

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار - عنابة

Badji-Mokhtar-University
Annaba

Université Badji-Mokhtar-
Annaba
2020/2021



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT** en **Chimie**

Option : Chimie Organique

Synthèse de nouveaux sulfamidophosphonates et sulfonylcyclourées. Etude théorique (DFT et Docking)

Présentée Par : Meriem GUERFI

Soutenue devant le jury :

M^rYacine BOUHADJA	Président	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^{me}Malika BERREDJEM	Directrice de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^r Zine REGAINIA	Examinateur	Pr. Université M. Cherif Messaidia-Souk Ahras
M^{me} Hajira BERREDJEM	Examinatrice	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^{me} Radia BOUASLA	Examinatrice	MCA. E.S.T.I-Annaba
M^{me} Fouzia BOUCHAREB	Examinatrice	MCA. Université Chadli Bendjedid-EL Tarf

Remerciements

Je remercie avant tout, dieu tout puissant pour m'avoir donné la santé et le courage afin de réaliser ce travail dans les conditions les plus favorables.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA), Groupe : Synthèse des Biomolécules et Modélisation Moléculaire (SBMM) à l'Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie.

Ma plus sincère gratitude s'adresse en premier lieu à ma directrice de thèse, le Professeur *Malika BERREDJEM*, de m'avoir donné la chance de travailler au sein de son équipe et d'avoir assuré la responsabilité et la disponibilité à la réalisation de ce travail dans des conditions favorables. Comme je tiens aussi à la remercier pour son soutien moral et son aide précieuse lors de la préparation et la rédaction de mes travaux. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté comme connaissances enrichissantes et conseils avisés tout au long de ce parcours.

Vous trouverez dans ce travail l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

Je remercie le Professeur *Nour-Eddine AOUF*. Je vous remercie pour votre encouragement, votre aide et votre disponibilité.

Mes remerciements vont aussi aux membres du jury de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail, et pour toutes les remarques pertinentes le jour de ma soutenance pour le temps consacré à évaluer ce travail.

Je exprime ma reconnaissance à Monsieur, *Yacine Abdelkader BOUHADJA* Professeur à l'Université d'Annaba, pour le grand honneur qu'il me fait en présidant le jury de cette thèse.

Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à Monsieur *Zine REGAINIA*, Professeur à l'université de Souk Ahras d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je présente ma gratitude à *M^{me} Hajira BERREDJEM, M^{me} Radia BOUASLA* et *M^{me} Fouzia BOUCHARREB* pour m'avoir honoré de leur présence dans ce jury de thèse.

*J'*adresse mes vifs remerciements à Monsieur *Marc LE BORGNE* Professeur à l'université Lyon 1, Madame *Christelle MARMINON*, Maître de conférences à l'Université de Lyon 1 et à Monsieur *Zouhair BOUAZIZ* Docteur à l'université Lyon 1, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire durant mon stage. Merci également pour les analyses spectroscopiques qui ont contribué à l'avancement de mes travaux.

Je remercie également tous les membres de notre laboratoire de chimie organique appliquée (**LCOA**).

Enfin, c'est à *mes parents* que je dois tout et je les remercie chaleureusement de m'avoir toujours soutenu dans tous les moments de ma vie, et j'exprime ma sincère gratitude envers tous ceux et celles qui m'ont accompagné de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.

Résumé

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre de la recherche de nouvelles structures hétérocycliques à motif moutarde à l'azote de type sulfonylcyclourées et de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates.

Vue l'importance pharmacologique et chimique des *sulfonylcyclourées* et dans le but de synthétiser de nouvelles molécules bioactives, nous envisageons d'introduire le motif moutarde sur les sulfonamides dérivés d'aminoesters pour accéder à ces nouveaux hétérocycles, afin d'améliorer et/ou augmenter leurs activités. La séquence réactionnelle a été réalisée en trois étapes; dans une première étape, la préparation de divers dérivés de sulfonamides à partir d'aminoesters, ensuite une réaction d'acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine a été établie et la dernière étape de synthèse consiste en une condensation de deux entités synthétisées auparavant. Une étude théorique par modélisation moléculaire et docking des composés obtenus a été effectuée.

Nous avons également rapporté une nouvelle approche pour la synthèse de nouveaux dérivés *d' α -sulfamidophosphonates* à partir de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide, le triéthylphosphite et divers aldéhydes, *via* la réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions douces ; sans solvant ni catalyseur à température ambiante. La réaction a été réalisée sous irradiations ultrasoniques comme technique d'activation alternative non conventionnelle. Notre objectif vise à mettre en œuvre un procédé simple et efficace obéissant aux concepts de la chimie verte et du développement durable, l'activation par ultrasons a permis d'une part d'éviter l'utilisation des solvants organiques, les substances dangereuses et de minimiser les techniques de purification souvent utilisées dans les procédés conventionnels, et d'autre part de diminuer de façon importante les temps réactionnels.

Les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR et spectrométrie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

L'évaluation antibactérienne et anticancéreuse de quelques molécules a été étudiée.

Mots clés: sulfonylcyclourées, réaction de Kabachnik-Fields, les irradiations ultrasoniques, la chimie verte, α -sulfamidophosphonates.

Abstract

This work was carried out as part of the research of novel heterocyclic structures containing nitrogen mustard moiety sulfonylcycloureas type and new derivatives of α -sulfamidophosphonates.

Given the pharmacological and chemical importance of *sulfonylcycloureas* and in order to synthesize new bioactive molecules, we are considering to introduce the nitrogen mustard moiety on the sulfonamides derived from aminoesters to access these new heterocyclic compounds, in order to improve and/or increase their activities. The reaction sequence has been carried out in three steps; the preparation of various sulfonamides derivatives from aminoesters in a first step, then a bis(2-chloroethyl)amine acylation reaction has been established and the last synthesis step consists in a condensation of two previously synthesized entities. A theoretical study by molecular modeling and docking of the obtained compounds was carried out.

We also reported a new approach for the synthesis of new derivatives of α -*sulfamidophosphonates* from *N,N*-bis(2-chloroethyl)sulfonamide, triethylphosphite and various aldehydes, *via* the Kabachnik-Fields reaction under mild conditions; without solvent or catalyst at room temperature. The reaction was carried out under ultrasonic irradiation as an unconventional alternative activation technique. Our objective is to advance a simple and efficient process respecting the concepts of green chemistry and sustainable development, activation by ultrasonic irradiation has allowed use of organic solvents, hazardous substances and to minimize the purification techniques often used in conventional processes, and on the other hand to significantly reduce reaction times.

The antibacterial and anticancer evaluation of some molecules has been studied.

The structures of the synthesized compounds are confirmed by usual spectroscopic methods RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR and mass spectrometry.

Keywords: sulfonylcycloureas, Kabachnik-Fields reaction, ultrasonic irradiations, green chemistry, α -sulfamidophosphonates.

ملخص

تم إنجاز هذه الأطروحة في إطار البحث عن هياكل حلقيّة غير متجانسة جديدة مع وحدات الموطارد الأزوتي من نوع السيلفونيل يوريا الحلقيّة ومشتقات جديدة من ألفا-سلفاميدوفوسفونات.

ونظرا للأهمية الكيميائيّة والصيدلانيّة للسلفونيل يوريا الحلقيّة ومن أجل تركيب جزيئات جديدة نشطة بيولوجيا، فإننا نخطط لإدخال السولفوناميدات المشتقة من الإسترات الأمينية على وحدة الموطارد الأزوتي للوصول إلى هذه الهياكل الحلقيّة الجديدة، من أجل تحسين و/أو زيادة أنشطته.

أعدنا تسلسل التفاعل في ثلاث خطوات؛ في الخطوة الأولى، تم تحضير السلفوناميدات المختلفة المشتقة من الإسترات الأمينية، ثم تم إنشاء تفاعل أسيل من ثنائي (2-كلورو إيثيل) أمين والخطوة الأخيرة تتكون من تركيب الهياكل التي تم تصنيعهما مسبقاً. بهدف تحسين وتطوير عملنا على هذه المركبات، والوصول إلى فهم أوضح و تصميم أفضل لها مستقبلا اجريت دراسة نظرية عن طريق

(DFT et Docking)

في مرحلة أخرى، قمنا بتطوير طريقة جديدة لتصنيع مشتقات جديدة للألفا-سلفاميدوفوسفونات عن طريق تفاعل Kabachnik-Fields موحد الوعاء لعدة مركبات باستعمال الموجات فوق صوتية في غياب أي مذيب عضوي أو محفز هدفنا هو تنفيذ عملية بسيطة وفعالة تخضع لمفاهيم الكيمياء الخضراء والتنمية المستدامة، وقد جعل تنشيط الموجات فوق الصوتية من الممكن من ناحية تجنب استخدام المذيبات العضوية والمواد الخطرة وتقليل تقنيات التنقية المستخدمة غالباً في التقليدية العمليات، ومن ناحية أخرى تقلل بشكل كبير من أوقات رد الفعل

تمت دراسة التقييم المضاد للبكتيريا والسرطان لبعض الجزيئات

استخدمت الطرق الطيفية المختلفة (الرنين النووي المغناطيسي، مطيافية الكتلة والأشعة تحت الحمراء) لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المصطنعة.

الكلمات المفتاحية: نوع السيلفونيل يوريا الحلقيّة، كيمياء خضراء، أشعة الموجات فوق الصوتية،

تفاعل Kabachnik-Fields، ألفا-سلفاميدوفوسفونات

SOMMAIRE

<i>Remerciements</i>	<i>i</i>
<i>Résumé</i>	<i>Iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>Iv</i>
<i>ملخص</i>	<i>v</i>
<i>Sommaire</i>	<i>vi</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>Ix</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>Xi</i>
<i>Liste des schémas</i>	<i>Xiii</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>Xiv</i>
Introduction générale	2

Chapitre 1

Sulfonylurées et Sulfonylcyclourées

1.1. Sulfonylurées.....	10
1.1.1. Méthodes de synthèse des sulfonylurées.....	12
1.1.1.1. A partir de sulfonyl carbamate.....	12
1.1.1.2. A partir de carbonate de diphenyle.....	12
1.1.1.3. A partir de sulfamidophthalimide.....	13
1.1.1.4. A partir de benzène-sulfonyl isocyanate.....	13
1.2. Sulfonylcyclourées.....	14
1.2.1. Méthodes de synthèse des sulfonylcyclourées.....	15
1.2.1.1. A partir de la pyrimidone.....	15
1.2.1.2. A partir de 1,3-dihydroimidazolin-2-one.....	16
1.2.1.3. A partir de 4-(trifluorométhyle)aniline.....	16
Conclusion.....	17
Références bibliographiques.....	18

Chapitre 2

Etude bibliographique : Synthèse sans solvant, Ultrasons et Réactions multicomposants.

2.1. Synthèse sans solvant.....	25
---------------------------------	----

SOMMAIRE

2.2. Ultrasons.....	27
2.2.1. Phénomène de cavitation.....	28
2.2.2. Domaines d'applications des ultrasons.....	28
2.2.3. Sonochimie.....	29
2.2.3.1. Sonoréacteurs.....	30
2.2.4. Utilisation des ultrasons en synthèse organique.....	31
2.3. Réactions multicomposants (RMCs).....	33
2.3.1. Réactions multicomposants dans des conditions vertes.....	35
2.3.1.1. Réactions multicomposants sans solvant.....	35
2.3.1.2. Réactions multicomposants sous irradiations ultrasoniques.....	36
Conclusion.....	37
Références bibliographiques.....	38

Chapitre 3

α -aminophosphonates et Sulfonamidophosphonates

3.1. α -Aminophosphonates.....	43
3.1.1. Méthodes de synthèse d' α -aminophosphonates	45
3.1.1.1. La réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions vertes.....	47
3.1.2. Réactivité des α -aminophosphonates.....	49
3.2. Sulfonamidophosphonates.....	49
3.2.1. Méthodes de synthèse des sulfonaminophosphonates.....	50
3.2.1.1. A partir de 1-tosylpiperidine-4-one.....	50
3.2.1.2. A partir de <i>p</i> -Toluenesulfonamide.....	51
3.2.1.3. A partir de <i>N</i> -Tosylaldimines.....	51
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	54

Chapitre 4

Résultats et Discussion :

Synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées et d' α -sulfamidophosphonates

4.1. Préparation des sulfonamides.....	59
4.1.1. Synthèse des carboxylsulfonamides.....	59

SOMMAIRE

4.1.2. Déprotection des carboxylsulfonamides.....	61
4.2. Synthèse des sulfonylcyclourées.....	64
4.2.1. Mécanisme réactionnel proposé.....	67
4.2.2. Etude théoriques.....	72
4.2.2.1. Etude de Docking moléculaire.....	72
4.2.2.2. Etude DFT.....	77
4.3.3. Evaluation antibactérienne.....	81
4.3.3.1. Matériel biologique.....	81
4.3.3.2. Matériel chimique.....	82
4.3.3.3. Méthodes.....	82
4.3.3.4. Détermination des zones d'inhibition.....	82
4.3.3.5. Détermination de la CMI.....	83
4.3.3.6. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB).....	84
4.3.3.7. Interprétation des résultats Evaluation antibactérienne.....	84
4.3. Synthèse des α -sulfamidophosphonates.....	87
4.3.1. Effet de solvant et de température.....	87
4.3.2. Mécanisme réactionnel proposé.....	89
4.3.3. Activité antitumorale.....	97
4.3.3.1. Principe.....	97
4.3.3.2. Lignées cellulaires et conditions de culture.....	97
4.3.3.3. Test de viabilité cellulaire.....	97
4.3.3.4. Interprétation des résultats.....	98
Conclusion.....	99
Références bibliographiques.....	100

Chapitre 5

Partie Expérimentale

5.1. Conditions générales.....	103
5.2. Méthodes de synthèses.....	104
5.2.1. Synthèse des sulfonamides.....	104
5.2.2. Synthèse des sulfonylcyclourées.....	107
5.2.2.1. Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine.....	107

SOMMAIRE

5.2.2.2. Condensation de bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle avec divers sulfonamides	107
5.2.3. Synthèse des α -sulfamidophosphonates.....	110
Conclusion générale.....	117

LISTE DES ABREVIATIONS

PRODUITS, REACTIFS ET SOLVANTS

Boc	<i>tert-Butyloxy-carbonyle</i>
Ac	<i>Acétyle</i>
DCM	<i>Dichlorométhane</i>
DMF	<i>Diméthylformamide</i>
DBU	<i>1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène</i>
TEA	<i>Triéthylamine</i>
TFA	<i>Acide trifluoroacétique</i>
THF	<i>Tétrahydrofurane</i>
TEAA	<i>Triéthylammonium acétate</i>
ICS	<i>Isocyanate de chlorosulfonyle</i>
TMS	<i>Triméthylsilyle</i>
DPPH	<i>2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle</i>
Eaton's Reagent	<i>Phosphorus pentoxide</i>
HES	<i>hydroxyéthylamidons « hydroxyethyl starch »</i>
p-TSA	<i>para-toluène sulfonyle</i>
LAL@MN	<i>Fe₃O₄ magnetic nanoparticle supported a 3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-1H-imidazol-3-ium chlorozincate (ionic liquid).</i>

UNITES

°C	<i>Degré Celsius</i>
Cm	<i>Centimètre</i>
atm	<i>atmosphère</i>
s	<i>seconde</i>
m	<i>mètre</i>
µg	<i>microgramme</i>
éq	<i>Equivalent</i>
g	<i>Gramme</i>
min	<i>minute</i>
Hz	<i>Hertz</i>
KHz	<i>Kilohertz</i>
MHz	<i>Mégahertz</i>
M	<i>Masse moléculaire</i>
h	<i>heure</i>
mL	<i>Millilitre</i>
K	<i>Kelvin</i>
mol	<i>Mole</i>
W	<i>Watt</i>

AUTRES ABBREVIATIONS

ADN	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
ARN	<i>Acide ribonucléique</i>
VIH	<i>Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
CCM	<i>Chromatographie sur couche mince</i>
ESI	<i>Electrospray ionisation</i>
m.p	<i>Point de fusion</i>
J	<i>Constante de couplage</i>
ppm	<i>Partie par million</i>
R	<i>Radical</i>
Rdt	<i>Rendement</i>
R_f	<i>Rapport frontal</i>
RMN	<i>Résonance magnétique nucléaire</i>
SM	<i>Spectrométrie de masse</i>
t.a	<i>Température ambiante</i>
US	<i>Ultrasons</i>
V	<i>Volume</i>
)))	<i>Irradiation ultrasonore</i>
ee	<i>excès énantiomérique</i>
RMCs	<i>Réactions multicomposants</i>
COV	<i>composé organique volatil</i>
COX	<i>cyclooxygénase</i>
IG₅₀	<i>Growth inhibition</i>
CFI	<i>Concentration minimale inhibitrice</i>
CMB	<i>Concentration minimale bactéricide</i>
IC₅₀	<i>Concentration donnant 50% de l'inhibition maximale</i>
MEP	<i>potentiel électrostatique moléculaire</i>
DFT	<i>Théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais : Density functional theory)</i>
FMO	<i>les orbitales moléculaires frontières</i>
B3LYP	<i>Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr.</i>
HOMO	<i>L'orbitale moléculaire la plus haute occupée</i>
LUMO	<i>l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée</i>
MESP	<i>Potentiel électrostatique moléculaire</i>
E_{gap}	<i>Ecart d'énergie E_{HOMO} – E_{LUMO}</i>
MTT	<i>MTT bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium</i>

LISTE DES FIGURES, DES SCHEMAS ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Page

<i>Figure 1. Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse.....</i>	<i>2</i>
<i>Figure 2. Structures d'α-aminophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.....</i>	<i>3</i>
<i>Figure 3. Structures des sulfonamidophosphonates des ayant des activités biologiques intéressantes.....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 4. Structures des dérivés de phosphonates préparés par notre équipe.....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 5. Dérivés d'urée et leurs activités biologiques.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 6. Structures des médicaments contenant le motif urée.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 7. Structure générale des sulfonylurées.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 8. Structures des sulfonylurées à activité herbicide et antifongique.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 9. Structures des sulfonylurées à activité antituberculeuse et anticancéreuse.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 10. Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 11. Structures des sulfonylcyclourées à activité antidiabétique et antioxydante.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 12. Domaines du son en fonction de la fréquence.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 13. Représentation schématique du phénomène de cavitation.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 14. Bac à ultrasons.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 15. Sonde à ultrasons.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 16. Principe de RMCs.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 17. Principales familles d'organophosphorés.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 18. Structure générale des phosphonates.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 19. Structures générale d'acide aminé et son analogue phosphonique.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 20. Structures des α-aminophosphonates à activité antibactérienne et anticancéreuse.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 21. Structures des α-aminophosphonates à activité antioxydante et anti-inflammatoire.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 22. Structures des sulfonamidophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 23. Structures des sulfonamidophosphonates à activité antituberculeuse.....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 24. Structure des sulfonylcyclourées synthétisées.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 25. Structure d'α-sulfamidophosphonates synthétisées.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 26. Spectre RMN¹H du carboxylsulfonamide 4.7d.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 27. Spectre IR du carboxylsulfonamide 4.7d.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 28. Spectre RMN¹H du sulfonamide 4.9a.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 29. Spectre RMN¹³C du sulfonamide 4.9a.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 30. Spectre RMN¹H du sulfonamide 4.9b.....</i>	<i>63</i>

LISTE DES FIGURES, DES SCHEMAS ET TABLEAUX

Figure 31. Spectre RMN^1H du composé 4.11	65
Figure 32. Spectre RMN^{13}C du composé 4.11	65
Figure 33. Spectre RMN^1H du composé 4.1a	68
Figure 34. Spectre RMN^{13}C du composé 4.1a	69
Figure 35. Spectre IR du composé 4.1a	69
Figure 36. Spectre de masse du composé 4.1a	70
Figure 37. Spectre de masse du composé 4.1b	70
Figure 38. Spectre RMN^1H du composé 4.1b	71
Figure 39. Spectre RMN^{13}C du composé 4.1b	71
Figure 40. Structure du site de liaison de AKR1C1-GLB (ID PDB : 4YVP).....	73
Figure 41. Re-docking du ligand co-cristallisé GLB (PDB ID : 4YVP).....	74
Figure 42. Structures des sites de liaison d' AKR1C1-4.1a , AKR1C1-4.1b , AKR1C1-4.1c , AKR1C1-4.1d , AKR1C1-4.1e et AKR1C1-GLB . 4.1a (vert), 4.1b (cyan), 4.1c (bleu), 4.1d (violet), 4.1e (rouge) et GLB (bleuet).....	75
Figure 43. Le modèle à bille et bâton des structures optimisées des dérivés de sulfonylecyclourées(4.1 a-e) avec schéma de numérotation des atomes.....	77
Figure 44. Niveau d'énergie de E_{HOMO} , E_{LUMO} et E_{gap} pour tous les composés synthétisés (4.1 a-e) calculés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p)	79
Figure 45. MESP formé par la cartographie de la densité totale sur le potentiel électrostatique en phase gazeuse pour tous les composés synthétisés (4.1 a-e).....	80
Figure 46. Structures chimiques des molécules testées.....	82
Figure 47. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des sulfonylecyclourées.....	85
Figure 48. Résultats CMI des sulfonylecyclourées vis-à-vis des différentes souches bactériennes.....	86
Figure 49. Spectre de masse d' α -sulfamidophosphonate 4.2a	91
Figure 50. Spectre RMN^1H d' α -sulfamidophosphonate 4.2a	92
Figure 51. Spectre RMN^{13}C d' α -sulfamidophosphonate 4.2a	92
Figure 52. Spectre IR d' α -sulfamidophosphonate 4.2a	93
Figure 53. Spectre ^{31}P d' α -sulfamidophosphonate 4.2a	93
Figure 54. Spectre de masse d' α -sulfamidophosphonate 4.2b	94
Figure 55. Spectre RMN^1H d' α -sulfamidophosphonate 4.2b	95
Figure 56. Spectre RMN^{13}C d' α -sulfamidophosphonate 4.2b	95
Figure 57. Spectre IR d' α -sulfamidophosphonate 4.2b	96
Figure 58. Spectre ^{31}P de masse d' α -sulfamidophosphonate 4.2b	96

LISTE DES SCHEMAS	Page
<i>Schéma 1. Synthèse de sulfonylurées à partir de sulfonyl carbamate</i>	12
<i>Schéma 2. Synthèse de sulfonylurées à partir de carbonate de diphényle.....</i>	13
<i>Schéma 3. Synthèse de sulfonylurées à partir de sulfamidophthalimide.....</i>	13
<i>Schéma 4. Synthèse d'arylsulfonylurées à partir de benzène-sulfonyl isocyanate</i>	14
<i>Schéma 5. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de la pyrimidone.....</i>	16
<i>Schéma 6. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 1,3- dihydroimidazol-2-one.....</i>	16
<i>Schéma 7. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 4-(trifluorométhyl)aniline</i>	16
<i>Schéma 8. Synthèse d'α-amino polyfluoroalkylphosphonates sans solvant</i>	25
<i>Schéma 9. Synthèse de N-(4-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamides sans solvant</i>	26
<i>Schéma 10. Acétylation des amines, des phénols et des thiols sans solvant.....</i>	26
<i>Schéma 11. Synthèse de phthalazinones sans solvant.....</i>	26
<i>Schéma 12. Synthèse de phosphonamides sans solvant et sous ultrasons</i>	32
<i>Schéma 13. Synthèse de N-sulfonylphthalimides sans solvant et sous ultrasons</i>	32
<i>Schéma 14. Synthèse de tert-butanesulfinylamines sans solvant et sous ultrasons.....</i>	32
<i>Schéma 15. N-acétylation des amines et sulfonamides sans solvant et sous ultrasons.....</i>	33
<i>Schéma 16. Historique de quelques RMCs bien connus.....</i>	34
<i>Schéma 17. Synthèse de nouveaux dérivés d'aminonaphthoquinones sans solvant</i>	35
<i>Schéma 18. Synthèse de dérivés d'indoloisoquinoléines sans solvant.....</i>	34
<i>Schéma 19. Synthèse de 2-amino-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles sans solvant.....</i>	34
<i>Schéma 20. Synthèse de dérivés de pyrimidopyrimidines sous ultrasons.....</i>	34
<i>Schéma 21. Synthèse de propargylamines sous ultrasons.....</i>	37
<i>Schéma 22. Synthèse de dérivés dihydropyrimidinones/thiones sous ultrasons.....</i>	37
<i>Schéma 23. Synthèse Réaction de Kabachnik-Fields.....</i>	45
<i>Schéma 24. Mécanisme réactionnel de la réaction de Kabachnik-Fields.....</i>	46
<i>Schéma 25. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence de TaCl₅-SiO₂.....</i>	46
<i>Schéma 26. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence de SmI₂.....</i>	46
<i>Schéma 27. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence d'InCl₃.....</i>	47
<i>Schéma 28. Synthèse d'α-aminophosphonates sous irradiations ultrasoniques.....</i>	47
<i>Schéma 29. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence d'un catalyseur.....</i>	48
<i>Schéma 30. Synthèse d'α-aminophosphonates sous micro-ondes</i>	48

LISTE DES FIGURES, DES SCHEMAS ET TABLEAUX

<i>Schéma 31. Synthèse d'α-aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau</i>	48
<i>Schéma 32. Addition de Michael catalysé par l'α-aminophosphonate.....</i>	49
<i>Schéma 33. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de 1-tosylpiperidine-4-one</i>	51
<i>Schéma 34. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de p-Toluènesulfonamide</i>	51
<i>Schéma 35. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de N-Tosylaldimines.....</i>	51
<i>Schéma 36. Synthèse d'α-sulfonamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.....</i>	52
<i>Schéma 37. Synthèse d'α-sulfonamidophosphonates sous micro-ondes.....</i>	52
<i>Schéma 38. Synthèse des carboxylsulfonamides.....</i>	59
<i>Schéma 39. Déprotection des carboxylsulfonamides.....</i>	61
<i>Schéma 40. Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine.....</i>	64
<i>Schéma 41. Synthèse de nouveaux sulfonocyclourées.....</i>	66
<i>Schéma 42. Mécanisme réactionnel proposé de synthèse des sulfonocyclourées.....</i>	67
<i>Schéma 43. Synthèse d'α-sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques</i>	87
<i>Schéma 44. Mécanisme réactionnel proposé de synthèse d'α-sulfamidophosphonates</i>	90

LISTE DES TABLEAUX

Page

<i>Tableau 1. Les dérivés des sulfonamides synthétisés.....</i>	62
<i>Tableau 2. Les dérivés des sulfonocyclourées synthétisés.....</i>	66
<i>Tableau 3. Classement des cinq dérivés de sulfonocyclourées après l'étude docking.....</i>	76
<i>Tableau 4. Les énergies HOMO, LUMO et gap des composés 4.1 a-e</i>	78
<i>Tableau 5. Moyennes des diamètres des zones d'inhibition (mm) des souches vis-à-vis de la série de sulfonocyclourées 4.1a-e.....</i>	84
<i>Tableau 6. CMI des cinq dérivés vis-à-vis des souches testées.....</i>	86
<i>Tableau 7. Optimisation de la réaction de synthèse d'α-sulfamidophosphonate.....</i>	88
<i>Tableau 8. Les dérivés d'α-sulfamidophosphonates synthétisés.....</i>	88
<i>Tableau 9. Résultats de l'activité antitumorale des α-sulfamidophosphonates testés.....</i>	98

Introduction générale

Le développement ininterrompu de la chimie hétérocyclique est désormais incontournable en synthèse organique, l'hétérocycle constitue le squelette de base dans une grande variété des composés d'intérêt chimique, biologique et pharmacologique.¹

Les hétérocycles azotés sont parmi les éléments les plus présents dans le domaine de la chimie médicinale, ils se trouvent dans les biomolécules au niveau de la chaîne d'ADN dans les bases puriques et pyrimidiques, également dans de nombreux produits naturels.² Parmi lesquels, on cite les sulfonylcyclourées qui occupent une place importante en chimie hétérocyclique, ces molécules présentent des activités biologiques variées, ils sont utilisés depuis longtemps en tant qu'agents anticancéreux **0.1** et **0.2** (Figure 1),³ où la maladie du cancer est devenue l'un des principaux axes de recherche de ces dérivés hétérocycliques.⁴

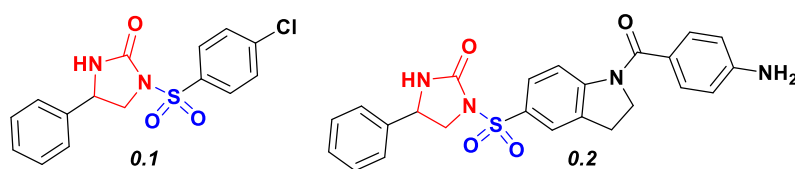


Figure 1. Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse.

La recherche de nouvelles approches de synthèse des hétérocycles est cruciale afin de synthétiser de nouveaux composés à potentiel biologique pour répondre à la demande toujours croissante de biomolécules, il est essentiel de développer de nouvelles séquences réactionnelles plus efficaces et sélectives en un nombre limité d'opérations. C'est pour cela que nous nous sommes consacrés à la conception de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées susceptibles de satisfaire à ces exigences.

La tendance actuelle en chimie de façon générale, et plus particulièrement en chimie organique est à la « chimie propre » ou « chimie verte » visant à minimiser le plus possible les effets néfastes écologiques et toxicologiques ainsi que la maîtrise des coûts. Le développement de synthèse chimique dite propre a connu un essor important depuis les années 90,⁵ cette nouvelle chimie requiert l'utilisation des produits moins toxiques, la diminution des sous produits générés, l'activation par micro-onde et ultrasons, l'économie d'atomes ou encore le recyclage des matières premières. Beaucoup d'efforts sont menés dans ce sens afin que la chimie moderne soit sécuritaire et respecte au mieux ces critères.

L'utilisation des irradiations ultrasoniques comme technique d'activation des réactions chimiques, répond bien aux problèmes économiques et environnementaux actuels, elle est

capable d'induire une myriade de transformations chimiques.⁶ En outre, les réactions multicomposants offrent une efficacité considérable pour synthétiser des structures d'une grande diversité moléculaire, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une seule étape.⁷ Parmi les molécules biologiquement actives, notre attention a été retenue par les phosphonates contenant le motif sulfonamide.

La synthèse et la réactivité des sulfonamides ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de leurs propriétés biologiques importantes.⁸ Ces composés ont plusieurs applications comme antibactériens,⁹ hyperglycémiant,¹⁰ anti-épileptiques,¹¹ anticonvulsants,¹² inhibiteurs d'enzymes¹³ et antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine.¹⁴

D'autre part, les composés phosphorylés sont de plus en plus présents dans la chimie organique moderne en raison de leur utilisation dans des domaines variés tels que les domaines biologique,¹⁵ thérapeutique¹⁶ et agricole.¹⁷ Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs¹⁸ ou comme auxiliaires chiraux.¹⁹

Ces dernières années une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates, qui jouent un rôle primordial dans la chimie pharmaceutique. Ils sont considérés comme une classe importante de composés organophosphorés, car ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes (**Figure 2**),²⁰ vu cette importance, une grande variété de méthodes a été présentée pour leur préparation *via* des réactions multicomposants (RMCs) notamment la réaction de Kabachnik-Fields, cette réaction représente un bon choix pour la synthèse des α -aminophosphonates.

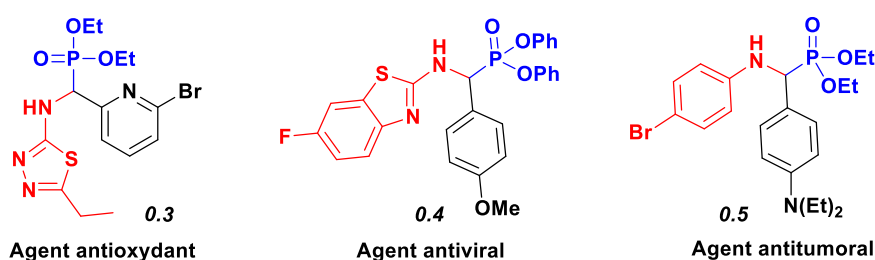


Figure 2. Structures d' α -aminophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.

Les phosphonates contenant un groupement sulfonamide (les sulfonamidophosphonates) présentent une classe importante en chimie organique, constituée de diverses molécules. La présence de ces deux motifs dans différents dérivés génère des activités biologiques très intéressantes en tant qu'inhibiteur de la PDE5 *in vitro*,²¹ des agents anti-inflammatoires²² et cytotoxiques (**Figure 3**).²³

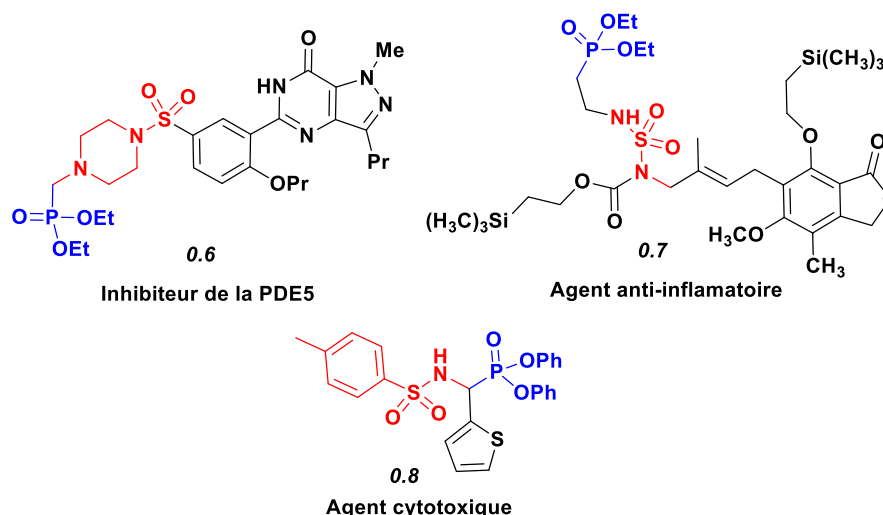


Figure 3. Structures des sulfonamidophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.

Depuis des années, La chimie des organophosphorés est devenue un axe de recherche attrayant pour notre laboratoire (**Figure 4**).²⁴ Récemment, plusieurs approches ont été rapportées pour la synthèse des dérivés de phosphonates en utilisant des techniques simples, efficaces et respectueuses de l'environnement.²⁵

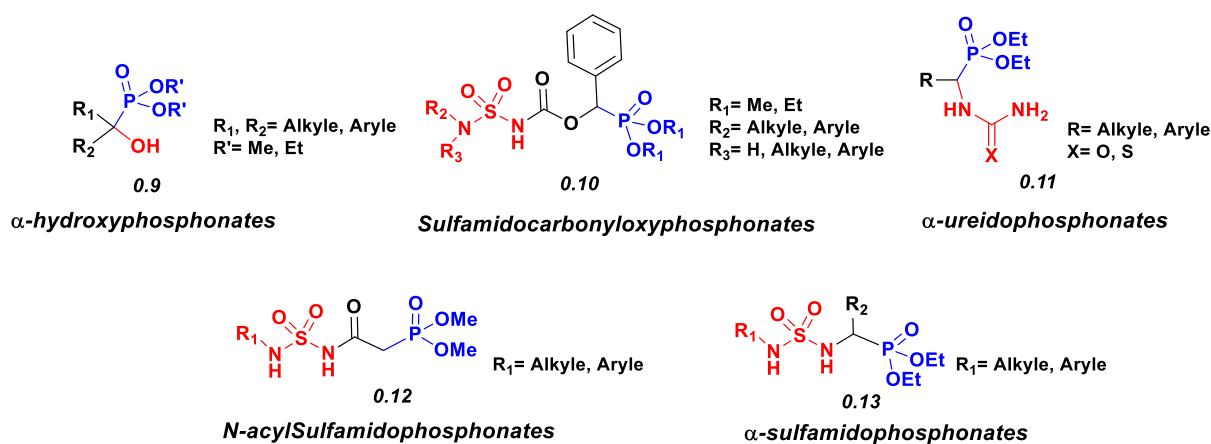


Figure 4. Structures des dérivés de phosphonates préparés par notre équipe.

Dans la continuité des travaux réalisés par notre équipe et dans le domaine de la recherche de nouveaux dérivés de phosphonates, ainsi que le développement d'un nouveau procédé vert pour la synthèse de ce type de molécules, nous avons orienté vers l'élaboration de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates *via* la réaction de Kabachnik-Fields, en utilisant la sonochimie comme technique d'activation verte en chimie organique.

Présentation du Sujet :

Le travail que nous présentons dans cette thèse comporte cinq chapitres:

- ❖ Nous présenterons dans **le premier chapitre** une mise au point bibliographique sur les sulfonylurées et sulfonylcyclourées en exposant leur intérêt pharmacologique, ainsi que les méthodes d'accès à ces composés.
- ❖ L'objectif du **deuxième chapitre** est tout d'abord de présenter le développement d'un procédé propre, peu coûteux et écologique dans des conditions de la chimie verte par la synthèse sans solvant. Une étude bibliographique est également présentée sur les ultrasons et les réactions multicomposants, ainsi qu'une grande importance est conférée par la suite sur l'utilisation des irradiations ultrasoniques comme technique verte d'activation de différentes réactions chimiques, notamment des réactions multicomposants dans des conditions réactionnelles sans solvant.
- ❖ **Le troisième chapitre** décrit l'intérêt biologique des α -aminophosphonates et des sulfonamidophosphonates sur le plan bibliographique, ainsi que le point de différentes méthodes de synthèse de ces composés.
- ❖ Les résultats de nos travaux portant sur la synthèse et l'étude théorique de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourée, ainsi que la synthèse des α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques *via* la réaction «one-pot» de Kabachnik-Fields et l'évaluation de l'activité biologique des molécules synthétisées seront discutés et interprétés dans **le quatrième chapitre**.
- ❖ Lors du **dernier chapitre**, les protocoles expérimentaux de synthèses réalisées, et la caractérisation structurale des composés synthétisés seront présentés.

Références bibliographiques

1. a) Nylund, K.; Johansson, P. *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications; Nova*. **2010**; b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127.
2. Lamberth, C.; Dinges, J.; Eds.; Wiley-VCH.; Weinheim. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*. **2012**.
3. Jung, S. H.; Kwak, S. J.; Kim, N. D.; Lee, S. U.; Lee, C. O. *Arch. Pharmacol Res.* **2000**, 23, 35.
4. Moon, E. Y.; Seong, S. K.; Jung, S. H.; Lee, M.; Lee, D. K.; Rhee, D. K.; Yoon, S. J. *Cancer Lett.* **1999**, 140, 177.
5. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Cambridge. **1998**.
6. Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
7. a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*. **2005**; b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17; c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 62.
8. Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2.
9. 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.
10. Drew, J. *Science*. **2000**, 287, 1960.
11. Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3.
12. Gavernet, L.; Dominguez-Cabrera, M.; Brumo Blanch, L. E.; Estitu, G. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1556.
13. Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Expert. Opin. Ther. Patents*. **2006**, 16, 27.
14. Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767.
15. a) Akbas, H.; Okumus, A.; Kiliç, Z.; Hökelek, T.; Süzen, Y.; Koç, L. Y.; Açık, L.; Çelik, Z. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 294; b) Mudryk, Z. J.; Perlinski, P.; Antonowicz, J.; Robak, D. *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, 101, 566.
16. a) Cupisti, A.; Zadeh, K. K. *Seminars in Nephrology*. **2013**, 33, 180; b) Dabrzalska, M.; Zablocka, M.; Mignani, S.; Majoral, J. P.; Maculewicz, B. K. *Int. J. Pharm.* **2015**, 492, 266.
17. Eddleston, M.; Buckley, N. A.; Eyer, P.; Dawson, A. H. *The Lancet*. **2008**, 371, 597.
18. a) Kann, N.; Rein, T. *Synthesis*. **2003**, 579; b) Bricklebank, N. *Organophosphorus Chem.* **2003**, 33, 289.
19. a) Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis*. **2002**, 18, 2633; b) Jiang, X.; Minnaard, A. J. Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1503.

