blanc.

V-3-a) *N*-(phényl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108a

M= 248 [C₈H₉N₂O₃SCl].

Rdt= 60%.

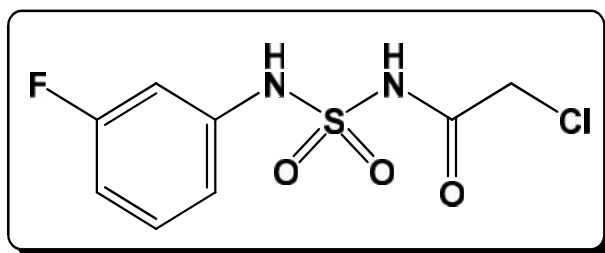
R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 174-176°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3350-3255(2NH); 1725(C=O); 1668(C=C); 1374.8 et 1165 (SO₂)

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.05 (s, 1H, NH-CO); 7.43 (d, 2H, H-Ar); 7.30-7.25 (2t, 3H, H-Ar); 4.25 (s, 2H, CH₂-Cl).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 160.1; 136.6; 129.8; 125.9; 120.9; 41.4.

V-3-b) *N*-(3-fluorophényl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108b

M= 266 [C₈H₈N₂O₃SClF].

Rdt= 55%.

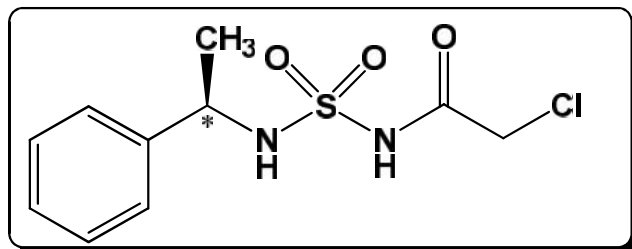
R_f= 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 184-186°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3368-3241 (2NH); 1720.4 (C=O); 1668 (C=C); 1384.8 -1169 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.20 (s, 1H, NH-CO); 7.55 (d, 1H, H-Ar); 7.35 (t, 2H, H-Ar); 7.18 (d, 1H, H-Ar); 4.30 (s, 2H, CH₂-Cl).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 166.7; 163.2; 139.1; 129.6; 115.2; 110.5; 105.6; 41.9.

V-3-c) (*R*) *N*-(1-phényléthyl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108c

M= 276 [C₁₀H₁₃N₂O₃SCl].

Rdt= 65%.

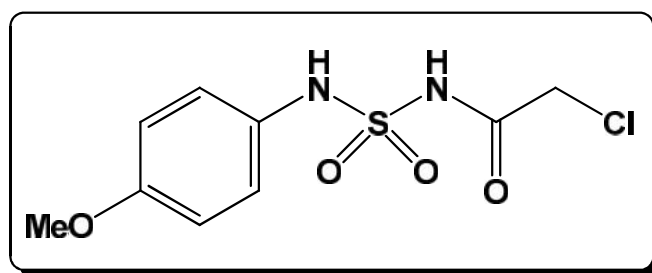
R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 175-177°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3260-3125 (2NH); 1710 (C=O); 1642 (C=C); 1360-1153(SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.69 (s, 1H, NH-CO); 7.50 (m, 5H, H-Ar); 5.93 (d, 1H, *J*= 6.93Hz, NH-CH); 4.67 (m, 1H, CH*); 3.92 (2d, Ha-Hb, CH₂-Cl); 1.57 (d, 3H, *J* = 6.93 Hz, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 165.5; 145.7; 125.1; 126.9; 126.5; 41.9; 19.

V-3-d) *N*-(4-méthoxyphényl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108d

M= 278 [C₉H₁₁N₂O₄SCl].

Rdt= 60%.

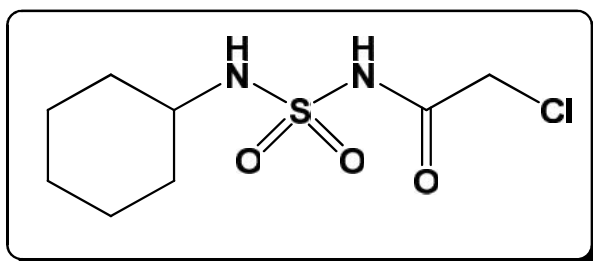
R_f= 0.8 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 184-186°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3368-3223 (2NH); 1720.4 (C=O); 1670 (C=C); 1359.8-1170 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.22 (s, 1H, NH-CO); 7.21-6.90 (2d, 4H, H-Ar); 4.28 (s, 2H, CH₂-Cl); 4.00 (s, 1H, NH-Ar); 3.91 (s, 3H, CH₃-O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 162.5; 150.1; 130.2; 125.3; 115.3; 55; 46.8; 42.1.

V-3-e) *N*-(cyclohexyl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108e

M= 254 [C₈H₁₅N₂O₃SCl].

Rdt= 87%.

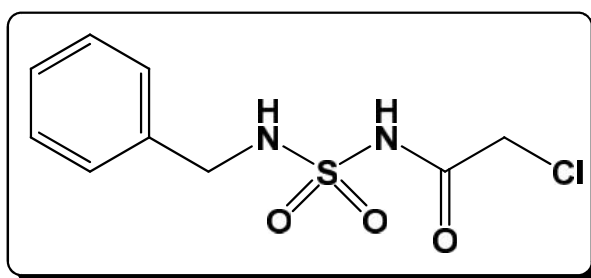
R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 177-179°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3321-3269 (2NH); 1700 (C=O); 1378 and 1150 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.60 (s, 1H, NH-CO); 4.95 (d, 1H, *J* = 6.2Hz, NH cyc); 4.10 (s, 2H, CH₂-Cl); 3.10 (m, 1H, CH_{cyc}), 1.75 (m, 2H, CH₂ cyc), 1.65 (m, 2H, CH₂-cyc), 1.40 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.27 (m, 4H, 2 CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 159.2; 43.8; 42.9; 33.5; 25.9; 24.2.

V-3-f) *N*-(benzyl) sulfamoyl-2-chloroacétamide 108f

$M = 262$ [$C_9H_{11}N_2O_3SCl$].

Rdt = 60%.

$R_f = 0.65$ ($CH_2Cl_2/MeOH:9/1$).

$F^\circ C = 184-186^\circ C$.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3350-3215 (2NH); 1725 (C=O); 1662 (C=C); 1371.8 and 1162 (SO_2).

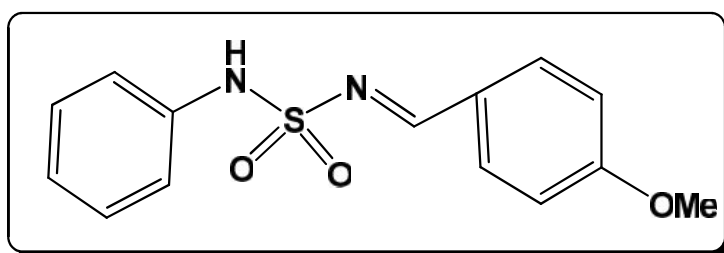
RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 8.60 (s, 1H, NH-CO); 7.35 (m, 5H, H-Ar); 4.25 (s, 2H, CH_2 -Cl); 3.45 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, CH_2 -Ar).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 160.8; 141.6; 128.5; 126.9; 126.6; 43.7; 41.4.

V-4-Préparation des *N*-sulfonylimines:

Mode opératoire générale :

Dans un bicol de 100 ml, on met (2 mmol) de sulfonamide préparé précédemment et (2 mmol) du 4-méthoxybenzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de TBAB (0.2 mmol, 10%). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C sous agitation magnétique pendant 3 heures. L'évolution de la réaction est suivie par ccm, qui montre la formation d'un nouveau produit moins polaire révélé à la ninhydrine. Le *N*-sulfonylimine est obtenu sous forme d'une poudre blanche après purification sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 .

V-4-a) *N*-(4-Méthoxybenzylidène)-1-phénylsulfamide 109a

M= 290 [C₁₄H₁₄N₂O₃S].

Rdt= 90%.

R_f= 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 171-173°C.

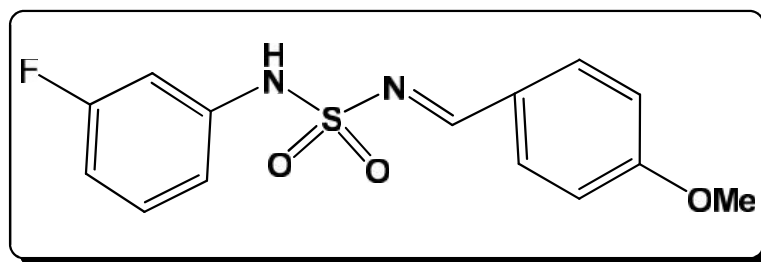
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3320 (NH); 1620 (N=C); 1323-1159 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.85 (s, 1H, CH=N); 7.60 (d, 2H, *J*₁=9.43, Ar-CH=); 7.30 (d, 2H, Ar-NH); 7.15 (d, 2H, *J*₂=8.73Hz, Ar-OCH₃); 6.95 (t, 2H, H-Ar); 6.85 (t, 1H, H-Ar); 3.95 (s, 3H, CH₃-O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 181.4; 162.9; 137.7; 130.2; 129.5; 124.5; 122.4; 119.5; 114.4; 55.8.

SM ESI⁺: 291 [M+H]⁺.

V-4-b) N-(4-Méthoxybenzylidène)-3-fluorophénylsulfamide 109b



M= 303 [C₁₄H₁₄N₂O₂SF].

Rdt= 87%.

R_f= 0.70 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 186-188°C.

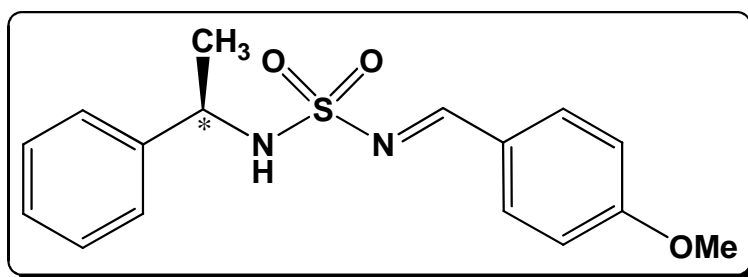
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3340 (NH); 1623 (N=C); 1343-1158 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.90 (s, 1H, CH=N); 7.62 (d, 2H, *J*₁=9.43, Ar-CH=); 7.25 (d, 1H, Ar-NH); 7.15 (d, 2H, *J*₂=8.73Hz, Ar-OCH₃); 6.95 (t, 2H, H-Ar); 6.80 (t, 1H, H-Ar); 3.85 (s, H, CH₃-O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 179.2; 163.7; 162.9; 139.3; 130.2; 131.1; 124.5; 115.5; 114.5; 110.4; 104.8; 49.7.

SM ESI⁺: 304 [M+H]⁺.

V-4-c) (R) N-(4-Méthoxybenzylidène)-1-phényléthylsulfamide 109c



M= 318 [C₁₆H₁₈N₂O₃S].

Rdt= 91%.

R_f= 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 173-175°C.

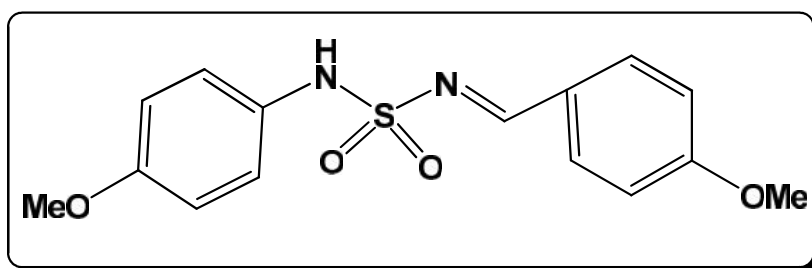
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3350 (NH); 1611 (N=C); 1353-1169 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.60 (s, 1H, CH=N); 7.70 (d, 2H, J₁=9.43 Hz, Ar-OCH₃); 7.45 (m, 5H, Ar-CH*); 6.90 (d, 2H, J₂=8.73 Hz, Ar-CH=); 5.15 (d, 1H, J= 7.27 Hz, NH-CH); 4.75 (m, 1H, CH*); 3.90 (s, 3H, CH₃-O); 1.65 (d, 3H, J= 7.02 Hz, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 184.4; 158.9; 143.5; 130.2; 128.5; 126.9; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8; 47.3; 20.3.

SM ESI⁺: 318.96 [M+H]⁺.

V-4-d) N-(4-Méthoxybenzylidène)-4-méthoxy-phénylsulfamide 109d



M= 320 [C₁₅H₁₆N₂O₄S].

Rdt= 90%.

R_f= 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 182-184°C.

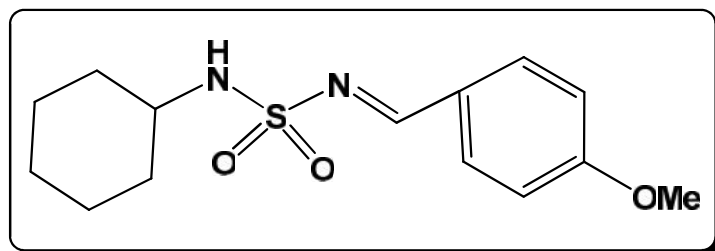
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3244 (NH); 1596.95 (N=C); 1323-1149 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.50 (s, 1H, CH=N), 6.90-6.75 (2d, 8H, H-2Ar), 3.90-3.75 (s, 9H, 2CH₃-O).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 175.4; 160.9; 153.3; 130.0; 130.2; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8.

SM ESI⁺: 321 [M+H].

V-4-e) N-(4-Méthoxybenzylidène)-1-cyclohexylsulfamide 109e



M= 296 [C₁₄H₂₀N₂O₃S].

Rdt= 85%.

R_f= 0.80 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 125-127°C.

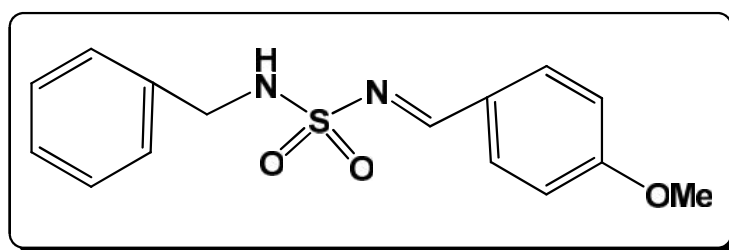
IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3244 (NH); 1630(N=C); 1323-1149 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 8.50 (s, 1H, CH=N); 7.80 (d, 2H, *J*₁=9.43 Hz, Ar-OCH₃); 6.90 (d, 2H, *J*₂=8.81 Hz, Ar-CH=); 4.44 (d, 1H, *J*=7.62 Hz, NH cyc); 3.95 (s, 3H, CH₃-O); 3.40 (m, 1H, CH-NH); 2.15 (m, 2H, CH₂ cyc), 1.75 (m, 2H, CH₂-cyc), 1.65 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.35 (m, 4H, 2CH₂-cyc).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 185.4; 156.9; 132.2; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8; 44.4; 32.6; 25.7; 24.6.

SM ESI⁺: 297 [M+H].