- 20.** a) Gundluru, M.; Sarva, S.; Kandula, M. K. R.; Netala, V. R.; Tartte, V.; Cirandur, S. R. *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 269; b) Xie, D.; Zhang, A.; Liu, D.; Yin, L.; Wan, J.; Zeng, S.; Hu, D. *Phosphorus Sulfur Relat Elem.* **2017**, *192*, 1061; c) Mirzaei, M.; Eshghi, H.; Rahimizadeh, M.; Bakavoli, M.; Matin, M. M.; Hosseinymehr, M.; Bruno, G. *J Chin Chem Soc.* **2015**, *62*, 1087.
- 21.** Kim, D. K.; Young, J.; Lee, H.; Park, J.; Minh Thai, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2099.
- 22.** William, J. W.; Aesop, C. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006047661 A2 20060504.
- 23.** Karpowicz, R.; Lewkowski, J.; Stasiak, M.; Czopor, A.; Tokarz, P.; Król, A.; Rychter, P. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **2018**, *193*, 423.
- 24.** a) Boufas, W.; Cheloufi, H.; Bouchareb, F.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Phosphorus Sulfur Relat Elem.* **2014**, *190*, 103; b) Hessainia, S.; Berredjem, M.; Ouarna, S.; Cheraïet, Z.; Aouf, N. E. *Phosphorus Sulfur Relat Elem.* **2013**, *188*, 719; c) Bouzina, A.; Aouf, N. E.; Berredjem, M. *Res. Chem.* **2016**, *42*, 5993; d) Bouzina, A.; Bechlem, K.; Berredjem, H.; Belhani, B.; Becheke, I.; Lebreton, J.; Berredjem, M. *Molecules.* **2018**, *23*, 1682; e) Bouzina, A.; Berredjem, M.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Aouf, N. E. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99775.
- 25.** a) Bouzina, A.; Belhani, B.; Aouf, N. E.; Berredjem, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 46272; b) Belhani, B.; Bechlem, K.; Grib, I.; Cheloufi, H.; Bouasla, R.; Berredjem, M. *J. Mater. Environ. Sci.* **2018**, *9*, 613.

CHAPITRE 1

Sulfonylurées *et* *Sulfonylcyclourées*

Il est bien connu que l'introduction du groupement urée dans différentes molécules joue un rôle important en chimie médicinale. Le groupe urée ($R_1R_2NCONR_3R_4$), est largement présent dans les produits naturels et constitue un motif fonctionnelle attrayant ayant un large éventail d'activités biologiques et pharmacologiques,¹ telles que; des agent anticancéreux,² anticonvulsivants,³ antibactériens,⁴ antifongiques,⁵ anti-inflammatoires,⁶ herbicides **1.4**,⁷ antagoniste du CXCR3,⁸ antagoniste CCR1 **1.1**,⁹ l'agoniste d' α 7nAChR **1.2**,¹⁰ et l'agoniste CXCR2 **1.5**.¹¹ En outre, ces dernières années une grande variété de dérivés de l'urée a été signalée possédant de puissants effets inhibiteurs sur l'enzyme protéase du VIH,¹² tyrosine kinases (RTK),¹³ raf-1 kinases,¹⁴ NADH oxydase,¹⁵ γ -secrétase,¹⁶ et Acyl-COA Cholestérol Acyl transférase (ACAT),¹⁷ l'inhibiteur p38 de la mitogène kinase activée (MAP) **1.3**.¹⁸ Ils sont largement utilisés dans la reconnaissance moléculaire¹⁹ et l'organocatalyse **1.6**,²⁰ en raison de leur forte capacité de former des liaisons d'hydrogènes (**Figure 5**).

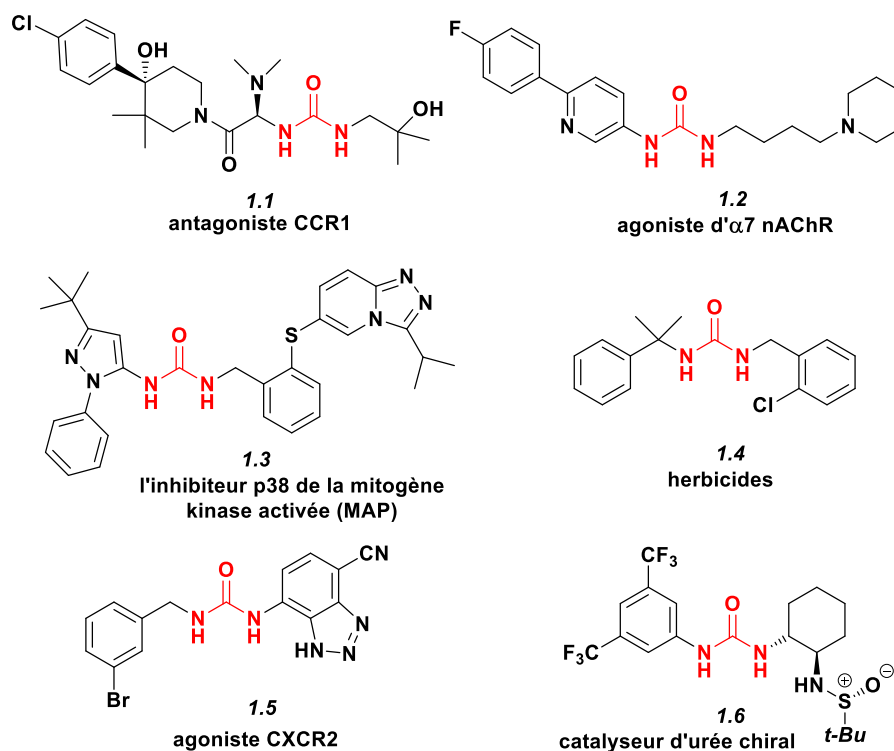


Figure 5. Dérivés d'urée et leurs activités biologiques.

De plus, il existe plusieurs médicaments contenant le motif urée, parmi lesquels on cite l'inhibiteur de kinase le sorafénib qui présente un exemple d'agent antiprolifératif de l'urée (commercialisé sous le nom de Nexavar®) **1.7**²¹ et la cariprazine antipsychotique (commercialisé sous le nom de Vraylar®) **1.8**²² (**Figure 6**).

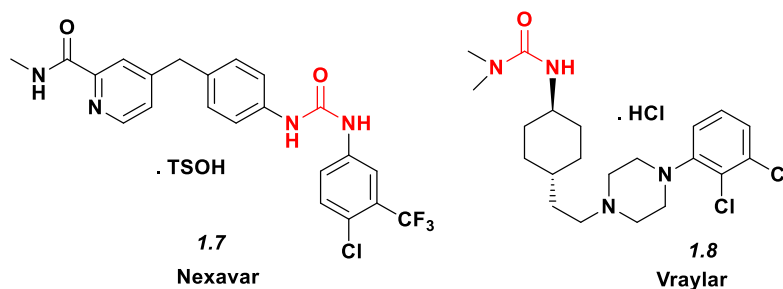


Figure 6. Structures des médicaments contenant le motif urée.

L'importance des composés hétérocycliques est reconnue depuis longtemps dans le domaine de la chimie organique synthétique. Il est bien connu qu'un certain nombre de composés hétérocycliques azotés présentaient une grande variété d'activités biologiques. Les urées cycliques ont récemment attiré beaucoup d'attention en raison de leurs multiples applications en tant que molécules biologiquement actives et chimiquement significatives.²³⁻²⁵ Un grand nombre de ces composés sont connues par leurs propriétés antinéoplasiques,²⁶ antivirales²⁷ et anti-arythmiques²⁸ ...etc.

D'autre part, la chimie du soufre a connu un essor considérable dû aux propriétés particulières résultantes de l'incorporation de cet atome au sein d'une molécule organique, en particulier le groupement sulfonyle SO_2 est un motif structural important qui confère des propriétés pharmacologiques intéressantes. De nombreuses études sont basées sur ce motif dans le but de synthétiser de nouveaux composés à potentiel biologique, nous présenterons ci-dessous un aperçu bibliographique sur les sulfonylurées et les sulfonylcyclourées.

1.1. Sulfonylurées

Les sulfonylurées présentent une grande famille chimique, constituée de diverses molécules utilisées en médecine et en agriculture. Ce sont des dérivés des urées substituées comportant un groupement sulfonyle lié à un groupement carbamide (Figure 7). Ils ont maintenu une classe importante en chimie médicinale depuis la découverte de leurs activités biologiques.²⁹

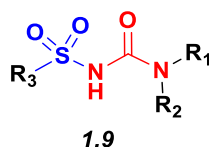


Figure 7. Structure générale des sulfonylurées.

Les sulfonylurées ont un spectre d'activités biologiques très étendu, ils sont utilisés depuis longtemps dans le traitement du diabète et ils ont été les premiers hypoglycémiantes

oraux. Ils restent d'actualité malgré l'apparition de nouvelles molécules.³⁰⁻³⁴ En outre, quelques dérivés de sulfonylurées sont des agents anticancéreux,³⁵ antipaludiques,³⁶ antimicrobiens,³⁷ antioxydants,³⁸ cytotoxiques³⁹ et anti-inflammatoires.⁴⁰

Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, nous avons trouvé des composés **1.10**, qui ont montré une efficacité herbicide équivalente ou supérieure à celle du chlorsulfuron commercial à la dose de 15 g/ha.⁴¹ Ainsi que le dérivé **1.11** est un fongicide puissant (Figure 8).⁴²

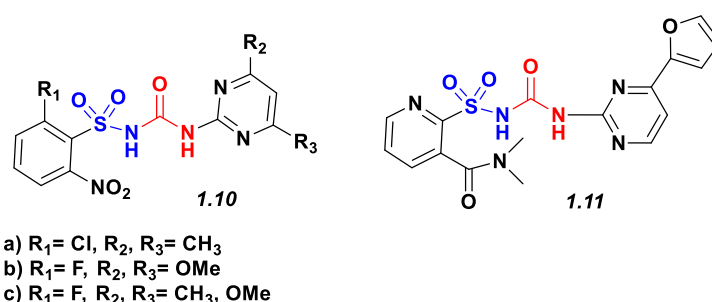


Figure 8. Structures des sulfonylurées à activité herbicide et antifongique.

Certains dérivés de sulfonylurées monosubstitués **1.12** ont été testés pour l'activité antituberculeuse *in vitro* vis-à-vis du *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv avec des valeurs minimales de la CMI de 10 mg/L.⁴³

Une série de sulfonylurées a été synthétisée et évaluée *in vitro* pour leur activité anticancéreuse sur plusieurs lignées cellulaires dérivées de neuf types de cancers humains différents. Les résultats obtenus ont montré que le composé le plus actif **1.13**, a présenté une bonne activité et sélectivité vis-à-vis; la leucémie, cancer du côlon et du mélanome avec des valeurs CI_{50} moyennes allant de 13,6 à 14,9 μM (Figure 9).⁴⁴

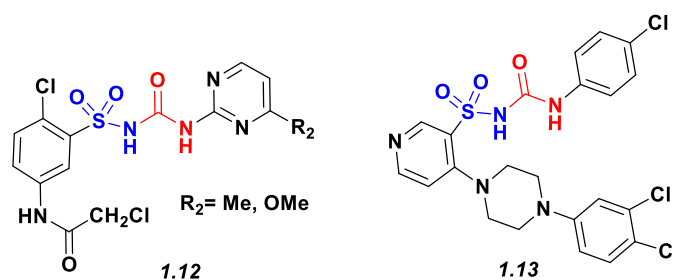


Figure 9. Structures des sulfonylurées à activité antituberculeuse et anticancéreuse.

1.1.1. Méthodes de synthèse des sulfonylurées

Plusieurs méthodes de synthèse ont été présentées dans la littérature pour la préparation des dérivés de sulfonylurées, nous citerons quelques exemples:

1.1.1.1. A partir de sulfonyl carbamate

Bui *et al.*⁴⁵ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylurées **1.18** à partir de sulfonyl carbamate **1.17** (Schéma 1). Le procédé de synthèse du composé clé **1.17** comporte trois étapes; à partir d'acide 6-chloronicotinique **1.14**, en présence de TEA dans l'acétone anhydre et le chloroformiate d'éthyle suivi par une addition de 4-(2-aminoéthyle)benzènesulfonamide pour obtenir le sulfonamide **1.16**. Ce dernier a été ensuite chauffé à reflux avec le chloroformiate d'éthyle en présence de carbonate de potassium pour obtenir l'intermédiaire clé. Enfin, trois dérivés de sulfonylurées **1.18** ont été synthétisés par une simple condensation de sulfonyl carbamate avec diverses amines dans le toluène à reflux pendant 4 h.

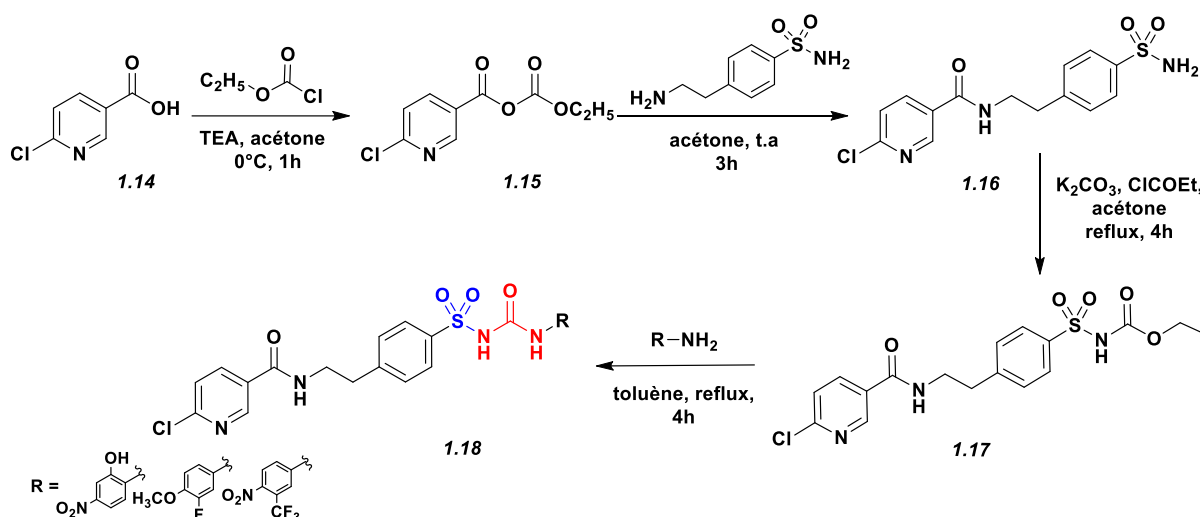


Schéma 1. Synthèse de sulfonylurées à partir de sulfonyl carbamate.

1.1.1.2. A partir de carbonate de diphenyle

Une approche simple et facile pour la synthèse des sulfonylurées a été rapportée en deux étapes. La première réaction de carbonate de diphenyle **1.19** avec diverses amines primaires a été réalisée dans un milieu aqueux, organique (H₂O:THF/90:10) à température ambiante pour obtenir les carbamates correspondants **1.20**, qui ont réagi par la suite avec différents sulfonamides **1.21** dans l'acétonitrile en présence de DBU à reflux, pour produire les sulfonylurées **1.22** avec d'excellents rendements (Schéma 2).⁴⁶

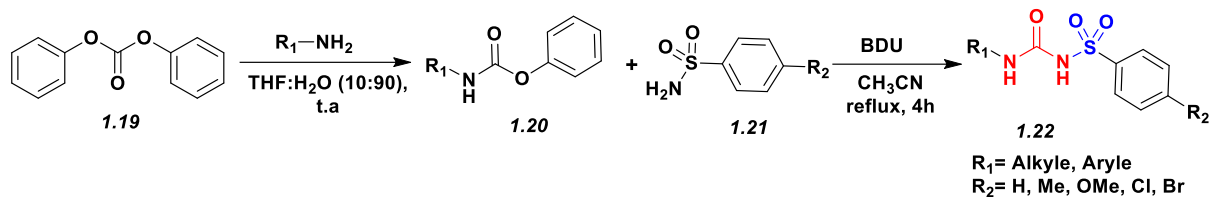


Schéma 2. Synthèse de sulfonylurées à partir de carbonate de diphenyle.

1.1.1.3. A partir de sulfamidophthalimide

Le traitement d'anhydride phtalique **1.23** avec des dérivés de benzène sulfonamides dans le DMF en présence de NaHCO₃ a donné les sulfamidophthalimides **1.24**, l'action de l'isocyanate sur cet intermédiaire permet l'accès aux phthalimide-sulfonylurées **1.25**. La plupart des composés de la série ont montré une bonne activité anti-hyperglycémique (Schéma 3).⁴⁷

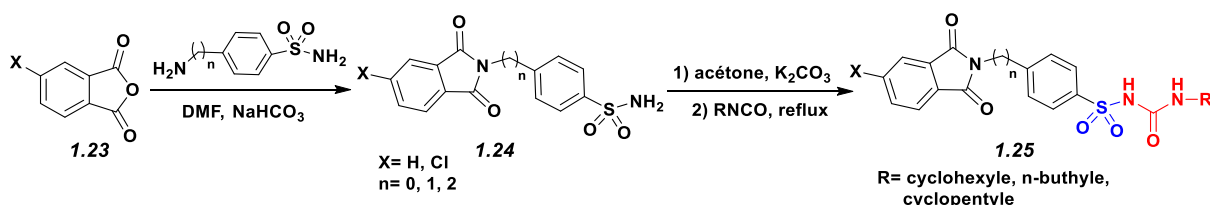


Schéma 3. Synthèse de sulfonylurées à partir de sulfamidophthalimide.

1.1.1.4. A partir de benzène-sulfonyl isocyanate

Deux nouvelles séries d'arylsulfonylurées **1.31** et **1.32** (série **1.31**: avec des sulfonylurées non méthylées, série **1.32**: avec des sulfonylurées *n*-méthylées) ont été synthétisées par Bouhedja *et al.*⁴⁸ Cette synthèse consiste à introduire des amines **1.29** et **1.30** sur le benzène-sulfonyl isocyanate approprié dans le chlorure de méthylène à température ambiante. La *N*-alkylation des sulfonylurées **1.31** avec l'iodure de méthyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de sodium à reflux permet d'obtenir les composés souhaités **1.32** (schéma 4).

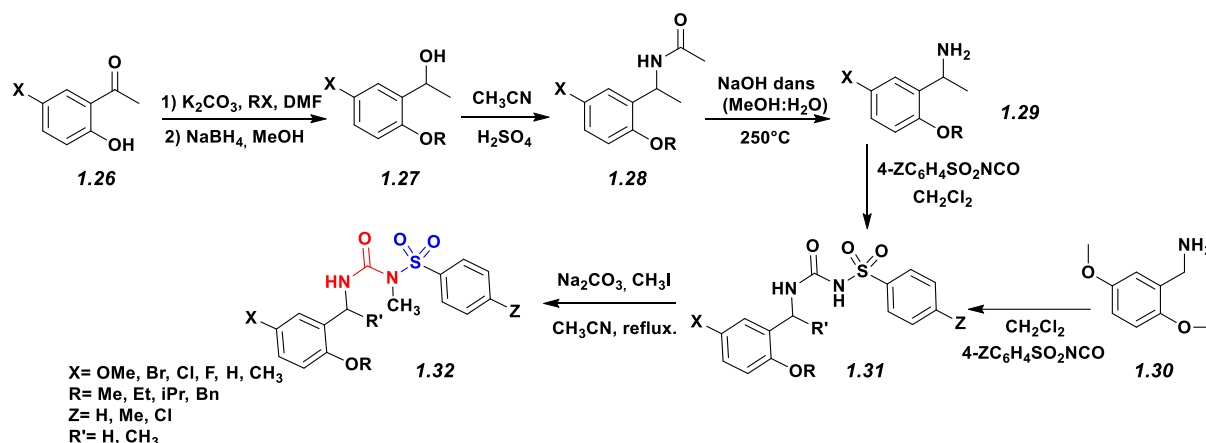


Schéma 4. Synthèse d'arylsulfonylurées à partir de benzène-sulfonyl isocyanate.

1.2. Sulfonylcyclourées

Les sulfonylcyclourées ou les sulfonylurées cycliques sont des dérivés de la famille de sulfonylurées, ce sont les moins connus. Ils comportent un groupement cyclourée qui est un motif hétérocyclique fréquemment observé dans les molécules biologiquement actives.⁴⁹ En outre, un groupement SO_2 qui est un motif structural important en chimie pharmaceutique.⁵⁰ Ces propriétés structurales de sulfonylcyclourées ont montré un spectre d'activité intéressant. Nous présenterons quelques applications pharmacologiques de ces dérivés hétérocycliques.

Les dérivés de *N*-arylsulfonylimidazolinones **1.33** et **1.34** ont été découverts par Jung *et al.*⁵¹ comme agents anticancéreux puissants contre diverses lignées cellulaires cancéreuses. Une variété de modifications a été effectuée sur l'imidazolidinone et le reste de ses substituants, les études sur la relation structure activité (SAR) de ces deux dérivés ont montré que le 4-phényl-1-benzènesulfonylimidazolidinone (cyclourée) présente le pharmacophore de base pour l'activité anticancéreuse (**Figure 10**).⁵²⁻⁵⁶

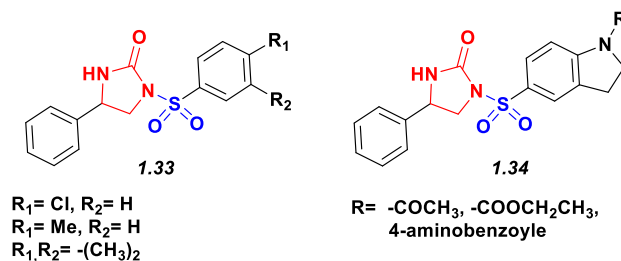


Figure 10. Structures des sulfonylcyclourées à activité anticancéreuse.

D'autres travaux ont montré que ces dérivés hétérocycliques sont utilisés comme des hypoglycémiant, en particulier le 2,3-dihydro-3-(4-nitrobenzénsulfonyl)-2-oxo-1*H*-benzimidazole **1.35** couplé à HES₁₀₁₀₀, ce dernier a été trouvé le plus puissant avec une réduction de 67% du taux de glucose sanguin chez les rats par rapport à 41% de réduction produite par le tolbutamide et 38% par la metformine.⁵⁷

Une nouvelle série de sulfonylcyclourées **1.36** a été conçue à l'aide de la modélisation pharmacophore, synthétisée et évaluée pour l'inhibition de l'oxydase NADPH, Nox4. Les résultats obtenus ont montré trois inhibiteurs potentiels du Nox4 avec des valeurs IC₅₀ de 27 mM, 3,7 mM et 0,5 mM dans les tests cellulaires (**Figure 11**).⁵⁸

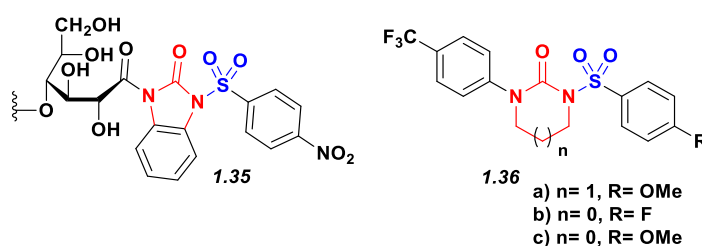


Figure 11. Structures des sulfonylcyclourées à activité antidiabétique et antioxydante.

1.2.1. Méthodes de synthèse des sulfonylcyclourées

1.2.1.1. A partir de la pyrimidone

Subramanian *et al.*⁵⁹ ont synthétisé de nouveaux dérivés de *N*-arylsulfonyltetrahydropyrimidones **1.41**, commençant par la réduction de la pyrimidone **1.37** pour former le 4-phényltetrahydropyrimidine-2(*1H*)-one **1.38**, le traitement du ce dernier avec le tétrafluoroborate dans le CH₂Cl₂ a donné l'intermédiaire **1.39**, ce précurseur a été ensuite condensé avec le chlorure de sulfonyle pour produire les dérivés **1.40**. Par la suite, ces dérivés sont isolés et hydrolysés par traitement avec l'acide chlorhydrique sec dans l'éther diéthylique (**Schéma 5**).

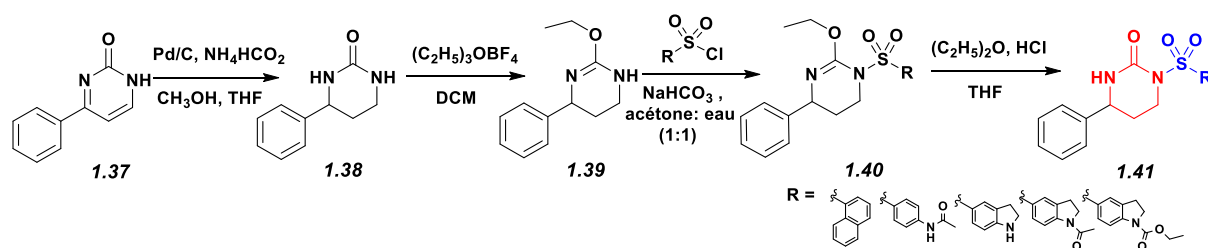


Schéma 5. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de la pyrimidone.

1.2.1.2. A partir de 1,3-dihydroimidazol-2-one

Sittihan *et al.*⁶⁰ ont rapporté une nouvelle série de sulfonylcyclourées facilement synthétisée et évaluée pour l'activité anti-tumorale. Par la réaction de 1,3-dihydroimidazol-2-one **1.42** avec divers chlorures d'arylsulfonyle **1.43**. Différents solvants et une variété des bases ont été utilisés pour l'optimisation de cette réaction. Les bis(arylsulfonyl) dihydroimidazoïnones **1.44** ont été obtenus avec de bons rendements dans le DMF en présence de NaH à température ambiante (Schéma 6).

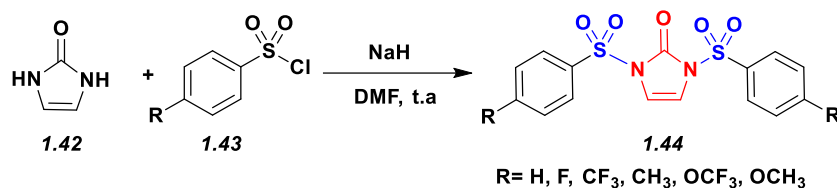


Schéma 6. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 1,3-dihydroimidazol-2-one.

1.2.1.3. A partir de 4-(trifluorométhyle)aniline

La synthèse des sulfonylcyclourées a été développée par Kulkarni *et al.*⁶¹ à partir d'une réaction de 4-(trifluorométhyle)aniline **1.45** avec l'isocyanate de chloroalkyle dans le CH₂Cl₂ à température ambiante aboutissant à la formation d'urée acyclique **1.46**. Ce dernier a subi une cyclisation intramoléculaire en présence de NaH pour former les sulfonylcyclourées correspondants **1.47** (Schéma 7).

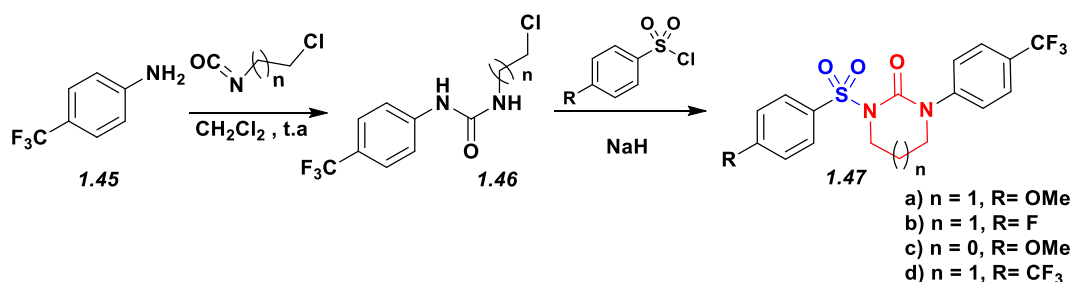


Schéma 7. Synthèse de sulfonylcyclourées à partir de 4-(trifluorométhyl)aniline.

Conclusion

Lors de ce premier chapitre nous avons présenté une étude bibliographique sur les sulfonylurées, en exposant leur intérêt pharmacologique ainsi que les différentes réactions d'accès à ces composés. Nous avons également passé en revue l'importance pharmacologique des sulfonylcyclourées, ainsi que les méthodes de synthèse de cette famille à partir de divers composés et réactifs.

Références bibliographiques

1. Asghar, F.; Badshah, A.; Lal, B.; Butler, I. S.; Tabassum, S.; Tahir, M. N. *Inorg. Chim. Acta.* **2016**, 439, 82.
2. Hwang, K. J.; Park, K. H.; Lee, C. O.; Kim, B. T. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, 25, 781.
3. Shimshoni, J. A.; Bialer, M.; Wlodarczyk, B.; Finnell, R. H.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6419
4. Yıldız, G.; Tuba, B.; Fatma, K. O.; Selda, O.; Mustafa, F. S.; Deniz, S. D. *Turk J Chem.* **2012**, 36, 279
5. Zheng, Q. Z.; Cheng, K.; Zhang, X. M.; Liu, K.; Jiao, Q. C.; Zhu, H. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3207
6. Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Hatnapure, G. D.; Keche, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4648
7. Guan, A.; Liu, C.; Yang, X.; Dekeyser, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7079
8. Knight, R. L.; Meier, D.; Oliver, K.; Meissner, J. W. G.; Owen, D. A.; Thomas, E. J.; Tremayne, N.; Williams, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 147
9. Santella, J. B.; Gardner, D. S.; Duncia, J. V.; Wu, H.; Dhar, M.; Cavallaro, C.; Tebben, A. J.; Carter, P. H.; Barrish, J. C.; Yarde, M.; Briceno, S. W et al. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7550
10. Ghiron, C.; Haydar, S. N.; Aschmies, S.; Bothmann, H.; Castaldo, C.; Cocconcelli, G.; Comery, T. A.; Di, L.; Dunlop, J.; Lock, T.; Kramer, A et al. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4379
11. Jung, J. S.; Kang, K.W.; Kim, J.; Hong, S. C.; Park, Y.; Kim, B. S. *Stem Cells Dev.* **2016**, 25, 1006
12. Kumar, M.; Hosur, M. V. *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 1231
13. Dai, Y.; Hartandi, K.; Ji, Z.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bousquet, P. F.; Cunha, G. A.; Glaser, K. B.; Harris, C. M et al. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1584
14. Song, E. Y.; Kaur, N.; Park, M. Y.; Jin, Y.; Lee, K.; Kim, G.; Lee, K. Y.; Yang, J. S.; Shin, J. H.; Nam, K. Y.; No, K. T.; Han, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1519
15. Morré, D. J.; Wu, L. Y.; Morré, D. M. *Biophys. Acta.* **1995**, 1240, 11
16. De, S. B.; Saftig, P.; Craessaerts, K.; Vanderstichele, H.; Guhde, G.; Annaert, W.; Von, F. K.; Van, L. F. *Nature.* **1998**, 391, 387
17. Ohnuma, S.; Muraoka, M.; Ioriya, K.; Ohashi, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1309
18. Millan, D. S.; Bunnage, M. E.; Burrows, J. L.; Butcher, K. J.; Dodd, P. G.; Evans, T. J.; Fairman, D. A.; Hughes, S. J.; Kilty, I. C.; Lemaitre, A.; Lewthwaite, R.A et al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7797
19. Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3889
20. a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713; b) Yu, X.; Wang, W. *J. Chem. Asian.* **2008**, 3, 516; c) Zhang, Z. Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187; d) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science.* **2010**, 327, 986; e) Veitch, G. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7332; f) Howlader, P.; Das, P.; Zangrando, E.; Mukherjee, P. S. *J. Am.*

Chem. Soc. **2016**, 138, 1668; g) Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 14434; h) Lin, B.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1645

21. Wilhelm, S.; Carter, C.; Lynch, M.; Lowinger, T.; Dumas, J.; Smith, R. A.; Schwartz, B.; Simantov, R.; Kelley, S. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2006**, 5, 835

22. Ágai-Csongor, É.; Domany, G.; No'gra' di, K.; Galambos, J.; Va' go, I.; Keserű, G. M.; Greiner, I.; Laszlovszky, I.; Gere, A et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3437

23. a) Li, Q.; Li, T.; Woods, K. W.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Galicia, T.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2918; b) Palin, R.; Clark, J.K.; Evans, L.; Houghton, A. K.; Jones, P. S.; Prosser, A.; Wishart, G.; Yoshiizumi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2829; c) Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1108; d) Kamata, J.; Okada, T.; Kotake, Y.; Nijjima, J.; Nakamura, K.; Uenaka, T.; Yamaguchi, A.; Tsukahara, K.; Nagasu, T.; Koyanagi, N.; Kitoh, K.; Yoshimatsu, K.; Yoshino, H.; Sugumi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1071; e) Chen, X.; Hu, X.; Bai, S.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 192.

24. a) Wright, W. B.; Brabander, H. J. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1164; b) Varasi, M.; Heidempergher, F.; Caccia, C.; Salvati, P. U. S. *Patent* US5874457, **1995**; c) Voss, M. E.; Carter, P. H.; Tebben, A. J.; Scherle, P. A.; Brown, G. D.; Thompson, L. A.; Xu, M.; Lo, Y. C.; Yang, G.; Liu, R. Q.; Strzemienski, P.; Everlof, J. G.; Trzaskos, J. M.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 533;

d) Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Bobrov, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9313; e) Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6490.

25. Frain, D.; Kirby, F.; McArdle, P.; O'Leary, P. *Org. Chem. Int.* **2012**, Article ID 293945.

26. Adams, J. L.; Meek, T. D.; Mong, S. M.; Johnson, R. K.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1355

27. a) Gayathri, P.; Pande, V.; Sivakumar, R.; Gupta, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 9, 3059; b) Katritzky, A. R.; Oliferenko, A.; Lomaka, A.; Karelson, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3453

28. Pelosi, S and Salvatore, Jr. WO93/04060, **1993**

29. Larner, J. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 6th ed.; Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Gilman, A.; Eds.; Macmillan Publishing Co.; Inc.: New York, **1980**, pp. 1510

30. a) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet.* **1998**, 352, 837; b) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* **1995**, 310, 83; c) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* **1998**, 128, 165.

31. Desai, N. R.; Shrank, W. H.; Fischer, M. A.; Avorn, J.; Liberman, J. N.; Schneeweiss, S.; Pakes, J.; Brennan, T. A.; Choudhry, N. K. *Am J Med.* **2012**, 125, 302.

32. Seino, S. *Diabetologia.* **2012**, 55, 2096

33. Eldor, R.; Raz, I. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2012**, 28, 85.

34. Suaifan, G.; Shehadeh, M.; Darwish, R.; Al-Ijel, H.; Abbate, V. *Molecules*. **2015**, *20*, 20063.
35. a) Howbert, J. J.; Grossman, C. S.; Growell, T. A.; Reider, B. J.; Harper, R. W.; Kramer, K. K.; Toa, E. V.; Aikens, J.; Poore, G. A.; Rinzel, S. M.; Grindey, G. B.; Shaw, W. N.; Todd, G. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *33*, 2393; b) Harper, coll. U.S. Patent 4,845, 128. *J. Med. Chem.* **1990**, 2393-2406.
36. León, C.; Rodrigues, J.; Gamboa de Domínguez, N.; Charris, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Domínguez, J. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 735
37. Avupati, V. R.; Yejella, R. P.; Guntuku, G. Gunta, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1031
38. Ramudu, D. B.; Babu, P. H.; Venkateswarlu, N.; Vijaya, T.; Rasheed, S.; Raju, C. N.; Chalapathi, P. V. *Indian J. Chem.* **2018**, *57*, 127
39. Zhang, Z. J.; Tian, J.; Wang, L. T.; Wang, M. J.; Nan, X.; Yang, L.; Liu, Y. Q.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 204
40. Coll, R. C.; Robertson, A. A. B.; Chae, J. J.; Higgins, S. C.; Muñoz-Planillo, R.; Inserra, M. C.; O'Neill, L. A. *Nat. Med.* **2015**, *21*, 248.
41. Wei, W.; Zhou, S.; Cheng, D.; Li, Y.; Liu, J.; Xie, Y.; Li, Y.; Li, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3365.
42. Chen, W.; Li, Y.; Shi, Y.; Wei, W.; Chen, Y.; Li, Y.; Li, B.; Li, Z. *Chem. Res. Chine. Univ.* **2015**, *31*, 218.
43. Pan, L.; Jiang, Y.; Liu, Z.; Liu, X. H.; Liu, Z.; Wang, G.; Li, Z. M.; Wang, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 18.
44. Szafranski, K.; Sławiński, J. *Molecules*. **2015**, *20*, 12029.
45. Bui, T. T.; Ngo, D. Q.; Tran, V. L. *Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering*. **2019**, *62*, 34
46. Tanwar, D. K.; Ratan, A.; Gill, M. S. *Org. Biomol. Chimie*. **2017**, *15*, 4992.
47. El-Zahabi, M. A.; Elbendary, E. R.; Bamanie, F. H.; Radwan, M. F.; Ghareib, S. A.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103115.
48. Bouhedja, M.; Peres, B.; Fhayli, W.; Ghandour, Z.; Boumendjel, A.; Faury, G.; Khelili, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 774.
49. a) Frain, D.; Kirby, F.; McArdle, P.; O'Leary, P. *Org. Chem. Int.* **2012**, *2012*, 1; b) Adams, J. L.; Meek, T. D.; Mong, S. M.; Johnson, R. K.; Metcalf, B. W. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 135 ; c) Gayathri, P.; Pande, V.; Sivakumar, R.; Gupta, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 3059; d) Katritzky, A. R.; Oliferenko, A.; Lomaka, A.; Karelson, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 34; e) Pelosi, S.; Salvatore Jr. WO93/04060. **1993**; f) Tamura, M.; Noro, K.; Honda, M.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. *Green Chemi.* **2013**, *15*, 1567
50. a) Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C.T. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. **2005**, *16*, 27; b) Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran, C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 767.
51. a) Jung, S. H.; Song, J. S.; Lee, H. S.; Choi, S. U.; Lee, C. O. *Arch. Pharm. Res.* **1996**, *19*, 570; b) Jung, S. H.; Song, J. S.; Lee, H. S.; Choi, S. U.; Lee, C. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2553; c) Jung, S. H.; Kwak, S. J. *Arch. Pharm. Res.* **1997**, *20*, 283; d) Jung, S. H.; Lee, H. S.; Song, J. S.; Kim, H. M.; Han, S. B.; Lee, C. W.; Lee, M.; Choi, D. R.; Lee, J. A.; Chung, Y. H.; Yoon, S. J et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1547.
52. Yoon, S. J.; Chung, Y. H.; Lee, M. S.; Choi, D. R.; Lee, H. S.; Yun, H. R.; Lee, D. K.; Moon, E. Y.; Hwang, H. S.; Choi, C. H.; Jung, S. H. *U.S. Patent 5929103-A*. **1999**.

- 53.** a) Jung, S. H.; Kwak, S. J.; Kim, N. D.; Lee, S. U.; Lee, C. O. *Arch. Pharm. Res.* **2000**, 23, 35; b) Jung, S. H.; Park, K. L.; Lee, H. S.; Whang, J. S. *Arch. Pharm. Res.* **2001**, 24, 499; c) Jung, S. H.; Lee, H. S.; Kim, N. S.; Kim, H. M.; Lee, M.; Choi, D. R.; Lee, J. A.; Chung, Y. H.; Moon, E. Y.; Hwang, H. S.; Seong, S. K.; Lee, D. K. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, 27, 478.
- 54.** a) Lee, H. S.; Park, K. L.; Choi, S. U.; Lee, C. O.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2000**, 23, 579; b) Lee, K. C.; Tuan, L.; Hoang, A.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, 29, 721.
- 55.** a) Kim, I. W.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2002**, 25, 42155; b) Kim, I. W.; Lee, C. K.; Kim, H. S.; Jung, S. H. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, 26, 9.
- 56.** a) Park Choo, H. Y.; Choi, S.; Jung, S. H.; Koh, H. Y.; Pae, A. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4585; b) Sharma, V. K.; Lee, K. C.; Venkateswararao, E.; Joo, C.; Kim, M. S.; Sharma, N.; Jung, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6829; c) Subramanian, S.; Kim, N. S.; Thanigaimalai, P.; Sharma, V. K.; Lee, K. C.; Kang, J. S.; Kim, H. M.; Jung, S. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3258.
- 57.** Abbas, M. A.; Hameed, S.; Farman, M.; Kressler, J.; Mahmood, N. *Bioconjugate Chem.* **2014**, 26, 120.
- 58.** Xu, Q.; Kulkarni, A. A.; Sajith, A. M.; Hussein, D.; Brown, D.; Güner, O. F.; Reddy, M.; Watkins, E. B.; Lassègue, B.; Griendling, K. K.; Bowen, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 989.
- 59.** Subramanian, S.; Boggu, P. R.; Yun, J.; Jung, S. H. *Arch. Pharmacol Res.* **2018**, 41, 251.
- 60.** Sittihan, S.; Jumpathong, W.; Sopha, P.; Ruchirawat, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 30, 126776.
- 61.** Kulkarni, A. A.; Sajith, A. M.; Duarte, T. T.; Tena, A.; Spencer, C. T.; Bowen, J. P. *Medicinal Chemistry Research*. **2019**. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02466-7>

CHAPITRE 2

Etude bibliographiques :

-Synthèse sans solvant

-Les ultrasons et

-Réactions multicomposants

La demande sans cesse croissante de la médecine, de l'agriculture, de la pharmacie et de l'industrie en nouvelles molécules pour parer aux différentes exigences constitue un défi énorme aux organiciens pour répondre à la diversité structurale nécessaire. Cependant, cette évolution empressée de la synthèse laisse derrière elle une empreinte sur l'environnement, au niveau des quantités de matériaux de départ nécessaires, de l'énergie consommée au moment d'une réaction chimique, ou de résidus issus au cours d'une transformation.¹

Avec la prise de conscience de l'impact environnemental des activités humaines et l'émergence de la notion du développement durable, les chimistes s'efforcent de mettre des principes en pratique en élaborant des méthodes visant à minimiser le hasard lors des synthèses, et d'avoir un contrôle sur la réactivité afin d'éviter la production des composés indésirables et ainsi limiter les quantités de déchets. Ce revirement trouve son origine en « Chimie Verte », un concept apparu aux Etats Unis au début des années 1990,^{2,3} il a pour but de «concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses». Ce concept intègre principalement l'optimisation de l'efficacité et du cout énergétique des procédés, l'économie et le recyclage de matières premières, la réduction des déchets dangereux pour la santé et l'environnement.

En outre, les réactions multi-composants (RMCs) offrent une approche rapide et efficace pour constituer une gamme de composés d'une grande complexité moléculaire, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une seule opération dans le même milieu réactionnel, sans purification des intermédiaires et avec moins de réactions secondaires.⁴

Des nouveaux procédés mettant en pratique une chimie sécuritaire incitent les chercheurs à revoir leurs conditions réactionnelles en remplaçant les techniques classiques par des méthodes alternatives utilisant les conditions de la chimie verte telles que:

- ❖ L'utilisation des solvants verts ainsi que la synthèse sans solvant, l'activation énergétique par les irradiations ultrasoniques (Sonochimie) et l'économie d'étapes et d'atomes par les réactions multicomposants (RMCs). C'est ce que nous allons développer dans ce chapitre.

Les réactions chimiques sont, dans la plupart des cas, menées dans des solvants. Avant d'aborder la problématique de la synthèse sans solvant, il est intéressant de passer par le rôle des solvants en synthèse ainsi que leur définition.

Un solvant est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer et d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans lui-même se modifier. Généralement, les solvants ont une température de fusion faible et s'évaporent aisément. Le terme solvant organique se réfère, particulièrement, aux solvants qui sont des composés organiques qui contiennent au moins un atome de carbone. L'utilisation de solvants intervient dans différents stades d'une réaction chimique:

- Les solvants sont des composés inertes, ils peuvent dissoudre les réactifs dans la même phase, dans les interactions solvant-réactif et solvant-intermédiaire, les effets de stabilisation permettant d'assurer le bon déroulement d'une réaction chimique.
- Dans le cas où la réaction est exothermique, l'ajout de solvant peut éviter le phénomène d'explosion et fournir une bonne diffusion de la chaleur pour mieux contrôler la réaction.
- La présence de solvant est aussi indispensable dans la purification des produits synthétisés (extraction, chromatographie sur colonne, recristallisation...) et aussi dans le nettoyage d'équipements.

En outre, les solvants organiques sont en général des composés organiques volatils (COV) qui peuvent donc se disperser facilement dans l'atmosphère, ce qui présente des risques car ils sont très souvent inflammables et nocifs du point de vue de l'écologie et de la santé. C'est pour cela que la conception de solvants verts respectueux de l'environnement est l'un des domaines les plus actifs de la chimie verte.⁵

D'autres milieux réactionnels ont été proposés visant à réduire ou à éliminer l'emploi des solvants organiques traditionnels, coûteux, souvent toxiques, posant des problèmes de sécurité, d'utilisation et d'élimination, difficilement recyclables à moindre effort et coût. En remplaçant par d'autres solvants alternatifs verts en particulier l'eau, les liquides ioniques et le CO₂ supercritique, ou bien de procéder carrément sans solvant.⁶

2.1. Synthèse sans solvant

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique; la sécurité est améliorée, les traitements simplifiés et les coûts réduits. Ces réactions ont la particularité de contribuer à la chimie verte en diminuant les masses mises en jeu, car on n'ajoute pas de solvant supplémentaire, généralement utilisé en grande quantité. De plus, dans certains cas un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs.⁷ Les réactions solide-solide ou solide-gaz sont différentes de ce point de vue, car aucune solubilisation n'est possible.

Les techniques de synthèse en absence de solvant peuvent faire appel à un appareillage classique, notamment dans le cas où l'un des réactifs est liquide. Par contre, les réactions solide-solide font appel à des appareillages plus spécifiques (mortier ou broyeur) vont permettre d'amener les réactifs en contact pour entrer en réaction. Des techniques d'activation autres qu'un effet thermique ou énergétique comme la photochimie ou les micro-ondes et les ultrasons sont particulièrement adaptées puisqu'elles peuvent s'affranchir de l'utilisation de solvant comme activateur ou vecteur de chaleur.

La chimie sans solvant a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature,⁸ nous citerons quelques exemples:

Arbuzova *et al.*⁹ ont mis au point un procédé simple sans solvant ni catalyseur, consistant à faire réagir les phosphonates de bis(fluoroalkyle) **2.1** et les aldimines **2.2** dans des conditions douces pour donner une nouvelle famille d' α -amino polyfluoroalkylphosphonates **2.3** avec des excellents rendements (**Schéma 8**).

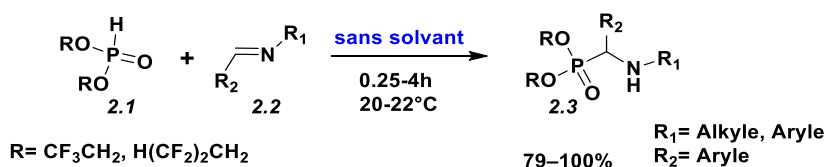


Schéma 8. Synthèse d' α -amino polyfluoroalkylphosphonates sans solvant.

La synthèse de nouveaux sulfonamides contenant un fragment 2-amino-1,3-thiazole a été effectuée dans des conditions sans solvant à température ambiante. Les *N*-(4-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamidés correspondants **2.6** ont été obtenus dans des temps courts avec de bons rendements (**Schéma 9**).¹⁰

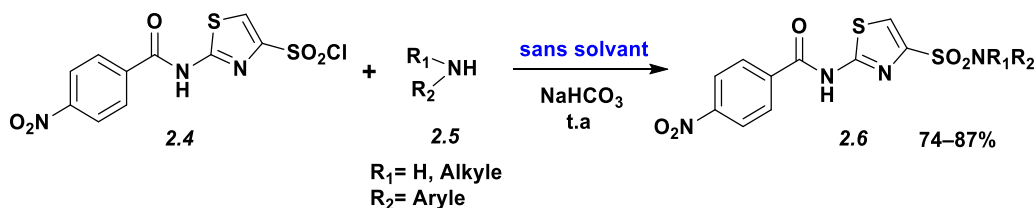


Schéma 9. Synthèse de *N*-(4-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamides sans solvant.

Nagaraj *et al.*¹¹ ont rapporté une approche facile et efficace pour l'acétylation d'alcools, d'amines, de phénols et de thiols **2.7** en absence de solvant et de catalyseur. Les principaux avantages de cette méthode sont des temps réactionnels courts, des rendements élevés, de plus les produits désirés **2.8** ont été obtenus après un simple traitement (**Schéma 10**).

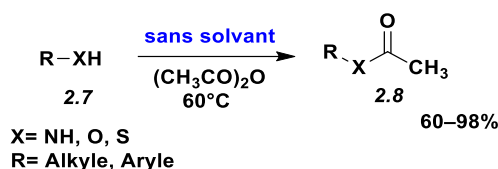


Schéma 10. Acétylation des amines, des phénols et des thiols sans solvant.

La réaction sans solvant entre des hydrazines **2.9** et des acides 2-acyl-benzoïques ou des acides phthalaldéhydiques substitués **2.10** (**Schéma 11**), a permis d'aboutir à des phthalazinones **2.11** avec d'excellents rendements dans 30-60 min.¹²

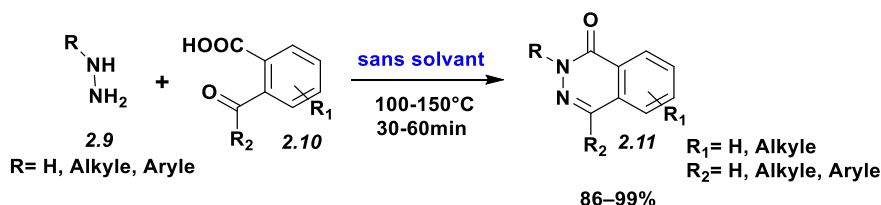


Schéma 11. Synthèse de phthalazinones sans solvant.

Les réactions sans solvant couplées à des techniques d'activation vertes tels que les ultrasons (Sonochimie), présentent des procédés efficaces et propres avec de notables avantages par rapport aux méthodes de synthèse classiques.¹³

2.2. Les ultrasons

Le son est une sensation auditive provoquée par les vibrations mécaniques, il se propage sous la forme d'une onde dans l'air jusqu'à notre oreille, mais il se transmet aussi dans les liquides et dans les corps solides. L'oreille humaine est sensible aux vibrations entre 16 Hz et 16 KHz, en dessous de 16 Hz c'est les vibrations les plus lentes que nous pouvons percevoir par la paroi abdominale, ils sont appelés **infrasons**. Au-dessus de 16 KHz, il s'agit de vibrations plus rapides, **les ultrasons**.¹⁴

Le spectre sonore est divisé en quatre intervalles définis en fonction de la fréquence de l'onde acoustique émise : les infrasons, les sons audibles, les ultrasons et les hypersons (**Figure 12**).

Les ultrasons sont des ondes acoustiques sinusoïdales se propagent dans des milieux fluides ou solides et possèdent toutes les propriétés générales des ondes sonores dont la fréquence se situe entre 16 kHz et 10 MHz.

Cette gamme peut être divisée en deux régions distinctes qui présentent chacune des intensités, des fréquences et des applications différentes: les ultrasons de puissance et les ultrasons de diagnostic.¹⁵

- **Les ultrasons de puissance**, sont de faible fréquence entre 16 KHz et 1MHz avec des intensités acoustiques fortes, de ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles.
- **Les ultrasons de diagnostic**, ils possédant des faibles intensités à des hautes fréquences allant de 1 à 10 MHz, ces ultrasons sont utilisés pour leurs propriétés de propagation dans les milieux, ils n'entraînent aucune modification irréversible dans ces derniers.

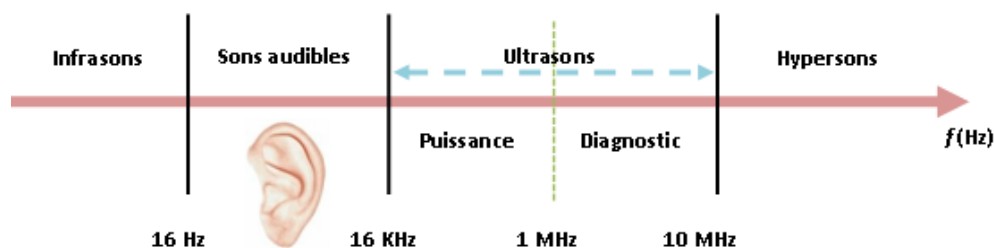


Figure 12. Domaines du son en fonction de la fréquence.

2.2.1. Phénomène de cavitation

La propagation d'ondes ultrasonores de forte puissance dans un milieu fluide induit un mouvement des molécules le constituant autour de leur position d'équilibre qui permet de vaincre les forces de cohésion du liquide, et ainsi la nucléation de microbulles pour donner naissance à un phénomène de cavitation, qui comprend quatre étapes (**Figure 13**).¹⁶

- Formation de cavités ou de bulles microscopiques.
- Ces microbulles croissent en taille tout en se remplissant de gaz et de vapeur de liquide jusqu'à atteindre la taille de résonance.
- L'énorme pression exercée sur la bulle en formation, comprime cette dernière et augmente sa température.
- Implosion de la microbulle, qui génère une grande libération d'énergie.

Ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale comparable à la température à la surface du soleil (5000 K), de très haute pression (jusqu'à 1000 atm),¹⁷ chaque bulle de cavitation peut ainsi être considérée comme un microréacteur.

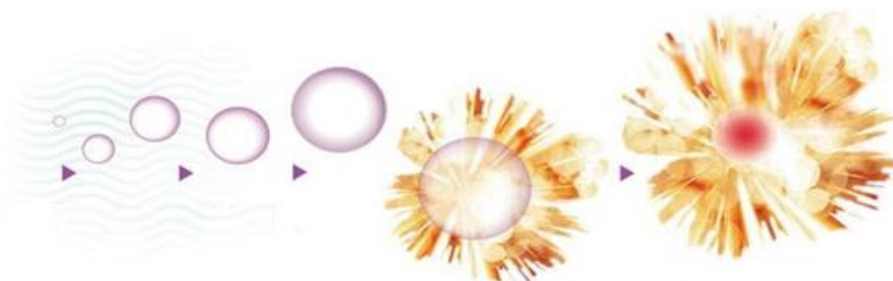


Figure 13. Représentation schématique du phénomène de cavitation.

2.2.2. Domaines d'applications des ultrasons

Les applications des ultrasons se retrouvent dans divers domaines:

- ✓ **En industrie**, le nettoyage par ultrasons a été une des premières applications, pour les lentilles photographiques, instruments médicaux, et de pièces de moteur, un des atouts majeurs des ultrasons est la possibilité de réaliser des nettoyages de pièces de géométrie

très complexe ou comportant de nombreuses aspérités, qui semblent très difficiles voire impossibles par d'autres techniques

- ✓ **En alimentation**, pour découper les fromages, pâtes, viandes, poissons, gâteaux à très haute vitesse et sans pertes.
- ✓ **En médecine**, de nombreuses applications ont été développées en utilisant les ultrasons, les deux les plus connues sont le détartrage dentaire et la lithotripsie, en imagerie médicale dans l'échographie et la thérapie par ultrasons focalisés, dans le traitement des névralgies, et aussi pour la détermination de lésions localisées de certains organes ou tissus.
- ✓ **En biotechnologie**, l'énergie ultrasonique est nécessaire pour l'activation et la désactivation d'enzymes, pour la manipulation et la séparation de cellules biologiques.
- ✓ **En géologie**, en océanographie, et dans la composition des sols.
- ✓ **En chimie**, c'est le domaine d'application le plus répandu, appelé la sonochimie et c'est l'un des éléments de notre contribution.

2.2.3. Sonochimie

Les premiers effets chimiques des ultrasons ont été observés en 1927 par Richards et Loomis,¹⁸ qui ont mis en évidence l'oxydation des ions iodure en iode sous l'effet d'ondes ultrasonores. Cette réaction a donné naissance à la sonochimie. À la fin des années 1940, les recherches sur les ultrasons et leurs effets physiques, chimiques et biologiques ont été développées,¹⁹ de nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets chimiques de la cavitation ultrasonore pour tenter d'étudier son mode d'action.

La sonochimie étudie les effets des ondes ultrasonores sur les réactions chimiques, ces effets chimiques sont reliés au phénomène de cavitation acoustique qui est à l'origine des transformations chimiques observées lors de la sonication. Généralement, les chimistes utilisent les ultrasons avec des émissions de fréquence de 20 à 100 kHz et les ultrasons sont désignés par **US** ou représentés dans les schémas par trois ou quatre parenthèses «))) ».

Le phénomène de cavitation acoustique est à l'origine des transformations chimiques observées lors de la sonication. L'utilisation des ultrasons est une nouvelle avenue pour l'application

d'énergie d'activation non-conventionnelle permet d'obtenir des résultats différents de ceux obtenus par les méthodes classiques.

Les effets de la sonochimie peuvent être observés dans les réactions chimiques par :

- ✓ Augmentation de la vitesse réactionnelle
- ✓ Augmentation du rendement de la réaction
- ✓ Utilisation plus efficace de l'énergie
- ✓ Nouvelles méthodes pour la commutation des voies réactionnelles
- ✓ Amélioration de la performance des catalyseurs
- ✓ Evitement des catalyseurs de transfert de phase
- ✓ Activation des métaux et des matières solides
- ✓ Augmentation de la réactivité des produits de départ
- ✓ Amélioration de la synthèse de particules

2.2.3.1. Sonoréacteurs

Un dispositif produisant des ultrasons est communément appelé transducteur. Ce dernier est généralement basé sur des générateurs électriques qui font appel à l'effet piézo-électrique assuré par des matériaux appropriés, permettant de convertir l'énergie électrique en énergie mécanique. Cette vibration mécanique est transmise dans le milieu liquide sous forme d'une onde ultrasonique.

Deux types d'équipements à ultrasons sont couramment utilisés dans le laboratoire:

- **Un bac à ultrasons**, se compose d'une cuve en acier inoxydable sous laquelle sont installés plusieurs transducteurs ultrasonores activés par un générateur. Sous l'effet du signal émis par le générateur, les transducteurs créent une onde ultrasonore qui se propage par le liquide contenu dans la cuve à travers le milieu réactionnel où les transformations chimiques ont lieu (**Figure 14**).



Figure 14. Bac à ultrasons.

- **Une sonde à ultrasons,** Ce type d'appareillage est beaucoup plus puissant en raison de l'intensité ultrasonore délivrée sur une petite surface par rapport au bain à ultrasons. La pointe de la sonde est immergée directement dans la solution contenant les réactifs (**Figure 15**).



Figure 15. Sonde à ultrasons.

2.2.4. Utilisation des ultrasons en synthèse organique

L'application des ultrasons en synthèse organique a suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs, en témoignent les nombreuses publications qui apparaissent chaque année, plusieurs exemples de réactions sans solvant ont été décrits.

Un travail récent,²⁰ réalisé au sein de notre laboratoire décrit la synthèse de phosphonamides **2.14** à partir du dichlorure phénylphosphonique **2.12** et diverses amine **2.13** à température ambiante, sous irradiations ultrasoniques dans des conditions douces (sans solvant et sans catalyseur). Les produits ont été isolés avec excellents rendements et un temps courts (**Schéma 12**).

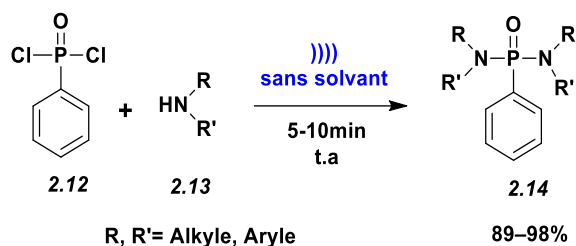


Schéma 12. Synthèse de phosphonamides sans solvant et sous ultrasons.

Une simple méthode a été décrite au sein de notre laboratoire pour la synthèse de nouveaux *N*-sulfonylphtalimides **2.17** par une condensation d'anhydride phtalique **2.16** avec divers sulfonamides **2.15** à température ambiante, en présence de triéthylamine sous irradiations ultrasoniques. La réaction s'effectue en absence de solvant, dans un temps de réaction courts et avec de bons rendements par rapport aux méthodes de chauffage classique (**Schéma 13**).²¹

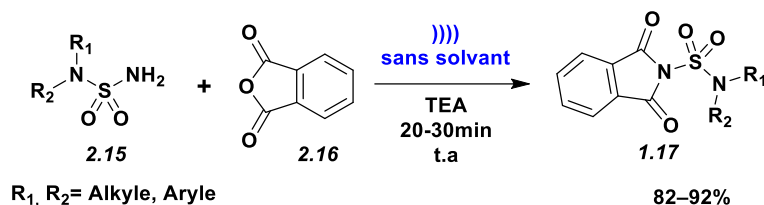


Schéma 13. Synthèse de *N*-sulfonylphtalimides sans solvant et sous ultrasons.

Rama Moorthy *et al.*²² ont réalisé la synthèse de *tert*-butanesulfinylimines **2.20** à partir de divers aldéhydes **2.18** et de *tert*-butanesulfinamide **2.19** sous irradiations ultrasoniques en utilisant le (*p*TSA.SiO₂) comme catalyseur efficace et peu coûteux, dans un temps courts et avec des rendements élevés (**Schéma 14**).

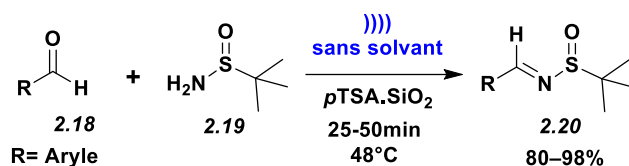


Schéma 14. Synthèse de *tert*-butanesulfinylimines sans solvant et sous ultrasons.

Un procédé simple, rapide et efficace décrit la *N*-acétylation des amines **2.13** et sulfonamides **2.15** sous irradiations ultrasoniques, avec l'anhydride acétique **2.21** dans des conditions douces (sans solvant et sans catalyseur) (**Schéma 15**).²³

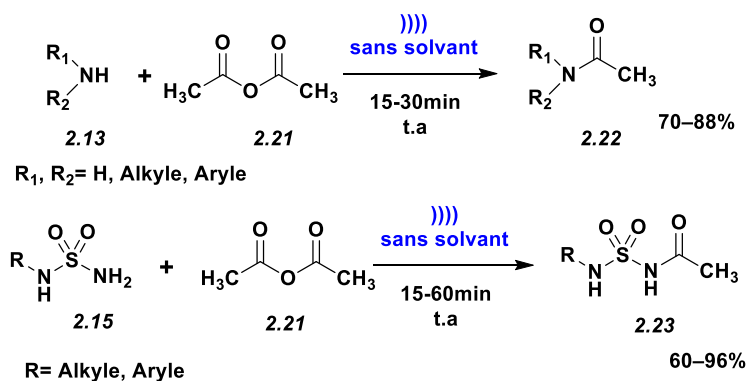


Schéma 15. N-acétylation des amines et sulfonamides sans solvant et sous ultrasons.

2.3. Réactions multicomposants (RMCs)

Les réactions chimiques classiques dites « séquentielles » sont des réactions qui impliquent plusieurs étapes successives. L'isolement ainsi que la purification des composés intermédiaires s'avèrent être très coûteux en solvant, en temps et en énergie. Afin de faire face à ce mode de synthèse (classique) jugé néfaste, les réactions multicomposants « one pot » se sont distinguées comme étant un outil de choix.

Les réactions multicomposants sont des procédés au cours desquels de trois réactifs ou plus réagissent en une seule opération pour former un produit contenant une majorité des atomes de départ (Figure 16).²⁴ Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multicomposants sont d'une importance fondamentale, car elles permettent l'accès à des molécules complexes à partir de produits de départ simples facilement accessibles.

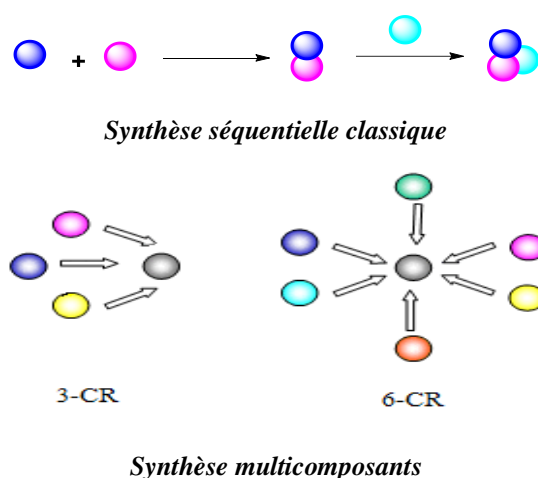


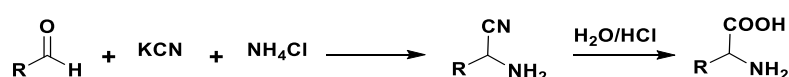
Figure 16. Principe de RMCs.

En réponse aux problématiques environnementales, ces réactions répondent parfaitement à la synthèse propre dite « verte », c'est dans ce cadre que s'inscrit la chimie des réactions multicomposants où elles présentent plusieurs avantages.²⁵

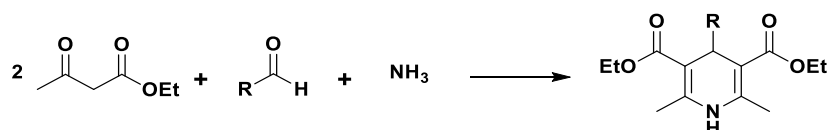
- ❖ Permettent la formation d'une seule molécule cible incorporant l'ensemble des atomes des réactifs de départ est en accord avec le principe d'économie d'atome et d'étapes.²⁶
- ❖ Les RMCs sont considérées comme des procédés propres éco-compatibles grâce à la réduction de déchets et la minimisation des étapes de séparation et des traitements.
- ❖ La mise en jeu d'un minimum de trois groupements fonctionnels réagissant dans un ordre bien déterminé fait des RMCs des réactions régio-sélectives.
- ❖ La grande diversité et complexité moléculaire des molécules issues des RMCs permet de créer de larges bibliothèques moléculaires.²⁷

Les RMCs sont connus depuis plus de 160 ans. La réaction d'un aldéhyde, d'ammoniac et de cyanure d'hydrogène découverte par Adolph Strecker en 1850 est généralement reconnue comme la première RMC.²⁸ Depuis, de nombreuses RMCs populaires de nos jours ont été rapportées, comme la synthèse de la dihydropyridine de Hantzsch (1881),²⁹ la réaction de Biginelli (1891),³⁰ la réaction de Mannich (1912),³¹ la réaction de Passerini (1921)³² et la réaction d'Ugi (1959),³³ (Schéma 16). Le fait que toutes ces réactions sont encore aujourd'hui des méthodes de référence pour accéder aux produits correspondants, indique sans aucun doute l'énorme intérêt des RMCs dans la synthèse organique.

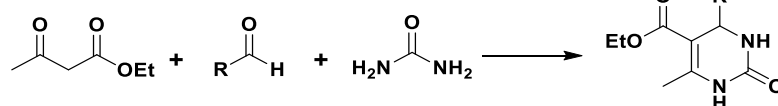
Réaction de Strecker



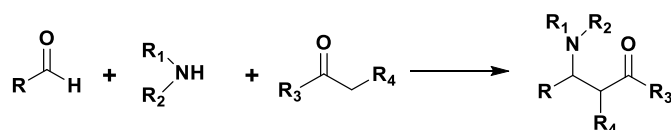
Réaction de Hantzsch



Réaction de Biginelli



Réaction de Mannich



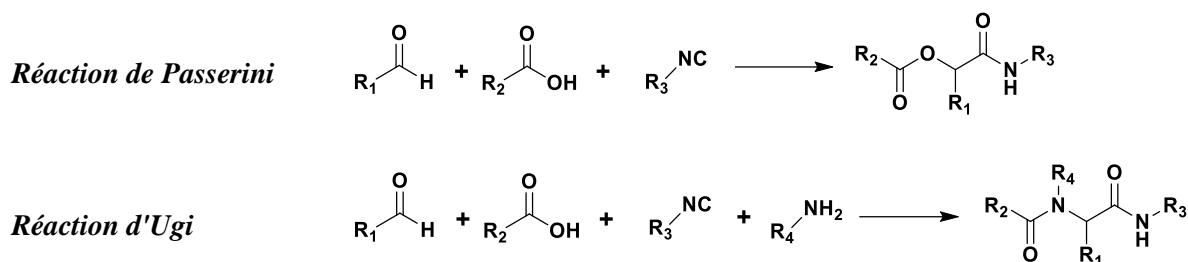


Schéma 16. Historique de quelques RMCs bien connus.

2.3.1. Réactions multicomposants dans des conditions vertes

Depuis quelques années, des efforts sont portés sur le développement des réactions multicomposants dans des conditions vertes et efficaces telles que l'application des ultrasons (Sonochimie) comme sources d'activation respectueuses pour l'environnement, ainsi que l'utilisation des solvants éco-compatibles, ou bien la synthèse sans solvant. Plusieurs réactions ont été décrites dans la littérature, nous citerons ci-dessous quelques exemples.

2.3.1.1. Réactions multicomposants sans solvant

Une méthode rapide et efficace a été mise au point pour la préparation de nouveaux dérivés d'aminonaphtoquinones **2.27** par une condensation à trois composants en une seule étape, de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone **2.24**, la ninhydrine **2.25** et d'amines hétéroaryliques **2.26** dans des conditions sans solvant et sans catalyseur à 75 °C (Schéma 17).³⁴

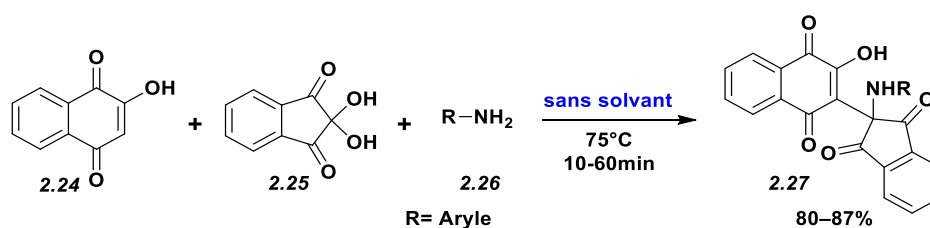


Schéma 17. Synthèse de nouveaux dérivés d'aminonaphtoquinones sans solvant.

La réaction sans solvant à quatre composants, entre l'isatin **2.28**, l'anhydride homophthalique **2.29**, l'isocyanure de cyclohexyle **2.30** et divers aldéhydes **2.18**, a permis d'aboutir à des dérivés d'indoloisoquinoléines correspondants **2.31** avec des rendements élevés à excellents (Schéma 18).³⁵

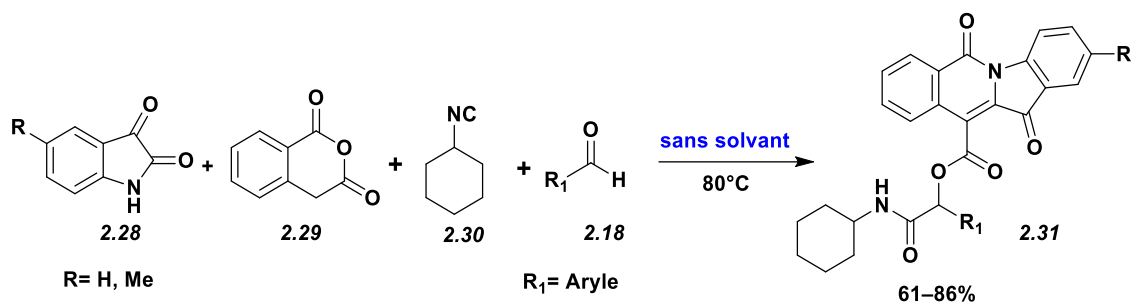


Schéma 18. Synthèse de dérivés d'indoloisoquinoléines sans solvant.

Sayahi *et al.*³⁶ ont rapporté la synthèse de dérivés de 2-amino-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles **2.34** par la condensation de trois composés; une oxime d'acétophénone **2.32**, un aldéhyde **2.18** et de malononitrile **2.33** dans des conditions sans solvant et sans catalyseur. Les composés synthétisés ont été obtenus avec de bons rendements pendant 30 min (**Schéma 19**).

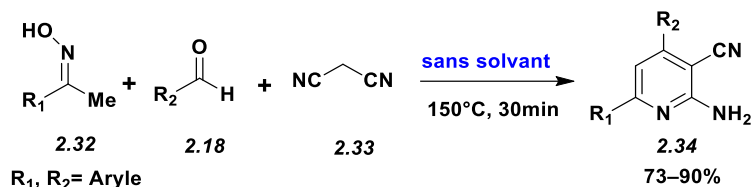


Schéma 19. Synthèse de 2-amino-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles sans solvant.

2.3.1.2. Réactions multicomposants sous irradiations ultrasoniques

Abdollahi-Basir *et al.*³⁷ ont rapporté une synthèse simple et efficace de nouveaux dérivés de pyrimidopyrimidines **2.37** par condensation de *N,N* disubstituées-6-amino uracile **2.35**, divers aldéhydes aromatiques **2.18** et d'isothiocyanate **2.36** sous irradiations ultrasoniques en l'absence de solvant. Grâce à cette méthode, la réaction a fourni les composés souhaités avec des rendements élevés pendant des temps de réaction courts (**Schéma 20**).

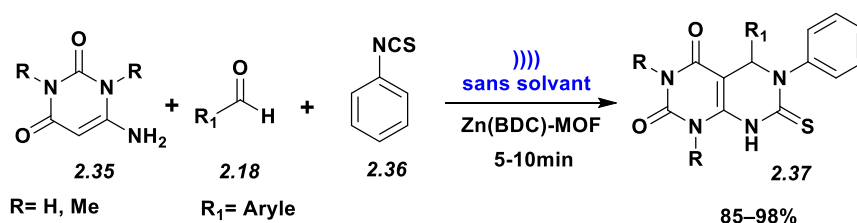


Schéma 20. Synthèse de dérivés de pyrimidopyrimidines sous ultrasons.

Récemment, Nguyen *et al.*³⁸ ont décrit un protocole simple à trois composants, pour la synthèse de dérivés de propargylamines **2.40** à partir de divers aldéhydes aromatiques substitués **2.18**,

de phénylacétylène **2.39** et la pipéridine **2.38** sous irradiations ultrasoniques et sans solvant (Schéma 21).

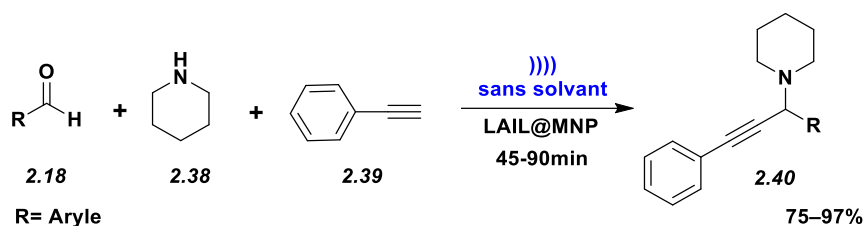


Schéma 21. Synthèse de propargylamines sous ultrasons.

Handore *et al.*³⁹ ont développé la synthèse sans solvant et assistée par ultrasons de dérivés de dihydropyrimidinones/thiones (DHPM) **2.43** à partir d'une réaction à trois composants en une seule étape, de l'acétoacétate d'éthyle **2.42**, l'urée ou (thiourée) **2.41** et des aldéhydes aromatiques **2.18**. Les avantages de cette méthode sont des conditions de réaction douces, un temps de réaction court, d'excellents rendements (Schéma 22).

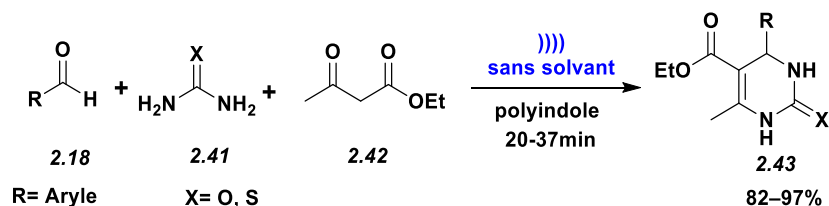


Schéma 22. Synthèse de dérivés dihydropyrimidinones/thiones sous ultrasons.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur la synthèse sans solvant dont l'avantage est d'éliminer une grande partie des déchets et diminuer la pollution.

Nous avons ensuite présenté l'utilisation des irradiations ultrasoniques et des réactions multicomposants en synthèse organique. Certaines études montrent une plus grande efficacité énergétique pour la technique d'activation par ultrasons, notamment lorsqu'elle est couplée à des réactions multicomposants dans des conditions réactionnelles sans solvant, il en résulte des procédés efficaces et propres avec des améliorations considérables qui feront l'objet de notre travail par la suite.

Références bibliographiques

1. Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 1^{er} Ed, **1995**.
2. EPA, *Pollution Act of 1990*, United States, **1990**. chap. 42, pp. 133.
3. a) Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1996**; b) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Edition Oxford University press, **1998**.
4. a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*. **2005**; b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17; c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 62.
5. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.
6. a) Lubineau A.; Augé, J. Modern Solvents in Organic Synthesis, *Top. Curr. Chem*, Knochel, P. (ed), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 206, p. 1; Schermann, M. C.; Lubineau, A. *L'Act. Chim.* **2003**, 4-5, p.72; b) Jessop, P. G.; Leitner, W. (ed), *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) Wasserscheid, P.; Welton, T. (ed), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; d) Loupy, A.; Modern Solvents in Organic Synthesis, *Top. Curr. Chem*, Knochel, P. (ed), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 206, p.153; Tanaka, K. *Solvent-Free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
7. Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, 7, 267
8. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9225.
9. Arbuzova, S. N.; Gusarova, N. K.; Kazantseva, T. I.; Verkhoturova, S. I.; Zinchenko, S. V.; Kolyvanov, N. A.; Trofimov, B. A. *Synthesis*. **2020**, 52, 153.1
10. Rafiee Pour, Z.; Nazifi, S. M. R.; Afshari Safavi, A.; Nazifi, Z. S.; Massah, A. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 852
11. Anbu, N.; Nagarjun, N.; Jacob, M.; Kalaiarasi, J. M.; Dhakshinamoorthy, A. *Chemistry*. **2019**, 1, 69
12. BOWEI, L.; ZHIQIANG, X.; JUNRUI, L.; JINBIA, L.; SIQIAN, C.; YAO, M.; XINLONG, H.; YUE, L.; KAIKAI ZHONG. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 134
13. Bouzina, A. Thèse de doctorat, *Synthèse de Nouveaux Sulfamidocarbonyloxyphosphonates et Indéno[1,2-b]indoles : Activité Antibactérienne et Anticancéreuse*, Université Badji Mokhtar-Annaba, **2018**
14. Mason, T. J. *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood Ltd, London. **1991**
15. Pétrier, C.; Francony, A. *Ultrason. Sonochem.* **1997**, 4, 295
16. Segebarth, N. Thèse de la Faculté des Sciences, *Etude des phénomènes physicochimiques associés à la cavitation acoustique*, Université Libre de Bruxelles, **2001**.

- 17.** Suslick, K. S. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4^{ème} Ed. J. Wiley & Sons: New York. **1998**, 26, 517
- 18.** Richards, W. T.; Loomis, A. L. *Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 3086.
- 19.** Hallez, L. Thèse de doctorat, *Caractérisation de transducteurs ultrasonores focalisés (HIFU) dédiés à la sonochimie : application à l'irradiation de polymères*. Université de Franche-Comté. **2009**.
- 20.** Bouchareb, F.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Guerfi, M. *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **2020**, 196, 422.
- 21.** Grib, I.; Berredjem, M.; Rachedi, K. O.; Djouad, S. E.; Bouacida, S.; Bahadi, R.; Ouk, T.; Kadri, M.; Ben Hadda, T.; Belhani, B. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1217, 128423.
- 22.** Appa, R. M.; Lakshmidhevi, J.; Siva Prasad, S.; Muralidhar, B.; Ramesh Naidu, B.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, K. *Synth. Commun.* **2019**, 49, 56.
- 23.** Bouasla, R.; Bechlem, K.; Belhani, B.; Grib, I.; Aouf, N.; Berredjem, M. *Orient. J. Chem.* **2017**, 33, 1454
- 24.** a) Zhang, J. D.; Rivers, G.; Zhu, Y. Y.; Jacobsen, A.; Peyers, J.; Grundstrom, G.; Burch, P.; Hussein, S.; Marolewski, A.; Herlihy, W.; Rusche, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 825; b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324; c) Zhu, J.; Bienayme, H. *Multicomponent Reactions*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2005**, p 468.
- 25.** a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1; b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- 26.** Trost, B. *Science.* **1991**, 254, 1471
- 27.** Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 7, 765.
- 28.** a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27; b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.
- 29.** a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 30.** a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317; b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- 31.** Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
- 32.** Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.
- 33.** a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386; b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.
- 34.** Olyaei, A.; Taheri, N.; Sadeghpour, M. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, 47, 1211.
- 35.** Kenarkoohi, T.; Rahmati, A. *Mol. Divers.* **2019**, 23, 1011.