V-4-f) N-(4-Méthoxybenzylidène)-benzylsulfamide 109f



M= 304 [C₁₅H₁₆N₂O₃S].

Rdt= 75%.

R_f= 0.76 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

F°C= 170-172°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3140 (NH); 1642(N=C); 1319-1151 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.90 (s, 1H, CH=N); 7.60 (d, 2H, $J_1=9.43$ Hz, Ar-OCH₃); 7.45 (m, 5H, Ar-NH); 6.90 (d, 2H, $J_2=8.73$ Hz, Ar-CH=); 3.90 (s, 3H, CH₃-O); 3.50 (m, 2H, CH₂-Ar).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 185.2; 156.8; 143.6; 129.1; 128.5; 126.7; 126.5; 124.5; 113.7; 111.5; 52.3; 47.3.

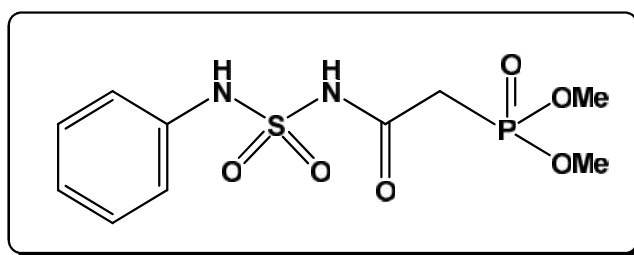
SM ESI⁺: 305 [M+H].

V-5-Préparation des phosphonates via la réaction d'Arbuzov :

Mode opératoire générale :

Dans un tricol de 250 ml équipé d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre, d'un système de distillation et d'une arrivée d'azote, on ajoute le triméthylphosphite (5 éq), on chauffe jusqu'à 110°C puis on ajoute le *N*-acylsulfonamide (1 éq). Le mélange réactionnel est chauffé à 110°C sous agitation magnétique pendant 5 heures. On évapore le mélange réactionnel pour éliminer l'excès de la P(OMe)₃. Le phosphonate est obtenu sous forme d'une huile par purification sur colonne de gel de silice éluée au CH₂Cl₂/MeOH.

V-5-a) *N*-phényl-(1-(2-diméthoxyphosphoryl) acétamide) sulfamide 110a



M= 322 [C₁₀H₁₅N₂O₆SP].

Rdt= 65%.

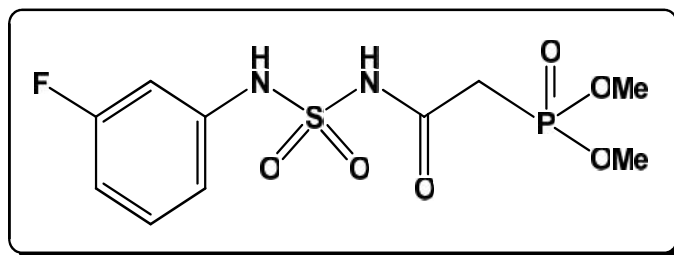
R_f = 0.4 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3350-3220(2NH); 1725(C=O); 1658(C=C); 1364.8-1159 (SO₂); 1251 (P=O).

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 9.32 (s, 1H, NH-CO); 7.40 (d, 2H, H-Ar); 7.15 (t, 2H, H-Ar); 6.90 (t, 1H, H-Ar); 3.65-3.85 (2S, 6H, 2CH₃-O); 3.01 (d, 2H, $J=20$ Hz, CH₂-PO).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 170.1; 139.2; 129.58; 125.3; 120.9; 52; 42.1.

RMN³¹P (CDCl₃, δ ppm): 27.3.

V-5-b) *N*-3-fluorophényl-(1-(2-diméthoxyphosphoryl) acétamide) sulfamide 110b

$M = 340$ [$C_{10}H_{14}N_2O_6SPF$].

Rdt = 60%.

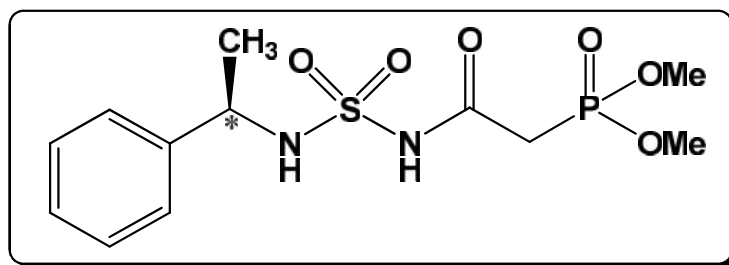
$R_f = 0.45$ ($CH_2Cl_2/MeOH:9/1$).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3368-3215 (2NH); 1720.4 (C=O); 1668 (C=C); 1364.8-1161 (SO_2); 1245 (P=O).

RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 9.1 (s, 1H, NH-CO); 7.65 (d, 1H, H-Ar); 7.45-7.25 (m, 2H, H-Ar); 6.90 (t, 1H, H-Ar); 3.92-3.80 (2s, 6H, 2CH₃-O); 2.95 (d, 2H, $J=20.09$, CH₂-PO).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 169.2; 161.1; 139.4; 129.6; 115; 110.5; 104.8; 52.7; 42.

RMN³¹P ($CDCl_3$, δ ppm): 28.3.

V-5-c) (*R*) *N*-1-phényléthyl-(1-(2-diméthoxyphosphoryl) acétamide) sulfamide 110c

$M = 350$ [$C_{12}H_{19}N_2O_6SP$].

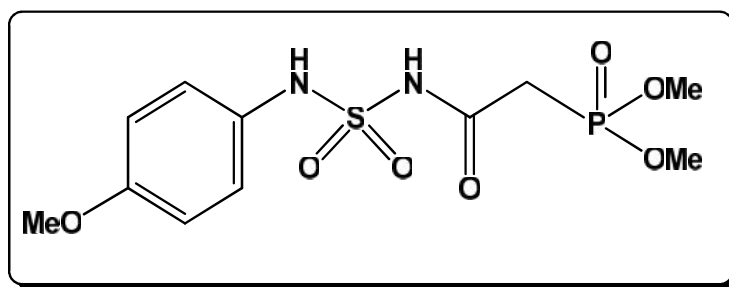
Rdt = 70%.

$R_f = 0.42$ ($CH_2Cl_2/MeOH:9/1$).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3355-3260 (2NH); 1710 (C=O); 1642 (C=C); 1360-1153 (SO_2); 1250 (P=O). RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 8.62 (s, 1H, NH-CO); 7.50 (m, 5H, H-Ar); 5.55 (d, 1H, $J = 6.20$ Hz, NH-CH); 4.35 (m, 1H, CH*); 3.80-3.70 (2s, 6H, 2CH₃-PO); 2.92 (d, 2H, $J = 19.05$, CH₂-PO); 1.28 (d, 3H, $J = 6.93$ Hz, CH₃).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 172.3; 143.1; 128.1; 126.9; 126.5; 52.7; 46; 42.2; 19.

RMN³¹P ($CDCl_3$, δ ppm): 27.9.

V-5-d) *N*-4-méthoxyphényl-(1-(2-diméthoxyphosphoryl) acétamide) sulfamide 110d

$M = 352$ [$C_{11}H_{17}N_2O_7SP$].

Rdt = 75%.

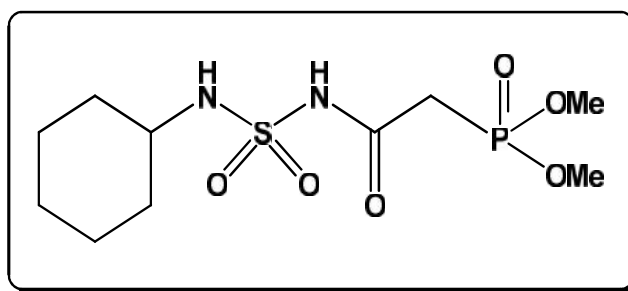
$R_f = 0.48$ ($CH_2Cl_2/MeOH:9/1$).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3368-3226 (2NH); 1728 (C=O); 1649 (C=C); 1374.8-1162 (SO_2); 1248 (P=O).

RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 8.82 (s, 1H, NH-CO); 6.90-7.35 (2d, 4H, $J_1=J_2=7.36$ Hz, H-Ar); 3.90-3.70 (3s, 9H, 3CH₃-O); 3.05 (d, 2H, $J=20$; CH₂-PO).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 168.5; 153; 130; 125; 115.3; 56; 52.3; 42.8.

RMN³¹P ($CDCl_3$, δ ppm): 28.1.

V-5-e) *N*-cyclohexyl-(1-(2-diméthoxyphosphoryl) acétamide) sulfamide 110e

$M = 328$ [$C_{10}H_{21}N_2O_6SP$].

Rdt = 70%.

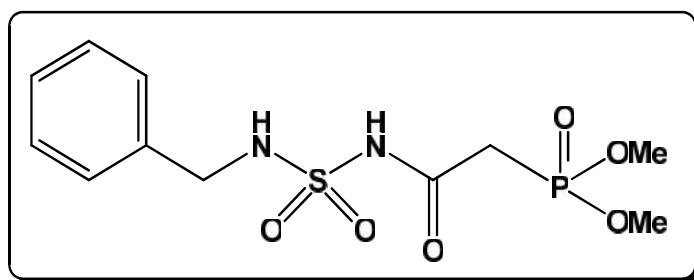
$R_f = 0.50$ ($CH_2Cl_2/MeOH:9/1$).

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3375-3269 (2NH); 1700 (C=O); 1368-1150 (SO_2); 1245 (P=O).

RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm): 8.65 (s, 1H, NH-CO); 3.91-3.70 (2s, 6H, 2CH₃-O); 3.66 (m, 1H, CH-NH), 2.80 (d, 2H, $J=10.09$, CH₂-PO); 1.85 (m, 2H, CH₂ cyc), 1.55 (m, 2H, CH₂-cyc), 1.35 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.28 (m, 4H, 2 CH₂-cyc).

RMN¹³C ($CDCl_3$, δ ppm): 173; 53; 43; 42.1; 32; 25; 24.

RMN³¹P ($CDCl_3$, δ ppm): 29.8.

V-5-f) *N*-benzyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl) acetamide) sulfamide 110f

M= 356 [C₁₁H₁₇N₂O₆SP].

Rdt= 65%.

R_f= 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3350-3221 (2NH); 1725(C=O); 1658(C=C); 1364.8-1159 (SO₂); 1249 (P=O). **RMN¹H (CDCl₃, δ ppm):** 8.82 (s, 1H, NH-CO); 7.25 (m, 5H, H-Ar); 3.82-3.60 (2s, 6H, 2CH₃-O); 3.75 (d, *J*=4.20, 2H, CH₂-Ar); 3.09 (d, 2H, *J*=19.50 Hz, CH₂-PO).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm): 171; 141.2; 128.9; 126.9; 52.2; 43.2; 41.2.

RMN³¹P (CDCl₃, δ ppm): 27.9.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse de nouveaux sulfonamides, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylimines et phosphonométhylsulfonamides.

Nous avons préparé une nouvelle série de sulfonamides en trois étapes (carbamoxylation, sulfamoylation et déprotection) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl et des amines primaires. Nous avons établi que l'isocyanate de chlorosulfonyl est un réactif de choix pour l'introduction du motif sulfonamide dans des molécules bioactives.

Les sulfonamides préparés précédemment ont subi une réaction d'acylation en présence de AlCl_3 pour donner les *N*-acylsulfonamides. Ces composés peuvent être intéressants sur le plan pharmacologique. Ces composés ont été synthétisés dans le but de préparer de nouveaux composés contenant le motif phosphonate.

Ensuite, nous avons utilisé une nouvelle méthode pour la synthèse d'une nouvelle série des *N*-sulfonylimines à partir de sulfonamides avec l'aldéhyde en présence de TBAB comme catalyseur. Ces composés peuvent être utilisés comme précurseur en synthèse de composés biologiquement actifs.

Nous avons également décrit la synthèse d'une nouvelle série de phosphonométhylsulfonamides par la réaction de Michaelis-Arbuzov en utilisant les *N*-acylsulfonamides préparés précédemment en présence de triméthylphosphite.

L'activité antibactérienne de quatre sulfonamides a été évaluée *in vitro*, les résultats obtenus montrent que ces quatre molécules possèdent une activité bactériostatique intéressante.

Nous avons exploité les capacités de la modélisation moléculaire afin d'utiliser des méthodes **DFT** pour comprendre les propriétés et l'activité des nouveaux sulfonamides synthétisés. Les études de la relation structure-activité (**SAR**) est de corréler l'activité biologique d'une série de composés avec des descripteurs appropriés afin d'aider à la conception de meilleurs nouveaux composés actifs.

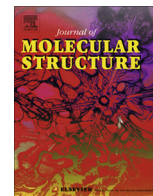
Les méthodes spectroscopiques, infrarouge, **RMN** du proton et carbone 13 et spectroscopie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.

Perspectives :

A la suite de ce travail, nous envisageons de:

- Les résultats des tests biologiques obtenus avec les sulfonamides ouvrent un axe de recherche pour la réalisation d'autres évaluations biologiques.
- L'évaluation biologique de *N*-acylsulfonamides synthétisés, la modélisation moléculaire en utilisant des méthodes **DFT** et l'étude de la relation structure-activité (**SAR**).
- Les *N*-sulfonylimines synthétisés dans ce travail possèdent une double liaison carbone-azote C=N, ils peuvent être utilisés comme précurseurs dans d'autres réactions.

Publications



Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies



Wahida Boufas^a, Nathalie Dupont^{b,*}, Malika Berredjem^{a,*}, Kamel Berrezag^a, Imène Becheker^c, Hajira Berredjem^c, Nour-Eddine Aouf^a

^aLaboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Badji-Mokhtar, Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria

^bLaboratoire CSPBAT, CNRS (UMR 7244), Université Paris 13, Bobigny, France

^cLaboratory of Cell Toxicology, General Direction of Scientific Research and Technological Development, Algeria

HIGHLIGHTS

- Best yields for the synthesis of sulfonamides are obtained.
- The activity against clinical strains Gram-positive and Gram-negative was evaluated.
- SAR studies and correlations between DFT computed based chemical descriptors and biological activities are established.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 April 2014

Received in revised form 23 May 2014

Accepted 26 May 2014

Available online 5 June 2014

Keywords:

Sulfonamide
Antibacterial activity
Molecular modeling
SAR
DFT

ABSTRACT

A series of substituted sulfonamide derivatives were synthesized from chlorosulfonyl isocyanate (CSI) in tree steps (carbamoylation, sulfamoylation and deprotection). Antibacterial activity *in vitro* of some newly formed compounds investigated against clinical strains Gram-positive and Gram-negative: *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* applying the method of dilution and minimal inhibition concentration (MIC) methods. These compounds have significant bacteriostatic activity with totalities of bacterial strains used. DFT calculations with B3LYP/6-31G(d) level have been used to analyze the electronic and geometric characteristics deduced for the stable structure of three compounds presenting conjugation between a nitrogen atom N through its lone pair and an aromatic ring next to it. The principal quantum chemical descriptors have been correlated with the antibacterial activity.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Sulfonamides have received considerable attention due to their diverse biological activities as HIV protease [1,2], agonists of the 5-HT_{1D} receptor [3,4], carbonic anhydrase inhibitors [5,6], antitumor [7], glycogen phosphorylase inhibitory [8], and cholestrolacyl transferase inhibitory [9].