36. Sayahi, M. H.; Saghanezhad, S. J.; Mahdavi, M. *Chem Heterocycl Compd.* **2019**, 55, 725.

37. Abdollahi-Basir, M. H.; Shirini, F.; Tajik, H.; Ghasemzadeh, M. A. *Polycycl Aromat Compd.* **2019**.

38. Nguyen, H. T.; Truong, V. A.; Tran, P. H. *RSC Adv.* **2020**, 10, 25358

39. Handore, K. N.; Chabukswar, V. V.; Pawar, D.; Dallavalle, S. *Polym Plast Technol Eng.* **2020**, 60, 306

CHAPITRE 3

α -aminophosphonates

et

Sulfonamidophosphonates

Le phosphore (**P**) joue un rôle primordial dans la chimie du vivant, il est prépondérant dans de nombreux biomolécules; la composition de lipides, d'acides nucléiques, des tissus osseux. C'est un élément structural essentiel de l'ADN et de l'ARN, autrement-dit c'est un composant intégral des acides nucléiques, des nucléotides, des phospholipides et de plusieurs protéines. L'immense majorité des composés organiques phosphorés sont en fait des dérivés de l'acide phosphorique H₃PO₄.^{1,2}

Les composés organophosphorés deviennent de plus en plus importants en raison de leur rôle éminent dans de nombreux domaines comme: huiles additives, insecticides,³ agents plastifiants, agents de flottation, additifs dans les carburants, stabilisateurs, antioxydants, agents ignifuges, surfactants,⁴ antiviraux,⁵ agents complexant ou extractant.^{6,7} Les composés organophosphorés se répartissent en différentes classes selon le degré d'oxydation d'atome du phosphore et la nature des substituants, notamment la présence d'un atome d'oxygène (**Figure 17**).

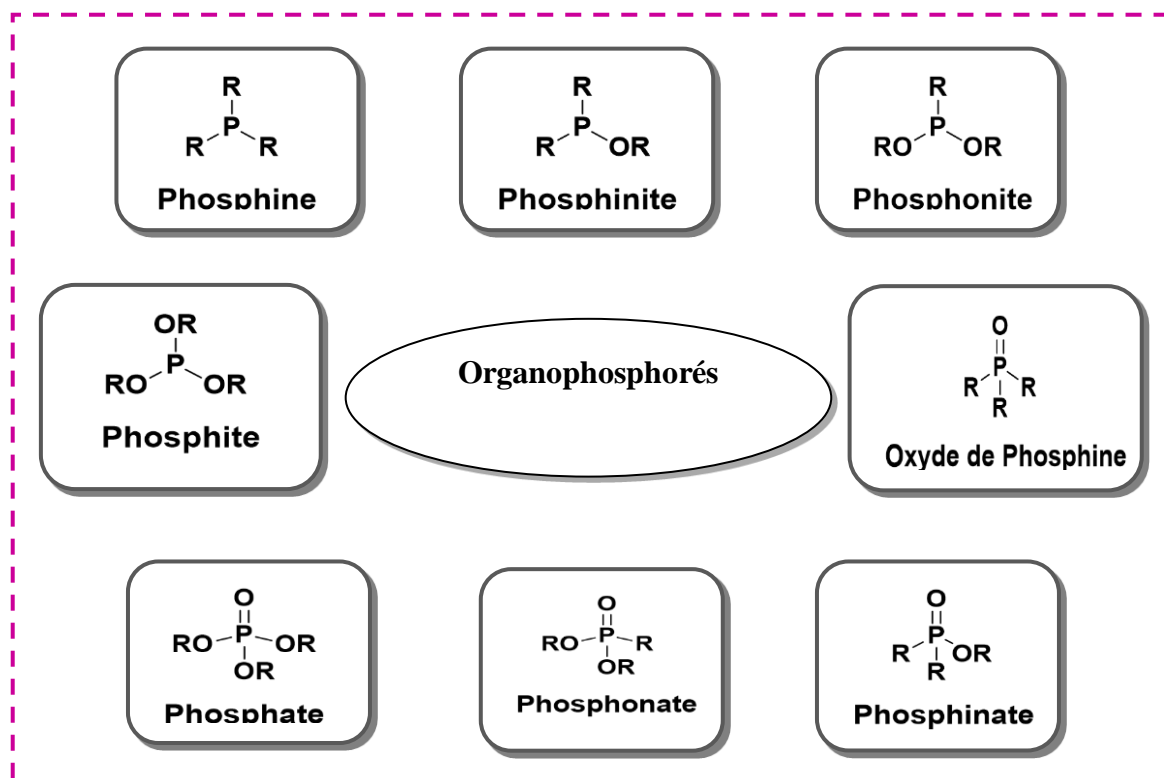
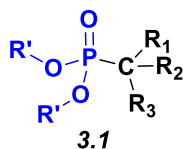


Figure 17. Principales familles d'organophosphorés.

Les phosphonates sont considérés parmi les familles des composés organophosphorés les plus importants vis-à-vis leurs diverses applications en médecine,⁸ l'industrie⁹ et la synthèse organique.¹⁰ Ils sont caractérisés par la liaison P-C et portent le groupement fonctionnel C-PO(OR')(OR') (**Figure 18**).



$R', R_1, R_2, R_3 = H, \text{Alkyle ou Aryle}$

Figure 18. Structure générale des phosphonates.

L'introduction des groupements phosphonates dans différentes molécules organiques génèrent des propriétés biologiques intéressantes telles que; antibactériennes,¹¹ antifongiques,¹² antitumorales,¹³ anti VIH,¹⁴ inhibiteurs enzymatiques peptidiques,¹⁵ herbicides¹⁶ et insecticides.¹⁷ Les phosphonates sont généralement subdivisées en six grandes classes:

- ❖ Les α -aminophosphonates
- ❖ Les bisphosphonates
- ❖ Les nucléosides phosphonates
- ❖ Les α -hydroxyphosphonates
- ❖ Les alkyles-phosphonates et les aryles-phosphonates
- ❖ Les polyphosphonates

Au cours de ces dernières années, les phosphonates ont reçu une grande attention des chimistes organiciens, plusieurs nouvelles approches de synthèse de ces dérivés ont été développées. Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux α -aminophosphonates et sulfonamidophosphonates, ainsi que les principales voies de synthèse pour accéder à ces deux familles. L'étude de la réactivité de quelques dérivés sera illustrée.

3.1. α -Aminophosphonates

Les α -aminophosphonates sont des analogues structurels d'acides aminés où un substituant carboxylique est remplacé par l'acide phosphonique ou des groupes apparentés (**Figure 19**), ils présentent une classe spécifique de phosphonates qui ont reçu une grande attention grâce aux diverses activités biologiques exposées par les composés portant cette moitié.¹⁸⁻²⁰ Ces dérivés ont plusieurs applications biologiques potentielles comme; antibactériens,²¹ antituberculeux,²² antifongiques,²³ antiviraux,²⁴ anti-inflammatoires,²⁵ anti-VIH,²⁶ anticancéreux,²⁷ et dans l'agriculture comme herbicide²⁸ et insecticide.²⁹

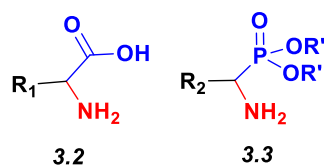


Figure 19. Structures générale d'acide aminé et son analogue phosphonique.

Ces dernières années, plusieurs dérivés d' α -aminophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique en tant qu'agents anticancéreux.³⁰ Parmi les nombreux exemples reportés par la littérature, Awad *et al.*³¹ ont développé la synthèse de nouveaux α -aminophosphonates **3.4**, ces dérivés ont été examinés *in vitro* vis-à-vis des cellules tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle de Doxorubicine (médicament anticancéreux utilisé comme référence).

Récemment, une nouvelle série d' α -aminophosphonates a été synthétisée par El-sherbiny et ses collaborateurs,³² et évaluée pour l'activité antibactérienne *in vitro* vis-à-vis des bactéries pathogènes et des champignons (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*). Le composé **3.5** a montré une activité antibactérienne élevée avec un pourcentage de réduction du nombre de colonies bactériennes 99,94% (**Figure 20**).

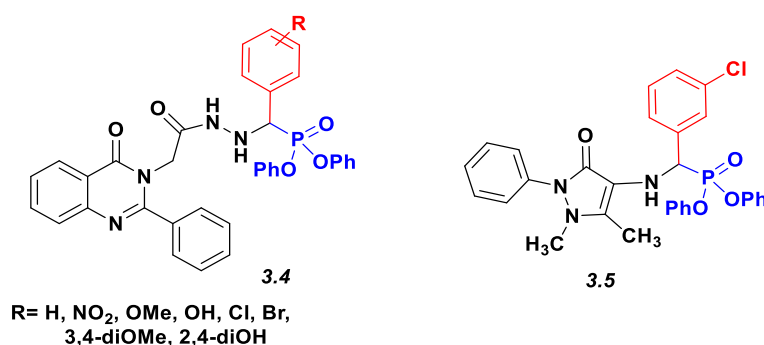


Figure 20. Structures des α -aminophosphonates à activité antibactérienne et anticancéreuse.

Certains dérivés d' α -aminophosphonates synthétisés par Sudileti *et al.*³³ ont été examinés *in silico* et *in vitro* pour leur activité antioxydante et anti-inflammatoire, le dérivé **3.6** a montré une activité antioxydante remarquable de DPPH avec une bonne concentration inhibitrice (IC₅₀ de 28.06 μ g/ml) comparée à celle de la norme. Ainsi que les deux dérivés **3.7** et **3.8** ont également montré une activité anti-inflammatoire puissante (**Figure 21**).

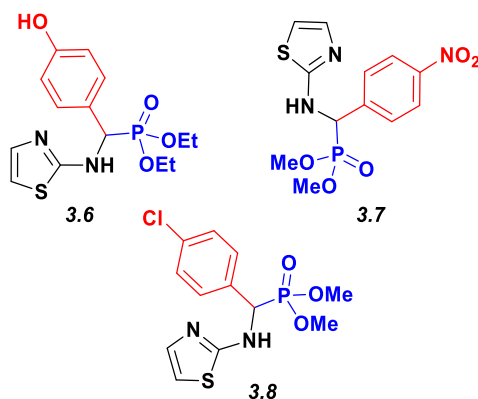


Figure 21. Structures des α-aminophosphonates à activité antioxydante et anti-inflammatoire.

3.1.1. Méthodes de synthèse d'α-aminophosphonates

De nombreuses méthodes de synthèse ont été développées pour la préparation des dérivés d'α-aminophosphonates.³⁴ La réaction de **Kabachnik-Fields** (phospha-Mannich) est la méthode de base pour la préparation directe de ces composés **3.12**. Cette réaction, indépendamment découverte par *Kabachnik et Medved*³⁵ et par *Fields*³⁶ en 1952, elle met en jeu trois composants en une seule étape (*one-pot*), une amine **3.9**, un composé carbonylé **3.10** et un dialkylphosphite **3.11** (Schéma 23).

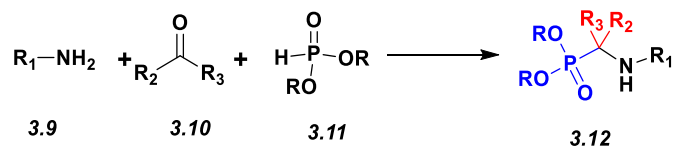


Schéma 23. Réaction de Kabachnik-Fields.

Le mécanisme réactionnel de ce type de réactions dépend de la nature des réactifs³⁷ et le mécanisme qui suit la "voie imine" semble être plus général,³⁸ en effet une imine (intermédiaire) est formée à partir du composé carbonylé et d'amine (primaire), puis le dialkylphosphite est ajouté à la liaison C=N de l'imine pour aboutir aux composés α-aminophosphonates (Schéma 24).

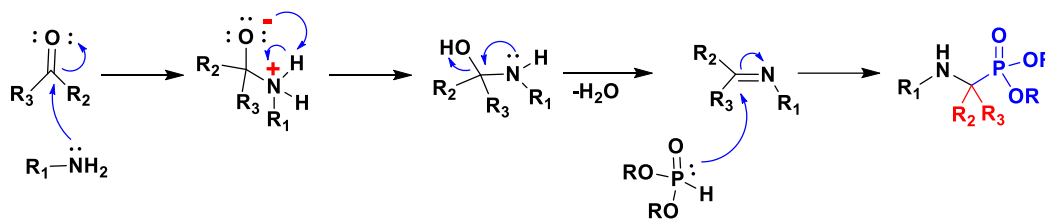


Schéma 24. Mécanisme réactionnel de la réaction de Kabachnik-Fields.

La synthèse d' α -aminophosphonates *via* la réaction de Kabachnik-Fields a été largement décrite dans la littérature. Dans certains cas, cette réaction est réalisée sans catalyseur.³⁹ Cependant, dans la plupart des cas, l'usage d'acides ou de bases permet d'améliorer les conditions réactionnelles,⁴⁰ nous citerons ci-dessous quelques méthodes de synthèse de ces composés.

Chandrasekhar *et al.*⁴¹ ont rapporté la synthèse d' α -aminophosphonates **3.15** à partir de divers aldéhydes ou (cétones) **3.10**, d'amines **3.13** et le phosphite de diéthyle **3.14** en présence de TaCl₅-SiO₂ comme catalyseur dans le dichlorométhane à température ambiante. Les produits formés ont été obtenus avec de bons rendements (81-94%) durant 18-24 h (**Schéma 25**).

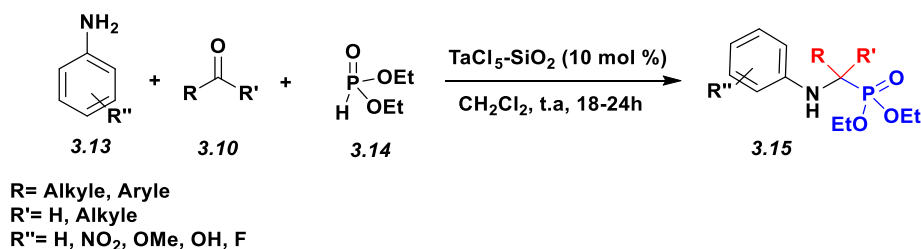


Schéma 25. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence de TaCl₅-SiO₂.

Fan *et al.*⁴² ont réalisé la synthèse d' α -aminophosphonates **3.18** à partir d'aldéhydes **3.16**, d'amines **3.9** et de dialkylphosphites **3.17** catalysée par le SmI₂, dans l'acétonitrile à 80 °C durant 24 h (**Schéma 26**).

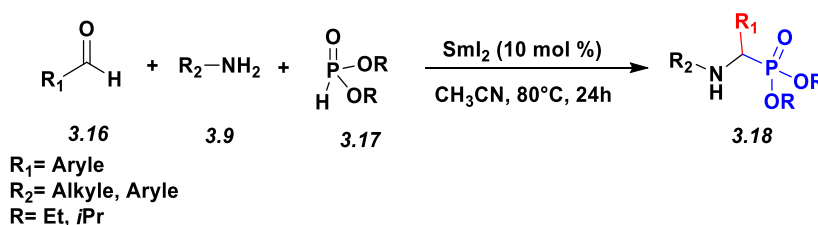


Schéma 26. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence de SmI₂.

Une autre méthode décrite par Lee *et al.*⁴³ pour la synthèse d' α -aminophosphonates **3.19** *via* une réaction one pot d'aldéhydes ou (cétones) **3.10** avec des amines **3.9** et le phosphite de

diéthyle **3.14** en présence de chlorure d'indium comme catalyseur dans le THF à température ambiante (**Schéma 27**).

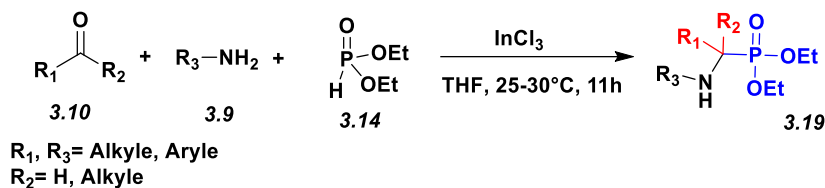


Schéma 27. Synthèse d' α -aminophosphonates en présence d'InCl₃.

En revanche la plupart de ces procédures souffrent de certains désavantages, principalement l'utilisation des solvants organiques toxiques et de catalyseurs dangereux et coûteux, des limitations en termes de temps réactionnels long et des faibles rendements et des approches fastidieuses nuisibles à notre santé et notre environnement.

Par conséquent, le développement de nouveaux procédés doux, écologiques et peu coûteux tout en respectant les principes de la chimie verte par la manipulation *via* des méthodes d'activations énergétique non conventionnelles (ultrasons et micro-ondes), l'utilisation des solvants verts, ainsi que l'utilisation des catalyseurs recyclables et respectueux de l'environnement, présente actuellement un objectif de plusieurs travaux afin de synthétiser de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates *via* la réaction de Kabachnik-Fields.

3.1.1.1. La réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions vertes

Un article récent⁴⁴ décrit un protocole efficace et écologique pour la synthèse de nouveaux dérivés d' α -aminophosphonates **3.22** *via* la réaction de Kabachnik-Fields, à partir de (R)-2-(1-amino-2-(2,5-dibromophényl)éthyl)5-bromophénol **3.20**, différents aldéhydes **3.16** et le phosphite de diméthyle **3.21** sous irradiations ultrasoniques, sans solvant et à température ambiante. La méthode d'activation par ultrasons offre plusieurs avantages, les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements dans des temps de réaction relativement courts (**Schéma 28**).

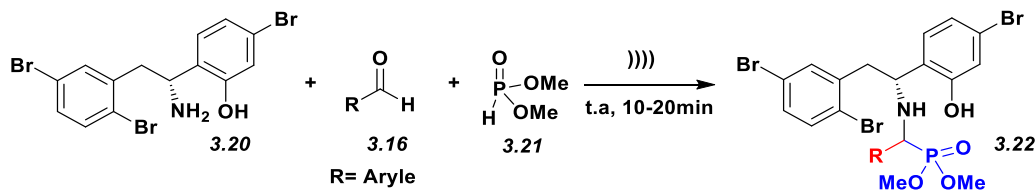


Schéma 28. Synthèse d' α -aminophosphonates sous irradiations ultrasoniques.

Une nouvelle série d' α-aminophosphonates **3.24** a été synthétisée avec de bons à excellents rendements (78-95%) à partir d'une réaction à trois composants de 6-amino-1,3-diméthyluracil **3.23**, des aldéhydes aromatiques **3.16** et le diéthylphosphite **3.14** en présence d'Eaton's (P₂O₅:CH₃SO₂OH; 1:10) en tant que catalyseur vert et solvant respectueux de l'environnement (Schéma 29).⁴⁵

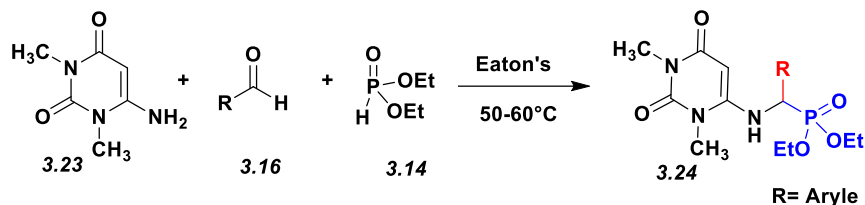


Schéma 29. Synthèse d'α-aminophosphonates en présence d'un catalyseur.

Une synthèse d'α-aminophosphonates **3.28** a été développée par Loredó-Calderón *et al.*⁴⁶ sur la base d'une approche verte *via* la réaction de Kabachnik-Fields, à partir de 4-aminobenzoate d'éthyle **3.25**, divers aldéhydes **3.26** et le diphenylphosphite **3.27** sous irradiations micro-ondes à température correspondante (60, 80 ou 90 °C) en utilisant l'éthanol comme solvant (Schéma 30).

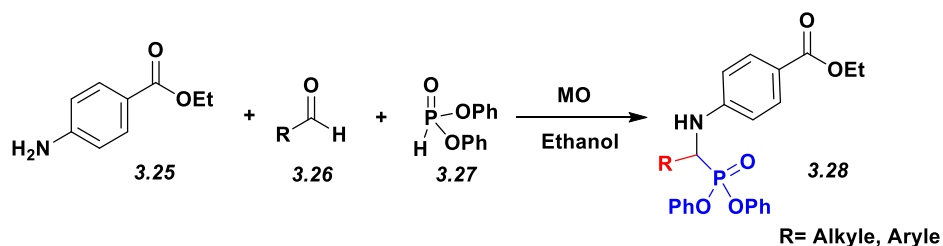


Schéma 30. Synthèse d'α-aminophosphonates sous micro-ondes.

De nouveaux dérivés d'α-aminophosphonates tertiaires (TAP) **3.32**, ont été synthétisés à partir de divers salicylaldehydes substitués **3.29**, di-*n*-butylamine **3.30** et le dialkylphosphites **3.31** dans l'eau sous irradiations ultrasoniques à température ambiante (Schéma 31). Les TAP ont été obtenus avec des rendements élevés (84-94%).⁴⁷

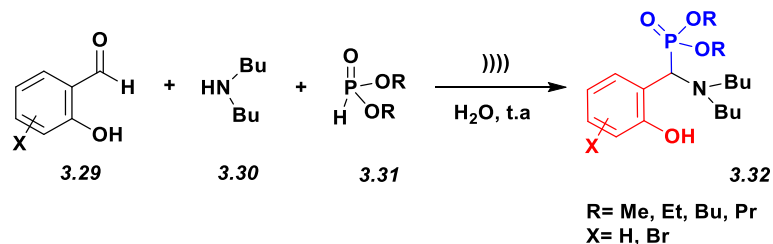


Schéma 31. Synthèse d'α-aminophosphonates sous ultrasons dans l'eau.

3.1.2. Réactivité des α-aminophosphonates

Chen *et al.*⁴⁸ ont décrit la synthèse d'un α-aminophosphonate **3.33** et s'est trouvé efficace en tant que catalyseur chiral pour l'addition conjuguée asymétrique de cyclohexanone **3.34** aux β-nitrostyrènes **3.35** sans solvant. La présence de CF₃COOH comme co-catalyseur permet d'augmenter la sélectivité *syn* (*syn/anti* 97:3) jusqu'à des excès énantiomériques de 99% (Schéma 32).

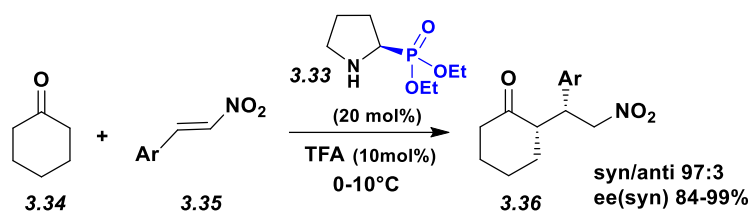


Schéma 32. Addition de Michael catalysé par l'α-aminophosphonate.

3.2. Sulfonamidophosphonates

Les sulfonamidophosphonates présentent une classe de composés organophosphorés distincts, cette famille se caractérise par la présence du motif sulfonamide et un groupement phosphonate.⁴⁹ Plusieurs dérivés de ces composés ont présenté des activités biologiques intéressantes telles que des propriétés antivirales, anticancéreuses, anti-inflammatoires,⁵⁰ insecticides⁵¹ et en tant qu'inhibiteur de l'anhydrase carbonique CA,⁵² inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase PTP1B⁵³ et inhibiteur de la matrice métalloprotéinase (MPP).⁵⁴

Verma *et al.*⁵⁵ ont rapporté la synthèse de sulfonamidophosphonates **3.37** et les résultats obtenus ont montré que ce sont de bons inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux et leur efficacité d'inhibition augmente avec la concentration. En outre, de nouveaux sulfonamidophosphonates ont été développés en tant qu'inhibiteurs sélectifs de COX-2 (le médiateur de la survie cellulaire, de la prolifération et de l'apoptose) et des candidats anticancéreux. Le composé **3.38** a présenté une activité inhibitrice applicative COX-2 (IC₅₀= 0,28 μM) et une capacité antiproliférative contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses (Figure 22).⁵⁶

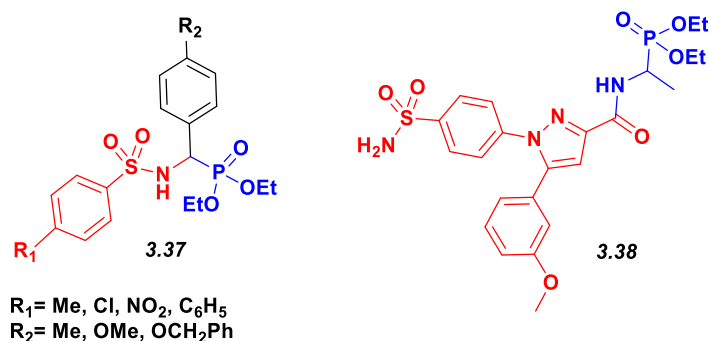


Figure 22. Structures des sulfonamidophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.

Les dérivés de sulfonamidophosphonates **3.39-3.41** ont été évalués pour leur activité antituberculeuse *in vitro* vis-à-vis le *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Ces composés ont présenté une activité antituberculeuse supérieure à celle des médicaments standards; ethambutol et pyrazinamide avec une valeur minimale de la CMI de 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (**Figure 23**).⁵⁷

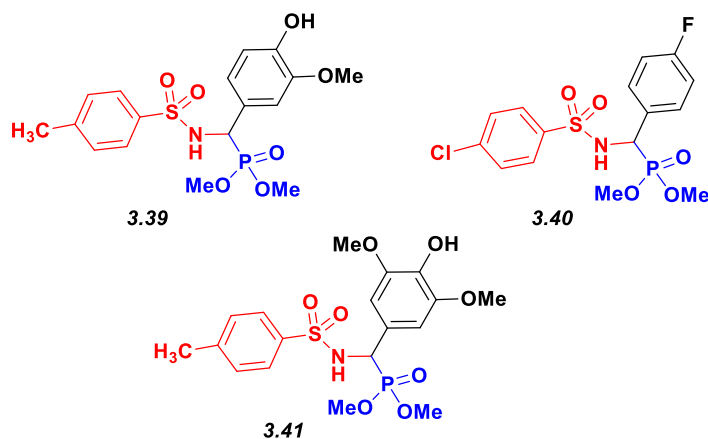


Figure 23. Structures des sulfonamidophosphonates à activité antituberculeuse.

3.2.1. Méthodes de synthèse des sulfonamidophosphonates

3.2.1.1. A partir de 1-tosylpiperidine-4-one

Les sulfonamidophosphonates **3.43** ont été synthétisés à partir de 1-tosylpiperidine-4-one **3.42**, des diverses amines aromatiques **3.13** et le diéthylphosphite **3.14** *via* une réaction *one-pot* sans solvant catalysé par le $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (**Schéma 33**).⁵⁸

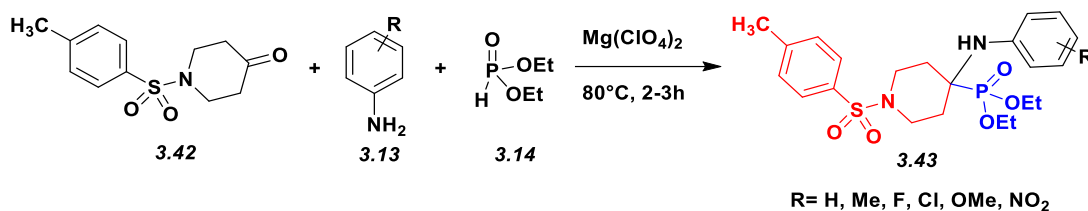


Schéma 33. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de 1-tosylpiperidine-4-one.

3.2.1.2. A partir de *p*-Toluènesulfonamide

Les sulfonimines **3.45** ont été obtenus par la condensation de *p*-toluènesulfonamide **3.44** avec de divers aldéhydes en présence de Ti(OC₂H₅)₄ comme catalyseur. Le traitement de sulfonimines avec le dialkylphosphites en présence de K₂CO₃ a donné les sulfonamidophosphonates correspondants **3.46**. Cette réaction a été effectuée facilement dans le dichlorométhane avec de bons rendements (Schéma 34).⁵⁹

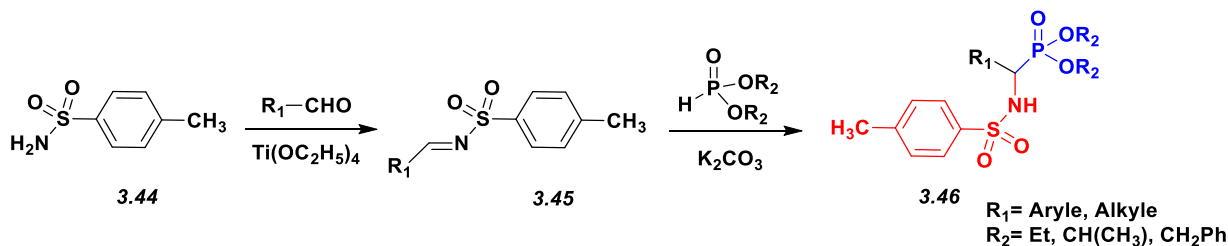


Schéma 34. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de *p*-Toluènesulfonamide.

3.2.1.3. A partir de *N*-Tosylaldimines

Cai *et al.*⁶⁰ ont décrit la synthèse de sulfonamidophosphonates **3.49** à partir de *N*-tosylaldimines **3.47** avec du diméthylphosphite de triméthylsilyle **3.48** dans le THF à température ambiante (Schéma 35).

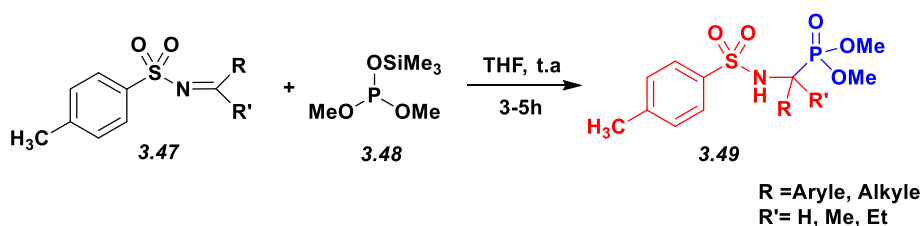


Schéma 35. Synthèse de sulfonamidophosphonates à partir de *N*-Tosylaldimines.

La synthèse des sulfonamidophosphonates peut être effectuée également *via* la réaction de Kabachnik-Fields par la condensation directe d'un sulfonamide, d'un composé carbonylé et d'un dialkylphosphite, cette stratégie mène à la formation d' α -sulfonamidophosphonates.

Récemment, de nouveaux dérivés d'α-sulfonamidophosphonates contenant le motif quinoline **3.53** ou quinolone **3.54** ont été synthétisés *via* la réaction de Kabachnik-Fields sous irradiations ultrasoniques, à partir de quinoline/quinolone caraldéhyde **3.50** et **3.51**, sulfonamide **3.44** et le triéthylphosphite **3.52**. La réaction a été réalisée en présence d'acétate de triéthylammonium (TEAA) sans solvant et les dérivés d'α-sulfonamidophosphonates ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma 36**).⁶¹

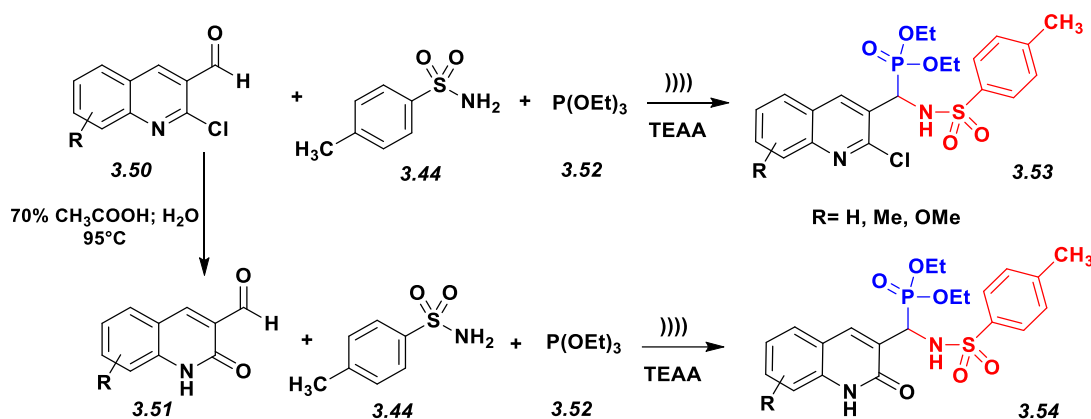


Schéma 36. Synthèse d'α-sulfonamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.

Bhagat *et al.*⁵⁷ ont rapporté la synthèse d'α-sulfonamidophosphonates **3.58** par l'action d'arylsulphonamides **3.55** avec divers aldéhydes aromatiques **3.56** et le dialkylphosphites **3.57** sous irradiations micro-ondes à 150 °C en présence de $Mg(ClO_4)_2$ comme catalyseur. Les α-sulfonamidophosphonates ont été obtenus avec des rendements élevés (81-95%) (**Schéma 37**).

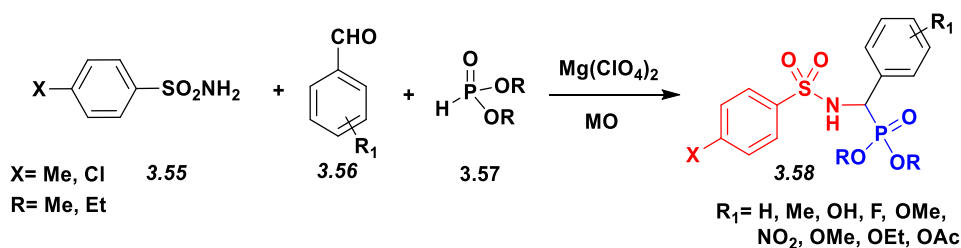


Schéma 37. Synthèse d'α-sulfonamidophosphonates sous micro-ondes.

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté une mise au point bibliographique sur deux familles des composés phosphorylés; les α -aminophosphonates et les sulfonamidophosphonates.

Dans un premier temps, nous avons mis l'accent sur les α -aminophosphonates en présentant leur intérêt pharmacologique, quelques méthodes de synthèse à partir de divers composés et réactifs ainsi que leur réactivité.

Dans un deuxième temps, une revue bibliographique sur l'importance pharmacologique des sulfonamidophosphonates a été développée, ainsi que les différentes méthodes d'accès à ces composés.

Références bibliographiques

1. R. M. Richardson, *New Synthesis and Reactions of Phosphonates*, University of Iowa, **2012**
2. Corbridge, D. E. C. *Phosphorus: An Outline of Its Chemistry, Biochemistry and Technology*, 4th Ed, Elsevier: New York, **1990**
3. Judd, J. C.; Harbuck, D. D. *Sep. Sci. Technol.* **1991**, 25, 1641
4. Arnold, W. D.; Mc Kamey, D. R.; Base, C. F. *Ind. Ing. Chem. Process.* **1982**, 21, 301
5. Luke, D. A.; Magdics, A.; Paris, S. L.; Worthington, R. E. *U.S. Patent*, 4325918, **1982**
6. Lehn, J. M. *La chimie supramoléculaire, concepts et perspectives*, De Boeck Université, Ed, **1997**
7. Peter, H.; Alastair, H.; Nigel, D. *Pesticide Handbook*, Ed, **1991**
8. 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
9. a) Tarasova, N. P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **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
10. a) Warne, R.; Juhlin, L.; Trogen, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 483; b) Janecki, T. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, 10, 301
11. Allen, 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
12. Marier, L.; Diel, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, 90, 259
13. Lavielle, G.; Hautefoy, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierre, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1998
14. 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
15. Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652
16. Gardner, G.; Steffens, J. J.; Grayson, B. T.; Kleier, D. A. *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, 40, 318
17. Grant, B.; Guest, D. *Biol. Rev.* **2008**, 66, 159
18. a) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Juge, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5771; b) Conway, S. J.; Miller, G. J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 687; c) Pedersen, J. A.; Yeager, M. A.; Suffet, I. H. *Environ. Sci. Technol.* **2006**, 40, 2120; d) Pope, C. N. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* **1999**, 2, 161; e) Wendels, S.; Chavez, T.; Bonnet, M.; Salmeia, K. A.; Gaan, S. *Materials.* **2017**, 10, 784; g) Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3814
19. a) Steere, J. A.; Sampson, P. B.; Honek, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 457; b) Wang, Q.; Zhu, M.; Zhu, R.; Lu, L.; Yuan, C.; Xing, S.; X.; Mei, Y.; Hang, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 354; c) Arya, T.; Reddi, R.; Kishor, C.; Ganji, R. J.; Bhukya, S.; Gumpena, R.; McGowan, S.; Drag, M.; Addlagatta, A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 2350; d) Chen, Z.; Marcé, P.; Resende, R.; Alzari, P. M.; Frasc, A. C.; van den Elsen, J. M. H.; Crennell, S. J.; Watts, A. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 25; e) Kaboudin, B.; Saadati, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1450

- 20.** Merino, P.; Marqués López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1195
- 21.** Subramanyam, C.; Taslim Bhasha, S. K.; Madhava, G.; Adam, S. K., Srinivasa Murthy, S. D.; Naga Raju, C. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2016**, 192, 267
- 22.** Mulla, S. A. R.; Pathan, M. Y.; Chavan, S. S.; Gamble, S. P.; Sarkar, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 7666.
- 23.** Yang, S.; Gao, X. W.; Diao, C. L. *Chin. J. Chem.*, **2006**, 24, 1581.
- 24.** Xu, Y.; Yan, K.; Song, B.; Xu, G.; Yang, S.; Xue, W.; Hu, D.; Lu, P.; Ouyang, G.; Jin, L.; Chen, Z. *Molecules.* **2006**, 11, 666
- 25.** Sujatha, B.; Mohan, S.; Subramanyam, C.; Prasada Rao, K. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2017**, 192, 1110
- 26.** Bhattacharya, A. K.; Rana, K. C.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Chem. Med. Chem.* **2012**, 7, 1601
- 27.** Bahrami, F.; Panahi, F.; Daneshgar, F.; Yousefi, R.; Shahsavani, M. B.; Khalafi-Nezhad, A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 5915
- 28.** Che, J. Y.; Xu, X. Y.; Tang, Z. L.; Gu, Y. C.; Shi, D. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 1310
- 29.** Jiang, Z.; Zhao, J.; Gao, B.; Chen, S.; Qu, W.; Mei, X. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2013**, 188, 1026
- 30.** a) Ye, M. Y.; Yao, G. Y.; Pan, Y. M.; Liao, Z. X.; Zhang, Y.; Wang, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 116; b) X. C. Huang, M. Wang, Y. M. Pan, X. Y. Tian, H. S. Wang, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 5283
- 31.** Awad, M. K.; Abdel-Aal, F. M.; Atlam, F. M.; Hekal, H. A. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1173, 128
- 32.** Elsherbiny, D. A.; Abdelgawad, A. M.; El-Naggar, M. E.; El-Sherbiny, R. A.; El-Rafie, M. H.; El-Sayed, I. E. T. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, 163, 96
- 33.** Sudileti, M.; Chintha, V.; Nagaripati, S.; Gundluru, M.; Yasmin, S. H.; Wudayagiri, R.; Cirandur, S. R. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 1740
- 34.** a) Kukhar, V. P.; Solodenko, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 859; b) Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I.; *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 857; c) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, New York: Wiley. **2000**, 634; d) Syamala, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 103
- 35.** Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689
- 36.** Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528
- 37.** Juribasic, M.; Stella, L.; Marinic, Z.; Vinkovic, M.; Traldi, P.; Tusek-Bozic, L. *Lett Org Chem.* **2009**, 6, 11
- 38.** a) Matveeva, E. D.; Zefirov, N. S. *Doklady Chemistry.* **2008**, 420, 137; b) Galkina, I.; Galkin, V.; Cherkasov, R. *Zhur. Obsch. Khim.* **1998**, 68, 1469
- 39.** a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Shameem, S. S.; Saritha, B.; Prakash, S. J. *Synlett.*, **2003**, 505 ; b) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Imai, N.; Onimura, K.; Kobayashi, S. *Synthesis.* **1994**, 763
- 40.** a) Lukszo, J.; Tyka, R. *Synthesis.* **1977**, 239; b) Kirby, A. J.; Warren, S. G. *The Organic Chemistry of Phosphorus*; Elsevier: Amsterdam, London, New York, **1967**

- 41.** Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Jagadeshwar, V.; Narsihmulu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5561
- 42.** Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4728
- 43.** Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1141
- 44.** Poola, S.; Nagaripati, S.; Tellamekala, S.; Chintha, V.; Kotha, P.; Yagani, J. R.; Cirandur, S. R. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 2655
- 45.** Nayab, R. S.; Maddila, S.; Krishna, M. P.; Salam, J. J. T.; Thaslim, B. S.; Chintha, V.; Chamarthi, N. *R. J. Recept. Signal Transduct. Res.* **2020**, 40, 166
- 46.** Loredó-Calderón, E. L.; Velázquez-Martínez, C.A.; Ramírez-Cabrera, M.A.; Hernández-Fernández, E.; Rivas-Galindo, V. M.; Arredondo Espinoza, E.; López-Cortina, S. T. *Med. Chem. Res.* **2019**. doi:10.1007/s00044-019-02436-z
- 47.** Kalla, R. M. N.; Bae, J.; Kim, I. *New J Chem.* **2017**, 41, 6653
- 48.** CHEN, G.; WANG, Z.; DING, K. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 163
- 49.** a) Birum, G. H.; US Pat, 4,032,601, 1977, *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 135933; b) Dryjanski, M.; Pratt, R.F. *Biochemistry*, **1995**, 34, 3569; c) Schudok, M.; Schwab, W.; Zoller, G.; Bartnik, E.; Buttner, F.; Weithmann, K. U.; US Pat, 6,235,727 B1, 2001, 6,500,811 B2, **2002**; d) Pochetti, G.; Gavuzzo, E.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Tortorella, P.; Consalvi, V.; Gallina, C.; Hiller, O.; Tschesche, H.; Tucker, P.A.; Mazza, F. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 923.
- 50.** William, J.W.; Aesop, C. *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006047661 A2 20060504
- 51.** Timmler, H.; Wegler, R.; Unteretenhofer, G.; Hammann, I. *FARBENFARBRIKEN BAYER AK TIENGESELLSCHAFT.* **1965**, 666861
- 52.** Luisi, G.; Angelini, G.; Gasbarri, C.; Laghezza, A.; Agamennone, M.; Loiodice, F.; Supuran, C.T.; Campestre, C.; Tortorella, P. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2017**, 1, 32
- 53.** Holmes, C. P.; Li, X.; Pan, Y.; Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C. M.; Miguel, J. A.; Ferla, S. W.; Nuria De Francisco, M.; Frederick, B. T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, L.; Irvine, J.D.; Grove, J. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 18, 2719
- 54.** 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
- 55.** Verma, C.; Singh, A.; Pallikonda, G.; Chakravarty, M.; Quraishi, M. A.; Bahadur, I.; Ebenso, E. E. *J. Mol. Liq.* **2015**, 209, 306
- 56.** Zhang, B.; Hu, X. T.; Gu, J.; Yang, Y. S.; Duan, Y. T.; Zhu, H. L. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104390
- 57.** Bhagat, S.; Supriya, M.; Pathak, S.; Sriram, D.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Chem.* **2018**, 82, 246
- 58.** Jiang, Z.; Zhao, J.; Gao, B.; Chen, S.; Qu, W.; Mei, X.; She, D. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2013**, 188, 1026
- 59.** Karpowicz, R.; Lewkowski, J.; Stasiak, M.; Czopor, A.; Tokarz, P.; Król, A.; Rychter, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2018**, 193, 423
- 60.** Cai, Z.; Fan, Y.; Du, G.; He, L. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 1658
- 61.** Bazine, I.; Bendjedid, S.; Boukhari, A. *Archiv Der Pharmazie.* **2020**. doi.org/10.1002/ardp.202000291

CHAPITRE 4

Résultats et Discussion:

Synthèse de nouveaux dérivés de

sulfonylcyclourées et

d' α -sulfamidophosphonates

Objectif du travail

Au regard de la diversité structurale qui est une source de nombreux défis synthétiques, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail à la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées et d' α -sulfamidophosphonates préparés à partir de divers sulfonamides.