In recent year, new sulfonamides were described such as doripenem **1**, it is available in brand names doribax is an ultra-broad spectrum injectable antibiotic [10]. Sulfonamide drugs acetazolamide AZA and methazolamide MZA are widely used clinically, mainly as anti-glaucoma agents but also for the therapy of other diseases [11–13]. Compound **2** is an anticonvulsant drug [14]. Sulfonate esters are well-known alkylating agents and cell proliferation

inhibitors [15], while sulfonamide derivatives are clinically used as antibacterial and antibiotic medicines [16–19] (see Fig. 1).

On the other hand, sulfonamide inhibits the activity of the enzyme dihydropteroate synthase (DHPS) [20], preventing the synthesis of folic acid (Vitamin B₉); intermediate necessary for life of certain bacteria. Apart from the commercialized application as antibacterial/antibiotic agents, various sulfonamides are also known to inhibit several enzymes such as carbonic anhydrase [21], serine protease [22], matrix metalloproteinase [23] and cyclooxygenase [24]. Moreover, the widespread potential value of sulfonamides, have led to the discovery of various other therapeutic applications, in cancer chemotherapy, diuretics [25], hypoglycemia and the anti-impotence agent Viagra [26].

The most practical methods for the synthesis of sulfonamides, involve the sulfonation of alcohols and amines [27,28] in the presence of basic catalysts like pyridine, triethylamine, and aqueous metal hydroxydes.

In this work we have developed the synthesis of new series of modified sulfonamides starting from chlorosulfonyl isocyanate and primary amine. Antibacterial activity of the sulfonamide

* Corresponding authors. Tel.: +213 773875634; fax: +213 38872989 (M. Berredjem).

E-mail addresses: nathalie.dupont@univ-paris13.fr (N. Dupont), malika.berredjem@univ-annaba.org (M. Berredjem).

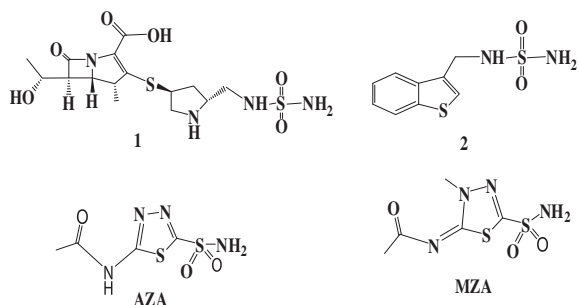


Fig. 1. Example of drugs with sulfonamide functionality.

derivatives **2a–d** was tested on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Molecular geometries and electronic structures of the three most active compounds have been discussed. Structure–activity relationships (SAR) allow a correct correlation with biological activity with some appropriate quantum descriptors such as E_{HOMO} , E_{LUMO} , energy gap, dipolar moment, global hardness and molecular polarizability [29].

Results and discussion

Chemistry synthesis

In this research the sulfonamides presented here were obtained in three steps from a simple and efficient methodology described below (see Scheme 1):

The carboxylsulfamides (**1a–f**) were prepared by an efficient method [30–33], implying the reaction of the tert-butanol and chlorosulfonyl isocyanate in anhydrous methylene chloride at 0 °C. After 30 min the N-chlorosulfonyl carbamate and triethylamine were added to a solution of primary amine in the same solvent. After completion of the reaction, the reaction mixture was washed with HCl 0.1 N and then with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo, to give carboxylsulfamides as a white powder in excellent yields. The deprotection reaction of (**1a–f**) was carried out in distilled water at 100 °C for 30–60 min to give sulfonamides (**2a–f**) with quantitative yields. The structure of all compounds was confirmed by usual spectroscopic methods: ^1H NMR, ^{13}C NMR, mass spectrometry and IR.

In vitro antibacterial activity

In this study, we carried out an antibacterial evaluation *in vitro* of a series of four synthetic sulfonamides (**2a**, **2b**, **2c** and **2d**), against Gram-positive and Gram-negative clinical strains isolated

Table 1
Antibacterial activity of the new sulfonamides **2a**, **2b**, **2c**, and **2d**.

| Bacterial strains | Mol 2a | | Mol 2b | | Mol 2c | | Mol 2d | |
|-----------------------|----------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|---------------------------------|----------|---------------------------------|
| | DZI (mm) | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | DZI (mm) | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | DZI (mm) | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | DZI (mm) | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
| <i>Ec</i> ATCC 25,922 | 18 | 64 | 22 | 16 | 13 | 2 | R | – |
| <i>Ec</i> 1 | 20 | 128 | 16 | 128 | 15 | 128 | R | – |
| <i>Ec</i> 3 | 16 | 64 | 15 | 256 | 15 | 256 | R | – |
| <i>St</i> ATCC 25,923 | 15 | 4 | 15 | 32 | 16 | 128 | 34 | 256 |
| <i>St</i> 2 | 16 | 4 | 15 | 64 | 14 | 256 | 34 | 256 |
| <i>St</i> 3 | 15 | 2 | 14 | 64 | 13 | 128 | 26 | 512 |

MIC: Minimum Inhibitory Concentration.

DZI: Diameter of Zone Inhibition.

from patients presenting different infections: *E. coli*, and *S. aureus* (see Table 1).

These new compounds showed good antibacterial activity towards 6 strains: 4 clinical strains and 2 reference strains. In fact, the diameters of the inhibition zones vary between 13 and 34 mm (Fig. 2).

The results showed that among the tested strains, those presenting sensitivity to the new molecules with an inhibition zones ≥ 14 mm are as follows: 6 strains for Mol 2a, 6 strains for Mol 2b, and 4 strains for Mol 2c. Strains of *E. coli* showed resistance towards the Mol 2d.

The most interesting results are those with *S. aureus* which showed the best antibacterial activity with inhibition zones ranged between 15 and 34 mm. The obtained values for the new compounds are higher than those of Trimethoprim/sulfamethoxazole used as control. This is reflecting a significant antibacterial activity against these multi-resistant strains. The minimum inhibition concentrations (MIC) obtained for the four molecules vary between 2 and 512 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for most strains (Fig. 3). Best MIC is obtained for the 2a molecule, especially for *Staphylococcus* strains (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for strain St2). For the sulfonamides 2b and 2c, the MIC is ranged between 32 and 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The molecule 2d has the highest MIC ranging between 256 and 512 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

In conclusion, the newly synthesized molecules have a remarkable biological interest. However, 2a molecule showed better activity compared to 2b and 2c molecules, especially for *Staphylococcus* and *E. coli* strains with MIC vary between 2 and 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The molecule 2d has shown sensitivity only against *S. aureus*; the inhibition zones are very important but the MIC is very high.

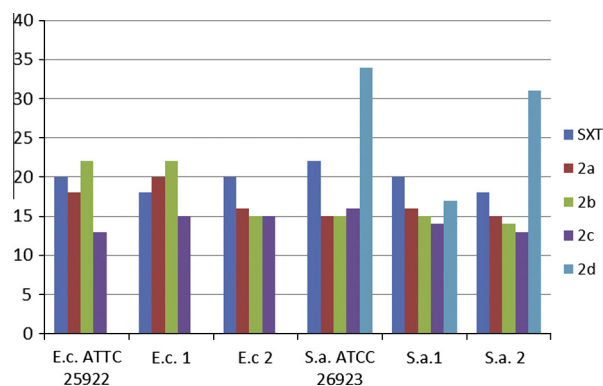


Fig. 2. The inhibition zones of compounds **2a**, **2b**, **2c**, **2d**.

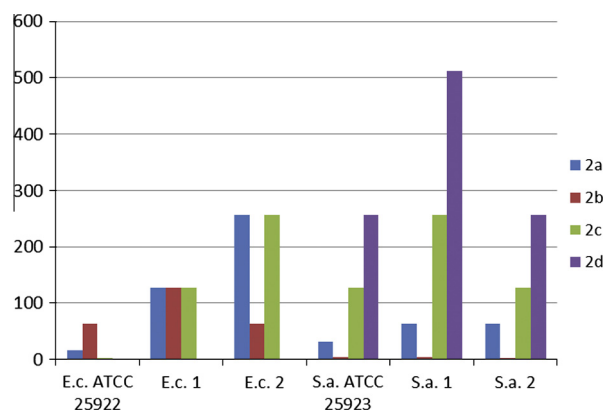


Fig. 3. The minimum inhibition concentration of compounds **2a**, **2b**, **2c**, **2d**.

Experimental

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 Brüker 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 Micro Mass ZQ. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 (Art. 5554) precoated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

The inhibition zones of these compounds were determined by the disk diffusion method with a base of Mueller Hinton agar medium inoculated with each bacteria suspension.

The Minimal inhibitory concentrations (MIC) of the compounds were determined by the broth dilution method. The compounds under the test were dissolved in the pure acetone whit geometric dilutions of reason 2 ranging from 0.5 to 512 $\mu\text{g/ml}$.

General procedure for the preparation of sulfonamide

The deprotection reaction of sulfonamide (**1a–f**) was carried out in distilled water, the reaction mixture was refluxed for 15–30 min, and then it was extracted 3 \times (30 ml) with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give sulfonamides (**2a–f**) in good yields.

N-(1-phenyl)sulfonamide **2a**

White solid, yield: 90%. $M = 172 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]. mp: 96–98 °C. $R_f = 0.55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.65–7.20 (m, 5H, H–Ar); 4.90 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3368–3257 (NH, NH_2); 1658 (C=C); 1364.8 and 1159 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 173 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (172): C, 41.85; H, 4.68; N, 16.27. Found: C, 41.80; H, 4.61; N, 16.23.

N-(3-fluorophenyl)sulfonamide **2b**

White solid, yield: 78%. $M = 190 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$]. mp: 91–93 °C. $R_f = 0.68$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.75–7.55 (m, 4H, H–Ar); 4.70 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 164; 139; 129; 119; 111; 105. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3370–3262 (NH, NH_2); 1652 (C=C); 1361 and 1155 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 191 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ (190): C, 37.89; H, 3.71; N, 14.73. Found: C, 37.91; H, 3.74; N, 14.78.

N-(1-phenylethyl)sulfonamide **2c**

White solid, yield: 91%. $M = 200 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]. mp: 100–102–176 °C. $R_f = 0.58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.35 (m, 5H, H–Ar); 5.25 (d, 1H, $J = 6.93 \text{ Hz}$, NH-CH); 4.55 (m, 1H, CH^*); 4.45 (s, 2H, NH_2); 1.57 (d, 3H, $J = 6.93 \text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 145; 130; 125.1; 125; 43; 19. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3373–3260 (NH, NH_2); 1642 (C=C); 1360 and 1153 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 201 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (200): C, 47.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 47.91; H, 6.18; N, 13.96.

N-(4-methoxy-phenyl)sulfonamide **2d**

White solid, yield: 90%. $M = 203 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$]. mp: 98–100 °C. $R_f = 0.62$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.60–7.20 (m, 4H, H–Ar); 4.90 (s, 2H, NH_2), 3.95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82. IR (KBr, ν

cm^{-1}): 3368–3257 (NH, NH_2); 1658 (C=C); 1364.8 and 1159 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 204 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (203): C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95. Found: C, 44.51; H, 5.61; N, 12.96.

N-(1-cyclohexyl)sulfonamide **2e**

White solid, yield: 87%. $M = 178 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]. mp: 85–87 °C. $R_f = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 4.90 (d, 1H, $J = 6.2$, NH cyc); 3.60 (s, 2H, NH_2); 3.25 (m, 1H, $\text{CH}^* \text{NH}$), 1.85 (m, 2H, $\text{CH}_2 \text{cyc}$), 1.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cyc}$), 1.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cyc}$); 1.25 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-cyc}$). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 42.9; 33.5; 26.1; 25.9; 20. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3374–3269 (NH, NH_2); 1368 and 1150 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 179 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (178): C, 40.43; H, 7.92; N, 15.72. Found: C, 40.40; H, 7.90; N, 15.75.

N-(benzyl)sulfonamide **2f**

White solid, yield: 80%. $M = 186 \text{ g/mol}$ [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]. mp: 97–99 °C. $R_f = 0.48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:9/1$). $^1\text{H NMR}$ (DMSO, δ ppm): 7.70–7.90 (m, 5H, H–Ar); 4.90 (s, 2H, NH_2); 3.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82; 43.6. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3368–3257 (NH, NH_2); 1658 (C=C); 1364.8 and 1159 (SO_2). MS-ESI+ 30 eV m/z : 186 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (186): C, 45.15; H, 5.41; N, 15.04. Found: C, 45.19; H, 5.45; N, 15.10.

Structure–activity relationship (SAR) and DFT based chemical descriptors

The ultimate goal of structure–activity relationship (SAR) studies is to correlate the biological activity of a series of compounds with some appropriate descriptors in order to help the design of best active new compounds. The mechanism of antimicrobial action of sulfonamides is well described at the enzyme level. Their antibacterial properties are related to the inhibition of the enzyme dihydropteroate synthase (DHPS) [34]. In bacteria, sulfonamides act as competitive inhibitors of the enzyme dihydropteroate synthetase, DHPS, which catalyses the conversion of PABA (para-aminobenzoic acid) to dihydropteroate, a key step in folate synthesis. Folate is necessary for the cell to synthesize nucleic acids (DNA and RNA), and in its absence, cells will be unable to divide. Hence, sulfonamides exhibit a bacteriostatic rather than bactericidal effect. Design of our compounds is based on the key functions described in Fig. 4. In Such compounds with antibacterial activity, a sulfonamide group may provide a hydrogen bonding interaction with a specific amino acid of the enzyme backbone and an aryl group that may have effective Van der Waals interactions with enzyme subsites.

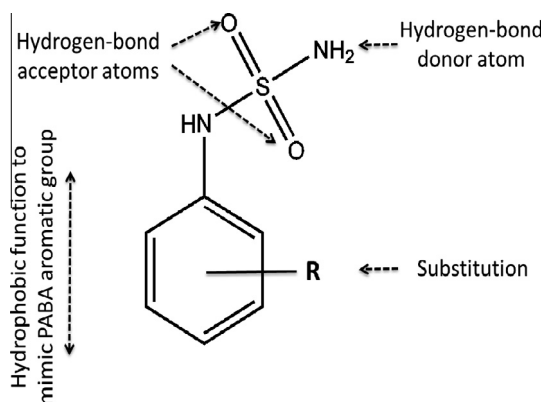


Fig. 4. Key functions in the antibacterial design of sulfonamides derivatives.

Unconstrained geometry optimizations of titled compounds **2a**, **2b** and **2d** were carried out at gradient corrected DFT using Becke's three parameters hybrid method and the Lee–Yang–Parr correlation functional (B3LYP) [35] combined with 6-31G(d) basis set [36] using Gaussian 09 [37] in both gas and solvent (DMSO) media. The studied compounds were characterized as minima (no imaginary frequency, stationary point found) in their potential energy surface. In **2c**, the nitrogen atom N is no more conjugated with the aromatic ring through its lone pair and cannot be used for a SAR study and comparison involving compounds **2a**, **2b** and **2d**. Concerning antibacterial activity of compounds **2a**, **2b** and **2d**, **2a** is studied as the most active compounds then **2b** and finally **2d**.