Les sulfonamides représentent une importante classe de composés pharmacologiques utilisés dans le domaine thérapeutique.¹ Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques,² hypoglycémiques,³ antiviraux,⁴ anticancéreux⁵ et comme antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine.⁶ Le motif **NH-SO₂** est un bio-isostère du motif amide **NH-CO**, il présente l'avantage dans les biomolécules de ne pas être toxique après sa décomposition au milieu physiologique. L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ou pharmacologiques. Pour cela, nos choix se sont orientés vers la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées à partir de différents sulfonamides dérivés d'ainoesters qui ont eu l'avantage de former une variété structurale de ces composés hétérocycliques (**Figure 24**).

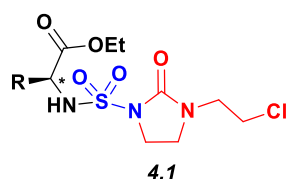


Figure 24. Structure des sulfonylcyclourées synthétisées.

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de nouveaux composés élaborés, présente un axe de recherche important en chimie organique. De nos jours, un grand intérêt est conféré aux techniques alternatives compatibles avec les principes de la chimie verte, visant une performance accrue, un meilleur respect de l'environnement. Les irradiations ultrasoniques « la sonochimie » contribuent à cet enthousiasme.⁷ Dans ce cadre de recherche, et dans la continuité des travaux précédents de notre équipe dans le domaine de développement de nouveaux dérivés de phosphonates contenant le motif sulfonamide, ainsi que la découverte de nouvelles méthodes vertes pour la synthèse des molécules biologiquement actives, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates *via* la réaction de Kabachnik-Fields sans solvant et sous irradiations ultrasoniques (**Figure 25**).

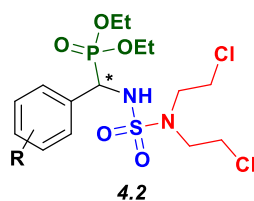


Figure 25. Structure d' α -sulfamidophosphonates synthétisées.

4.1. Préparation des sulfonamides

La synthèse des sulfonamides nécessite trois étapes; carbamoylation, sulfamoylation et déprotection. Tout d'abord, on commence par la formation des carboxylsulfonamides en deux réactions successives (carbamoylation et sulfamoylation) en utilisant la bifonctionnalisation de l'isocyanate de chlorosulfonyl ICS, qui est le réactif de base pour introduire le groupement sulfonyl. Suivie par une réaction de déprotection du groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyl Boc pour aboutir aux sulfonamides correspondants.

4.1.1. Synthèse des carboxylsulfonamides

Carbamoylation

Dans le dichlorométhane anhydre à 0 °C, l'action de *tert*butanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyl **4.3** permet la formation de carbamate de chlorosulfonyl **4.4**, pendant une demi-heure. Le choix de l'alcool *tert*butylique est motivé par le fait qu'il devient un groupement protecteur Boc après la réaction de carbamoylation, qui nous permet de déprotéger facilement la fonction amine.

Sulfamoylation

La sulfamoylation est effectuée par l'addition de carbamate résultant sur une solution d'ainoesters **4.5** ou de la bis(2-chloroéthyl)amine **4.6**, en présence de triéthylamine TEA à 0 °C, conduit aux carboxylsulfonamides correspondants **4.7** et **4.8** avec de très bons rendements après 2 heures de réaction (**Schéma 38**).

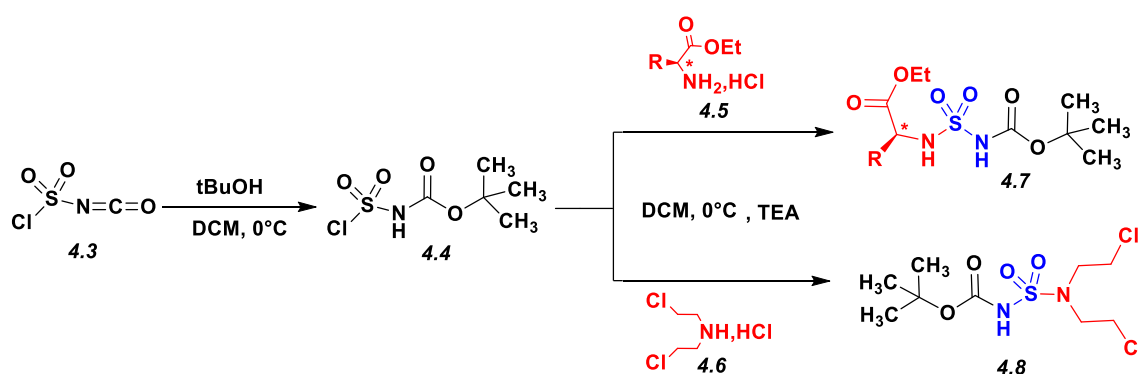


Schéma 38. Synthèse des carboxylsulfonamides.

Les aminoesters utilisés précédemment ont été synthétisés d'après le procédé de Brunner et Hubber,⁸ qu'il permet d'accéder facilement aux aminoesters chlorhydrates avec des rendements quantitatifs.

- **En RMN ^1H** , Les structures des carboxylsulfonamides **4.7** et **4.8** ont été caractérisées par l'apparition d'un singulet entre [1.37-1.48] ppm qui correspond aux neuf protons de groupement **Boc**. Les huit protons de la moutarde à l'azote résonnent sous forme de deux triplet entre [2.83-3.50] ppm.
- **En RMN ^{13}C** , l'apparition de deux signaux caractéristiques du groupement **Boc** introduit ($\text{C}=\text{O}$, 3CH_3) situés respectivement dans l'intervalle [149.5-175.6] ppm et [27.61-28.4] ppm. Les $4(\text{CH}_2)$ de la moutarde à l'azote résonnent dans l'intervalle [40.8-47.4] ppm.
- **En IR**, les structures sont confirmées par les bandes d'absorption; de la fonction **NH** entre [3268-3482] cm^{-1} , une bande d'absorption entre [1698-1718] cm^{-1} de $\text{C}=\text{O}$ qui caractérise le groupement **Boc** et deux bandes intenses entre [1342-1358.2] et [1135-1162] cm^{-1} qui correspondent au groupement SO_2 .

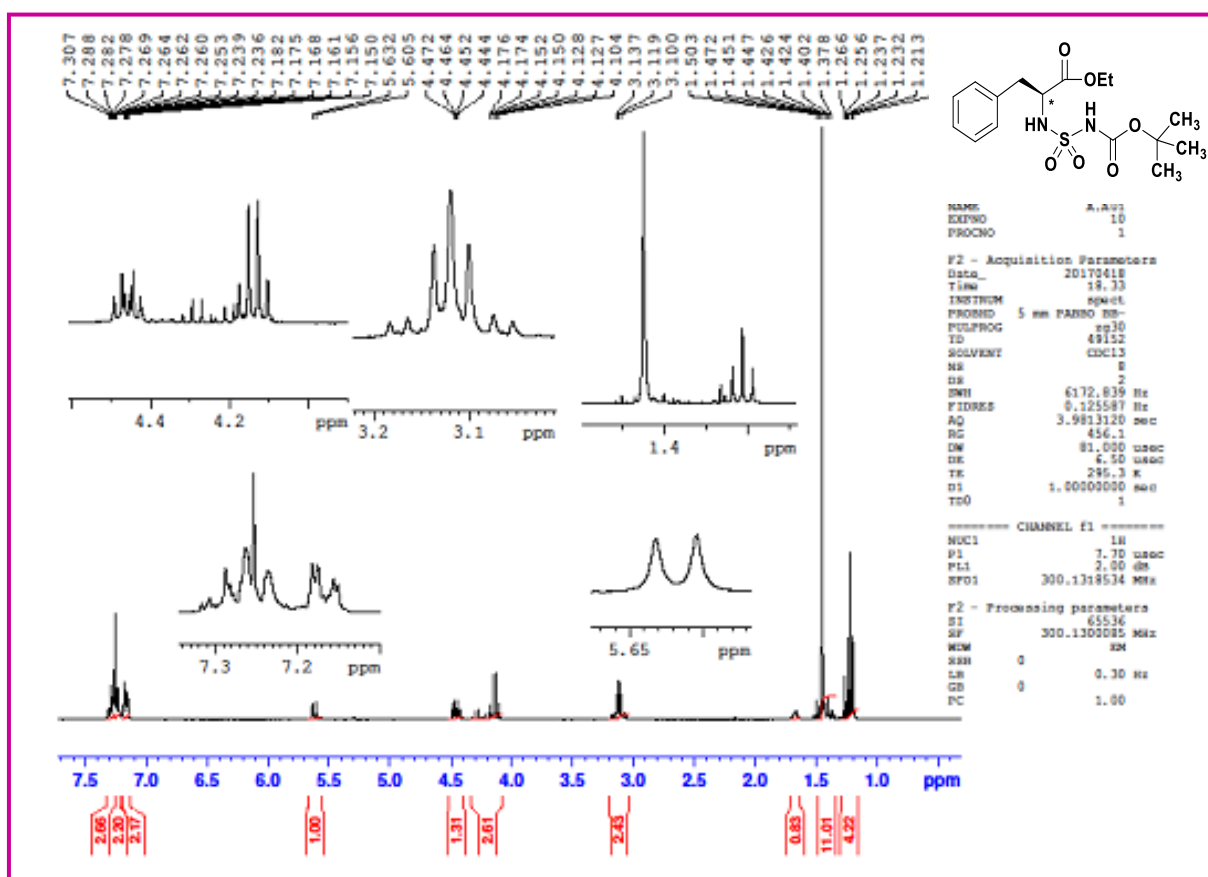


Figure 26. Spectre RMN ^1H du carboxylsulfonamide **4.7d**.

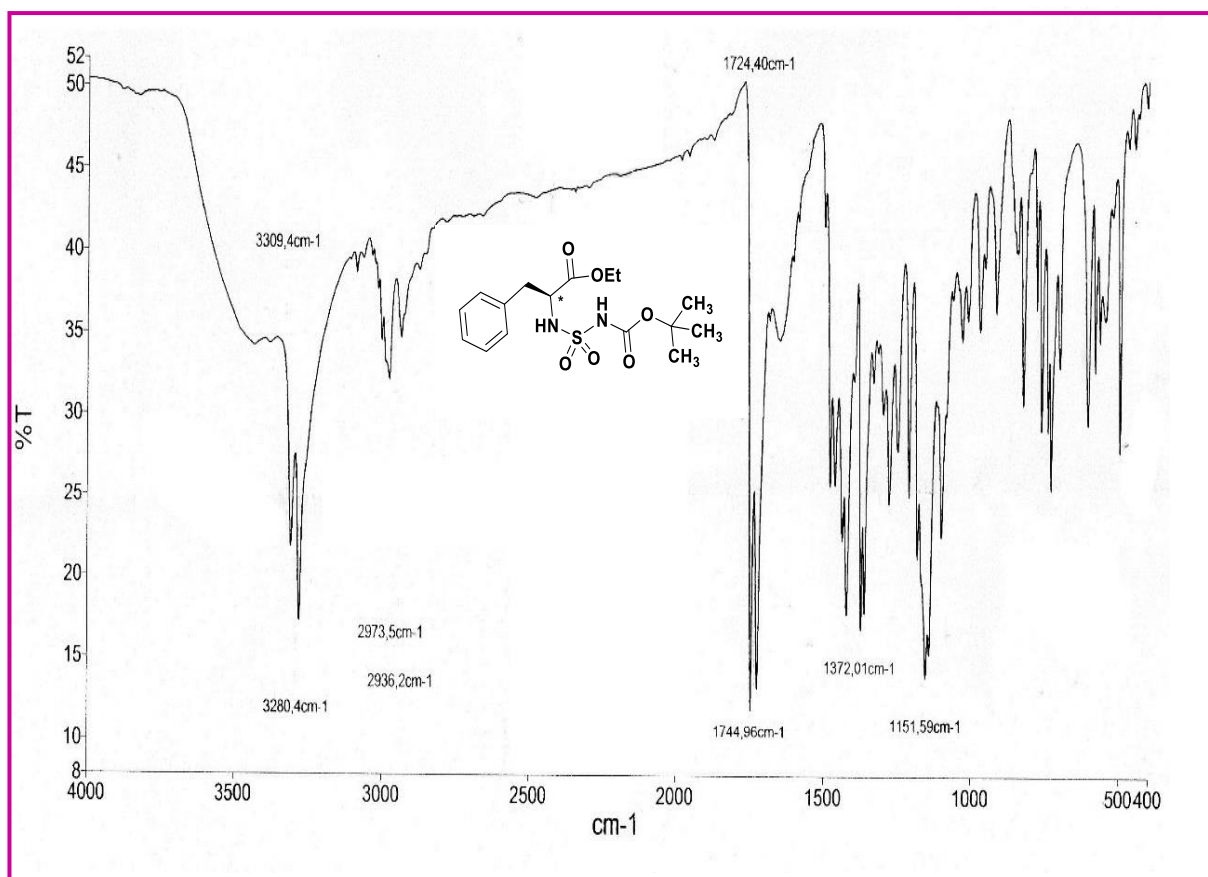


Figure 27. Spectre IR du carboxylsulfonamide 4.7d.

4.1.2. Déprotection des carboxylsulfonamides

Les carboxylsulfonamides préparés précédemment ont été déprotégés dans l'eau distillée, à reflux pendant 30 minutes,⁹ où l'évolution de la réaction par CCM, montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine (Schéma 39).

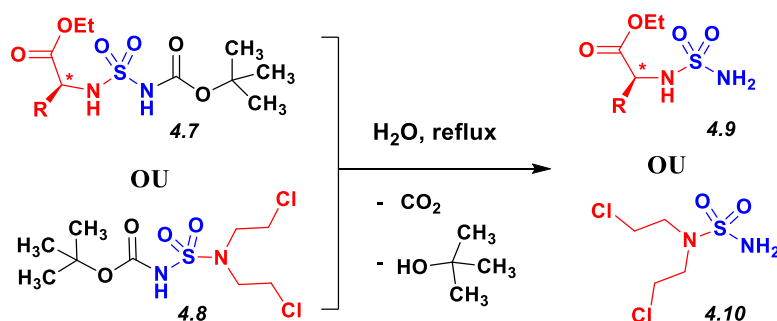
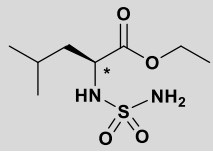
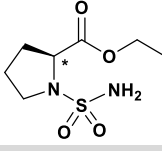
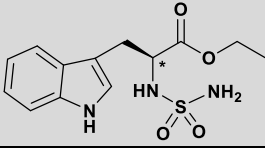
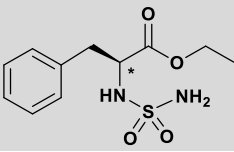
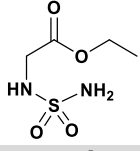
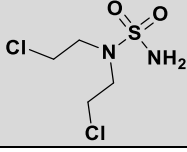


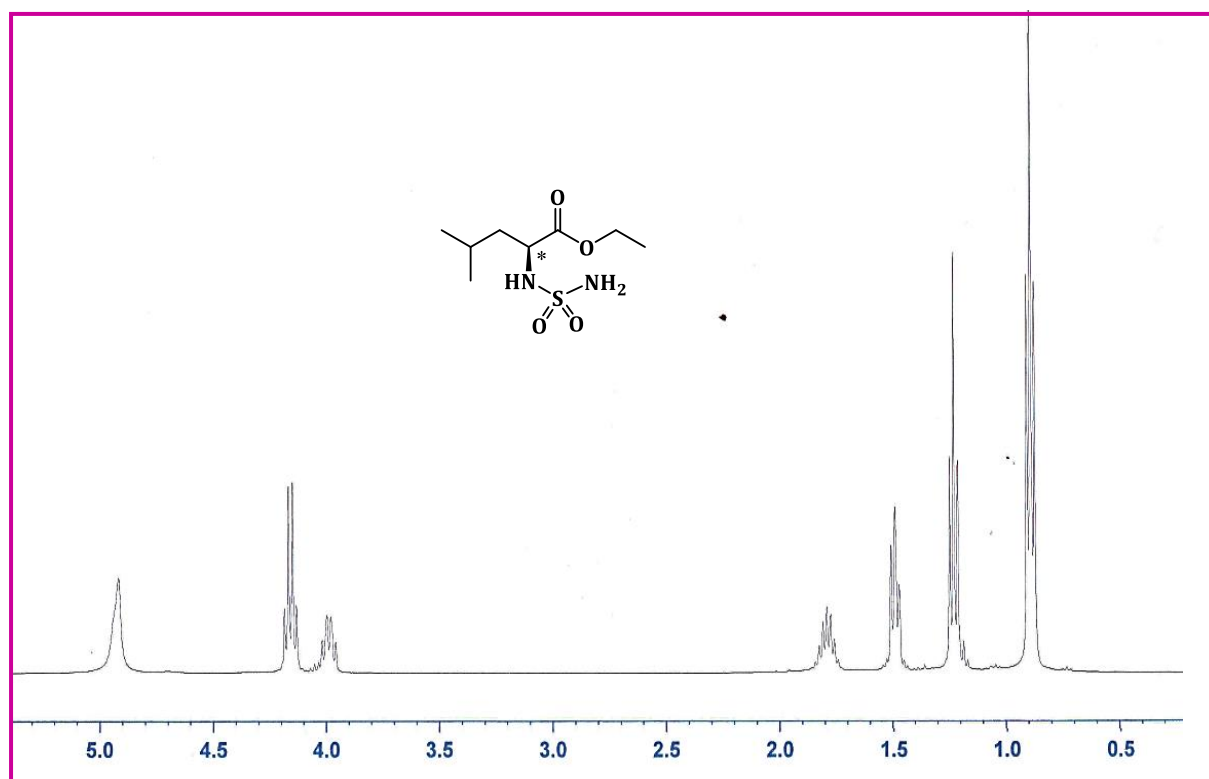
Schéma 39. Déprotection des carboxylsulfonamides.

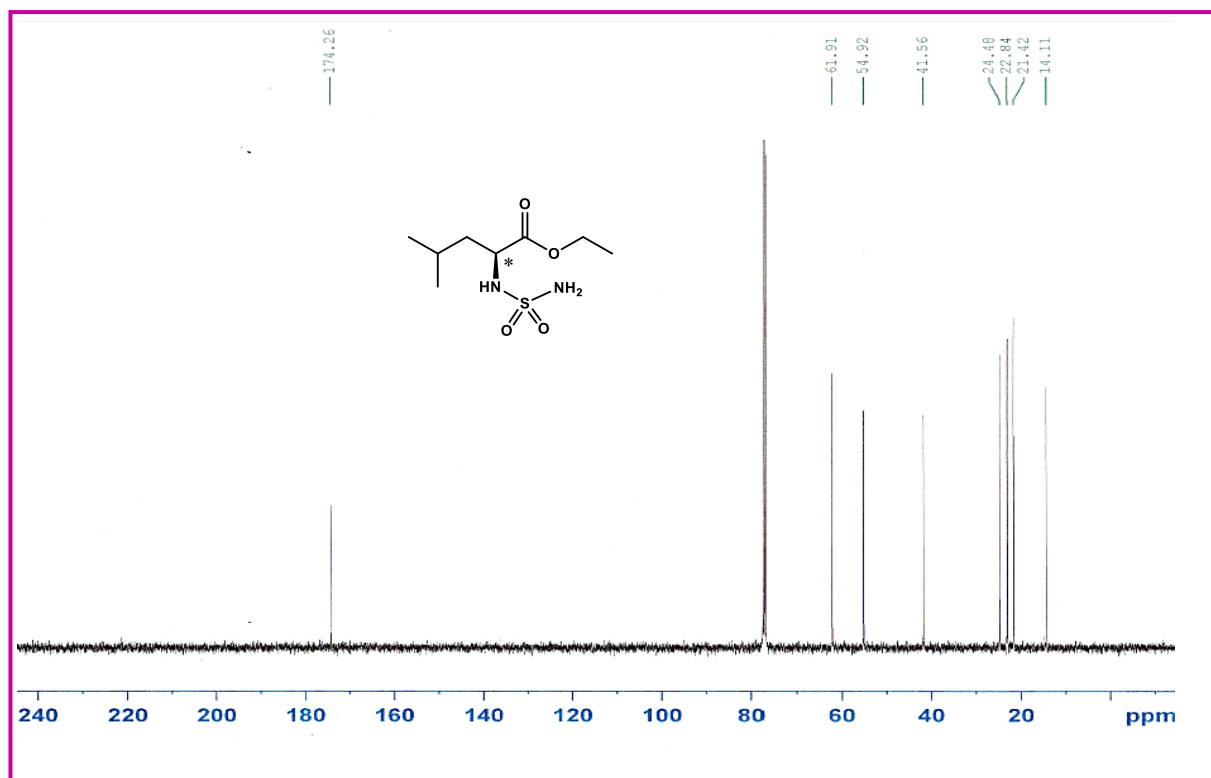
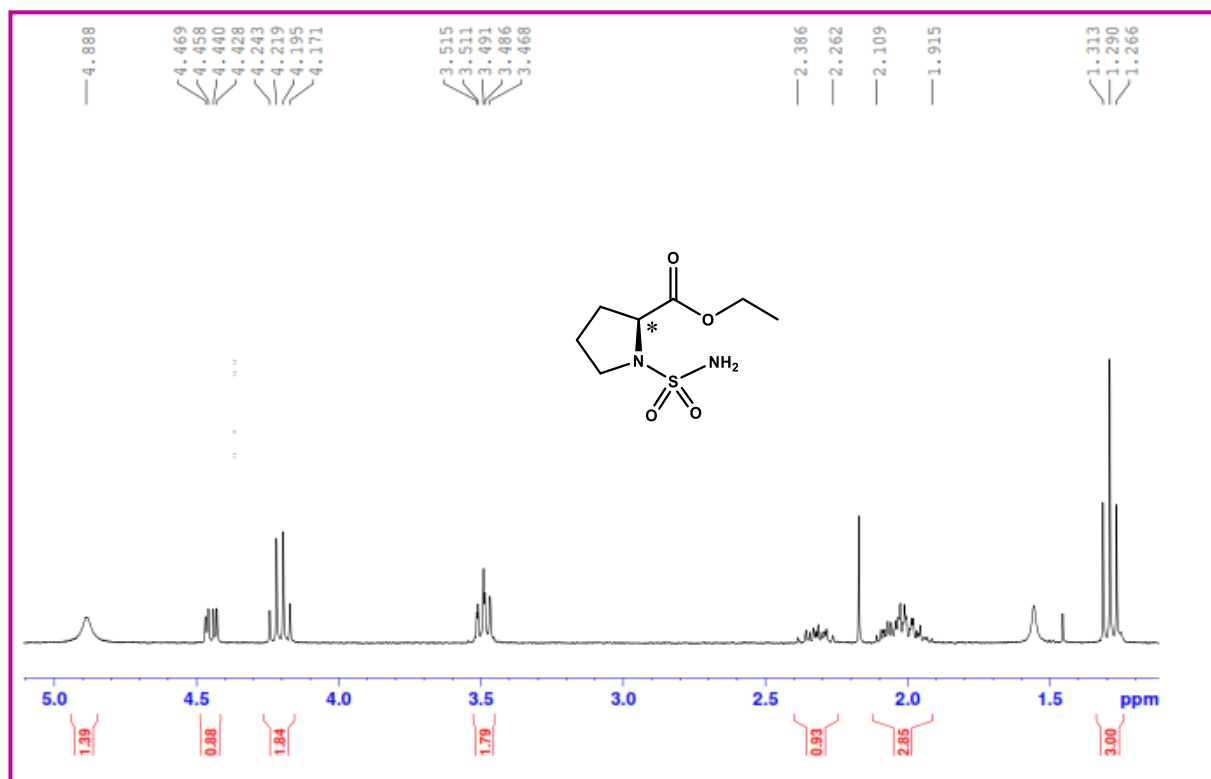
Après la déprotection, l'extraction avec l'acétate d'éthyle mène aux produits désirés. Les sulfonamides 4.9 a-e et 4.10 ont été obtenus avec de bons rendements (Tableau1).

Tableau 1: Les dérivés des sulfonamides synthétisés.

Entrée	Structures	Rdt
4.9a		78%
4.9b		83%
4.9c		75%
4.9d		80%
4.9e		79%
4.10		90%

- En RMN ^1H , les structures des sulfonamides sont confirmées par la disparition du singlet des protons de groupement **Boc**.
- En RMN ^{13}C , la disparition de signal du groupement **C=O** et de $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ de groupement **Boc** confirme la déprotection.
- En IR, l'apparition d'une bande d'absorption vers $[3282-3451] \text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la fonction NH_2 des sulfonamides.

Figure 28. Spectre RMN ^1H du sulfonamide 4.9a.

Figure 29. Spectre RMN ^{13}C du sulfonamide 4.9a.Figure 30. Spectre RMN ^1H du sulfonamide 4.9b.

4.2. Synthèse des sulfonylcyclourées

Dans le but de préparer de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées, nous avons adoptée une stratégie de synthèse basée sur l'introduction de motif moutarde à l'azote sur différents sulfonamides pour accéder à ces nouveaux hétérocycles. On a commencé par la synthèse des sulfonamides dérivés d'ainoesters, par la suite, on a appliqué une réaction d'acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine et on a terminé notre stratégie par une réaction de condensation de deux entités synthétisées dans les deux étapes précédentes.

✚ Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine

La réaction de *N*-acylation a été réalisée dans le dichlorométhane anhydre à 0 °C. L'addition de chloroformiate d'éthyle sur une solution de la bis(2-chloroéthyl)amine **4.6** en présence de 1.5 équivalents de triéthylamine, conduit au bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle **4.11**. L'évolution de la réaction est suivie sur CCM, qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. Après un traitement acide et neutre, la moutarde acylée **4.11** a été obtenue sous forme d'une huile transparente avec un excellent rendement (**Schéma 40**).

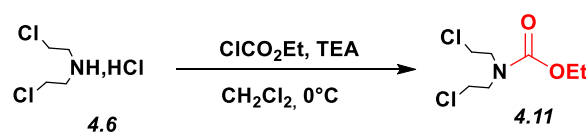


Schéma 40. Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine.

- **En RMN ¹H**, les huit protons de la moutarde à l'azote résonnent sous forme d'un multiplet à 3,61 ppm. L'apparition d'un triplet à 1,25 ppm et un quadruplet à 4,14 ppm correspondants respectivement à la résonance des protons CH₃ et CH₂, confirme la fixation du groupement éthyloxy.

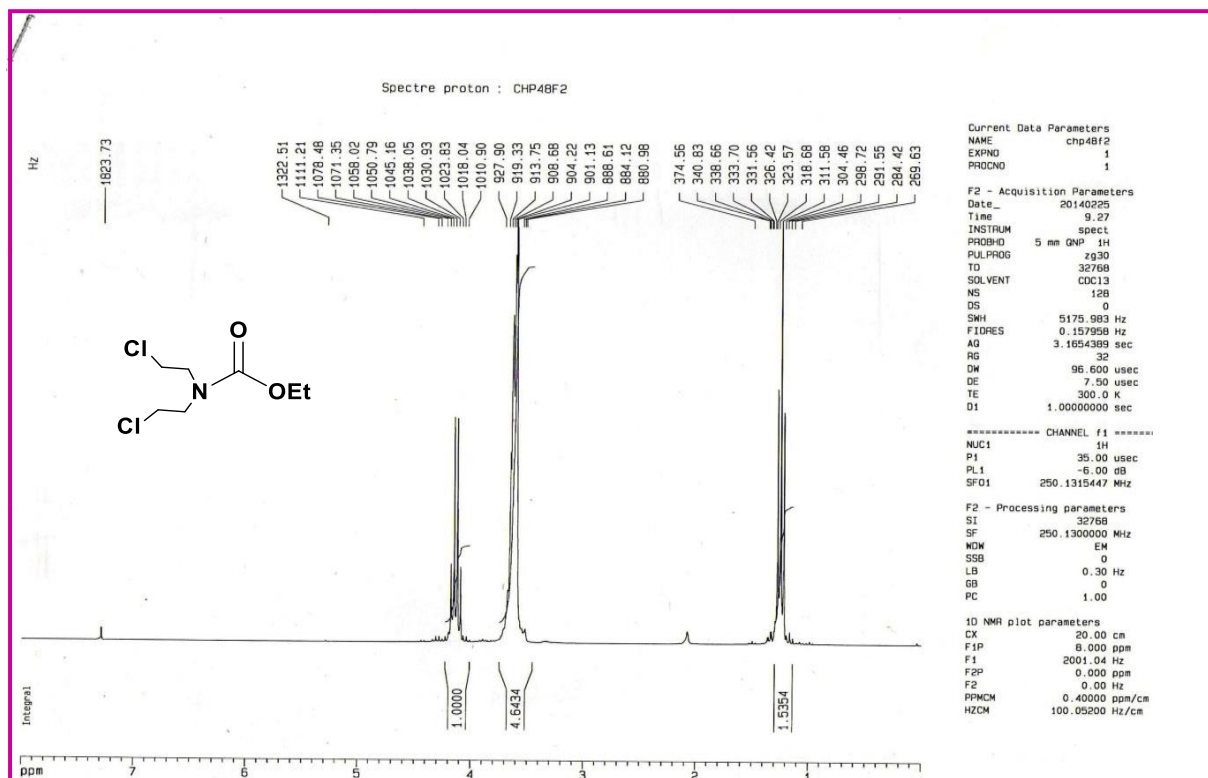


Figure 31. Spectre RMN ^1H du composé 4.11.

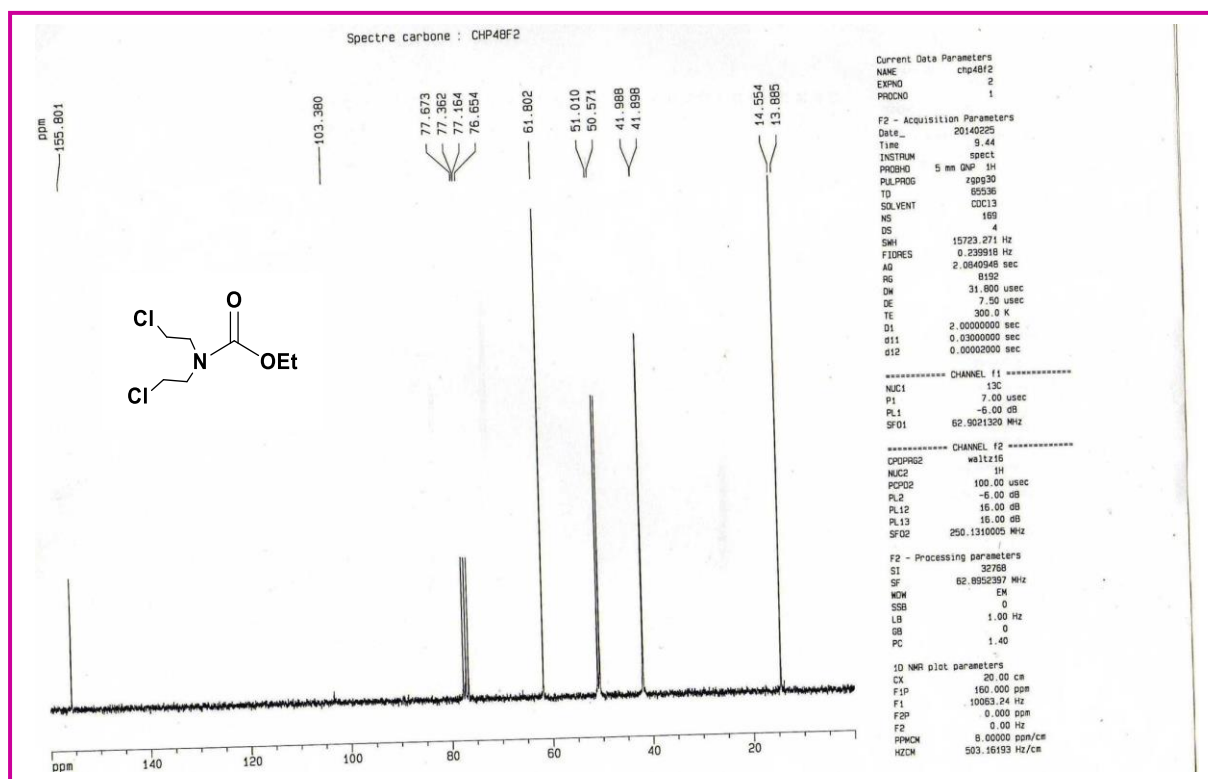


Figure 32. Spectre RMN ^{13}C du composé 4.11.

Condensation de bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle avec divers sulfonamides

La synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées **4.1 a-e** consiste à faire réagir le bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle **4.11** avec les différents dérivés des sulfonamides **4.9 a-e** synthétisés précédemment, en présence de 2 équivalents de K_2CO_3 . Nous avons effectué cette réaction de condensation dans un système à reflux dans l'acétonitrile à 130 °C pendant 3-4 h. L'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire (**Schéma 41**).

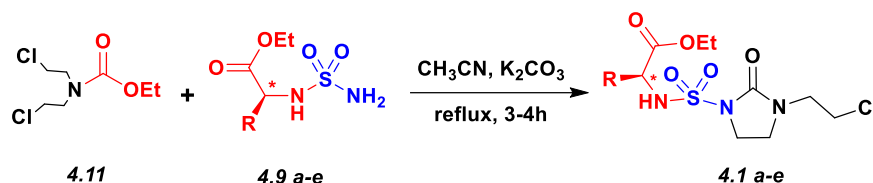


Schéma 41. Synthèse de nouveaux sulfonylcyclourées.

Les sulfonylcyclourées **4.1 a-e** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ces derniers sont obtenus sous forme d'une huile ou d'une poudre blanche avec des rendements allant de 70 jusqu'à 85% (**Tableau 2**).

Tableau 2: Les dérivés des sulfonylcyclourées synthétisés.

Entrée	Structures	Rdt
4.1a		80%
4.1b		85%
4.1c		75%
4.1d		70%
4.1e		73%

4.2.1. Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction se déroule suivant deux étapes (**Schéma 42**). Dans un premier temps, l'attaque nucléophile de l'atome d'azote des sulfonamides sur le carbonyle de bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle, permet la formation d'un intermédiaire. En fait, cet intermédiaire continue de réagir en deuxième étape dans un milieu basique, où les effets électroattracteurs des groupements sulfonyle et carbonyle confèrent au proton porté par l'azote un caractère plus acide en lui impliquant comme un bon nucléophile, ce qui facilite l'attaque sur l'un des deux chloroéthyle entraînant une réaction de cyclisation intramoléculaire suivie d'élimination de HCl, conduisant à la formation des produits désirés.

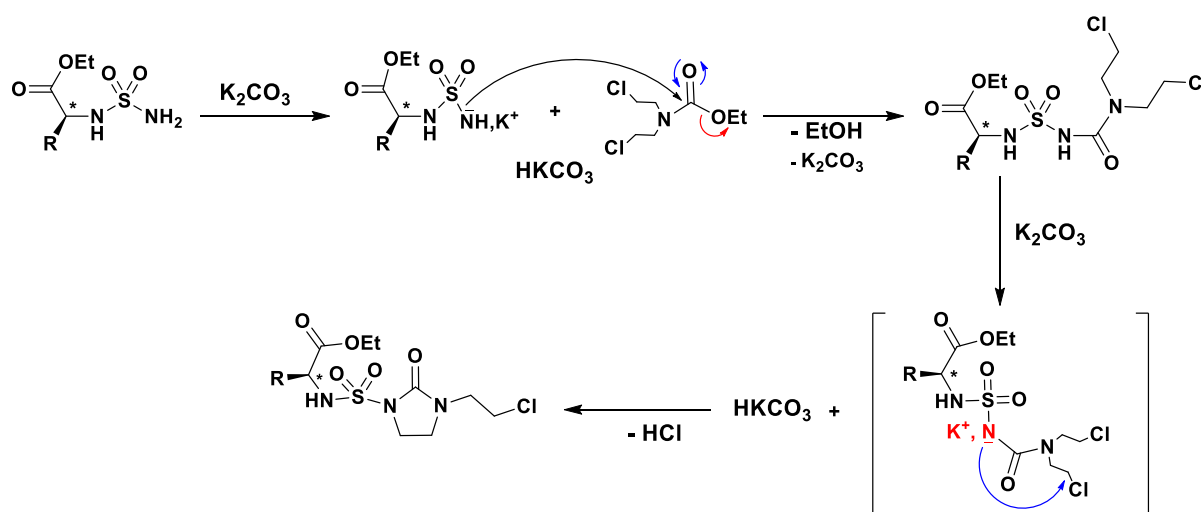


Schéma 42. Mécanisme réactionnel proposé de synthèse des sulfonylcyclourées.

Les structures des sulfonylcyclourées ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles; **IR**, **RMN ¹H**, **¹³C** et **SM**.