The computed quantum chemical descriptors based upon DFT calculations in both gas and solvent (DMSO) media are presented in Table 2. Fig. 5 shows the optimized structures obtained by B3LYP/6-31G(d) level in solvent phase (DMSO).

Carbon atoms are represented with gray spheres, oxygen with red, nitrogen with blue, sulfur with yellow, fluoride with cyan and hydrogen with white spheres.

Frontier molecular orbitals were performed at the same level of theory. The frontier orbitals, HOMO and LUMO, determine the way a molecule interacts with other species. The energies of frontier molecular orbitals are important properties in several chemical and pharmacological processes [38]. The value of E_{HOMO} is often associated with the electron donating ability of inhibitor

molecules, higher values of E_{HOMO} is an indication of the greater ease of donating electrons to the unoccupied orbital of the receptor. The value of E_{LUMO} is related to the ability of the molecule to accept electrons, the smaller the E_{LUMO} is, the smaller the resistance to accept electron will be. According to Koopman's theorem, the ionization energy (I) and electron affinity (A) can be expressed through HOMO and LUMO orbital energies as $I = -E_{\text{HOMO}}$ and $A = -E_{\text{LUMO}}$ [39]. Substituents have a stronger effect on the energy of the HOMO than of the LUMO. In **2b**, the fluorine atom has a withdrawing effect that lowers the HOMO and LUMO energies compared to **2a**. In **2d**, there is a significant effect of the donor methoxy group that increases the energy of the HOMO.

Fig. 6 shows HOMO and LUMO frontier orbitals obtained at the same level using a contour threshold of 0.02 a.u. for the studied compounds. It is important to examine the HOMO and LUMO for

Table 2
Quantum chemical descriptors based upon DFT calculations used for SAR hypothesis for compounds **2a**, **2b** and **2d**.

| Quantum descriptors | Gas phase | | | Solvent phase (DMSO) | | |
|--|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| | 2a | 2b | 2d | 2a | 2b | 2d |
| E_{LUMO} (eV) | -0.22 | -0.45 | -0.19 | -0.35 | -0.53 | -0.34 |
| E_{HOMO} (eV) | -6.32 | -6.45 | -5.84 | -6.49 | -6.54 | -6.04 |
| ΔE_{gap} (eV) | 6.10 | 6.00 | 5.65 | 6.14 | 6.01 | 5.70 |
| Average linear polarizability α_{Tot} (Bohr ³) | 94 | 95 | 112 | 120 | 120 | 142 |
| Total dipole moment μ (D) | 2.98 | 4.02 | 3.18 | 4.07 | 5.34 | 4.17 |

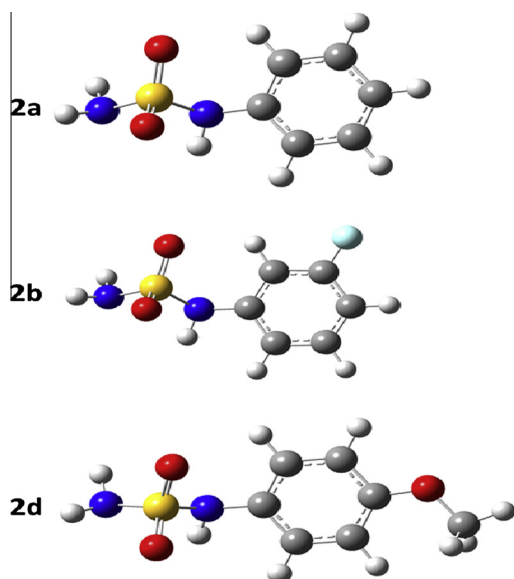


Fig. 5. Optimized structures of **2a** (top), **2b** (middle) and **2d** (bottom) obtained at B3LYP/6-31G(d) level in DMSO.

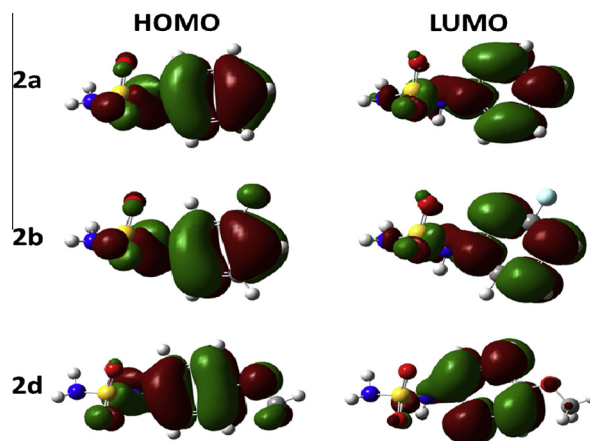


Fig. 6. Frontier orbitals for **2a**, **2b** and **2d** obtained at the B3LYP/6-31G(d) level using a contour threshold of 0.02 a.u.

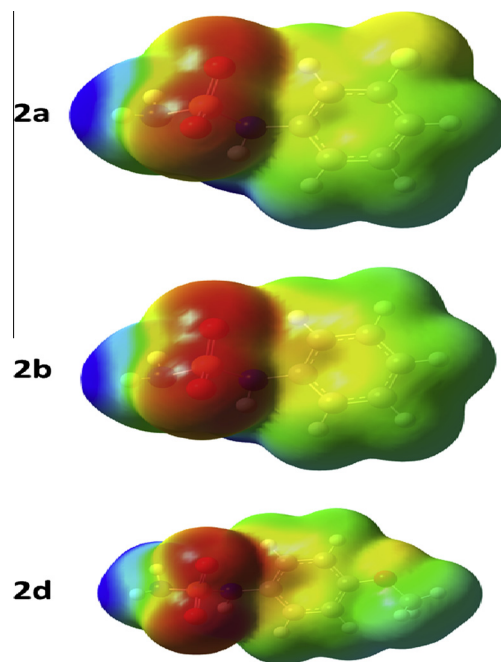
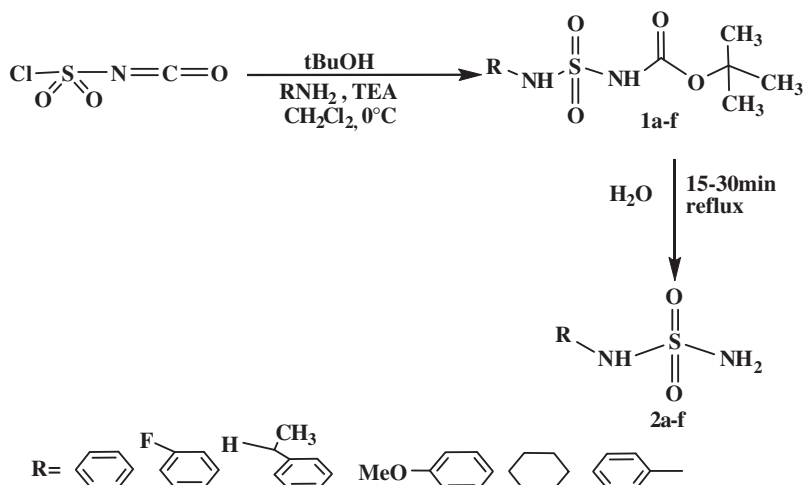


Fig. 7. Molecular electrostatic potential map for **2a** (top), **2b** (middle) and **2d** (bottom) on total density. (Isovalue = 0.0004 a.u.), potential ranges from almost $-50 \text{ kcal mol}^{-1}$ (-0.08 a.u. – red color) to $+50 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($+0.08 \text{ a.u.}$ – blue color). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



Scheme 1. Synthesis of sulfonamides.

these compounds because the relative ordering of occupied and virtual orbital provides a reasonable qualitative indication of electronic properties. In general, the HOMO possesses an antibonding character between the consecutive subunits, whereas the LUMO generally shows a bonding character between the subunits. No direct correlation between HOMO or LUMO energies and antibacterial activities is highlighted.

The gap in energy between the HOMO and LUMO is an important stability index [40]. A large gap implies high stability and small gap implies low stability. Generally, the high stability indicates low chemical reactivity and small gap indicates high chemical reactivity. Another very useful theory of electronic structure and reactivity of molecules involving the single pair of frontier orbitals is the Hard-Soft Acid Base (HSAB) principle of Pearson [41]. Softness (S) is a property of molecule that measures the extent of chemical reactivity. It is defined as the reciprocal of hardness (η) with $\eta = (I - A)/2$ that is directly related to ΔE_{gap} [42]. The soft molecules undergo changes in electron density more easily than the hard molecules. Polarizability (α) measures the ability of electrons in a molecule to move easily as a result of stimulus. The softer a molecule is, the higher is its average polarizability. Herein is verified a direct correlation between hardness and antibacterial activity. With the biggest gap value of 6.14 eV in DMSO, **2a** is the most active, the hardest compound and is associated with the lowest polarizability value. It could be related to a predominance of electrostatic interaction in the binding enzyme site.

The dipole moment (μ in Debye) is frequently another important electronic parameter that results from non-uniform distribution of charges on the various atoms in a given molecule. It is frequently used to study the intermolecular interactions involving the non-bonded type dipole-dipole interactions, because higher the dipole moment is, stronger are the intermolecular interactions. Herein, no direct correlation with activity can be highlighted.

Finally, the molecular electrostatic potential surface MESP, that is a plot of electrostatic potential mapped on the iso-electron density surface, simultaneously displays shape and electrostatic potential values. It has been plotted for compounds **2a**, **2b** and **2d** in Fig. 7. Molecular electrostatic potential mapping is very useful in the investigation of the physicochemical properties of the studied compounds. Different values of the electrostatic potential at the surface are represented by different colours: red represents regions of most electro negative potential, blue represents regions of most positive electrostatic potential and green represents regions of zero potential. Herein, the three MESP are very similar and revealed that the high electronic density suitable

for electrophilic attack is located on sulfonyl oxygen atoms in the red region. Alternatively, analysis of the mulliken charge in DMSO revealed that sulfonyl oxygen atoms bear an average charge of -0.538 in **2a**, -0.535 in **2b** and -0.544 in **2d** whereas nitrogen next to the aromatic cycle bear a charge of -0.756 in **2a**, -0.760 in **2b** and -0.756 in **2d** and the other nitrogen bear a charge of -0.820 in the three compounds. On the other hand, MESP reveals two majors nucleophilic active centers at the proximity of hydrogens atoms linked to nitrogen atoms, with an average Mulliken charge of 0.385 and a third nucleophilic center in **2d** due to the presence of methoxy group.

The theoretical study implies that gap, polarizability and hardness tend to be the best chemical descriptors to identify compounds presenting an interesting antibacterial activity. The reaction of inhibition in question seems to be mainly directed by hard-hard interactions, for example the transfer of a proton to a hard base. In that case, the reactions are mainly controlled by electrostatic relationships as modeled by Mulliken charges that can be also considered as important descriptors.

Conclusions

The *N*-aryl sulfonamides derivatives produced compounds with potential with further development as antibacterial agents based on these preliminary screening results, compounds (**2a-d**) showed significant activity against *E. coli* and *S. aureus*. Compounds under study showed a mean biological activity due the presence of sulfonamide moiety. Meanwhile, compound **2d** proved to have the weakest activity with height MIC and especially for only one bacteria *S. aureus*. The theoretical study on **2a**, **2b** and **2d** compounds presenting a conjugation of the nitrogen atom with the aromatic ring through its lone pair allowed us to bring a preliminary SAR study. About antibacterial activity, on the basis of an interaction with the binding site mainly controlled by electrostatic interactions, qualified as hard-hard interactions, the most important descriptors tend to be gap, polarizability and Mulliken charges on nitrogen and hydrogen atoms. Studies are underway in our laboratory to investigate more derivatives presenting an optimized structure with an optimized antibacterial activity.

Acknowledgements

This work was generously supported by the (Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT), Algerian Ministry of Scientific Research.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.066>.

References

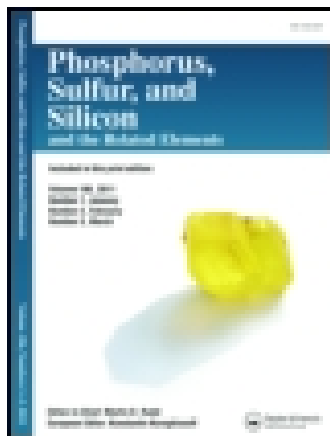
- [1] P.-O. Markgren, W. Schaal, M. Hamalainen, A. Karlen, A. Hallberg, B. Samuelsson, *J. Med. Chem.* 2 (2002) 5430–5439.
- [2] B.R. Stranix, G. Sauvé, A. Bouzide, A. Coté, J.Y. Sévigny, V. Perron, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 3971–3974.
- [3] J.L. Castro, R. Baker, A.R. Giublin, S.C. Hobbs, M.R. Jenkins, M.G.N. Russell, M.S. Beer, J.A. Standon, K. Scholey, R.J. Hargreaves, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 3023–3032.
- [4] R. Gitto, S. Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C.T. Supuran, A. Chimirri, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2401–2408.
- [5] L. Gavernet, J.L. Gonzalez, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 1410–1418.
- [6] J.-Y. Winum, A. Innocenti, J. Nasr, J.-L. Montéro, A. Scozzafava, D. Vullo, C.-T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 2353–2358.
- [7] R. Crespo, M.G. De Bravo, P.A. Colinas, R.D. Bravo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 6469–6474.
- [8] T. Tite, L. Tomas, T. Docsa, P. Gergely, J. Kovensky, D. Gueyrand, A. Wadouachi, *Tetrahedron. Lett.* 53 (2012) 959–961.
- [9] K. Takahashi, M. Ohta, Y. Shoji, M. Kassi, K. Kunishiro, T. Miiike, M. Kanada, H. Shirahase, *Chem. Pharma. Bull.* 58 (2010) 1057–1065.
- [10] S.D. Brown, M.M.J. Traczewski, *Antimicrob. Chemother.* 55 (2005) 944–949.
- [11] C.T. Supuran, A. Scozzafava, *Exp. Opin. Ther. Pat.* 12 (2002) 217–242.
- [12] C.T. Supuran, A. Scozzafava, *Cur. Med. Chem. Imm. Endoc. Metab. Agent.* 1 (2001) 61–97.
- [13] C.T. Supuran, A. Scozzafava, *Exp. Opin. Ther. Pat.* 10 (2000) 575.
- [14] L. Gavernet, M. Dominguez-Cabrera, *Bioorg. Med. Chem.* (2007) 1556–1567.
- [15] B. Das, V.S. Reddy, M.R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 6717–6719.
- [16] A.R. Massah, H. Adibi, R. Khodarahmi, R. Abiri, M.B. Majnooni, S. Shahidi, B. Asadi, M. Mehrabi, M.A. Zolfigol, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 5465–5472.
- [17] M. Adib, E. Sheikhi, G. Sheikhi, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 5646–5648.
- [18] D. Liptrot, L. Alcaraz, B. Robberts, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 5341–5343.
- [19] S. Fu, X. Lian, T. Maa, W. Chen, M. Zheng, W. Zeng, *Tetrahedron. Lett.* 51 (2010) 5834–5837.
- [20] G.M. Brown, *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.* 35 (1971) 35–77.
- [21] R. Kuang, J.B. Epp, S. Ruan, H. Yu, P. Huang, S. He, J. Tu, N.M. Schechter, J. Turbov, C.J. Froelich, W.C. Groutas, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 8128–8129; W.C. Groutas, S. He, R. Kuang, S. Ruan, J. Tu, H.-K. Chan, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 1543–1548; J. Zhong, X. Gan, K.R. Alliston, Z. Lai, H. Yu, C.S. Groutas, T. Wong, W.C. Groutas, *J. Comb. Chem.* 6 (2004) 556–563;
- J.-Y. Winum, A. Scozzafava, J.-L. Montero, C.T. Supuran, *Med. Res. Rev.* 26 (2006) 767–792.
- [22] A. Casini, J. Antel, F. Abbate, A. Scozzafava, S. David, H. Waldeck, S. Schäfer, C.T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 841–845; A. Thiry, J.-M. Dogne, C.T. Supuran, B. Masereel, *Curr. Pharm. Design* 14 (2008) 661–671; R. Gitto, S. Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C.T. Supuran, A. Chimirri, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2401–2408.
- [23] X.-C. Cheng, Q. Wang, H. Fang, W.-F. Xu, *Curr. Med. Chem.* 15 (2008) 368–373.
- [24] C.T. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, *Med. Res. Rev.* 23 (2003) 535–558.
- [25] T.H. Maren, *Physiol. Rev.* 47 (1967) 595–781.
- [26] C.T. Supuran, A. Innocenti, A. Mastrolorenzo, A. Scozzafava, *Mini-Rev. Med. Chem.* 4 (2004) 189–200.
- [27] S. Caddick, J.D. Wilden, D.B. Judd, *J. Org. Chem.* 126 (2004) 1024–1042.
- [28] M.N. Soltani Rad, A. Kalafi-Nezhad, Z. Asrari, S. Behrouz, Z. Amini, M. Behrouz, *Synthesis* 23 (2009) 3983–3986.
- [29] P. Sarmah, R.C. Deka, *J. Mol. Model.* 16 (2010) 411; P. Sarmah, R.C. Deka, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 23 (2009) 343–348.
- [30] M. Berredjem, R. Bouasla, N. Aouf, C. Barbey, *Anal. Sci.: X-ray Struct. Anal. on line* 26 (2010) 13–17.
- [31] C. Bougheloum, C. Barbey, M. Berredjem, A. Messalhi, N. Dupont, *J. Mol. Struct.* 10 (2013) 416–515.
- [32] C. Barbey, R. Bouasla, M. Berredjem, N. Dupont, B. Retailleau, M. Lecouvey, N. Aouf, *Tetrahedron* 68 (2012) 9125–9130.
- [33] R. Bouasla, M. Berredjem, N.E. Aouf, C. Barbey, *Acta. Cryst. E* 64 (2008) 432.
- [34] M.K. Yun, Y. Wu, Z. Li, Y. Zhao, *Science* 335 (2012) 1110–1114.
- [35] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [36] M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, M.S. Gordon, D.J. DeFrees, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 77 (1982) 3654–3665.
- [37] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [38] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976.
- [39] T.A. Koopmans, *Physica* 1 (1933) 104–113.
- [40] R.G. Pearson, *Science* 245 (1989) 17–37.
- [41] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3533; R.G. Pearson, *Science* 151 (1966) 167–172.
- [42] H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 1112–1129.