- **En RMN ¹H**, les sulfonylcyclourées sont caractérisés par l'apparition d'un signal sous forme d'un multiplet entre [4.21-3.50] ppm qui correspond aux quatre protons de cycle d'urée. Un triplet entre [1.27-1.17] ppm qui correspond au **CH₃** de groupement éthoxy.
- **En RMN ¹³C**, les structures sont confirmées par la présence des pics caractéristiques dans l'intervalle [49-41] ppm et [67-66] ppm correspondent aux **CH₂-N** et **CH₂-Cl** respectivement, et l'apparition d'un pic à 14 ppm qui correspond au groupement méthyle de l'éthoxy des sulfonamides.
- **En IR**, la formation de ces structures est aussi confirmée par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes dans l'intervalle [1160-1152] **cm⁻¹** et [1351-1300] **cm⁻¹** qui

caractérisent le groupement SO_2 , une bande entre $[1626-1620] \text{ cm}^{-1}$ qui correspond au carbonyle ($\text{C}=\text{O}_{\text{cyclouré}}$) et une autre bande vers $[1741-1730] \text{ cm}^{-1}$ qui représente au carbonyle ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$).

- En SM, la présence d'un pic à 100% qui correspond au pic moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ confirme bien les structures des sulfonylcyclourées.

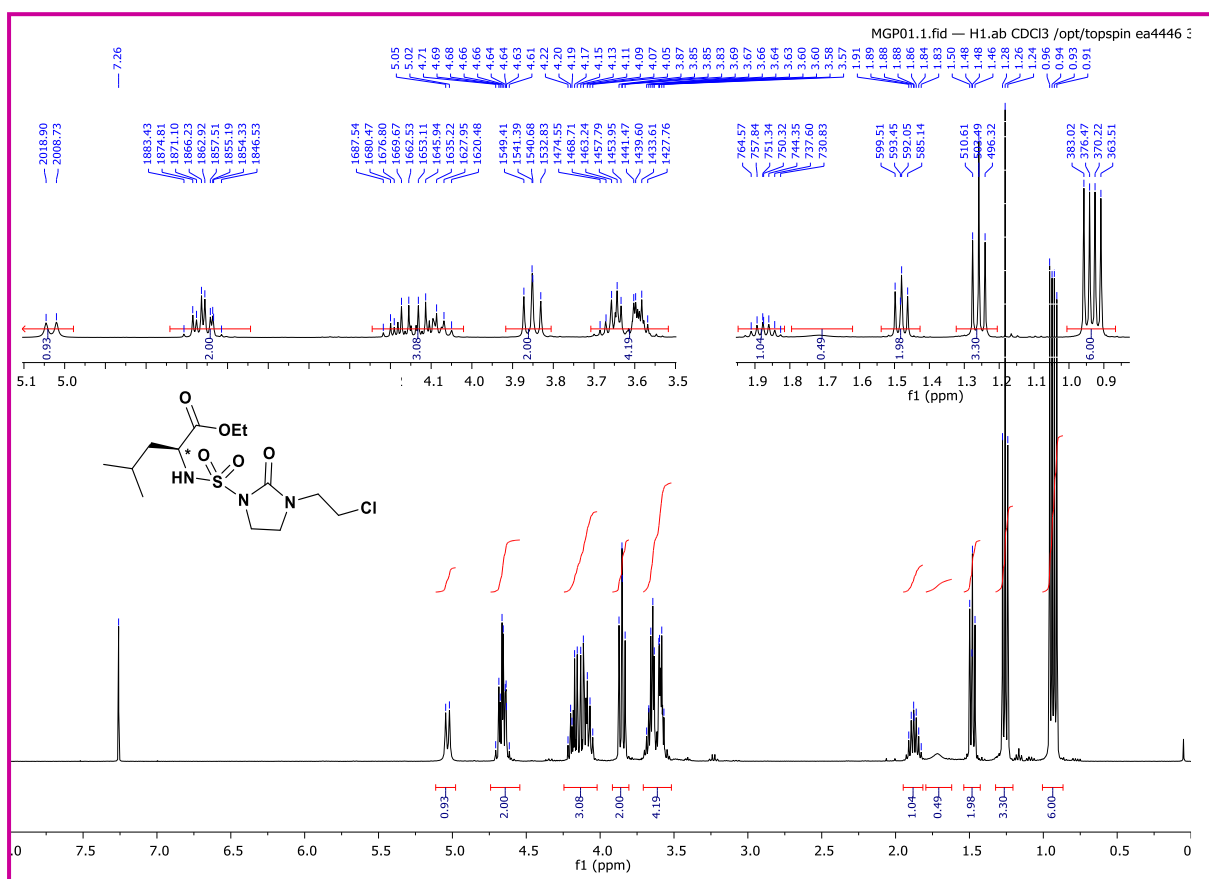


Figure 33. Spectre RMN ^1H du composé 4.1a.

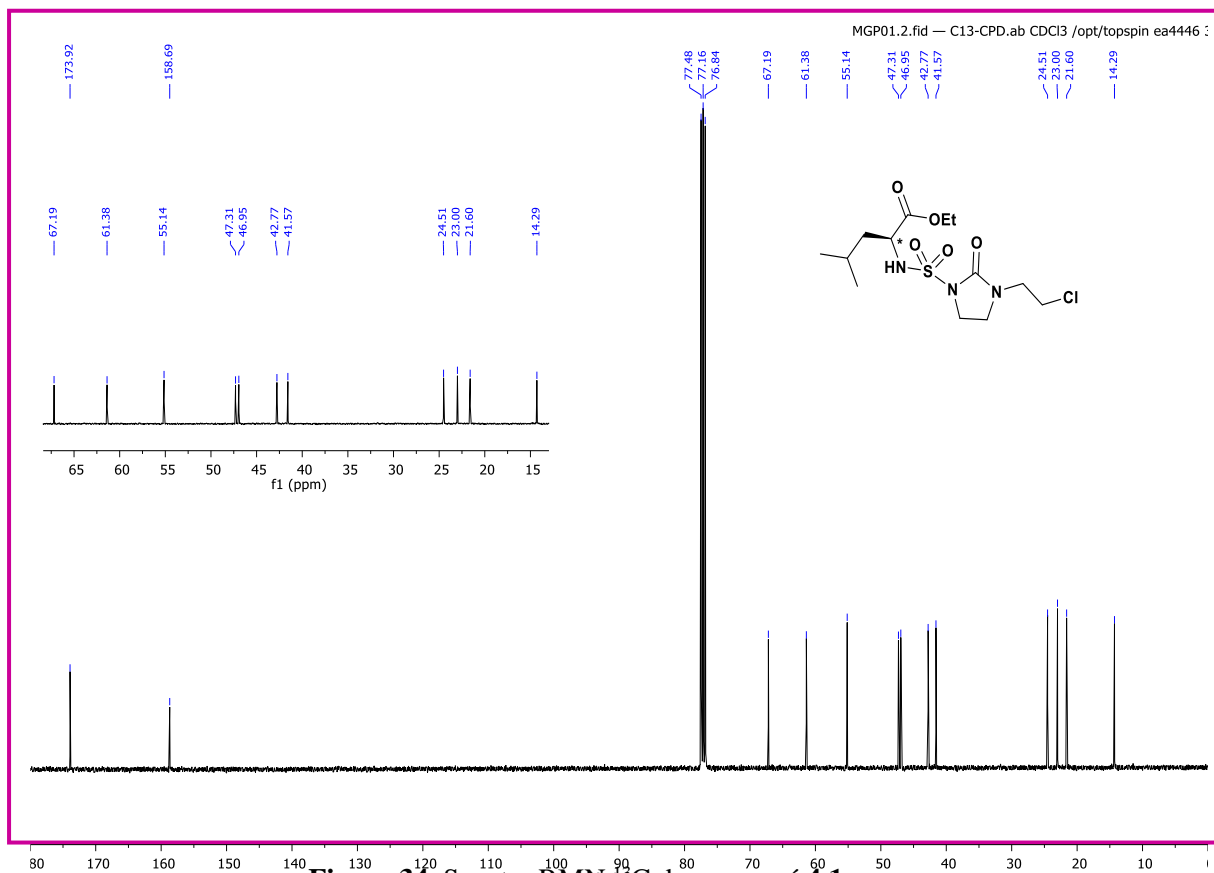


Figure 34. Spectre RMN ^{13}C du composé 4.1a.

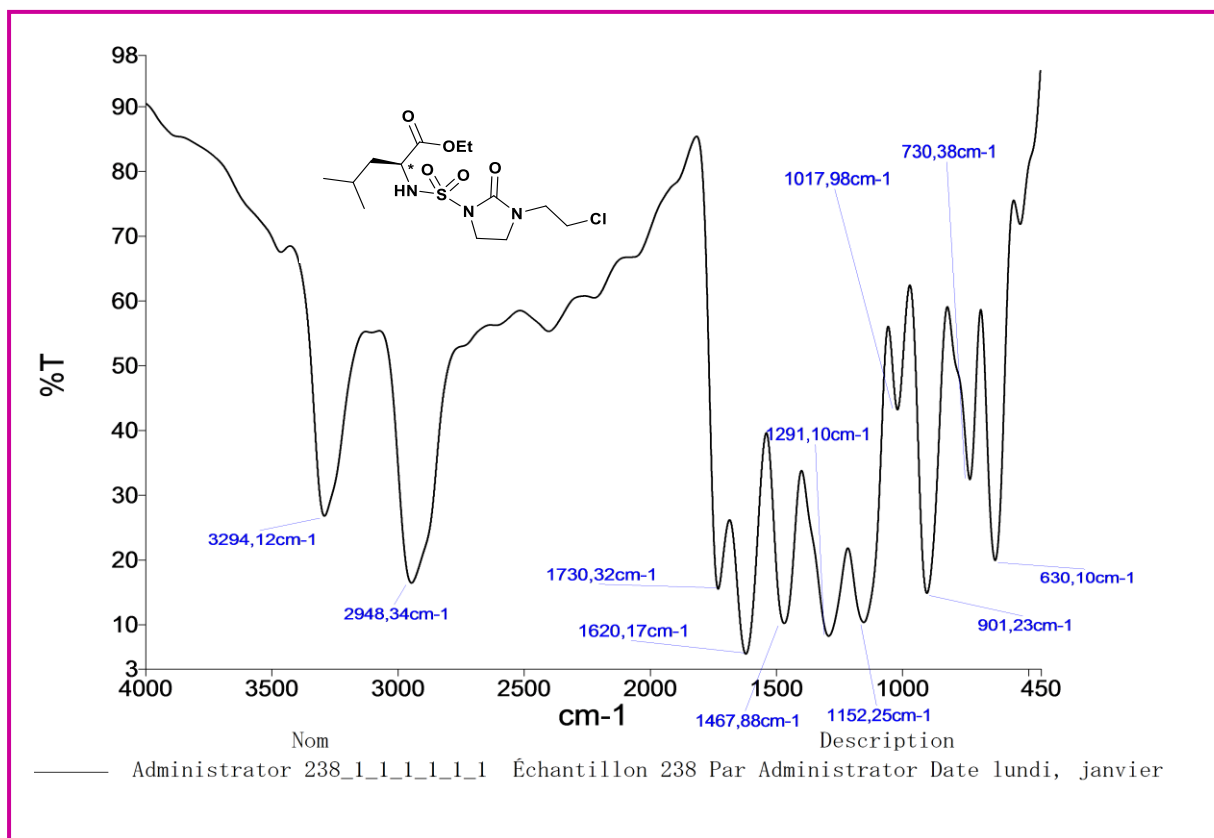


Figure 35. Spectre IR du composé 4.1a.

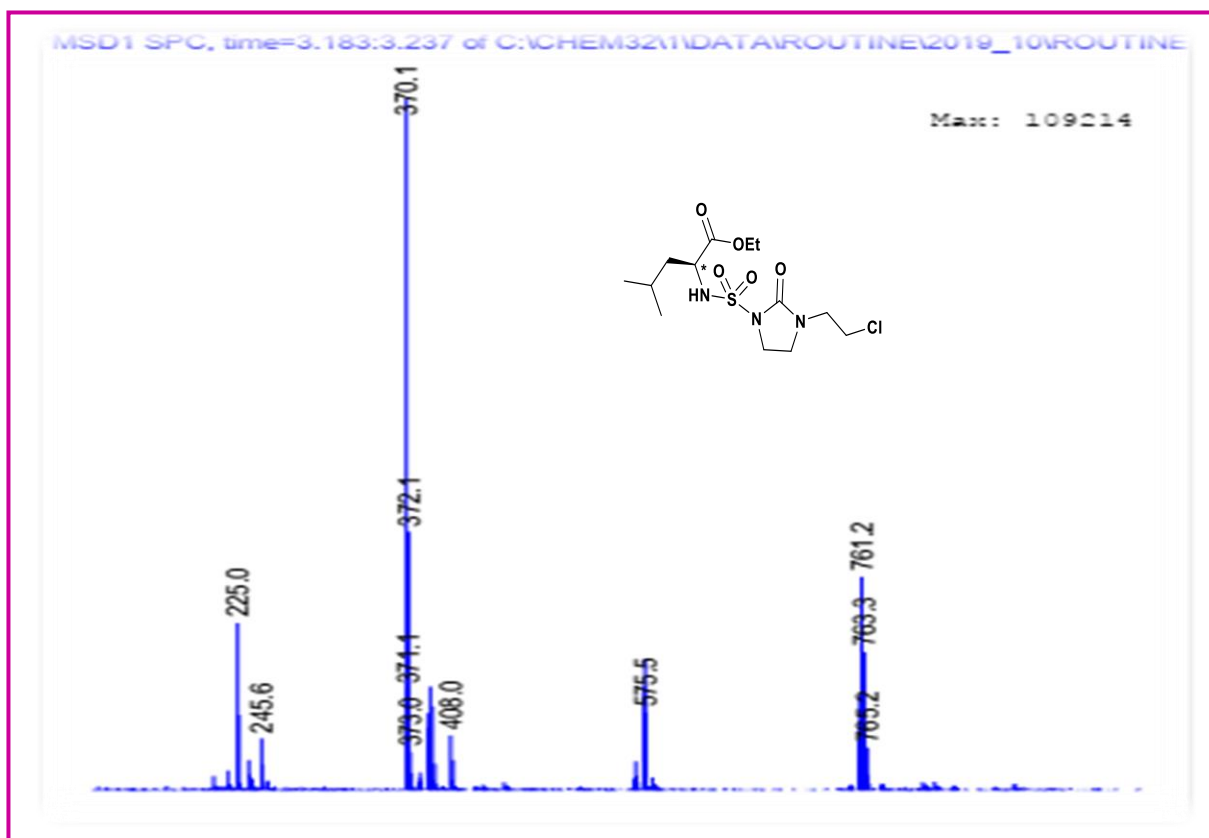


Figure 36. Spectre de masse du composé 4.1a.

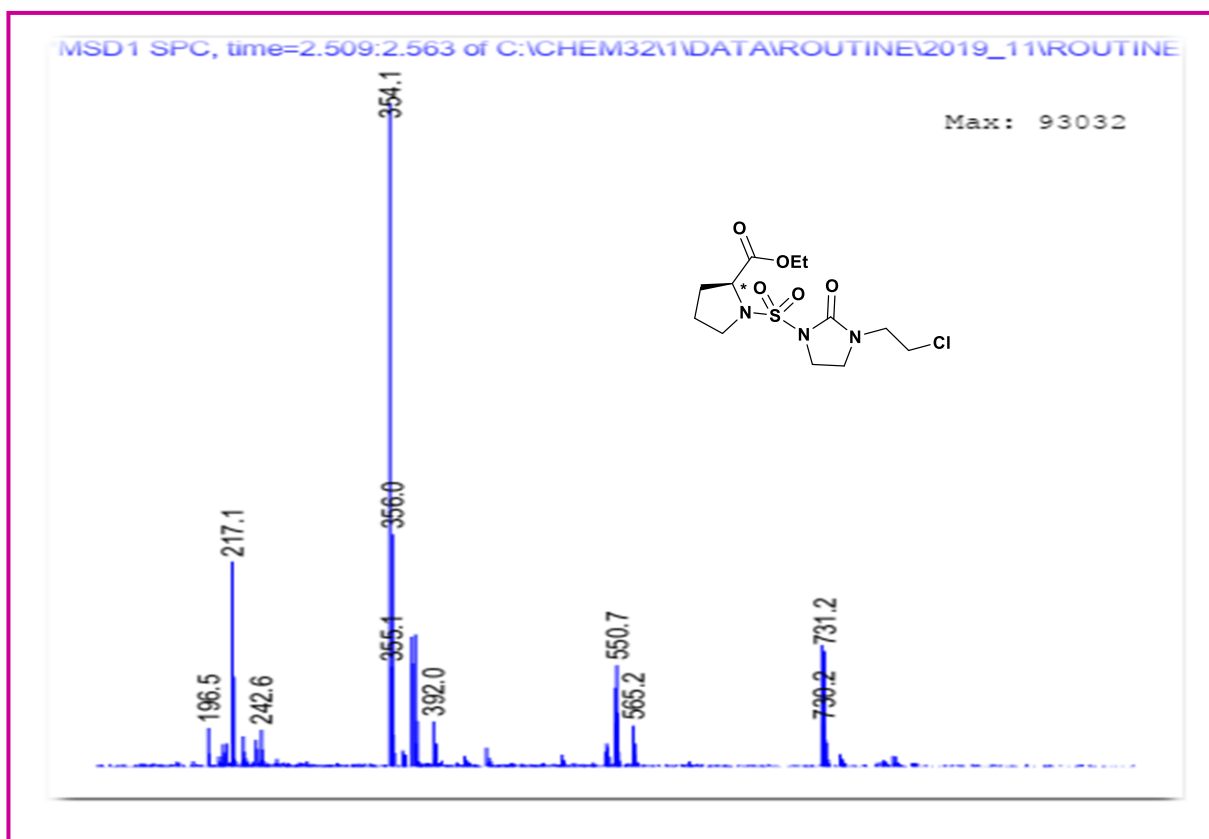


Figure 37. Spectre de masse du composé 4.1b.

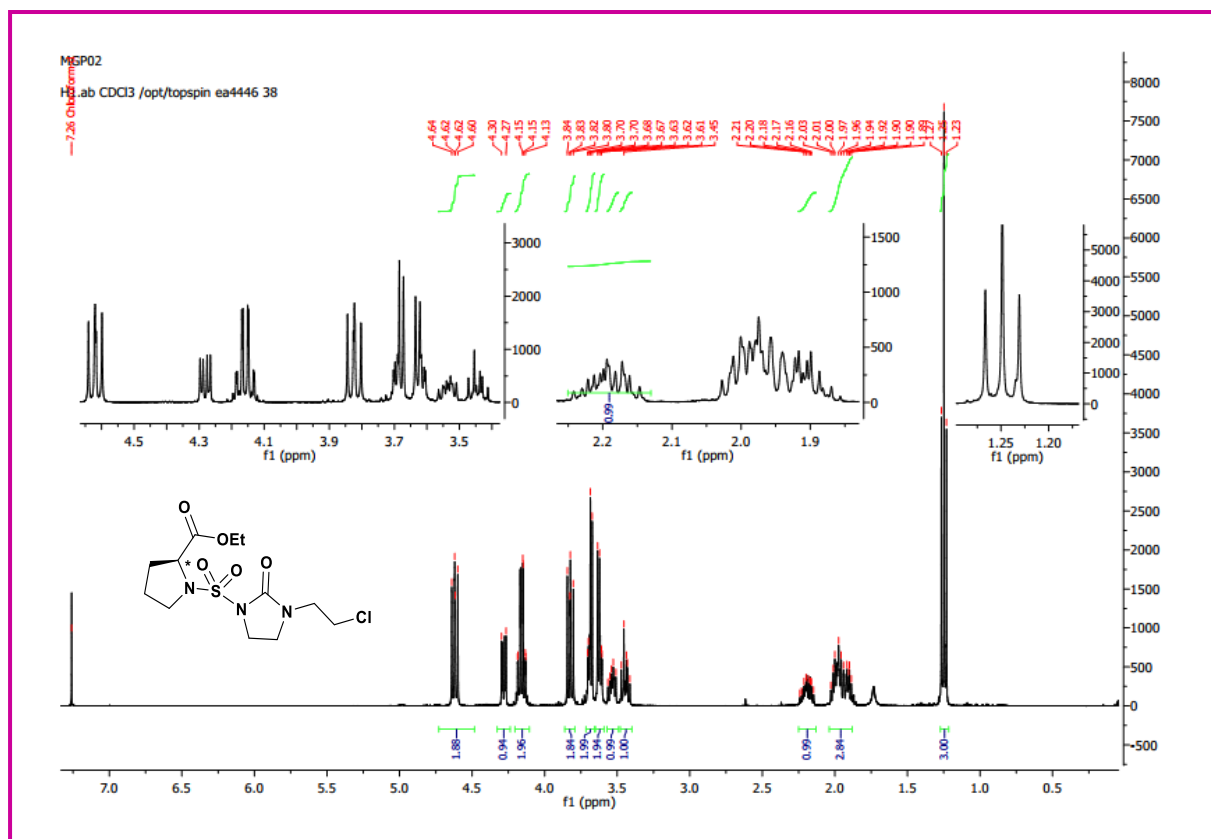


Figure 38. Spectre RMN ^1H du composé 4.1b.

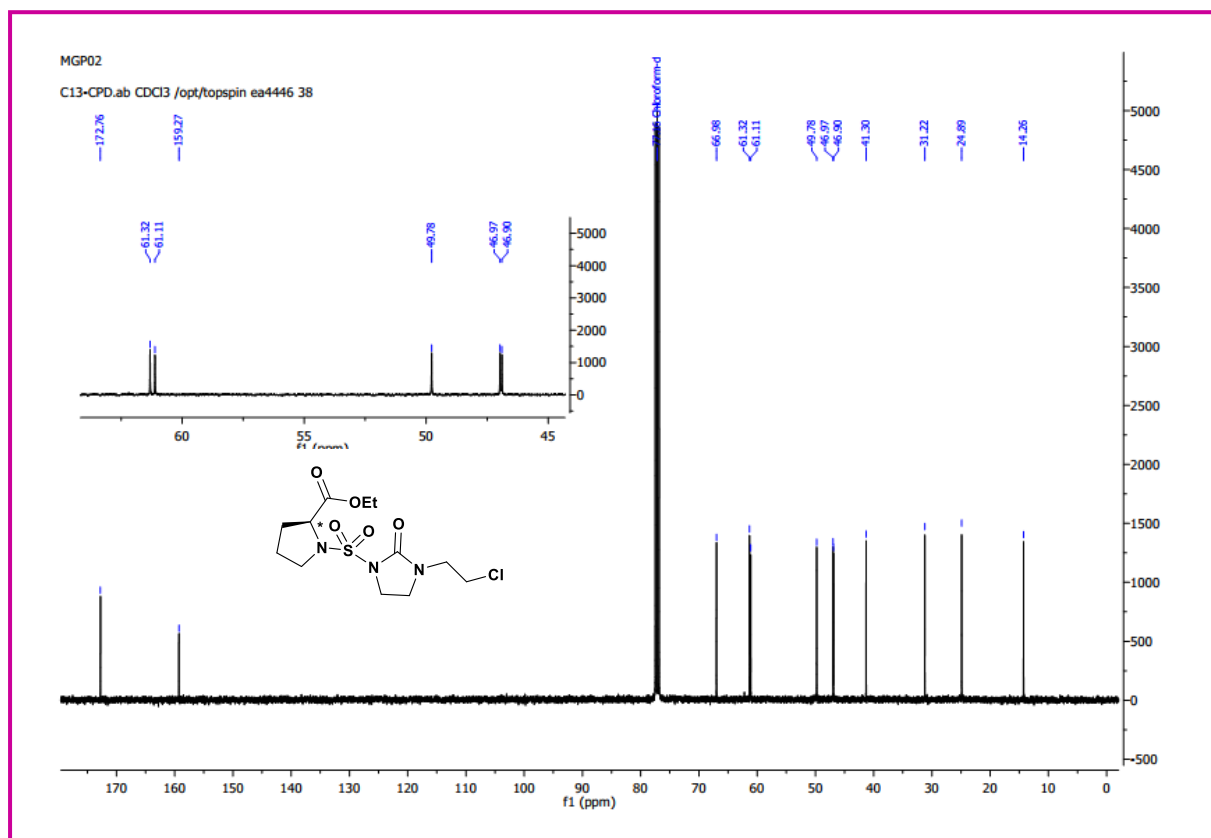


Figure 39. Spectre RMN ^{13}C du composé 4.1b.

4.2.2. Etude théorique

Une étude théorique par modélisation moléculaire et docking des composés obtenus expérimentalement **4.1 a-e** a été effectuée. Les calculs docking ont été réalisés avec **AUTODOCK 4.2**, pour prédire l'activité biologique des composés synthétisés, pour cette étude la structure cristalline des aldo-céto réductases **AKR1C1** obtenue à partir de la banque des données des protéines (**PDB ID : 4YVP, 2,71 Å**) a été sélectionnée comme récepteur. En outre, des calculs théoriques des composés **4.1 a-e** ont été appliqués par une méthode **DFT/B3LYP/6-31 G (d,p)**. Les paramètres des structures optimisés tels que les orbitales moléculaires de frontière (**FMO**) et les descripteurs de réactivité globale ont été déterminés.

4.2.2.1. Etude de Docking moléculaire

La structure cristalline des aldo-céto réductases **AKR1C1** obtenue à partir de la banque de données des protéines (**PDB ID : 4YVP, 2,71 Å**) a été sélectionnée comme récepteur pour cette étude. La protéine a été traitée, optimisée et minimisée en utilisant l'assistant de préparation des protéines de Schrodinger.¹⁰ Les calculs de docking moléculaire ont été effectués avec **AUTODOCK 4.2**,¹¹ en utilisant le champ de force amélioré.¹² Les outils self-docking ont été utilisés pour identifier les angles de torsion dans le ligand, en ajoutant le modèle de solvant et en attribuant les charges atomiques de Kollman à la protéine. Les charges du ligand ont été calculées avec la méthode de Gasteiger. Un espacement de grille de 0,375 Å et une fonction du constant diélectrique dépendant de la distance ont été utilisés pour les calculs de la carte énergétique. Les ligands ont été soumis à une procédure docking robuste déjà utilisée dans les études de criblage virtuel et de prédiction de pose.^{13,14} Chaque composé docked a été soumis à 200 cycles de recherche self-docking utilisant l'algorithme génétique lamarckien et effectuant 10 000 000 d'étapes d'évaluation énergétique. Le nombre d'individus dans la population initiale a été fixé à 500 et un maximum de 10 000 000 de générations ont été simulées lors de chaque cycle docking. Tous les autres paramètres ont été laissés comme valeurs par défaut et les meilleures docked conformations ont été prises en compte.

Les aldo-céto réductases comprennent les **AKR1C1-AKR1C4**, quatre enzymes qui catalysent les réductions dépendantes du NADPH et qui ont été impliquées dans la biosynthèse, le métabolisme intermédiaire et la détoxification. Des études récentes ont mis en évidence une forte corrélation entre les niveaux d'expression de ces membres de famille et la transformation maligne ainsi que la résistance au traitement du cancer. Sur le plan mécanique, la plupart des études se concentrent sur la fonction catalytique des isoformes d'**AKR1C**, comme leur rôle

impeccable dans le cancer de la prostate, le cancer du sein et la résistance aux médicaments en raison de la grande spécificité de leurs substrats. Cependant, l'accumulation d'indices a montré que les fonctions indépendantes du catalyseur jouaient également un rôle essentiel dans la régulation des événements biologiques.¹⁵⁻¹⁷

Les **AKR1C** partagent un barillet commun de triose phosphate isomérase (TIM) et leur site actif hautement conservé consiste en un site oxyanionique catalytique (OX) de Tyr-55 et His-117, un canal stéroïde (SC) de Tyr-24, Val-54/Leu-54/Leu-54, Ser-129 et Trp-227, et de multiples sous-pochettes, y compris SP1 de Ser-118/Phe118/Phe-118, Asn-167, Phe-306/Leu-306/Leu-306, Phe311, Tyr-319/ Phe-319/Phe-319, SP2 de Trp86, Ser129/Ile-129/Ile-129, Trp227, Phe311, et SP3 de Tyr-24, Glu-192, Ser-221 et Tyr-305 dans AKR1C3/AKR1C1/AKR1C2.¹⁸⁻²⁰ OX, SC et SP1, SP2, SP3 sont également indiqués dans (Figure 40).

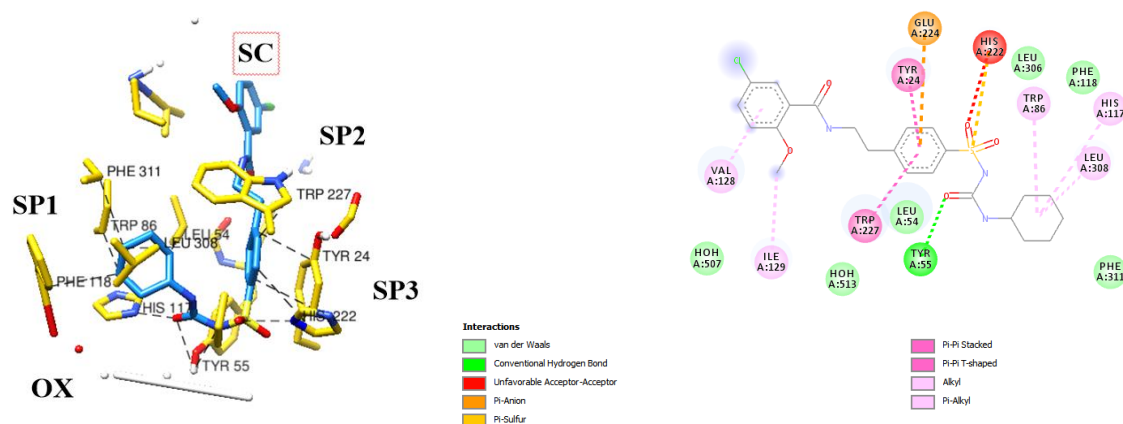


Figure 40. Structure du site de liaison de AKR1C1-GLB (ID PDB : 4YVP)

L'objectif de cette partie est d'explorer le mode de liaison de nos dérivés à l'intérieur de la poche d'**AKR1C1** en utilisant une étude de docking computationnel.²¹⁻²³ La validation de la méthodologie docking a été faite par re-docking du ligand co-cristallisé et elle a été réalisée avec succès avec une RMSD <1Å (Figure 41).

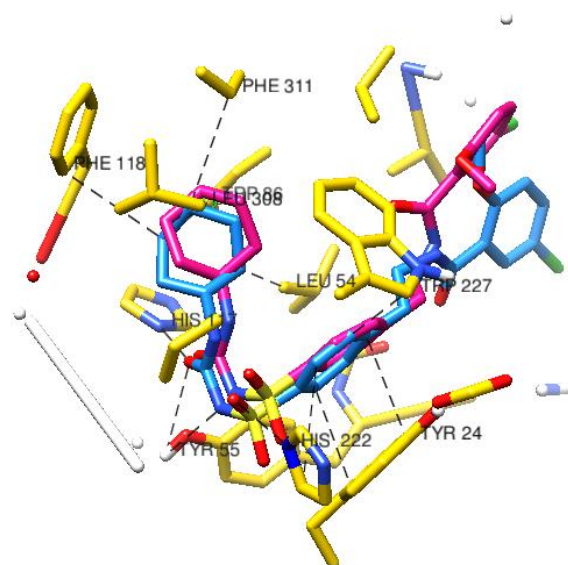
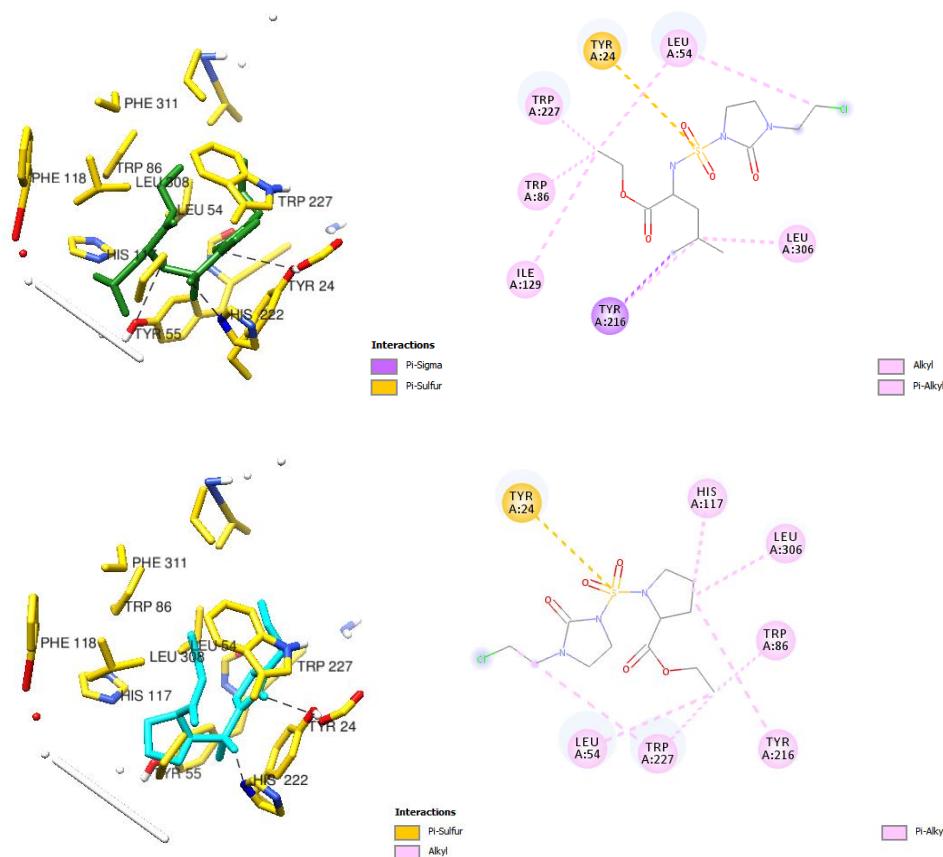


Figure 41. Re-docking du ligand co-cristallisé GLB (PDB ID : 4YVP).

Afin d'établir un mode de liaison provisoire et de comprendre la différence d'inhibition observée entre les composés d'intérêt (5 ligands : 4.1a, 4.1b, 4.1c, 4.1d et 4.1e), nous les avons tous dockés dans la structure cristalline **AKR1C1** en utilisant **AUTODOCK 4.2** (Figure 42).



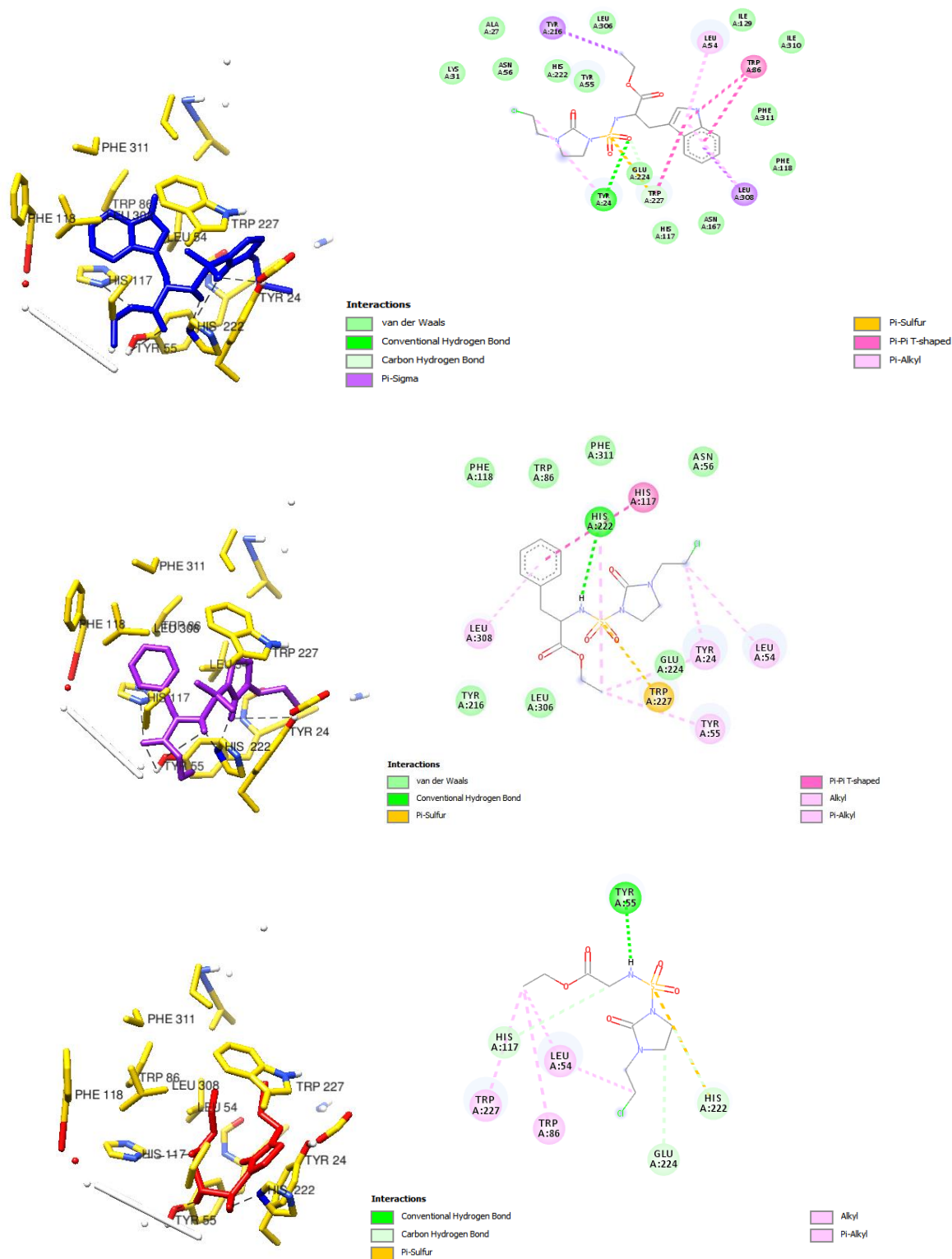


Figure 42. Structures des sites de liaison d'AKR1C1-4.1a, AKR1C1-4.1b, AKR1C1-4.1c, AKR1C1-4.1d, AKR1C1-4.1e et AKR1C1-GLB. 4.1a (vert), 4.1b (cyan), 4.1c (bleu), 4.1d (violet), 4.1e (rouge) et GLB (bleu bleuet). Les liaisons hydrogène sont marquées par des lignes noires pointillées.

Le noyau S-phénylsulfonylurée de GLB forme deux liaisons hydrogène fortes à travers son oxygène uramido avec Tyr-55 et His-117 de OX (pour AKR1C1-GLB O3/His-117 ϵ 2N, 2,5 Å et O3/Tyr-55 OH, 2,8 Å). Le groupe uramido conjugué forme une interaction d'empilement π - π parallèle avec le fragment nicotinamide du NADPH (3,3 Å). De plus, le groupe phényle forme une interaction d'empilement δ - π avec la chaîne latérale de Trp-227 (3,5 Å) et d'empilement π - π avec la chaîne latérale de Tyr-24 (3,3 Å) d'AKR1C1. L'oxygène sulfonyle contribue à une forte liaison hydrogène entre GLB et la chaîne latérale de His-222 de AKR1C1 (O4/His-222 ϵ 2N, 2,8 Å), le groupe cyclohexyle de GLB forme de fortes interactions hydrophobes avec Leu-308 et Phe118 de AKR1C1. Dans la structure AKR1C1-GLB, GLB présente une forme en "L", avec son groupe benzamide orienté vers le canal stéroïde. Les composés **4.1c** et **4.1d** présentent une stabilité intéressante à l'intérieur de la cavité AKR1C1 avec une énergie de liaison variant entre -7,4 et -7,87 (kcal / mol) (Tableau 3).

Tableau 3: Classement des cinq dérivés de sulfonylcyclourées après l'étude docking

Composés	Energie de liaison (kcal/mol)
Standard	
GLINBENCLAMIDE (GLB)	-9.04
Sulfonylcyclourées	
4.1a	-5.45
4.1b	-5.55
4.1c	-7.87
4.1d	-7.4
4.1e	-4.7

Les sulfonylcyclourées **4.1c** et **4.1d** forment quatre liaisons hydrogène fortes avec Tyr-55, His-117, Tyr-24 et la chaîne latérale de His-222 de AKR1C1. En outre, le groupement oxoimidazolidinyle forme une interaction d'empilement δ - π avec la chaîne latérale de Trp-227 et un empilement π - π avec la chaîne latérale de Tyr-24 d'AKR1C1.

Les interactions du cycle S-phénylsulfonylurée / GLB et sulfonyloxoimidazolidinyl / **4.1c** et **4.1d** avec le site OX et le groupement cyclohexyle de GLB, le groupement indole de **4.1c** et le groupement phényle de **4.1d** avec la poche SP1 déterminent ensemble l'inhibition de GLB, **4.1c** et **4.1d** sur AKR1C1.