This article was downloaded by: [CERIST]

On: 26 October 2014, At: 05:48

Publisher: Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

Convenient Synthesis of Novel N-Acylsulfonamides Containing Phosphonate Moiety

Wahida Boufas^a, Hadjer Cheloufi^a, Fouzia Bouchareb^a, Malika Berredjem^a & Nour-Eddine Aouf^a

^a Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Badji-Mokhtar, Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria
Accepted author version posted online: 26 Jun 2014.

To cite this article: Wahida Boufas, Hadjer Cheloufi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem & Nour-Eddine Aouf (2014): Convenient Synthesis of Novel N-Acylsulfonamides Containing Phosphonate Moiety, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, DOI: [10.1080/10426507.2014.931398](https://doi.org/10.1080/10426507.2014.931398)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426507.2014.931398>

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>

**Convenient Synthesis of Novel *N*-Acylsulfonamides Containing
Phosphonate Moiety**

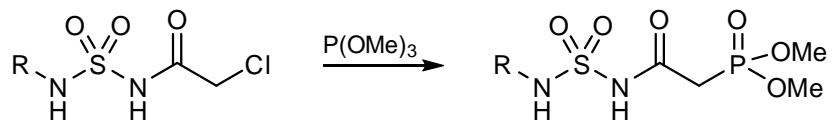
**Wahida Boufas, Hadjer Cheloufi, Fouzia Bouchareb, Malika Berredjem*
and Nour-Eddine Aouf**

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling
Group, Badji-Mokhtar. Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

E-mail: malika.berredjem@univ-annaba.org

Shortened title: *N*-Acylsulfonamides Containing Phosphonate Moiety

Abstract: The present study describes a convenient method for the synthesis of new *N*-acylsulfonamides containing phosphonate moiety. The *N*-acylsulfonamides were prepared starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI) in four steps (carbamylation, sulfamoylation, deprotection and acylation). Trimethylphosphite has been used to introduce the phosphonate moiety into *N*-acylsulfonamides *via* Arbuzov reaction.



Keywords: Sulfonamide; *N*-acylsulfonamide; phosphonate; Arbuzov reaction

INTRODUCTION

N-acylsulfonamides derivatives are well known pharmaceutical agents since this group has been the main functional part of most of the drug structures due to stability and tolerance in human beings. These molecules have gained much attention due to their diverse biological activities in pharmaceutical as antibacterial inhibitors of tRNA synthetases¹, antagonists for Angiotensin II² and Leukotriene D₄-receptors³. New *N*-acylsulfonamides were described such as **1** (Figure 1); these compounds are the prodrugs of celecoxib⁴ non-steroidal anti-inflammatory and selective COX-2 inhibitor used in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Compound **2** (Figure 1), which is a prodrug of valdecoxib⁵ that is marketed for the hospital treatment of postoperative pain, also exemplifies this principle.

On the other hand, phosphonates have a variety of biological activities and may act as antibiotics and antiviral agents as well as insecticides and herbicides⁶⁻⁷. The phosphonate functionality has been incorporated into a range of clinically useful drugs. In addition, acyclic nucleoside phosphonates have shown potential as therapeutics for pathogenic species⁸. For example, Tenofovir disoproxil fumarate (PMPA) is an approved agent for the treatment of HIV in humans, and has shown efficacy in the treatment of hepatitis B (HBV)⁹. The phosphonate moiety is also found in HIV protease inhibitors showing an enhanced resistance profile compared to that of the non-phosphonylated parent compounds¹⁰. Phosphonate containing protease inhibitors also have shown great potential for the treatment of Hepatitis C virus¹¹. Alafosfalin – an antibiotic with a broad spectrum of activity – has been developed and demonstrates the ability to inhibit cell wall

biosynthesis¹². It has proved to be potentially useful in the treatment of gastroenteritis and bacterial urinary tract infections¹³.

Introduction of phosphonate esters into a molecule intended as a possible drug candidate enhances the water solubility, which changes its bioavailability. Such organophosphorus compounds have found practical application in medicine¹⁴, agriculture¹⁵, industry¹⁶, and organic synthesis¹⁷. In the literature novel phosphonates containing sulfonamide moiety have been described and have interesting biological properties. New phosphonosulfonamides were described such as compound **3**, which is used in the treatment of HIV protease¹⁸, and compound **4**, which was discovered to be potent inhibitor of protein tyrosine phosphatase 1B¹⁹ (Figure 2).

Several methods have been utilized by our group²⁰⁻²¹ for the synthesis of phosphonate esters **5 - 7** (Figure 3), most notably the Michaelis-Arbuzov reaction.

Here we describe the synthesis of a new series of modified *N*-acylsulfonamides containing phosphonate moiety starting from chlorosulfonyl isocyanate, primary amines and trimethylphosphite.

RESULTS AND DISCUSSION

There are several approaches towards the synthesis of phosphonates, which focus on the formation of the crucial C-P bond. Of these methods, the Abramov, Pudovik, Michaelis-Becker, and Michaelis-Arbuzov (commonly called the “Arbuzov Reaction”) are the most well studied

and documented²². A search of the literature shows that the Arbuzov reaction is commonly used to form phosphonates, and in fact is the most common method of phosphorylation employed²³. The general method, which is employed to prepare the final compounds, is outlined in Scheme 1. The *N*-acylsulfonamides presented here were obtained in four steps by a simple and efficient methodology described below.

The sulfonamides²⁴ (**8a-f**) were prepared by reaction of *tert*-butanol and chlorosulfonyl isocyanate in anhydrous methylene chloride at 0 °C. After 30 min the *N*-chlorosulfonyl carbamate and triethylamine were added to a solution of the primary amine in the same solvent. After completion of the reaction, the mixture was washed with 0.1 N HCl and then with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to give sulfonamides **8a-f** as white powders in excellent yields. The deprotection reaction of sulfonamides **8a-f** was carried out in distilled water at 100 °C for 30-60 min to give sulfonamides **9a-f** in quantitative yields. Preparation of the *N*-acylsulfonamides **10a-f** includes the reaction of sulfonamides **9a-f** with chloroacetyl chloride in toluene in the presence of a Lewis acid catalyst at 110 °C for 3 h.

Phosphorylation of *N*-acylsulfonamides **10a-f** was easily achieved by Arbuzov reaction in the presence of a large excess of trimethylphosphite under reflux conditions.

In this study we obtained some new *N*-acylsulfonamides containing phosphonate moiety in good to moderate yield. The structures of the synthesized compounds are confirmed by elemental analysis as well as by IR and ¹H, ¹³C and ³¹P NMR spectral data.

CONCLUSION

In conclusion, a series of *N*-(aryl or alkyl)-(1-(2-dimethoxyphosphoryl) acetamide) sulfamides **4a-f** was synthesized with satisfactory yields. This synthesis has been performed easily starting from the corresponding *N*-(aryl or alkyl) sulfamoyl-2-chloroacetamides **3a-f** and trimethyl phosphite using Michaelis-Arbuzov reaction.

EXPERIMENTAL PART

¹H, ¹³C and ³¹P NMR spectra were obtained with a Bruker AC 250 spectrometer in CDCl₃ as solvent. Chemical shifts are referred to TMS (¹H, ¹³C) as internal standard and to 85 % H₃PO₄ (³¹P) as external standard. 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. IR spectra were recorded in potassium bromide pellets with a Perkin-Elmer FT-600 spectrometer. Melting points were measured in open capillary tubes on an Electro thermal apparatus and are uncorrected. Elemental analyses were performed with a Perkin-Elmer 2400 C, H, N analyzer and the determined values were within the acceptable limits of the calculated values. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 (Art. 5554) precoated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

Preparation of N-acylsulfonamides 10a-f

In a three-neck round bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and reflux condenser, sulfonamide (**9a-f**) (2 mmol) was dissolved in toluene (10 mL). Chloroacetyl chloride (0.41 g,

0.29 mL, 2 equiv., 4 mmol) and Lewis acid catalyst (0.4 g, 1.5 equiv., 3 mmol) were added dropwise with stirring. The reaction mixture was kept at a temperature of 50 °C for 30 min and then heated to reflux for 3 h. After completing the reaction the reaction mixture was cooled down to room temperature. The excess of chloroacetyl chloride was washed with water and the organic layer was separated. The solvent was removed under reduced pressure. The precipitated white product was filtered and recrystallized from diethyl ether.

N-(Phenyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10a)

White solid; yield: 60 %; mp: 174-175 °C. $R_f = 0.7$ (CH₂Cl₂ / MeOH: 9 / 1). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.05$ (s, 1H, NH-CO), 7.63-7.25 (m, 5H, arom-H), 4.25 (s, 2H, CH₂-Cl); 4.00 (s, 1H, NH-Ar). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 160.1$ (C=O), 136.6 (arom-C), 129.8 (arom-C), 125.9 (arom-C), 120.9 (arom-C), 41.4 (CH₂-CO). IR (KBr): $\nu = 3350$ (NH), 1725 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 cm⁻¹ (SO₂). Anal. Calcd for C₈H₉N₂O₃SCl (248): C, 38.64; H, 3.65; N, 11.26. Found: C, 38.75; H, 3.95; N, 11.35 %.

N-(3-Fluorophenyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10b)

White solid, yield: 55 %, mp: 184-185 °C. $R_f = 0.75$ (CH₂Cl₂ / MeOH: 9 / 1). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 8.20$ (s, 1H, NH-CO), 6.91-7.23 (m, 4H, arom-H), 4.30 (s, 2H, CH₂Cl), 3.90 (s, 1H, NH-Ar). ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 166.7$ (C=O), 163.0 (arom-C), 139.0 (arom-C), 129.6 (arom-C), 115.0 (arom-C), 110.5 (arom-C), 105.0 (arom-C), 41.9 (CH₂-CO). IR (KBr): $\nu = 3368$ (NH), 1720.4 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 cm⁻¹ (SO₂). Anal. Calcd for C₈H₈N₂O₃SClF (266): C, 36.03; H, 3.02; N, 13.29. Found: C, 36.19; H, 3.15; N, 13.05 %.

N-(1-Phenylethyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10c)

White solid, yield: 65 %, mp: 175-176 °C, $R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}: 9 / 1$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.69$ (s, 1H, NH-CO), 7.50 (m, 5H, arom-H), 5.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH-CH), 4.67 (m, 1H, CH), 3.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 165.5$ (C=O), 145.7 (arom-C), 125.1 (arom-C), 126.9 (arom-C), 126.5 (arom-C), 45.3, CH), 41.2 ($\text{CH}_2\text{-CO}$), 19.0 (CH_3). IR (KBr): $\nu = 3260$ (NH), 1710 (C=O), 1642 (C=C), 1360, 1153 cm^{-1} (SO_2). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ (276): C, 43.40; H, 4.73; N, 10.12. Found: C, 43.52.; H, 4.89; N, 10.20 %.

N-(4-Methoxyphenyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10d)

White solid, yield: 60 %, mp: 184-185 °C, $R_f = 0.8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}: 9 / 1$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.22$ (s, 1H, NH-CO), 6.90-7.21 (m, 4H, arom-H), 4.28 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4.00 (s, 1H, NH-Ar), 3.91 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 135.9$, 129.7, 125.3, 150.7, 162.5 (C=O), 150.1 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 125.3 (C-Ar), 115.3 (C-Ar), 55.0 ($\text{OCH}_3\text{-Ar}$), 42.1 ($\text{CH}_2\text{-CO}$). IR (KBr): $\delta = 3368$ (NH), 1720.4 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 cm^{-1} (SO_2). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}$ (277): C, 38.78; H, 3.98; N, 10.05. Found: C, 38.65; H, 4.05; N, 10.15 %.

N-(Cyclohexyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10e)

White solid, yield: 87 %, mp: 178-179 °C, $R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}: 9 / 1$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.60$ (s, 1H, NH-CO), 4.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH-cHex), 4.10 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.25 (m, 1H, CH-NH), 1.85 (m, 2H, CH_2 of cHex), 1.55 (m, 2H, CH_2 of c-Hex), 1.35 (m, 2H, CH_2 of c-Hex),

1.27 (m, 4H, CH_2 of c-Hex). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 159.2 (C=O), 43.8 (CH of c-Hex), 42.9 (CH_2 -CO), 33.5 (CH_2 of c-Hex), 25.9 (CH_2 of c-Hex), 24.0 (CH_2 of c-Hex). IR (KBr): ν = 3269 (NH), 1700 (C=O), 1368, 1150 (SO_2). Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ (254): C, 37.72; H, 5.94; N, 11.00. Found: C, 37.65; H, 6.05; N, 11.15 %.

N-(Benzyl)-sulfamoyl-2-chloroacetamide (10f)

White solid, yield: 60 %, mp: 184-185 °C, R_f = 0.65 (CH_2Cl_2 / MeOH: 9 / 1). ^1H NMR (CDCl_3): δ = 8.10 (s, 1H, NH-CO), 7.65 (s, 1H, NH-Ar), 7.35-7.25 (m, 5H, arom-H), 4.25 (s, 2H, CH_2 -Cl), 3.45 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH_2 -Ar). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 160.8 (C=O), 141.6 (arom-C), 128.5 (arom-C), 126.9 (arom-C), 126.6 (arom-C), 43.7 (CH_2 -NH), 41.4 (CH_2 -CO). IR (KBr): ν = 3350 (NH), 1725 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 cm^{-1} (SO_2). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ (262): C, 41.15; H, 4.22; N, 10.66. Found: C, 41.05; H, 4.35; N, 10.75 %.

General Procedure for the Arbuzov Reaction

The trimethylphosphite (5 equiv., 4.96 mmol) and the corresponding compound **10** (1.1 equiv., 4.96 mmol) were heated at 110 °C under argon and the resulting solution was heated to reflux for additional 5 h. The undesired products were removed by distillation. The residue was then purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding compound **11** in good yield.

N-Phenyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11a)

Yellow oil, yield: 65 %, $R_f = 0.4$ (CH_2Cl_2 / MeOH: 9 / 1). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 9.32$ (s, 1H, NH-CO), 7.12-7.50 (m, 4H, arom-H), 6.90 (m, 1H, arom-H), 3.82 (s, 6H, OCH_3), 3.01 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H, CH_2 -PO). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.1$ (C=O), 139.2 (arom-C), 129.6 (arom-C), 125.3 (arom-C), 120.9 (arom-C), 52.0 (OCH_3), 42.1 (CH_2 -PO). ^{31}P NMR (CDCl_3): $\delta = 27.3$. IR (KBr): $\nu = 3350$ (NH), 1725 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 (SO_2), 1251 cm^{-1} (P=O). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{SP}$ (322): C, 37.26; H, 4.96; N, 8.69. Found: C, 37.35; H, 4.85; N, 8.75 %.

N-3-Fluorophenyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11b)

Yellow oil, yield: 60 %, $R_f = 0.45$ (CH_2Cl_2 / MeOH: 9 / 1). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 9.05$ (s, 1H, NH-CO), 7.65 (m, 1H, arom-H), 7.35 (m, 2H, arom-H), 6.90 (m, 1H, arom-H), 3.92 (s, 6H, OCH_3), 2.95 (d, $J = 20.1$ Hz, 2H, CH_2 -PO). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0$ (C=O), 163.0 (arom-C), 139.0 (arom-C), 129.6 (arom-C), 115.0 (arom-C), 110.5 (arom-C), 105.0 (arom-C), 52.7 (OCH_3), 42.0 (CH_2 -PO). ^{31}P NMR (CDCl_3): $\delta = 28.3$. IR (KBr): $\nu = 3368$ (NH), 1720.4 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 (SO_2), 1245 cm^{-1} (P=O). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{SPF}$ (340): C, 35.30; H, 4.15; N, 8.26. Found: C, 35.45; H, 4.05; N, 8.35 %.

N-1-Phenylethyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11c)

Yellow oil, yield: 70 %, $R_f = 0.42$ (CH_2Cl_2 / MeOH: 9 / 1). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.62$ (s, 1H, NH-CO), 7.50 (m, 5H, arom-H), 5.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH-CH), 4.35 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 6H, OCH_3), 2.92 (d, $J = 19.1$ Hz, 2H, CH_2 -PO), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0$ (C=O), 143.0 (arom-C), 128.1 (arom-C), 126.9 (arom-C), 126.5 (arom-C),

52.7 (OCH₃), 46.0 (CH), 42.2 (CH₂-PO), 19.0 (CH₃). ³¹P NMR (CDCl₃): δ = 27.9. IR (KBr): ν = 3260 (NH), 1710 (C=O), 1642 (C=C), 1360, 1153 (SO₂), 1250 cm⁻¹ (P=O). Anal. Calcd for C₁₂H₁₉N₂O₆SP (350): C, 41.14; H, 4.15; N, 8.00. Found: C, 41.25; H, 4.19; N, 8.05 %.

N-4-Methoxyphenyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11d)

Yellow oil, yield: 75 %, R_f = 0.48 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9 / 1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.82 (s, 1H, NH-CO), 6.90-7.35 (m, 4H, arom-H), 3.90 (s, 9H, OCH₃), 3.05 (d, J = 20 Hz, 2H, CH₂-PO). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.5 (C=O), 153.0 (arom-C), 130.0 (arom-C), 125.0 (arom-C), 115.3 (arom-C), 56.0 (OCH₃-Ar), 52.3 (OCH₃), 42.8 (CH₂-PO). ³¹P NMR (CDCl₃): δ = 28.1. IR (KBr): ν = 3368 (NH), 1720 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 (SO₂), 1248 cm⁻¹ (P=O). Anal. Calcd for C₁₁H₁₇N₂O₇SP (352): C, 37.50; H, 4.86; N, 7.95. Found: C, 37.55; H, 4.98; N, 7.85 %.

N-Cyclohexyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11e)

Yellow oil, yield: 70 %, R_f = 0.50 (CH₂Cl₂ / MeOH: 9 / 1). ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.65 (s, 1H, NH-CO), 3.91 (s, 6H, OCH₃), 3.66 (m, 1H, CH-NH), 2.80 (d, J = 10.1, 2H, CH₂-PO), 1.85 (m, 2H, CH₂ of *c*-Hex), 1.55 (m, 2H, CH₂ of *c*-Hex), 1.35 (m, 2H, CH₂ of *c*-Hex), 1.28 (m, 4H, CH₂ of *c*-Hex). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 171.0 (C=O), 53.0 (OCH₃), 43.0 (CH of *c*-Hex), 42.1 (CH₂-PO), 32.0 (CH₂ of *c*-Hex), 25.0 (CH₂ of *c*-Hex), 24.0 (CH₂ of *c*-Hex). ³¹P NMR (CDCl₃): δ = 29.8. IR (KBr): ν = 3269 (NH), 1700 (C=O), 1368, 1150 (SO₂), 1245 cm⁻¹ (P=O). Anal. Calcd for C₁₀H₂₁N₂O₆SP (328): C, 36.58; H, 3.45; N, 8.53. Found: C, 36.65; H, 3.25; N, 8.85 %.

N-Benzyl-(1-(2-dimethoxyphosphoryl)-acetamide)-sulfamide (11f)

Yellow oil, yield: 65 %. $R_f = 0.42$ (CH_2Cl_2 / MeOH: 9 / 1). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.82$ (s, 1H, NH-CO), 7.25 (m, 5H, arom-H), 3.82 (s, 6H, OCH_3), 3.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, CH_2 -Ar), 3.09 (d, $J = 19.5$ Hz, 2H, CH_2 -PO). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.0$ (C=O), 141.2 (arom-C), 128.6 (arom-C), 126.9 (arom-C), 126.6 (arom-C), 52.2 (OCH_3), 43.2 (CH_2 -NH), 41.2 (CH_2 -PO). ^{31}P NMR (CDCl_3): $\delta = 27.9$. IR (KBr): $\nu = 3350$ (NH), 1725 (C=O), 1658 (C=C), 1365, 1159 (SO_2), 1249 cm^{-1} (P=O). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{SP}$ (356): C, 41.25; H, 5.35; N, 8.75. Found: C, 41.35; H, 5.25; N, 8.85 %.

FUNDING

This work was generously supported by the Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT, Algerian Ministry of Scientific Research.

REFERENCES

1. 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*, 2263-2266.
2. 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.; Greenlee, W. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4464-4478.
3. 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.
4. Mamidi, R. N.; Mullangi, R.; Kota, J.; Bhamidipati, R.; Khan, A. A.; Katneni, K.; Dalta, S.; Singh, S. K.; Rao, K. Y.; Rao, C. S.; Srinivas, N. R.; Rajagopalan, R. *Biopharm. Drug. Dispos.* **2002**, *23*, 273-282.
5. Talley, J. J.; Bertershaw, S. R.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kellogg, M. S.; Koboldt, C. M.; Yuan, J.; Zhang, Y. Y.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1661-1663.
6. (a) Sikorski, J. A.; Logusch, E. W. in: Engel, R. (Ed.), *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Chapter 15: Aliphatic Carbon-Phosphorus Compounds as Herbicides, Marcel Dekker: New York, **1992**, pp. 739-805. (b) Eto, M. in: Engel, R. (Ed.), *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Chapter 16: Phosphorus Containing Insecticides, Marcel Dekker: New York, **1992**, pp. 807-873.

7. (a) Kalir, A.; Kalir, H. H. in: Hartley, F. R. (Ed.), *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Wiley: New York, **1996**; 4, pp. 767-780. (b) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349-367. (c) Fields, S. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12237-12273; (d) Knowles, J. R.; Orr, G. A. *Biochem. J.* **1974**, 141, 721-723. (e) Kim, C. U.; Misco, P. F.; Luh, B. Y.; Hitchcock, M. J. M.; Ghazzouli, I.; Martin, J. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2286-2294. (f) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, 3, 97-130.
8. Bigsterbosch, M. L.; Smeijsters, L. J. J. W.; van Berkel, T. J. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 1146-1150.
9. De Clercq, E. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 569-596.
10. Gulnik, S. V.; Eissenstat, M. *Curr. Opin. HIV AIDS.* **2008**, 3, 633-641.
11. Sheng, X. C.; Pyun, H.; Chaudhary, K.; Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtie, D.; Chem, X.; Delaney, W. E.; Kim, C. U. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3453-3457.
12. Maruyama, H. B.; Aisawa, M.; Sawada, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, 16, 444-451.
13. Hahn, F. E. *Naturwissenschaften* **1981**, 68, 90.
14. (a) Nordqvist, A.; Nilsson, M. T.; Rottger, S.; Odell, L. R.; Krajewski, W. W.; Andersson, C. E.; Larhed, M.; Mowbray, S. L.; Karlen, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5501-5513. (b) Oishi, S.; Karki, R. G.; Kang, S. U.; Wang, X.; Worthy, K. M.; Bindu, L. K.; Nicklaus, M. C.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 764-772. (c) Cherrier, M.-P.; Clerc, F.; Commercon, A.; Mailliet, P.; Minoux, H.; Filoche-Romme, B. *US Patent 2005 0137171 A1*, **2005**. (d) Close, J.; Grimm, J.; Heidebrecht, R.W. Jr.; Kattar, S.; Miller, T. A.; Otte, K. M.; Peterson, S.; Siliphaivanh, P.; Tempest, P.; Wilson,

- K. J.; Witter, D. J. *WO Patent 2008010985 A2*, **2008**. (e) Jokanovic, M. *Toxicol. Lett.* **2009**, *190*, 107-115.
15. (a) Sharma, D.; Nagpal, A.; Pakade, Y. B.; Katnoria, J. K. *Talanta* **2010**, *82*, 1077-1089. (b) Rickard, D. A. *J. Plant. Nutr.* **2000**, *23*, 161-180. (c) Chen, J.; Duan, C.; Guan, Y. J. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2010**, *878*, 1216-1225. (d) Hosseini, S. H.; Khalkhali, R. A.; Noor, P. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1049-1053. (e) Kenawy, A.; Sharaf, M. *Alexandria Sci. Exch. J.* **2008**, *29*, 123-129.
16. (a) Tarasova, N. P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 300-305. (b) Johnson, N.; Hyde, N.; McMillan, J. *Spec. Chem.* **1996**, *16*, 68-70. (c) Singh, B. K. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 156-164. (d) Plesu, N.; Ilia, G.; Sfirloaga, P.; Iliescu, S. J. *Mater. Sci.* **2009**, *44*, 6437-6446.
17. (a) Warme, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 483-486. (b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, *10*, 301-320. (c) Mohamed, N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 683-691. (d) Aitken, R. A.; Karodia, N. Applications of Phosphorus (III) and (V) Compounds as Reagents in Synthesis. In: Murphy, P. J. (Ed.), *Organophosphorus Reagents*; Oxford University Press: Oxford, **2004**; pp. 51-97. (e) Weber, L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 741-763. (f) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
18. Cihlar, T.; He, G. X.; Liu, X.; Chen, J. M.; Hatada, M.; Swaminathan, S.; McDermott, M. J.; Yang, Z. Y.; Mulato, A. S.; Chen, X.; Leavitt, S. A.; Stray, K. M.; Lee, W. A. *J. Mol. Biol.* **2006**, *363*, 635-647.

19. Holmes, Ch. P.; Li, X.; Pan, Y.; Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C. M.; Miguel, J. A.; Ferla, S. W.; De Francisco, M. N.; Frederick, B. T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, L.; Irvine, J. D.; Grove, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4336-4341.
20. Hessainia, S.; Berredjem, M.; Ouarna, S.; Cheraiet, Z.; Aouf, N. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 719-725.
21. Guezane Lakoud, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 762-768.
22. Engel, R.; Cohen, J. L. *Synthesis of Carbon–Phosphorus Bonds*, 2nd ed.; CRC Press: Boca Raton, **2003**.
23. Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
24. Bouchareb, F.; Boufas, W.; Cheloufi, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 587-595.