4.2.2.2. Etude DFT

- **Optimisation de la géométrie**

L'optimisation des structures des dérivés de sulfonylcyclourées **4.1 a-e** dans le vide a été réalisée par DFT, utilisant le logiciel Gaussian 09.^{24,25}, appliquant la méthode B3LYP,^{26,27} et la base de 6-31G (d,p). Les structures optimisées ainsi que la numérotation des atomes sont représentées par la (Figure 43).

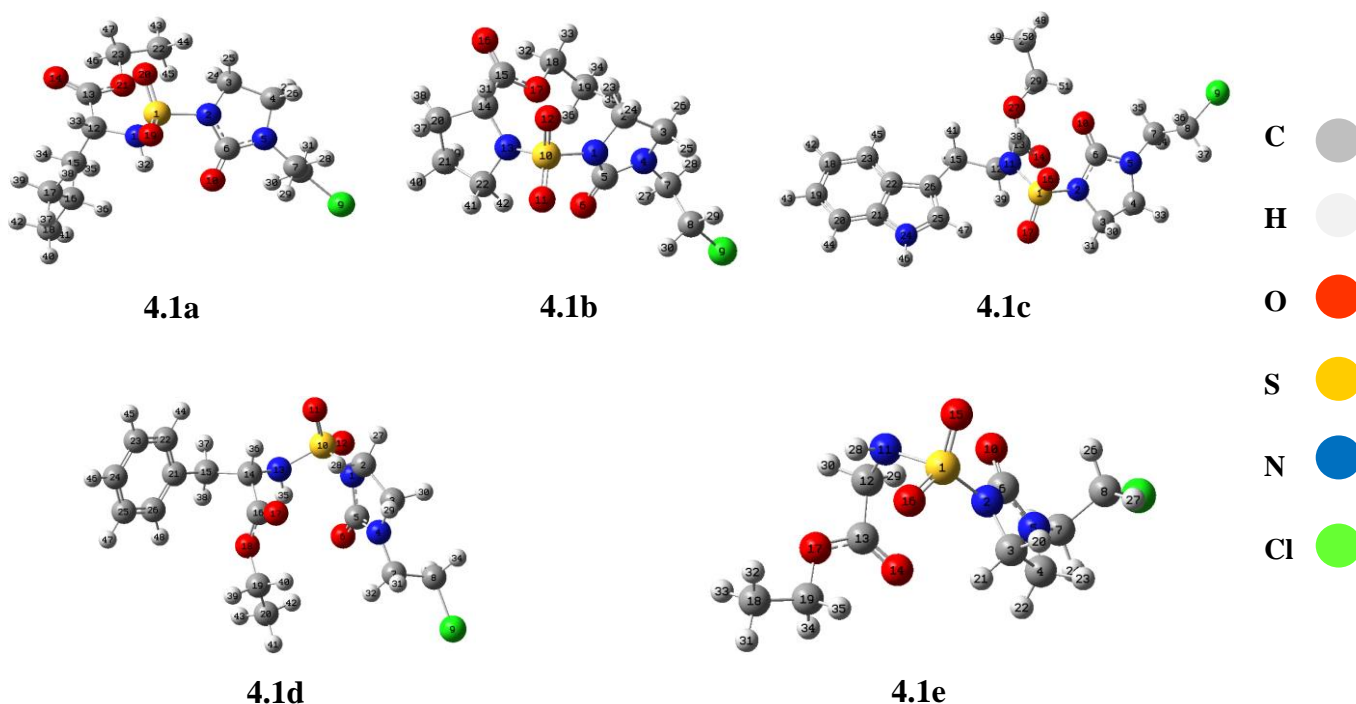


Figure 43. Le modèle à bille et bâton des structures optimisées des dérivés de sulfonylcyclourées (**4.1 a-e**) avec schéma de numérotation des atomes.

- **Orbitales moléculaires frontières et les descripteurs de la réactivité globale**

Le plus haut orbitale moléculaire occupée (HOMO) et le plus bas orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) jouent un rôle essentiel dans la stabilité chimique de la molécule.²⁸ l'énergie gap et les descripteurs de réactivité chimique sont calculés selon la méthode DFT/B3LYP/6-31 G(d,p) et ses valeurs sont regroupées dans le (Tableau 4).

Tableau 4: Les énergies HOMO, LUMO et gap des composés **4.1 a-e**.

Descripteurs Moléculaire	Vide				
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
CLog P	2.98	2.06	2.93	2.94	1.21
μ (D)	4.9518	3.7899	3.0857	4.6196	5.7232
E_{HOMO} (eV)	-6.9699	-6.8765	-6.0265	-6.6703	-7.1027
E_{LUMO} (eV)	-0.5412	-0.1752	-0.1047	-0.1009	-0.0829
ΔE_{gap} (eV)	6.4287	6.7013	5.9218	6.5694	7.0198
E (u.a)	-1908.5989	-1868.0678	-2135.2871	-2021.7141	-1751.2391
I (eV)	0.1382	0.2473	0.1047	0.1009	0.0829
A (eV)	6.4621	6.6458	6.0265	6.6703	7.1027
(η)	3.2143	3.3506	2.9609	3.2847	3.5099
(S)	0.3111	0.2984	0.3377	0.3044	0.2849
(μ)	-3.7555	-3.5258	-3.0656	-3.3351	-3.5928
(χ)	3.7555	3.5258	3.0656	3.3351	3.5928
(ω)	2.1939	1.8551	1.5870	1.6931	1.8388

$$\chi \text{ (L'électronégativité)} = -1/2 (E_{LUMO} + E_{HOMO})$$

$$\mu \text{ (Potentiel chimique)} = -\chi = 1/2 (E_{LUMO} + E_{HOMO})$$

$$\eta \text{ (Hardness)} = 1/2(E_{LUMO} - E_{HOMO})$$

$$S \text{ (Softness)} = 1/\eta$$

$$\omega \text{ (L'electrophilicité)} = \mu^2 / 2\eta$$

$$I \text{ (Énergie d'ionisation)} = -E_{HOMO} \text{ and } A \text{ (Affinité électronique)} = -E_{LUMO}$$

Les énergies HOMO, LUMO et gap des composés étudiés sont représentées dans la (Figure 44).

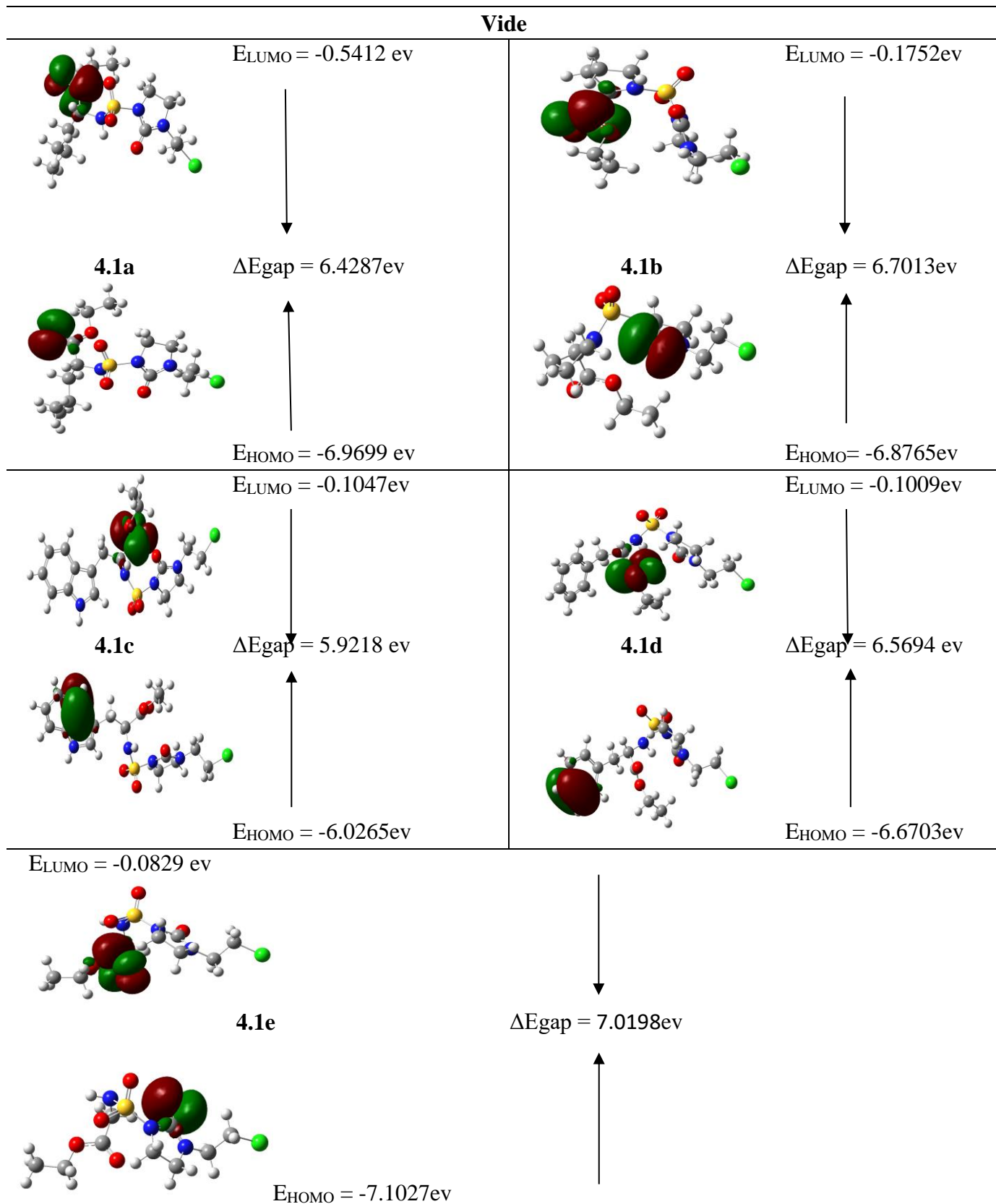


Figure 44. Niveau d'énergie de E_{HOMO} , E_{LUMO} et E_{gap} pour tous les composés synthétisés (**4.1 a-e**) calculés par la méthode B3LYP/6-31G (d,p).

Dans la présente étude, l'énergie gap du composé **4.1c** est de 5,9218 eV. La petite énergie gap LUMO-HOMO signifie une réactivité chimique plus importante, une faible stabilité cinétique et montre que le composé peut être facilement excité, favorisant l'activité biologique du composé. L' E_{HOMO} illustre la capacité de donner des électrons, tandis que l' E_{LUMO} illustre la capacité d'acceptation des électrons. Ceci confirme les résultats obtenus par le docking moléculaire (**Tableau 4**).

L'indice d'électrophilie permet de décrire l'activité biologique de la molécule, ($\omega = 1,5870$) pour le composé **4.1c**.

- **Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)**

Le potentiel électrostatique moléculaire permet également d'obtenir des informations complètes sur les sites électrophiles et nucléophiles du système moléculaire, en fournissant une polarité statistique de la molécule sous forme d'image, afin de reconnaître les sites polaires et non polaires de la molécule dans des variations de couleur, comme le montre la (**Figure 45**).

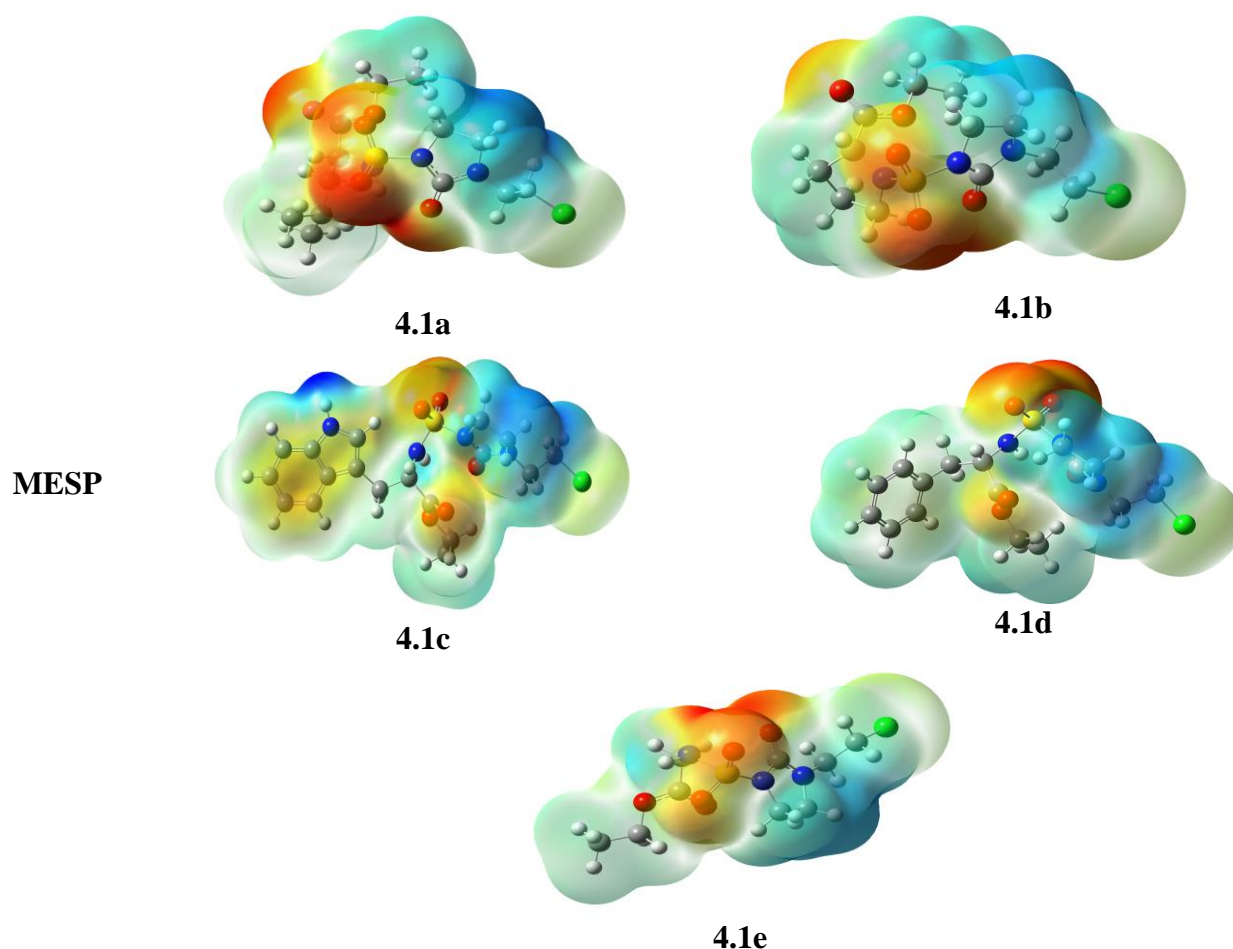


Figure 45. MEP formé par la cartographie de la densité totale sur le potentiel électrostatique dans le vide pour tous les composés synthétisés (**4.1 a-e**).

Les régions de la molécule avec des valeurs positives du potentiel électrostatique sont indiquées par la couleur bleue, la couleur rouge caractérise la réactivité électrophile. La couleur verte correspond à un potentiel intermédiaire situé entre les deux extrêmes (rouge et bleu foncé). La couleur jaune et le bleu clair divisent la différence entre la couleur moyenne (vert) et les extrêmes (rouge/bleu foncé). D'après les tracés MEP, il a été conclu que l'oxygène du carbonyle et le sulfone des dérivés de sulfonylcyclourées possédaient un potentiel électropositif élevé (rouge) et que l'activé possédait une région électropositive légèrement basse (bleu).

4.2.3. Evaluation antibactérienne des sulfonylcyclourées

De nombreuses infections, comme la pneumonie et la tuberculose, sont devenues difficiles à traiter face à la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre. La résistance aux antibiotiques est à l'origine d'hospitalisations prolongées et entraîne une augmentation des dépenses médicales et de la mortalité. Pour cela, la synthèse chimique de nouvelles molécules continue, à ce jour, de produire de nouveaux agents antibactériens qui peuvent contribuer à la lutte contre la crise des antibiotiques.

Notre stratégie de synthèse était la conception de biomolécules dérivés de sulfonamide contenant le motif cyclourées. Dans cette partie du travail, nous avons évalué l'activité antibactérienne *in vitro* de 5 dérivés sulfonylcyclourées **4.1 a-e**, L'activité antibactérienne des composés testés est comparée avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime comme un médicament de référence standard.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées, Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar-Annaba.

4.2.3.1. Matériel biologique

Souches bactériennes

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont fréquentes en pathologie humaine. Il s'agit de bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif

- **3 souches de référence** : Elles sont sensibles aux antibiotiques :
 - ✓ *Escherichia coli* (*E.coli* ATCC 25922) ;
 - ✓ *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* ATCC 25923) ;
 - ✓ *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* ATCC 27853) ;
- **6 souches cliniques** isolées à partir de différents types de prélèvements chez des patients atteints d'infection urinaire, pulmonaire et pus cutané:

- ✓ 2 souches d'*Escherichia coli* (*E.coli* 1, *E.coli* 2) ;
- ✓ 2 souches de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* 1, *S. aureus* 2) ;
- ✓ 2 souches *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* 1, *P. aeruginosa* 2) ;

4.2.3.2. Matériel chimique

Le matériel chimique consiste en 5 molécules de sulfonylcyclourées bien identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles (**Figure 46**).

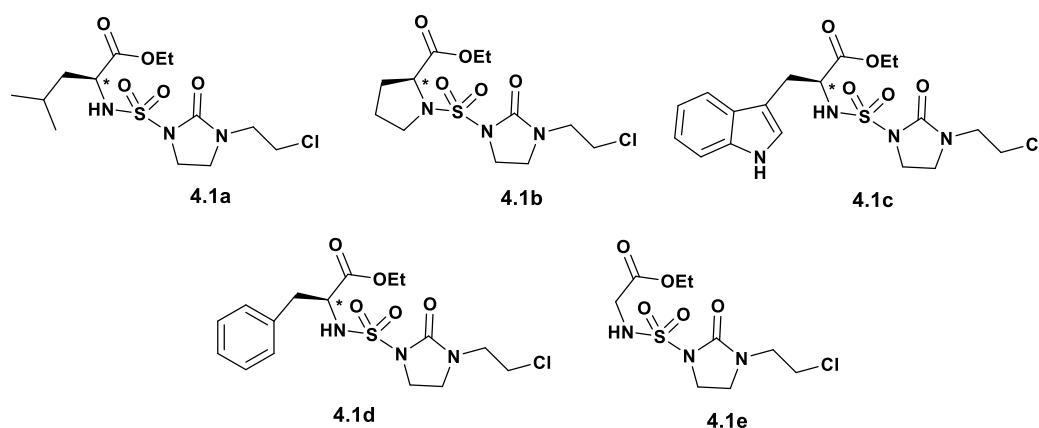


Figure 46. Structures chimiques des molécules testées.

4.2.3.3. Méthodes

Les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne ont été inspirées à partir de celles décrites par les recommandations de l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires.

Deux techniques ont été utilisées :

- Technique de diffusion des disques sur milieu liquide
- Technique des dilutions sur milieu liquide

4.2.3.4. Détermination des zones d'inhibition

La sensibilité aux sulfonylcyclourées a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide Mueller Hinton (méthode des disques) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques. Nous avons préparé différentes dilutions des sulfonylcyclourées à tester à partir des produits dilués dans le DMSO: 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 et 1 ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

❖ Préparation de l'inoculum

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

❖ Ensemencement

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage selon les recommandations du CLSI³⁰ :

- 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 Mueller-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'une pince bactériologique stérile (4 disques par boîte) ; une fois appliqué, le disque ne doit pas être déplacé.

- Déposer les disques avec une pince sur la gélose Mueller-Hinton. Les différentes concentrations sont déposées à raison de 20 µL sur chaque disque.

❖ Incubation

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

❖ Lecture

Pour chaque souche, et pour chaque molécule :

- 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), ou résistante (R) à l'antibiotique (CLSI). Les valeurs limites sont 14 mm.
- Un disque de Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (SXT) (25 µg/mL) (Bio-Rad, France) a été utilisé en tant que témoin positif.

4.2.3.5. Détermination de la CMI

La CMI est la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne 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 625 nm.
- Répartir 9 ml de ce milieuensemencé dans les différents tubes.
- Ajouter 1ml de chaque dilution des molécules 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.

4.2.3.6. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)

La concentration minimale bactéricide est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer 99,99 % des bactéries après 18 à 24h 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 nutritive et incubé à 37 °C pendant 18 à 24h.

4.2.3.7. Interprétation des résultats

✚ Détermination des zones d'inhibition des cinq composés (DZI)

Tableau 5: Moyennes des diamètres des zones d'inhibition (mm) des souches vis-à-vis de la série de sulfonycyclourées 4.1 a-e.

Souches bactériennes	4.1a	4.1b	4.1c	4.1d	4.1e	SXT
<i>E. coli</i> ATCC 25922	24,10 ± 1,37	20,27 ± 2,18	17,86 ± 2,35	17,12 ± 1,90	17,16 ± 1,92	24,03 ± 4,52
<i>E. coli</i> 1	21,50 ± 0,54	18,03 ± 0,50	20,16 ± 0,31	21,16 ± 0,51	16,33 ± 0,51	19,00 ± 1,60
<i>E. coli</i> 2	22,52 ± 1,21	21,79 ± 2,37	19,93 ± 1,94	19,39 ± 2,16	17,29 ± 1,95	26,41 ± 2,27
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	22,54 ± 1,78	16,81 ± 1,72	23,87 ± 1,78	23,32 ± 2,03	22,51 ± 1,71	17,33 ± 1,03
<i>P. aeruginosa</i> 1	20,25 ± 1,63	21,10 ± 0,87	21,80 ± 2,57	22,40 ± 1,50	R	R
<i>P. aeruginosa</i> 2	24,82 ± 1,28	22,89 ± 1,80	22,47 ± 1,07	2,00 3± 1,41	23,10 ± 0,93	R
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	18,35 ± 0,87	23,40 ± 0,51	19,00 ± 0,35	21,10 ± 0,87	20,00 ± 0,66	19,20 ± 0,83
<i>S. aureus</i> 1	20,96 ± 1,15	20,50 ± 0,97	20,30 ± 1,05	20,60 ± 0,96	19,80 ± 1,03	21,20 ± 5,21
<i>S. aureus</i> 2	21,55 ± 0,09	22,66 ± 0,57	18,66 ± 1,27	19,66 ± 0,57	19,33 ± 0,57	21,00 ± 1,00

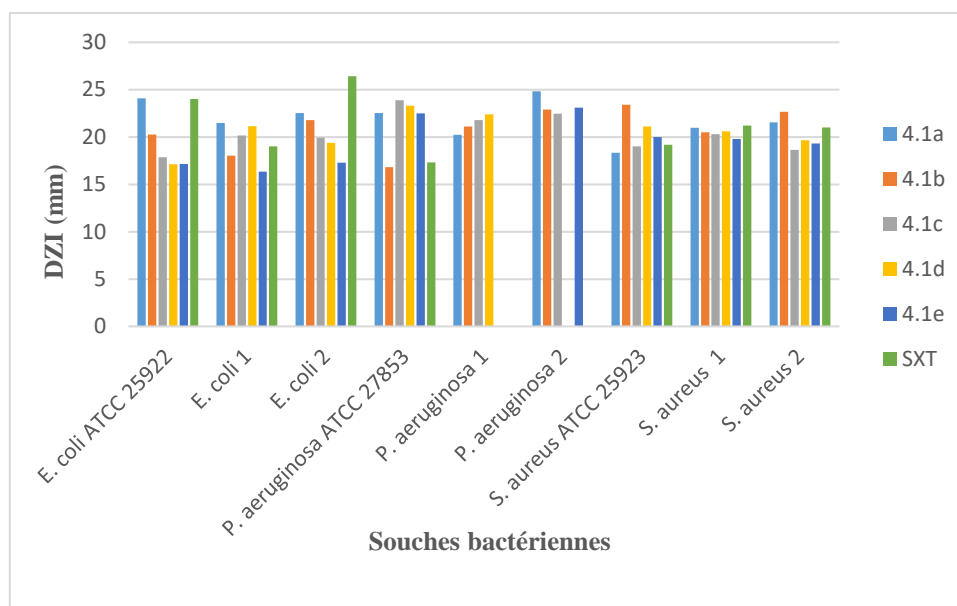


Figure 47. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des sulfonamides

Les nouvelles molécules ont montré une bonne activité antibactérienne vis-à-vis de la totalité des souches testées (**Tableau 5**).

Les souches d'*E. coli* ont les diamètres de zones d'inhibitions les plus élevés avec les cinq molécules. Les moyennes des zones d'inhibition varient entre $18,35 \pm 0,87$ et $24,82 \pm 1,28$ mm pour la molécule **4.1a**.

✚ Détermination de la CMI

Selon les résultats obtenus, nous avons classé nos souches cliniques en:

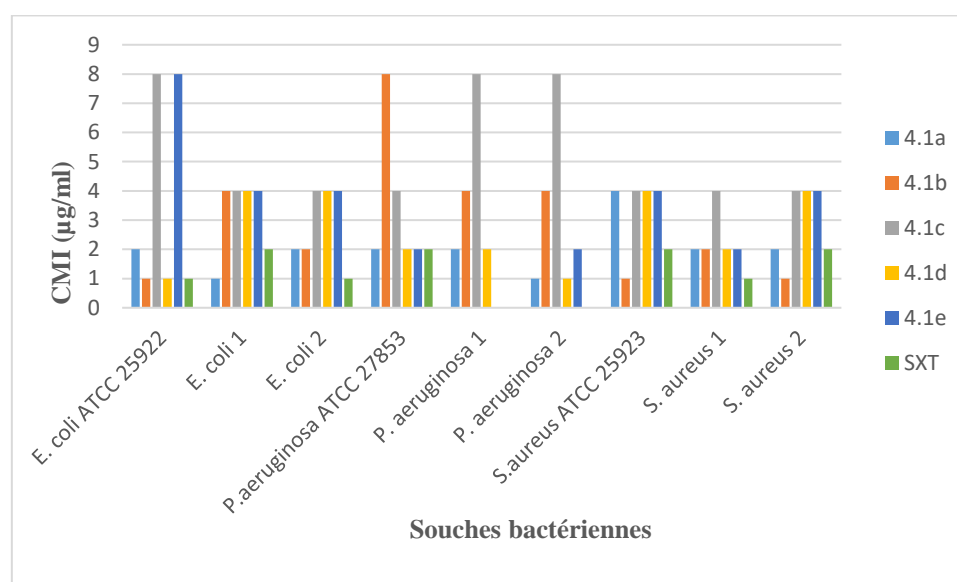
- Souches résistantes : sont celles qui ont donné une CMI supérieure à $64 \mu\text{g/ml}$.
- Souches intermédiaires : sont celles qui ont donné une CMI entre 64 et $256 \mu\text{g/ml}$.
- Souches sensibles : sont celles qui ont donné une CMI entre 8 et $64 \mu\text{g/ml}$.
- Souches très sensibles : sont celles qui ont donné une CMI entre 1 et $8 \mu\text{g/ml}$.

Les résultats de la détermination des CMI des cinq dérivés de sulfonamides vis-à-vis des souches de référence sont représentés sur le (**Tableau 6**).

Ces résultats ont montré que toutes les souches ont été sensibles aux cinq dérivés de sulfonamides : le dérivé **4.1a** a donné des CMI variant entre 1 et $2 \mu\text{g/ml}$, ce dérivé est le plus actif contre toutes les souches testées. Le dérivé **4.1d** a donné des CMI entre 1 et $4 \mu\text{g/ml}$, le **4.1c** a donné des CMI variant entre 2 et $4 \mu\text{g/ml}$.

Tableau 6: CMI des cinq dérivés vis-à-vis des souches testées

Molécules à tester	CMI ($\mu\text{g/ml}$)					
	4.1a	4.1b	4.1c	4.1d	4.1e	SXT
Souches bactériennes						
<i>E. coli</i> ATCC 25922	2	1	8	1	8	1
<i>E. coli</i> 1	1	4	4	4	4	2
<i>E. coli</i> 2	2	2	4	4	4	1
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	2	8	4	2	2	2
<i>P. aeruginosa</i> 1	2	4	8	2	R	R
<i>P. aeruginosa</i> 2	1	4	8	1	2	R
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	4	1	4	4	4	2
<i>S. aureus</i> 1	2	2	4	2	2	1
<i>S. aureus</i> 2	2	1	4	4	4	2

**Figure 48.** Résultats CMI des sulfonamides vis-à-vis des différentes souches bactériennes.

Les résultats de la détermination des CMI des cinq dérivés de sulfonamides vis-à-vis des souches testées sont représentés sur le (Tableau 6).

Ces résultats ont montré que toutes les souches ont été sensibles aux cinq dérivés de sulfonamides. Les CMI varient entre 1 et 8 $\mu\text{g/ml}$. Le dérivé **4.1a** semble plus actif que les autres dérivés, contre toutes les souches testées. Les meilleurs dérivés pour la souche *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus* sont respectivement (**4.1a**); (**4.1c, 4.1d et 4.1e**); (**4.1b**)

✚ Détermination de la CMB

La comparaison des dénombrements bactériens effectuée avant et après incubation a permis de déterminer un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que les dérivés de sulfonylcyclourées possèdent une action bactériostatique et non pas bactéricide sur toute les souches testées.

4.3. Synthèse des α -sulfamidophosphonates

De nombreuses recherches ont été consacrées à la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse, ainsi que, ces dernières années l'application des ultrasons a gagné un essor très important en chimie organique synthétique. Nous avons utilisé cette technique pour préparer une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates **4.2 a-g** *via* la réaction de **Kabachnik-Fields**. La synthèse de ces composés consiste à faire réagir le *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide **4.13**, le triéthylphosphite **4.14** et divers aldéhydes aromatiques **4.12 a-g** sans solvant et à température ambiante, la progression de la réaction était indiquée par CCM. Les produits résultants ont été obtenus avec de bons rendements après 30-60 min (**Schéma 43**)

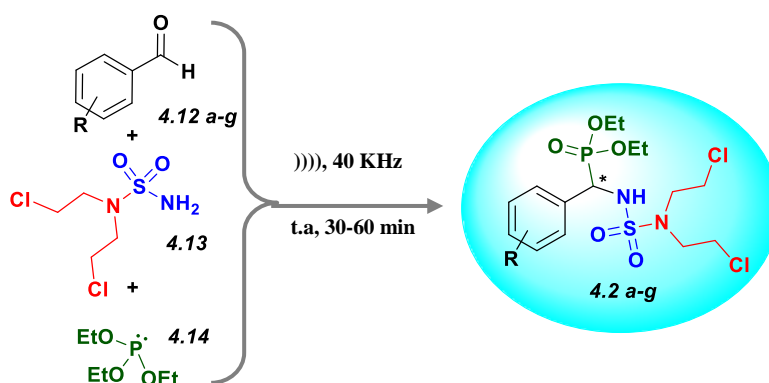


Schéma 43. Synthèse d' α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.

4.3.1. Effet de solvant et de température

Dans un premier temps, nous avons mis 1 équivalent de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide, 1 équivalent de benzaldéhyde et 1 équivalent de triéthylphosphite, en faisant varier la température dans différents solvants en absence de catalyseur et sous irradiations ultrasoniques, afin d'optimiser les conditions réactionnelles (**Tableau 7**).

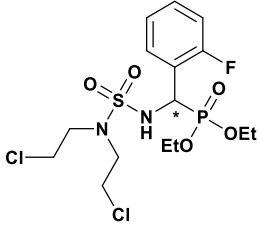
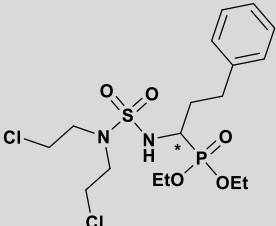
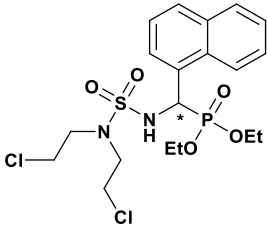
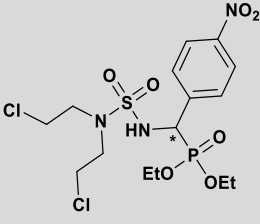
Tableau 7: Optimisation de la réaction de synthèse d' α -sulfamidophosphonate.

Entry	Solvant	Temps (min)	Température °C	Rdt %
1	CH ₂ Cl ₂	90	t.a	45
2	THF	110	t.a	37
3	ACOEt	130	t.a	30
4	EtOH	140	t.a	40
5	CH ₃ CN	150	t.a	25
6	Sans solvant	30	t.a	85

- Afin d'évaluer l'effet de la température, nous avons utilisé différentes températures (t.a, 30, 50, 60 et 75 °C). Les résultats montrent que la réaction se déroule efficacement à haut rendement à température ambiante.
- Différents solvants (dichlorométhane, tétrahydrofurane, acétate d'éthyle, éthanol et acétonitrile) ont été testés à température ambiante, aucune amélioration du rendement n'a été observée même après une heure de temps de réaction.
- Les résultats montrent que, l' α -sulfamidophosphonate a été obtenu avec un bon rendement à température ambiante et en absence de solvants pendant 30 min.

Tableau 8: les dérivés d' α -sulfamidophosphonates synthétisés.

Entrée	Structures	Rdt
4.2a		85%
4.2b		84%
4.2c		75%

4.2d		70%
4.2e		79%
4.2f		81%
4.2g		76%

4.3.2. Mécanisme réactionnel proposé

L'énergie fournie par les irradiations ultrasonores rend le groupement carbonyle des aldéhydes plus électrophile et plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet de l'atome d'azote de sulfonamide, qui conduit à la formation d'imine. Ce dernier est attaqué par le doublet libre de l'atome du phosphore pour donner les α -sulfamidophosphonates après hydratation et élimination d'une molécule d'éthanol (Schéma 44).

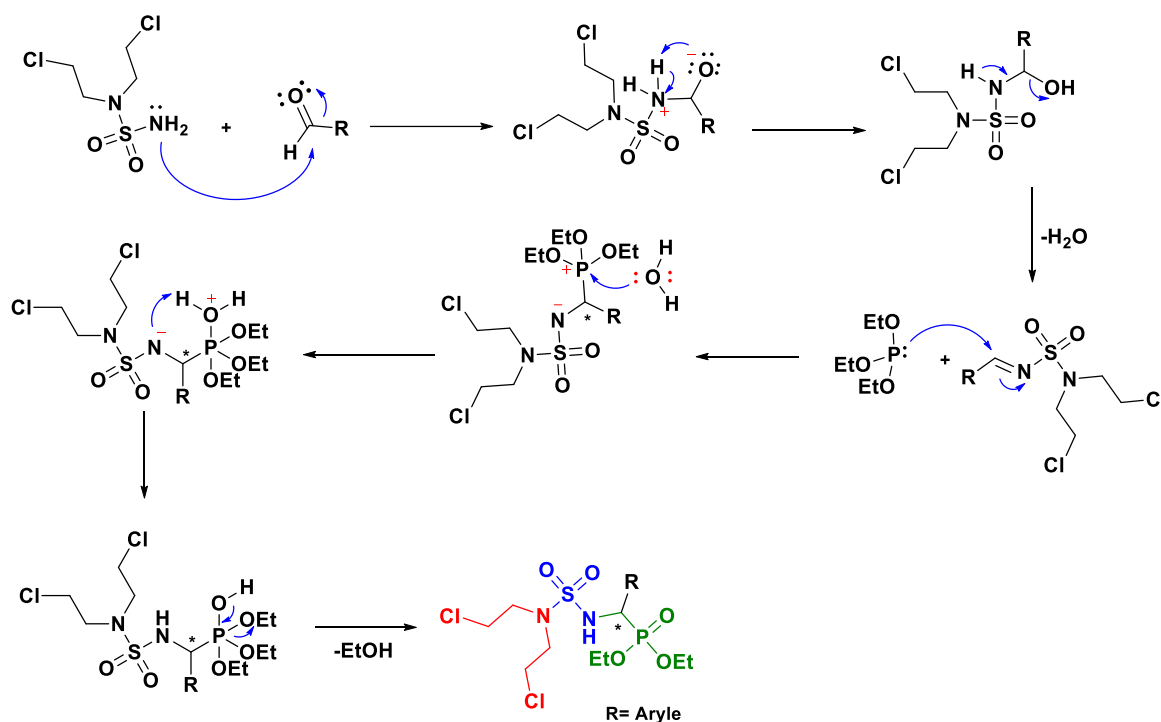


Schéma 44. Mécanisme réactionnel proposé de synthèse d' α -sulfamidophosphonates.

Les structures des produits synthétisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques; **SM**, **RMN ^1H** , **^{31}P** et **IR**.

- **En RMN ^1H** , les α -sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition de deux triplets entre [0.93-1.43] ppm correspondent aux deux groupements (PO-CH₂-CH₃). Le proton du carbone asymétrique (*CH-NH) résonne vers [4.53-5.90] ppm sous forme d'un doublet de doublet.
- **En RMN ^{13}C** , les structures sont confirmées par l'apparition de deux doublets entre [16.11-16.61] ppm et deux doublets entre [63-64] ppm correspondent aux carbones des méthylènes et méthyles des deux groupements (POCH₂CH₃). Le signal de carbone asymétrique apparaît entre [51-55] ppm sous forme de doublet, ainsi que la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques dans l'intervalle [115-146] ppm confirment aussi les structures des produits attendus.
- **En RMN ^{31}P** , la présence du phosphore est confirmée par l'apparition d'un pic entre [21.25-21.37] ppm.
- **En IR**, ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes:
Une bande entre [3310-3128] cm⁻¹ présente la fonction NH, deux bandes dans l'intervalle [1155-1159] cm⁻¹ et [1341-1355] cm⁻¹ confirment la présence du groupement SO₂ et l'apparition d'une bande entre [1233-1223] cm⁻¹ du groupement P=O de phosphonate.

- En SM, l'apparition des pics moléculaires $[M+1]^+$, $[M+Na]^+$ ou $[2M+Na]^+$ confirment la structure des α -sulfamidophosphonates.

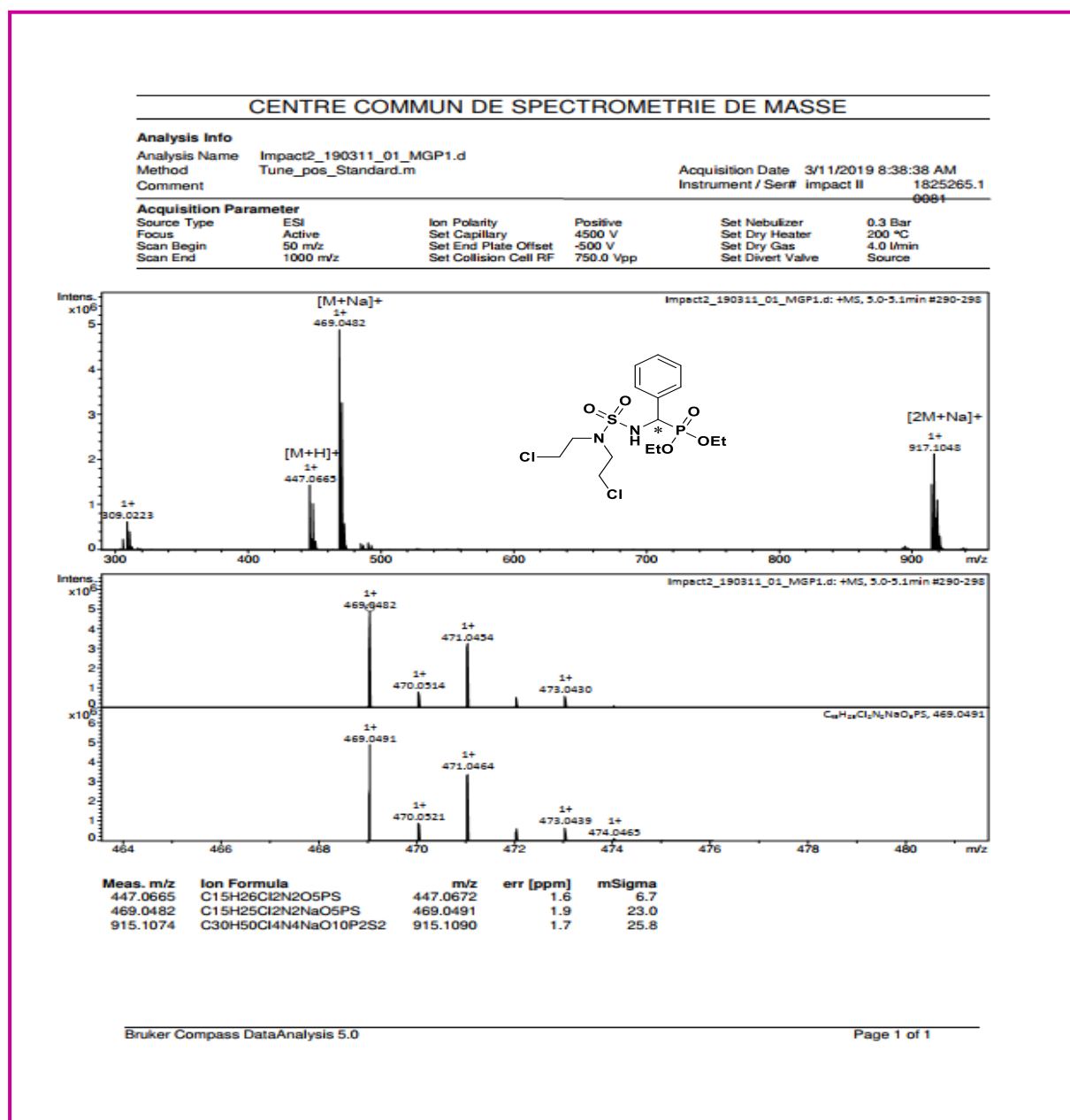


Figure 49. Spectre de masse d' α -sulfamidophosphonate 4.2a.