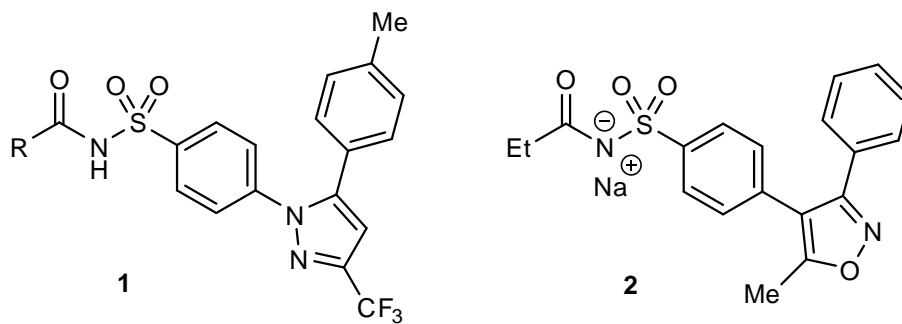


Figure 1 Some drugs with *N*-acylsulfonamide functionality

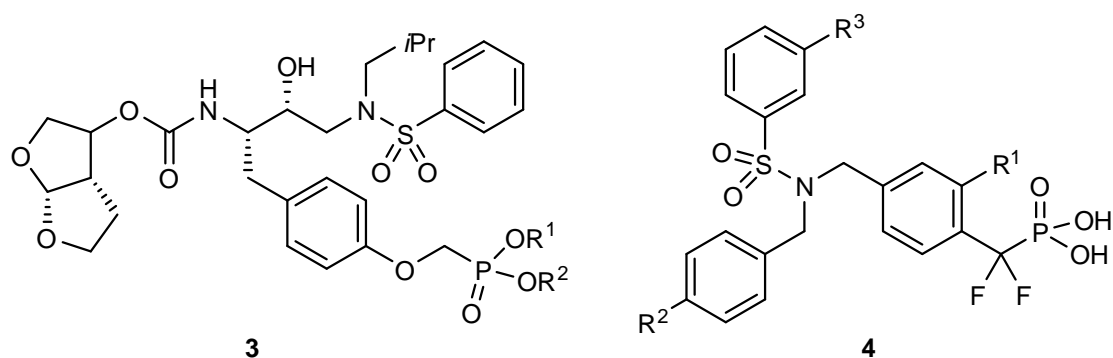


Figure 2 Examples of phosphonates containing sulfonamide group

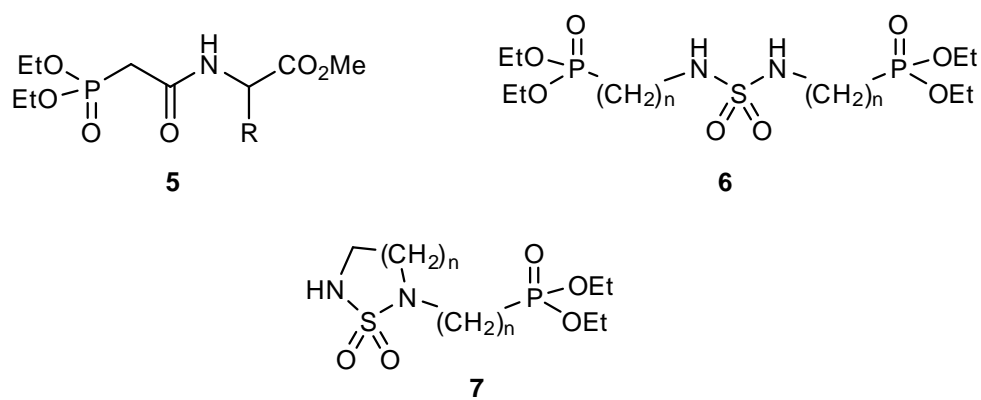
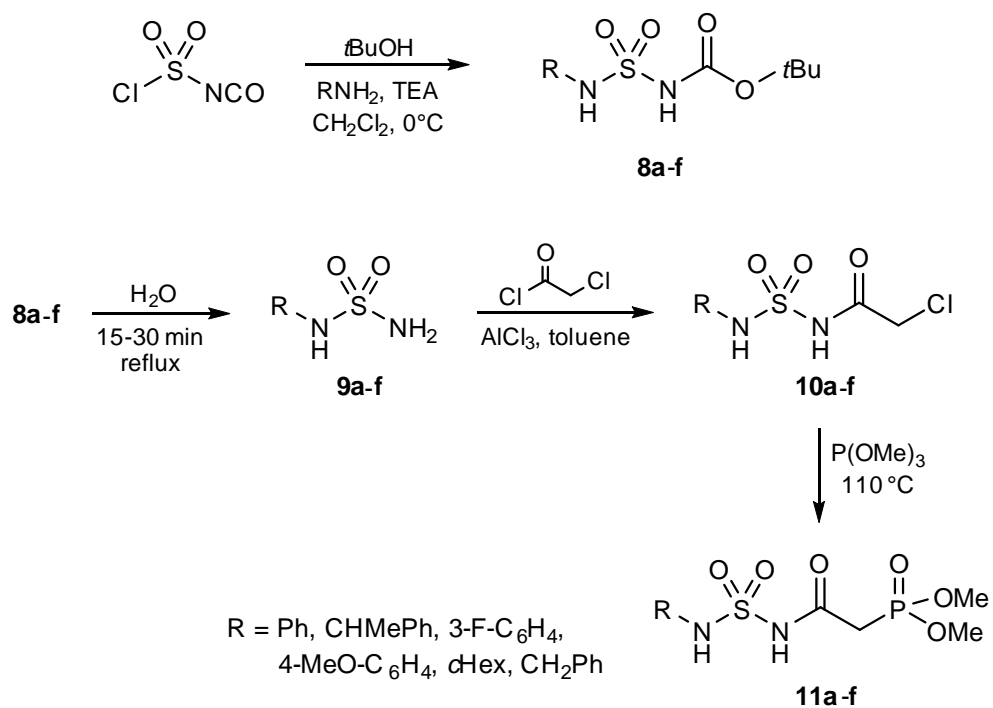


Figure 3 Examples of phosphonate esters



Scheme 1 Synthesis of *N*-acylsulfonamides containing phosphonate moiety



An efficient method for the synthesis of novel *N*-sulfonylimines using TBAB under solvent-free conditions

Wahida Boufas, Billel Belhani, Hadjer Cheloufi, Hacène K'tir, Nour-Eddine Aouf and Malika Berredjem*

Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of biomolecules and molecular modelling Group, Chemistry Department, Sciences Faculty, Badji Mokhtar - Annaba University, Annaba, Algeria

ABSTRACT

The condensation of various sulfonamides with aromatic aldehydes was effectively promoted in the presence of TBAB to produce the corresponding sulfonylimine products in good yields under solvent-free conditions. The sulfonamides were prepared starting from chlorosulfonylisocyanate (CSI), primary amine in three steps (carbamoylation, sulfamoylation and deprotection).

Keywords: TBAB, Microwave, sulfonylimine, solvent-free, catalyst.

INTRODUCTION

N-sulfonylimines have received considerable attention for organic chemists, they also serve as useful synthetic intermediates as versatile synthetic intermediates [1-2]. In addition, they are excellent substrates in nucleophilic additions [3] reductions [4], hetero Diels–Alder [5], for stable alkenes in stereochemically controlled reactions [6], and excellent precursors for the preparation of aziridines [7] and oxaziridines synthesis [8]. Several methods for the synthesis of *N*-sulfonylimines have been developed via the condensation of aldehyde with sulfonamide catalyzed by silica sulfate solid acid [9], Silica-supported $P_2O_5(P_2O_5/SiO_2)$ [10], reaction of arylaldehydes and *p*-toluene sulfonamide in methylene chloride using trifluoroacetic anhydride as a dehydrating agent [11], rearrangement of oxime *O*-sulfinates [12], Lewis acid $FeCl_3$ catalyzed reactions of sulfonamides with aldehyde precursors [13], the addition of *N*-sulfonylsulfonamide to aldehyde in the presence of boron-trifluoride etherate [14], tellurium mediated reaction of aldehydes with chloramine-T [15], using tetraethyl ortho silicate [16] and the reaction of trimethylsilylaldimine with various sulfonyl chlorides [17]. Each of these methods has its own merits, but some of these methods are plagued by the limitation of long reaction times, expensive and hazardous reagent and requiring use of a microwave oven. Consequently, there is scope for further renovation toward mild conditions, increased of variation of the substituents in the components, and better yields.

Tetra-*n*-butyl ammonium bromide (TBAB) was reported to be the most effective out of six catalysts they tried under solid–liquid mode of operation, it has emerged as an extremely useful homogeneous catalyst in various organic transformations [18] including conjugate addition of thiols to electron deficient alkenes [19], transthioacetalisation of acetals [20], trimethylsilylation of alcohols [21] and in the synthesis of aryl-14H-dibenzo [a,j] xanthenes [22]. TBAB is an inexpensive readily available ionic liquid with inherent properties like environmental compatibility, greater selectivity, operational simplicity, non-corrosive nature and ease of reusability. Herein, we describe a new efficient and practical route for the synthesis of *N*-sulfonylimines by the condensation of sulfonamide **1** with aryl aldehyde **2** catalyzed by TBAB under solvent-free.

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. All reactions were monitored by TLC on silica Merck h60 F254 (Art. 5554) precoated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution.

1. General Procedure for the preparation of carboxylsulfamide

To a stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (1.62 g, 11.48 mmol) in (10 ml) of anhydrous methylene chloride at 0°C was added (0.85 g, 11.48 mmole) of *tert*-butanol in the same solvent. After a period of 30 min, the resulting solution and (1.75 ml, 1.1 equiv.) of triethylamine was slowly added to a solution containing (1 equiv.) of primary amine in (10 ml) of anhydrous methylene chloride at 0 °C. The resulting reaction solution was allowed to warm up to room temperature for over 2 hour. The reaction mixture diluted with (30 ml) of methylene chloride and washed with HCl 0.1 N and then with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated in vacuum, to give carboxylsulfamides in excellent yields.

Spectroscopic data for:

***Tert*-butyl (1-phenyl)aminosulfonylcarbamate 1a**

Yield: 95%. M = 272 g/mol [C₁₁H₁₆O₄N₂S]. mp: 129-131 °C. R_f = 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.25 (m, 5H, **H-Ar**); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 149.89; 135.77; 129.48; 126.61; 122.86; 84.16; 27.28;. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1718(C=O), 3447 and 3268.5(2NH), 1655 (C=C), 1358.2 and 1151.1 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 273 [M+H]⁺.

***Tert*-butyl (3-fluorophenyl)aminosulfonylcarbamate 1b**

Yield: 88%. M = 290 g/mol [C₁₁H₁₅O₄N₂SF]. mp: 137-138 °C. R_f = 0.9 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 10.52 (s, 1H, NH); 7.55-6.75 (m, 4H, **H-Ar**); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 164; 156; 141; 131; 112; 110; 100; 75; 30.2;. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1716.5 (C=O), 3442.7 and 3261.4 (2NH), 1651.0 (C=C), 1361.7 and 1143.7 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 291 [M+H]⁺.

***Tert*-butyl (1-phenylethyl)aminosulfonylcarbamate 1c**

Yield: 94%. M = 300 g/mol [C₁₃H₂₀O₄N₂S]. mp: 130-131 °C. R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.35 (m, 5H, **H-Ar**); 5.90 (d, 1H, *J* = 7.52 Hz, NH-CH*); 4.75 (m, 1H, CH*); 1.52 (d, 3H, *J* = 6.93 Hz, CH₃); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 153; 145; 130; 126, 125; 79; 45; 29; 19. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1723 (C=O), 3421.5 and 3251.5 (2NH), 1643.6 (C=C), 1363 and 1135 (SO₂). MS-ESI⁺ 30 ev m/z: 301 [M+H]⁺.

***Tert*-butyl (4-methoxyphenyl)aminosulfonylcarbamate 1d**

Yield: 92%. M = 302 g/mol [C₁₂H₁₈O₅N₂S]. mp: 139-141°C. R_f = 0.8 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50-7.20 (m, 4H, **H-Ar**); 3.82 (s, 3H, CH₃-O); 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 125.71; 114.60; 126.61; 55.50; 27.93. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1718 (C=O), 3447 and 3268.5(2NH), 1655 (C=C), 1358.2 and 1151.1 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 273 [M+H]⁺.

***Tert*-butyl (1-cyclohexyl)aminosulfonylcarbamate 1e**

Yield: 90%. M = 278 g/mol [C₁₁H₂₂O₄N₂S]. mp: 109-110 °C. R_f = 0.9 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.25 (s, 1H, NH-Boc); 5.15 (d, 1H, *J* = 7.35, NH-cyl); 3.30 (m, 1H, CH*-NH); 1.90 (m, 2H, CH₂ cyc); 1.80 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.60 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃); 1.25 (m, 4H, 2CH₂-cyc). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 159; 78; 44; 35; 26; 25; 22. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1720.1 (C=O), 3420.5 and 3221.4 (2NH), 1367 and 1132 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 279 [M+H]⁺.

***Tert*-butyl (benzyl)aminosulfonylcarbamate 1f**

Yield: 75%. M = 286 g/mol [C₁₂H₁₈O₄N₂S]. mp: 123-125°C. R_f = 0.7 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.55-7.20 (m, 5H, **H-Ar**); 3.65 (m, 2H, CH₂-Ar); 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 149.89; 135.77; 129.48; 126.61; 122.86; 84.16; 43.6; 27.28;. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1718(C=O), 3447 and 3268.5 (2NH), 1655 (C=C), 1358.2 and 1151.1 (SO₂). MS-ESI⁺ 30ev m/z: 287 [M+H]⁺.

2. General Procedure for the preparation of sulfonamide

The deprotection reaction of carboxylsulfamide (**1a-f**) was carried out in distilled water, the reaction mixture was refluxed for 15-30 min, and then it was extracted 3× (30 ml) with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure, to give sulfonamides (**2a-f**) in good yields

Spectroscopic data for:

N-(1-phenyl)sulfamide **2a**

Yield: 90%. M = 172 g/mol [C₆H₈N₂O₂S]. mp: 96-98°C. R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.65-7.20 (m, 5H, **H-Ar**); 4.90 (s, 2H, **NH₂**). ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3368-3257(**NH, NH₂**); 1658(**C=C**); 1364.8 and 1159 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 173 [M+H]⁺.

N-(3-fluorophenyl)sulfamide **2b**

Yield: 78%. M = 190 g/mol [C₆H₇N₂O₂SF]. mp: 91-93°C. R_f=0.68 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.75-7.55 (m, 4H, **H-Ar**); 4.70 (s, 2H, **NH₂**). ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 164; 139; 129; 119; 111; 105. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3370-3262 (**NH, NH₂**); 1652(**C=C**); 1361 and 1155 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 191 [M+H]⁺.

N-(1-phenylethyl)sulfamide **2c**

Yield: 91%. M = 200 g/mol [C₈H₁₂N₂O₂S]. mp: 100-102-176 °C. R_f=0.58 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.35 (m, 5H, **H-Ar**); 5.25 (d, 1H, J= 6.93Hz, **NH-CH**); 4.55 (m, 1H, **CH***); 4.45 (s, 2H, **NH₂**); 1.57 (d, 3H, J= 6.93 Hz, **CH₃**). ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 145; 130; 125.1; 125; 43; 19. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3373-3260 (**NH, NH₂**); 1642 (**C=C**); 1360 and 1153 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 201 [M+H]⁺.

N-(4-methoxy-phenyl)sulfamide **2d**

Yield: 90%. M = 203 g/mol [C₇H₁₀N₂O₃S]. mp: 98-100°C. R_f= 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.60-7.20 (m, 4H, **H-Ar**); 4.90 (s, 2H, **NH₂**), 3.95 (s, 3H, **CH₃-O**). ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3368-3257 (**NH, NH₂**); 1658 (**C=C**); 1364.8 and 1159 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 204 [M+H]⁺.

N-(1-cyclohexyl)sulfamide **2e**

Yield: 87%. M = 178 g/mol [C₆H₁₄N₂O₂S]. mp: 85-87 °C. R_f=0.6 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 4.90 (d, 1H, J = 6.2, **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**); 1.25 (m, 4H, 2**CH₂-cyc**). ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 42.9; 33.5; 26.1; 25.9; 20. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3374-3269 (**NH, NH₂**); 1368 and 1150 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 179 [M+H]⁺.

N-(benzyl)sulfamide **2f**

Yield: 80%. M = 186 g/mol [C₇H₁₀N₂O₂S]. mp: 97-99°C. R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (DMSO, δ ppm): 7.70-7.90 (m, 5H, **H-Ar**); 4.90 (s, 2H, **NH₂**); 3.65 (m, 2H, **CH₂-Ar**); ¹³C NMR (DMSO, δ ppm): 136; 129.58; 125.29; 120.82; 43.6. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3368-3257(**NH, NH₂**); 1658(**C=C**); 1364.8 and 1159 (**SO₂**). MS-ESI+ 30ev m/z: 186 [M+H]⁺.

3. General Procedure for the preparation of *N*-sulfonylimines

A mixture of sulfonamide (2 mmol), aromatic aldehyde (2 mmol) and TBAB (0.2 mmol, 10%) was heated at 100°C under nitrogen atmosphere and solvent-free conditions for 3h. The reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature then diluted with methylene chloride. The residue was purified by silica gel chromatography diluted with CH₂Cl₂ to give *N*-sulfonylimines (**3a-e**) in high yields. All products were known and characterized by ¹H NMR and IR spectral data.

Spectroscopic data for:

N-(4-Methoxybenzylidene)-1-phenylsulfamide **3a**

Yield: 90%. M = 290 g/mol [C₁₄H₁₄N₂O₃S]. mp: 171-173°C. R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.82-7.10 (2d, 4H, J₁=J₂= 8.73Hz, Ar-OCH₃); 7.20 (m, 5H, Ar-NH); 7.05 (s, 1H, **CH=N**); 4.80 (m, H, **NH**); 3.95 (s, H, **CH₃-O**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 181.4; 162.9; 137.7; 130.2; 129.5; 124.5; 119.5; 114.4; 55.8. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3320 (**NH**); 1620 (**N=C**); 1323 and 1159 (**SO₂**).

N-(4-Methoxybenzylidene)-3-fluorophenylsulfamide **3b**

Yield: 78%. M = 303 g/mol [C₁₄H₁₄N₂O₂SF]. mp: 186-188 °C. R_f=0.70 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.90 (s, 1H, **CH=N**); 7.75-7.50 (m, 8H, **H-2Ar**); 4.65 (m, 1H, **NH**); 3.85 (s, H, **CH₃-O**). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 177.2; 163.7; 160.9; 139.7; 131.2; 127.1; 124.5; 115.5; 114.5; 110.4; 49.7. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3340 (**NH**); 1623 (**N=C**); 1343 and 1185 (**SO₂**).

N*-(4-Methoxybenzylidene)-1-phenylethylsulfamide **3c*

Yield: 91%. M = 318 g/mol [C₁₆H₁₈N₂O₃S]. mp :173-175 °C. R_f =0.67 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 8.60 (s, 1H, CH=N); 7.80-7.10 (2d, 4H, J₁=J₂=8.73Hz, Ar-OCH₃); 7.45 (m, 5H, Ar-CH*); 5.15 (d, 1H, J=7.27Hz, NH-CH); 4.75 (m, 1H, CH*); 3.90 (s, 3H, CH₃-O); 1.65 (d, 3H, J=7.02Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 181.4; 162.9; 143.5; 130.2; 128.5; 126.9; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8; 47.3; 20.3. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3340 (NH); 1611 (N=C); 1343 and 1159 (SO₂).

N*-(4-Methoxybenzylidene)-4-methoxy-phenylsulfamide **3d*

Yield: 90%. M = 320 g/mol [C₁₅H₁₆N₂O₄S]. mp: 182-184°C. R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.50 (s, 1H, CH=N), 6.75-6.90 (m, 8H, H-2Ar), 3.90 (s, 9H, 2CH₃-O). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 181.4; 162.9; 153.3; 130.0; 130.2; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3244 (NH); 1596.95 (N=C); 1323 and 1149 (SO₂).

N*-(4-Methoxybenzylidene)-1-cyclohexylsulfamide **3e*

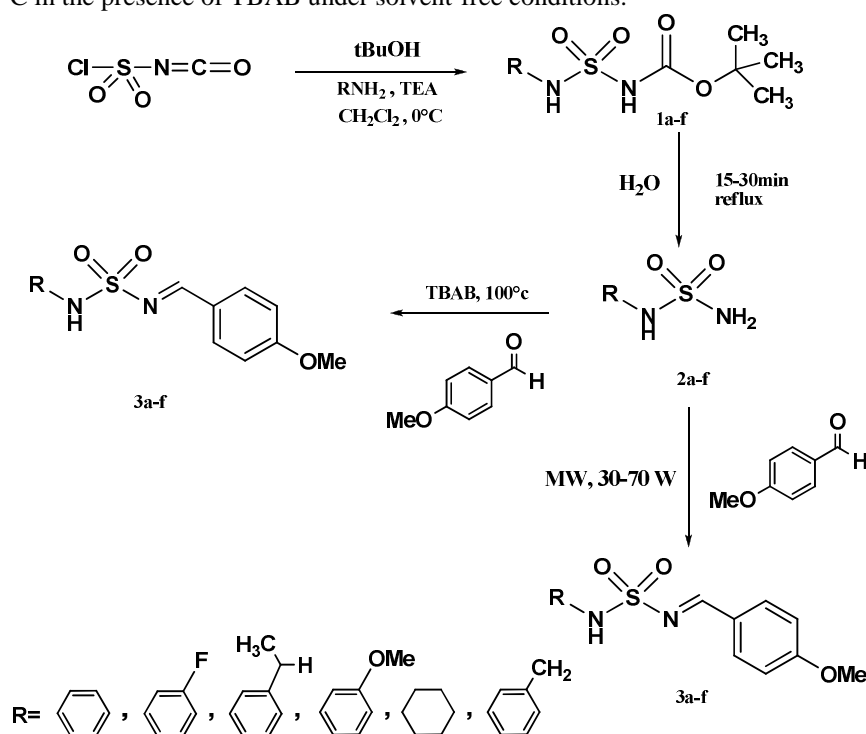
Yield: 85%. M = 296 g/mol [C₁₄H₂₀N₂O₃S]. mp: 125-126°C. R_f =0.83 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 8.50 (s, 1H, CH=N); 7.10-7.90 (2d, 4H, J₁=J₂=2.7Hz, H-Ar); 4.44 (d, 1H, J=7.62, NH cyc); 3.95 (s, 3H, CH₃-O); 3.40 (m, 1H, CH-NH); 2.15 (m, 2H, CH₂ cyc), 1.75 (m, 2H, CH₂-cyc), 1.65 (m, 2H, CH₂-cyc); 1.35 (m, 4H, 2CH₂-cyc). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 181.4; 162.9; 130.2; 124.5; 115.5; 114.5; 55.8; 44.4; 32.6; 25.7; 24.6. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3248 (NH); 1630 (N=C); 1323 and 1149 (SO₂).

N*-(4-Methoxybenzylidene)-benzylsulfamide **3f*

Yield: 75%. M = 304 g/mol [C₁₅H₁₆N₂O₃S]. mp: 170-172°C. R_f = 0.66 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1). ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.90 (s, 1H, CH=N); 7.65-7.25 (m, 9H, H-2Ar); 4.85 (m, H, NH); 3.90 (s, 3H, CH₃-O); 3.50 (m, 2H, CH₂-Ar). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 185.2; 156.8; 143.6; 129.1; 128.5; 126.7; 126.5; 124.5; 113.7; 111.5; 52.3; 47.3. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3320 (NH); 1600 (N=C); 1356 and 1159 (SO₂).

RESULTS AND DISCUSSION

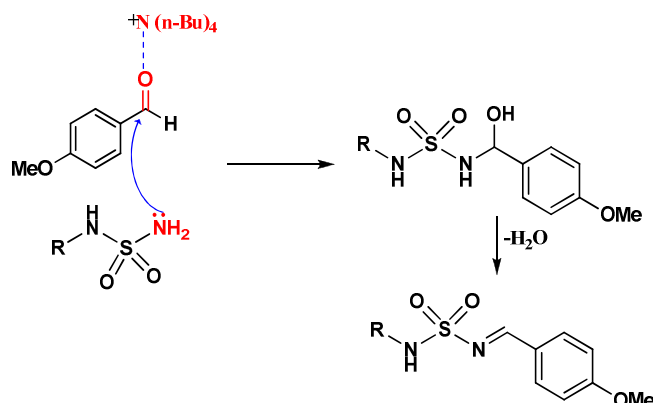
In order to find the suitable conditions, the condensation of sulfonamide (**1a-f**) with aromatic aldehyde was performed at 100°C in the presence of TBAB under solvent-free conditions.



Scheme 1. Synthesis of *N*-sulfonylimines

The sulphonamides (**1a-f**) were prepared by a simple and efficient method [23] by the reaction of the *tert*-butanol and chlorosulfonyl isocyanate in anhydrous methylene chloride at 0°C. After 30 min the *N*-chlorosulfonyl carbamate and triethylamine were added to a solution of primary amine in the same solvent. The deprotection reaction of sulfonamide was carried out in distilled water at 100°C for 30-60 min to give sulphonamides (**2a-f**) with quantitative

yields. Preparation of *N*-sulfonylimines includes the condensation of sulfonamides with aldehyde in the presence of TBAB at 100°C under solvent free conditions for 3 h.



Scheme 2. Plausible reaction mechanism for the formation of *N*-sulfonylimine in the presence of TBAB catalyst

To find the effect of TBAB (Table 1), the same reaction was carried out under the same conditions in the absence of TBAB. No reaction occurs after 10 h working time, this shows the essential role of TBAB.

Table 1. Synthesis of *N*-sulfonylimines

| Entry | R | Product | Cat | t (°C) | t(h) | Yield (%) |
|-------|--|---------|--------------------------------------|--------|------|-----------|
| 1 | C ₆ H ₅ | 3a | TBAB | 100 | 3 | 80 |
| 2 | 3-F-C ₆ H ₄ | 3b | TBAB | 100 | 3 | 82 |
| 3 | C ₆ H ₅ CH(CH ₃) | 3c | TBAB | 100 | 2 | 90 |
| 4 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 3d | TBAB | 100 | 3 | 75 |
| 5 | C ₆ H ₁₁ | 3e | TBAB | 100 | 4 | 85 |
| 6 | C ₆ H ₅ -CH ₂ | 3f | TBAB | 100 | 2 | 75 |
| 7 | C ₆ H ₅ | 3a | FeCl ₃ -6H ₂ O | 100 | 10 | 10 |
| 8 | C ₆ H ₅ | 3a | FeCl ₃ | 100 | 10 | 10 |
| 9 | C ₆ H ₅ | 3a | SnCl ₄ | 100 | 10 | NR |
| 10 | C ₆ H ₅ | 3a | AlCl ₃ | 100 | 10 | NR |
| 11 | C ₆ H ₅ | 3a | TiCl ₄ | 100 | 10 | NR |

In order to explore the specificity of this method, we also attempted the synthesis of *N*-sulfonylimines under microwave conditions (Table 2), in the case of the TBAB catalyst reaction we obtained *N*-sulfonylimines under solvent free with good yield, when the same reaction was subjected to microwave assisted reactions; only poor yield of the product (40%) was obtained with incomplete consumption of the starting material (entry 6, Table 2). Additionally, we find that the TBAB catalyst reactions under free solvent are more efficient, convenient and high yielding.

Table 2. A comparison of the results obtained using microwave and TBAB catalyst

| Entry | R | Procedure | | | | |
|-------|----|---------------|------------|-------------------|-----------|------------|
| | | TBAB catalyst | | Microwave heating | | |
| | | Temp °C | Yields (%) | Temp °C | Power (w) | Yields (%) |
| 1 | 3a | 100 | 80 | 165 | 70 | 38 |
| 2 | 3b | 100 | 82 | 175 | 65 | 38 |
| 3 | 3c | 100 | 90 | 180 | 55 | 35 |
| 4 | 3d | 100 | 75 | 185 | 50 | 35 |
| 5 | 3e | 100 | 85 | 187 | 45 | 36 |
| 6 | 3f | 100 | 75 | 192 | 30 | 40 |

CONCLUSION

A new series of *N*-sulfonylimines derivatives were synthesized in four steps (carbamoylation, sulfamoylation, deprotection and condensation with aldehyde) starting from chlorosulfonyl isocyanate (CSI) and primary amine in the presence of TBAB as catalyst. This efficient and simple method provides in most cases the desired *N*-sulfonylimines in good yields. This new procedure offers advantages like minimum pollution of the environment, non-toxic catalyst, which makes it a useful and attractive process for the preparation of these compounds.

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] GKS Prakash; M Mandal; GA Olah, *Synlett.*, **2001**, 2001, 77.
[2] FA Davis; RT Reddy; MC Weismiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5964.
[3] For review, see: a) R Bloch, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407. b) S Kobayashi; H Ishitani, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1069.
[4] H Nishikori; R Yoshihara; A Hosomi, *Synlett.*, **2003**, 4, 561.
[5] DL Boger; WL Corbett; TT Curran; AM Kasper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1713.
[6] MJ Melnick; SM Weinreb; A Freyer, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3891.
[7] LG Arini; A Sinclair; P Szeto; DL Hughes; RA Stockan, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1589.
[8] XT Zhou; YR Lin; LX Dai; J Sun; LJ Xia; MH Tang, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1331.
[9] TS Jin; GL Feng; MN Yang, *J. Chem. Res. Synop.*, **2003**, 9, 591.
[10] TS Jin; MJ Yu; LB Liu; Y Zhao; TS Li, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 2339.
[11] KY Lee; CG Lee; JN Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1231.
[12] DL Boger; WL Corbett, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4777.
[13] XF Wu; CVL Bray; L Bechki; C Darcel, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7380.
[14] AK McFarlane; G Thomas; Awhitting, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2379.
[15] BM Trost; CJ Marrs, *Org. Chem.*, **1991**, 56, 6468.
[16] WB Jennings; CJ Lovely, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5561.
[17] GI Georg; GCB Harriman; SA Peterson, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7366.
[18] a) M Smietana; C Mioskowski, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1037. b) C Amantini; F Fringuelli; F Pizzo; L Vaccaro, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6734. c) K Selvakumar; A Zapf; M Beller, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3031.
[19] BC Ranu; SS Dey; A Hajra, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2417.
[20] BC Ranu; A Das; S Samanta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2002**, 1, 1520.
[21] D Amantini; F Fringuelli; F Pizzo; L Vaccaro, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6734.
[22] S Kantevari; MV Chary; APR Das; VNV Srinivas; N Lingaiah, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 1575.
[23] a) M Berredjem; R Bouasla; NE Aouf; C Barbey, *Analytical Sciences: X-ray Structure Analysis on line*, **2010**, 26, 13. b) C Bougheloum; C Barbey; M Berredjem; A Messalhi; N Dupont, *J. Mol. Struct.*, **2013**, 10, 41. c) C Barbey; R Bouasla; M Berredjem; N Dupont; P Retailleau; NE Aouf; M Lecouvey, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9125. d) R Bouasla; M Berredjem; NE Aouf; C Barbey, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, **2008**, 64, o432. e) W Boufas; N Dupont; M Berredjem; K Berrezag; I Bechecker; H Berredjem; NE Aouf, **2014**, 1074, 180.