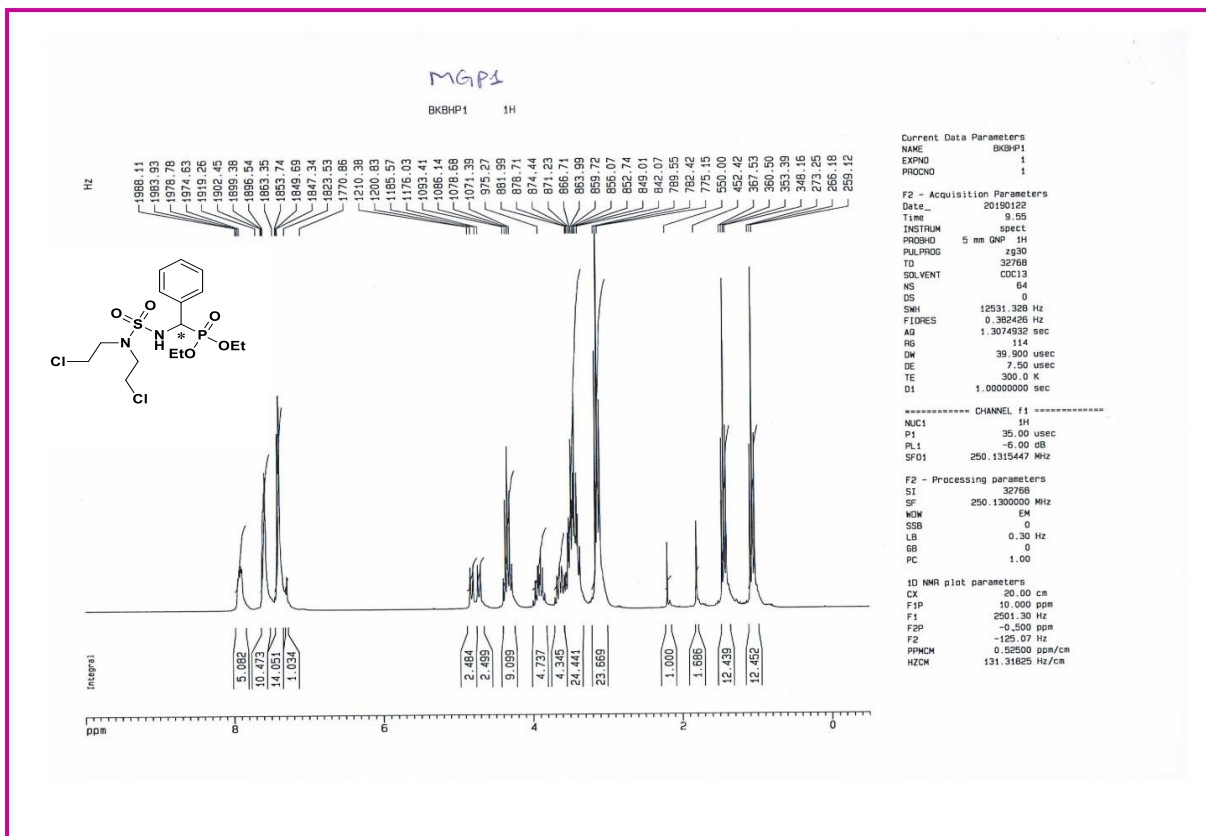


Figure 50. Spectre RMN ¹H d'-α-sulfamidophosphonate **4.2a**.

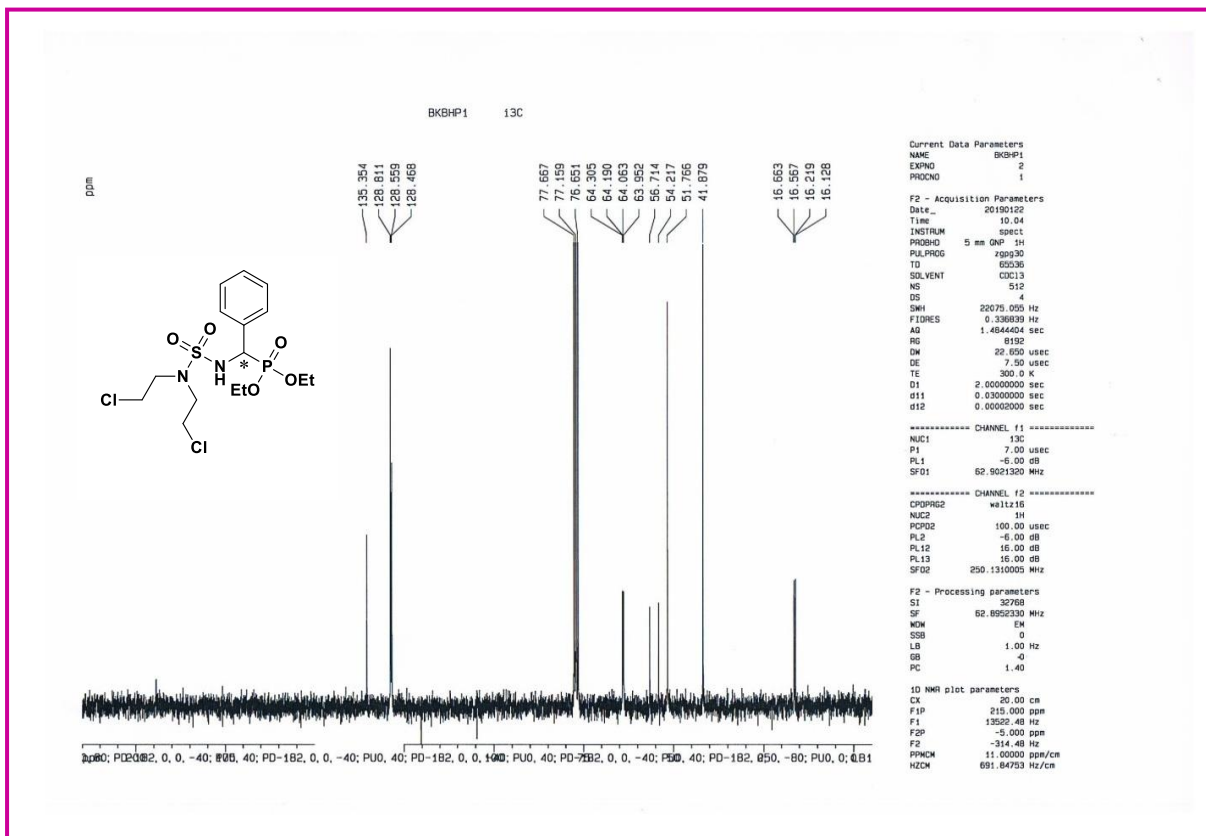


Figure 51. Spectre RMN ¹³C d'-α-sulfamidophosphonate **4.2a**.

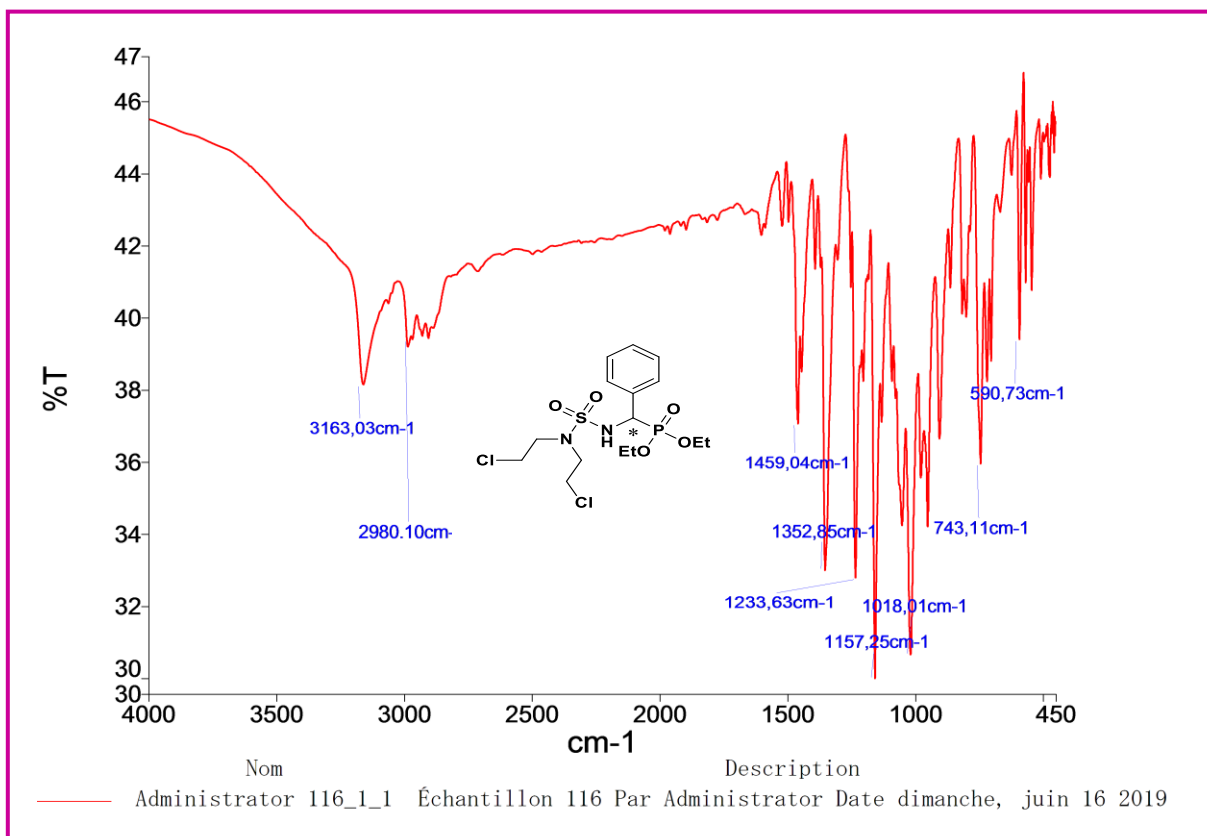


Figure 52. Spectre IR d' α -sulfamidophosphate 4.2a.

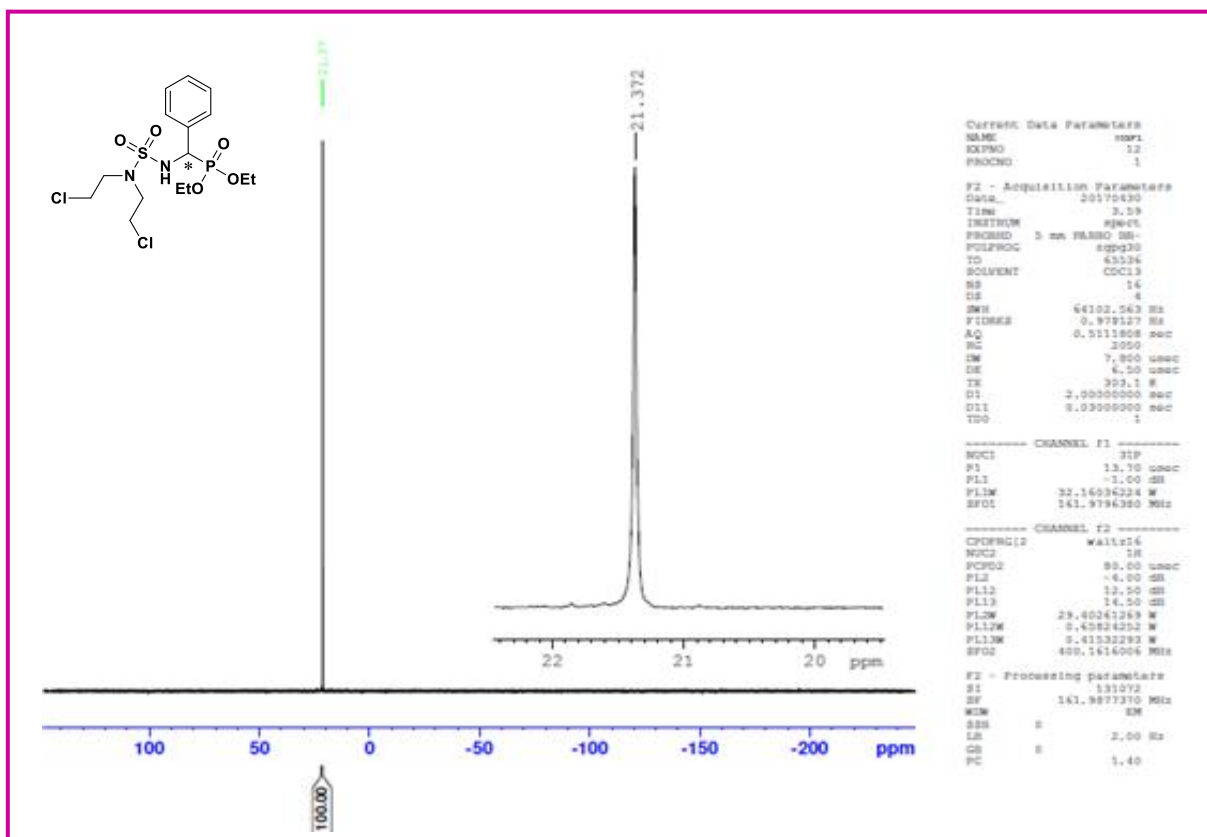
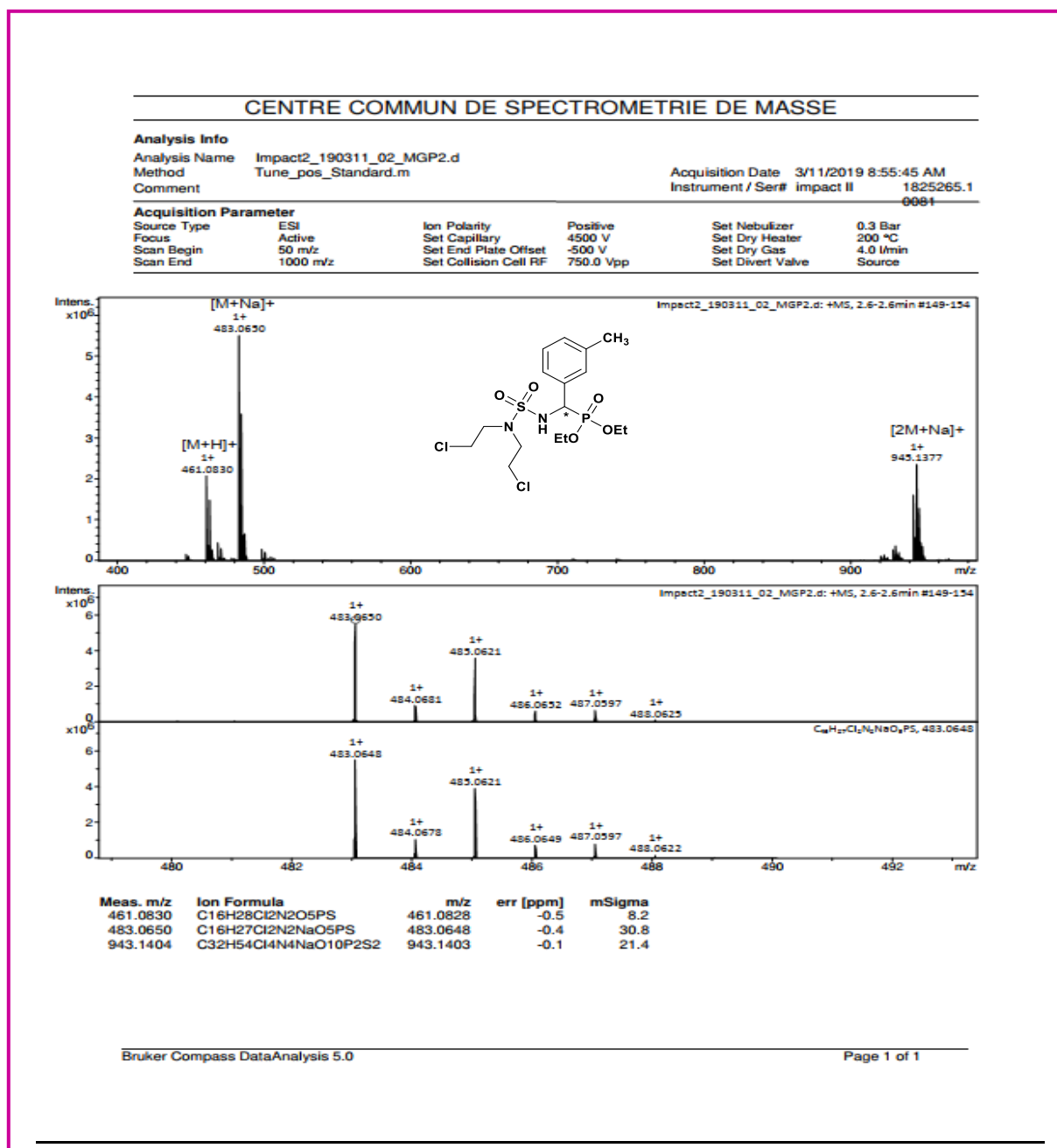


Figure 53. Spectre ³¹P d' α -sulfamidophosphate 4.2a.

Figure 54. Spectre de masse d' α -sulfamidophosphonate 4.2b.

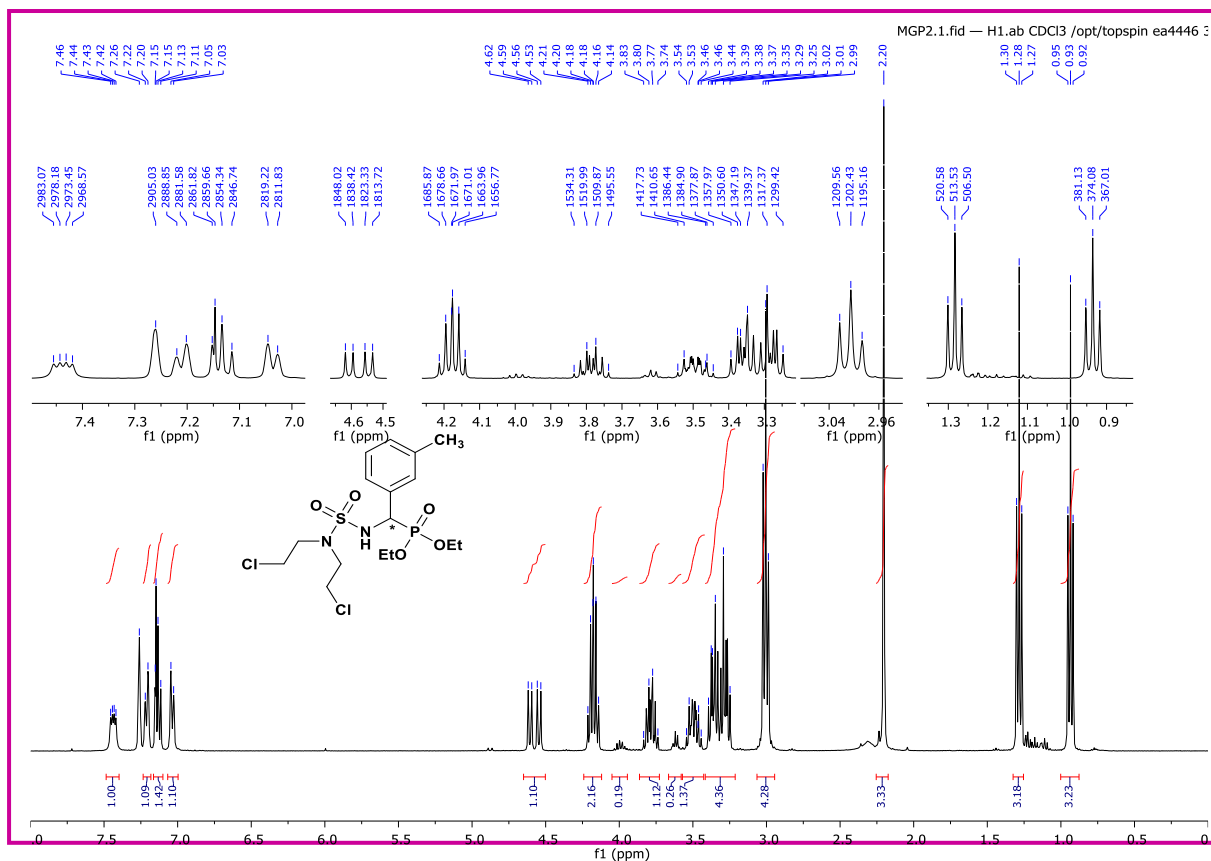


Figure 55. Spectre RMN ^1H de l' α -sulfamidophosphonate **4.2b**.

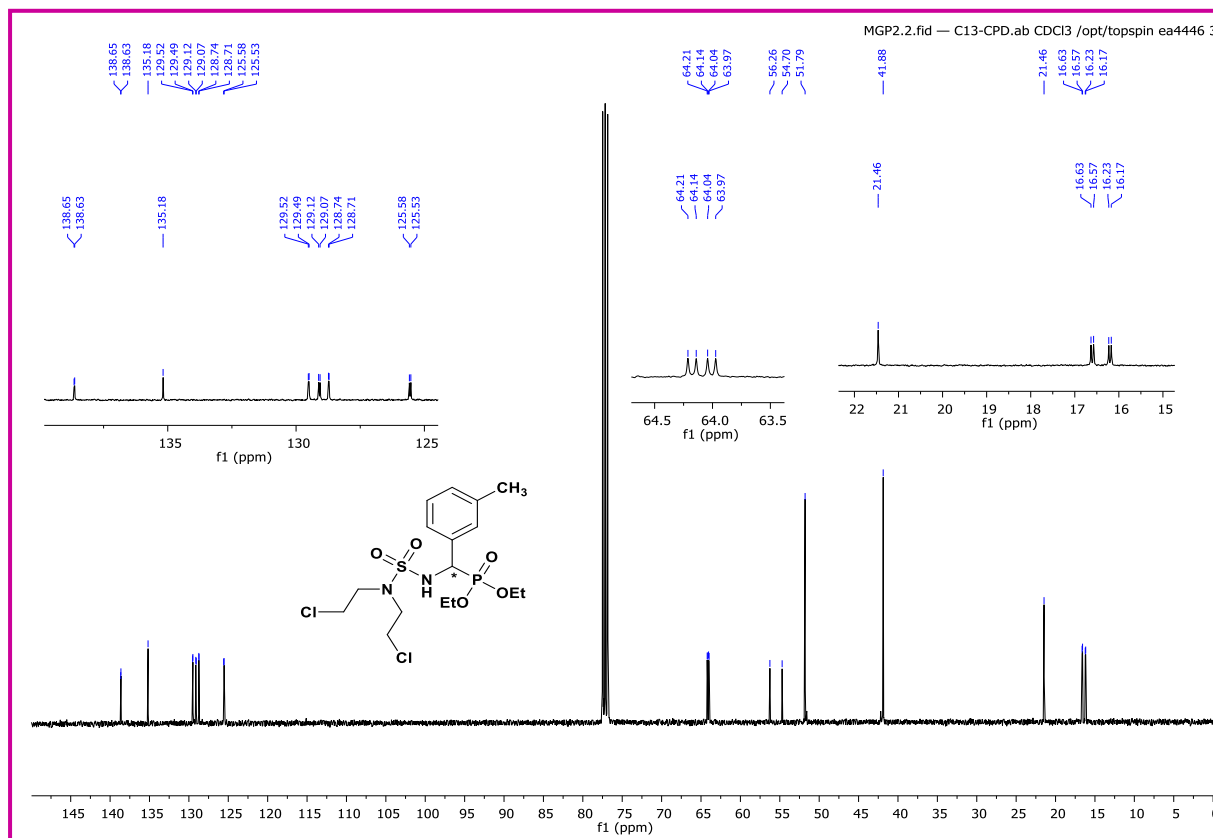


Figure 56. Spectre RMN ^{13}C d' α -sulfamidophosphonate **4.2b**.

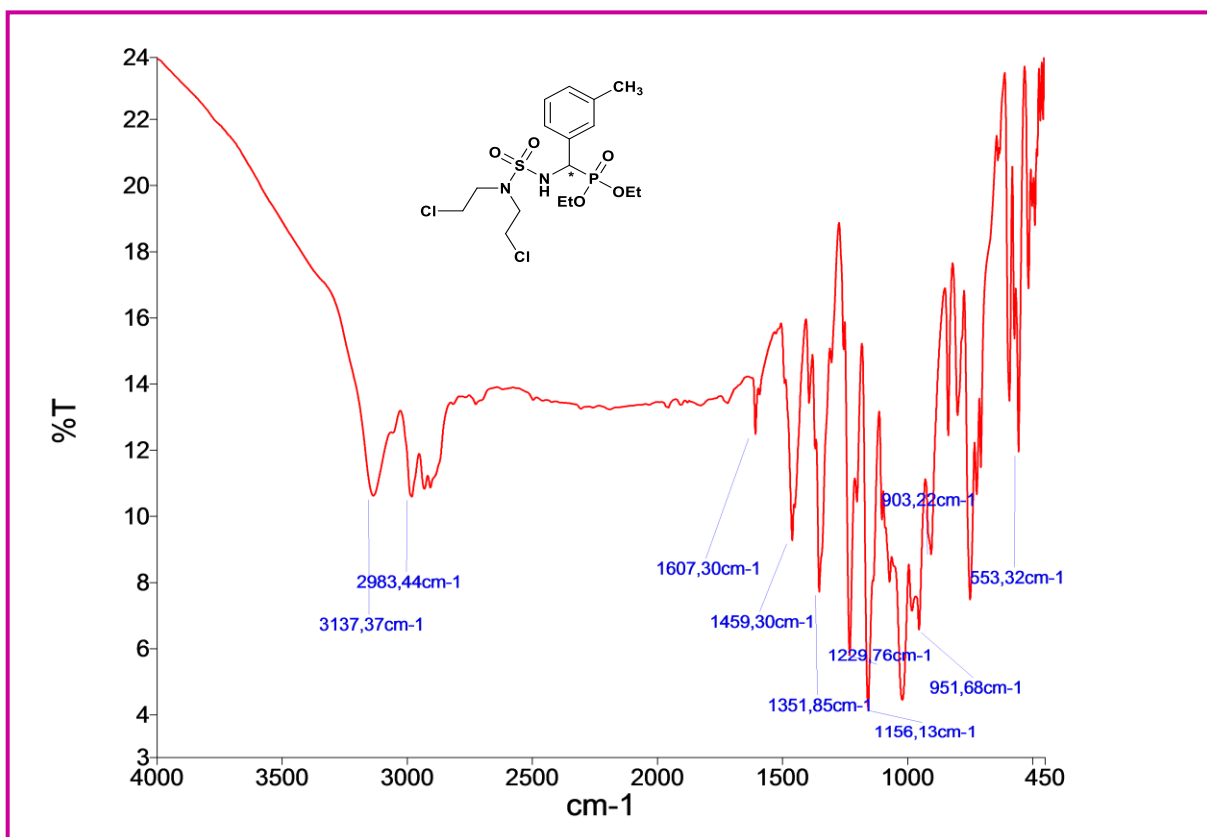


Figure 57. Spectre IR d'α-sulfamidophosphonate 4.2b.

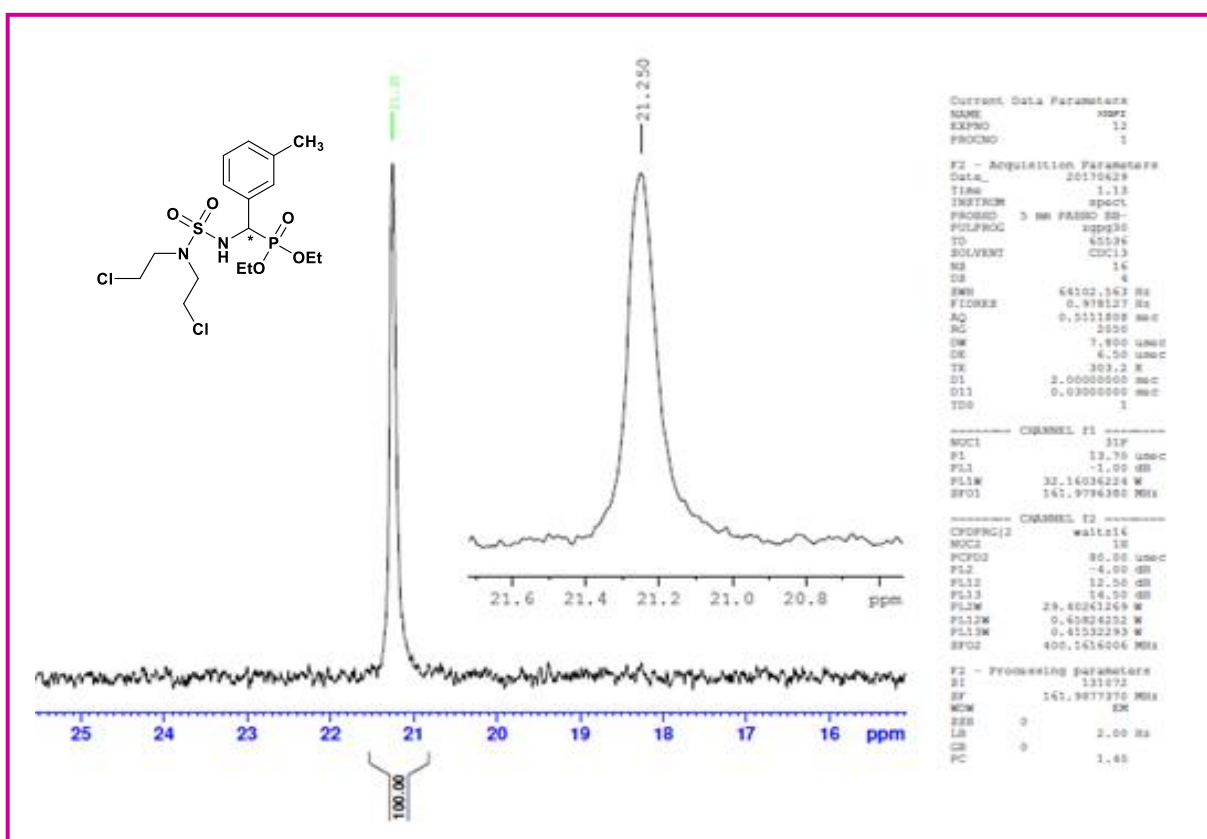


Figure 58. Spectre ³¹P d'α-sulfamidophosphonate 4.2b.

4.3.3. Activité antitumorale

L'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates **4.2 a-g** a été déterminée par le dosage MTT sur différentes lignées cellulaires, les cellules LCL B (PRI), les cellules de leucémie myéloïde chronique (K562) et les cellules de lymphocyte T (Jurkat). Le Chlorambucil (CLB) a été utilisé comme référence.

4.3.3.1. Principe

Le test MTT est basé sur la réduction du MTT: bromure de [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazoliumbromide (sel de tétrazolium), par déshydrogénases mitochondriales dépendantes du NADH ou du NADPH. Tandis que le MTT est de couleur jaune, le formazan, produit de la réaction, est de couleur violette. Les cellules mortes ne produisent pas de cristaux de formazan. L'intensité de la coloration violette est donc fonction de la proportion de cellules vivantes. Les cristaux formés sont solubilisés dans l'isopropanol ou le DMSO, et sont ainsi détectables par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 550 nm et 595 nm (lecteur ELISA).²⁹ (MTT Cell Proliferation Assay Instructions).

4.3.3.2. Lignées cellulaires et conditions de culture

Les cellules LCL B (PRI), les cellules de leucémie myéloïde chronique (K562) et les cellules de lymphocyte T (Jurkat) ont étéensemencées dans un milieu de culture RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute medium) supplémentés avec 10% de sérum de veau fœtal (SVF). A431 (carcinome épidermoïde vulvaire, ATCC CRL-1555) a étéensemencée dans un milieu de culture DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) contenant 10% de sérum fœtal bovin (FBS). Les cellules ont été incubées à 37 °C dans une étuve à 5% en CO₂ et 95% en air. Tous les réactifs de culture cellulaire ont été achetés auprès de Gibco-BRL Life Technologies, Cergy-Pontoise, France.

4.3.3.3. Test de viabilité cellulaire

- L'activité de cytotoxicité a été évaluée en utilisant le test au MTT. Les lignées de cellules tumorales ont été réparties dans des microplaques de 96 puits.
- Les échantillons à tester ont été préparés à une concentration de 4000 μ M à 10% de DMSO dans un milieu de culture complet (v/v). Une série de dilutions est effectuée avec le milieu de culture, pour obtenir une gamme de concentrations allant de 2000 μ M à 3,9 μ M.

- Les cellules sont incubées avec ou sans médicament pendant 72 heures. Après cette incubation, les cellules sont rincées au PBS puis incubées avec 100µL de MTT (0,5 mg/mL) pendant 4h à 37 °C.
- Le MTT, réduit en bleu de formazan, est solubilisé par l'addition de 200 µL de DMSO.
- L'absorbance (densité optique) a été lue à l'aide d'un spectrophotomètre pour les microplaques (Triad, Dynex Technologies) à 595 nm, où: Les puits avec les cellules mortes apparaissent jaunes, car elles gardent la couleur du MTT. Par contre, les puits contenant des cellules vivantes apparaissent en bleu (réaction métabolique permettent la libération des cristaux de Formazan).
- La concentration requise pour 50% d'inhibition de la viabilité cellulaire (CI₅₀) a été calculée en utilisant le logiciel Origin Pro (Origin Lab, Northampton, USA). Les analyses ont été effectuées dans hexaplicates sur trois expériences indépendantes.

4.3.3.4. Interprétation des résultats

Les valeurs de CI₅₀ ont été calculées par analyse de régression logistique des courbes tracés dose-réponse entre le pourcentage de viabilité et la concentration des composés testés.^{31,32}

Les résultats sont résumés dans le (Tableau 9).

Tableau 9: Résultats de l'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates testés

Composés	IC ₅₀ (mM)		
	PRI	K562	JURKAT
4.2a	1.236 +/- 0.078	1.031 +/- 0.061	2.131 +/- 0.187
4.2b	1.707 +/- 0.045	1.597 +/- 0.045	2.007 +/- 0.045
4.2c	0.056 +/- 0.007	0.182 +/- 0.014	0.663 +/- 0.097
4.2d	0.126 +/- 0.007	0.337 +/- 0.034	0.803 +/- 0.157
4.2e	1.097 +/- 0.054	1.381 +/- 0.095	1.997 +/- 0.204
4.2f	1.603 +/- 0.190	1.711 +/- 0.208	1.801 +/- 0.247
4.2g	0.097 +/- 0.014	0.133 +/- 0.017	0.467 +/- 0.087
CLB	0.015 +/- 0.001	0.167 +/- 0.073	0.106 +/- 0.065

Ces résultats montrent que les composés **4.2c** et **4.2g** ont présenté une cytotoxicité modérée contre les lignées cellulaires testées. Le composé **4.2c** a montré une cytotoxicité plus élevée que **4.2g** pour PRI, avec une valeur IC₅₀ de 0,056 mM. D'autre part, le composé **4.2g** a montré une cytotoxicité plus élevée que le **4.2c** pour les deux lignées cellulaires (K562 et Jurkat) avec une

valeur IC_{50} de 0,133 et 0,467 mM respectivement. Cependant, lorsqu'on les compare au Chlorambucil, leur activité biologique reste modeste.

Conclusion

Au cours du présent chapitre, nous avons réussi à synthétiser deux nouvelles séries; des sulfonylcyclourées et d' α -sulfamidophosphonates à partir des sulfonamides.

La préparation des sulfonamides dérivés d'ainoesters et de la bis(2-chloroéthyl)amine a été réalisée en trois étapes successives; carbamoylation, sulfamoylation et la déprotection en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle ICS. Ce réactif possède le caractère bi-fonctionnel et une forte réactivité qui font de lui un précurseur intéressant pour l'élaboration des structures contenant le motif sulfonyle.

Nous avons développé la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées par une réaction de condensation de bis(2-chloroéthyl)carbamate avec différents sulfonamides dérivés d'ainoesters dans un milieu basique, suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire afin de former ces nouveaux hétérocycles d'urées avec de bons rendements.

Tous les dérivés de sulfonylcyclourées ont été optimisés par la méthode DFT-B3LYP et le niveau 6-31G (d,p). Les paramètres géométriques prévus du composé synthétisé concordent bien avec les résultats expérimentaux. Les études docking moléculaire ont montré une bonne interaction entre les dérivés et les protéines réceptrices cibles et les résultats ont établi l'utilité des molécules en tant que candidats appropriés pour le développement du nouvel agent anticancéreux. Les sulfonylcyclourées synthétisés présentent une activité bactériostatique à large spectre efficace contre la majorité des souches cliniques testées.

Nous avons également réalisé la synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasoniques *via* la réaction de Kabachnik-Fields à partir d'*N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide, le triéthylphosphite et de divers aldéhydes aromatiques dans des conditions sans solvant et à température ambiante. Les résultats obtenus permettent de constater que l'activation par ultrasons améliore les rendements et réduit le temps des réactions. Une évaluation antitumorale a été effectuée et les résultats de cette étude ont montré une activité antitumorale acceptable.

Références bibliographiques

1. a) Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2; b) Connor, E. E. *Prim Care Update Ob Gyns.* **1998**, 5, 32; c) Hanson, P. R.; Probst, D. A., Robinson, R. E.; Yau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761
2. Maren, T. H. *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595
3. Zhang, H.; Zhang, Y.; Wu, G.; Zhou, J.; Huang, W.; Hu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1740
4. Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Curr Med Chem.* **2003**, 10, 925
5. Tite, T.; Tomas, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Kovensky, J.; Gueyrand, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 959
6. Winum, J. Y.; Scozzafava, A.; Montero, J. L.; Supuran C. T. *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 767
7. a) Suslick, K. S. *Scientific American.* **1989**, 260, 80; b) Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem Sus Chem.* **2014**, 7, 24
8. Brunner, M.; Hubber, W. *Helv. Chim. Acta.* **1953**, 36, 1109
9. Cheraïet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 211
10. Sastry, G. M.; Adzhigirey, M.; Day, T.; Annabhimoju, R.; Sherman, W. J. *Comput. Aided Mol. Des.* **2013**, 27, 221.
11. Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S. Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 2785.
12. Santos-Martins, D.; Forli, S.; Ramos, M. J.; Olson, A. J. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 2371.
13. G. Poli, A. Gelain, F. Porta, A. Asai, A. Martinelli, T. Tuccinardi, *J. Enzym Inhib. Med. Chem.* **2015**, 31, 1011.
14. Milella, L.; Milazzo, S.; De Leo, M.; Vera Saltos, M. B.; Faraone, I.; Tuccinardi, T.; Lapillo, M. De Tommasi, N.; Braca, A. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2104.
15. Zeng, C. M.; Chang, L. L. Ying, M. D.; Cao, J.; He, Q. J.; Zhu, H.; Yang, B. *Front. Pharmacol.* **2017**, 8, 119.
16. Zhao, Y.; Zheng, X.; Zhang, H.; Zhai, J.; Zhang, L.; Li, C.; Zeng, K.; Chen, Y.; Li, Q.; Hu, X. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, 240, 310.
17. Ji, Q.; Aoyama, C.; Nien, Y. D.; Liu, P. I.; Chen, P. K.; Chang, L.; Stanczyk, F. Z.; Stolz, A. *Cancer Res.* **2004**, 64, 7610.
18. Adeniji, A. O.; Chen, M.; Penning, T. M. *J. Steroid Biochem. Mol Bio.* **2013**, 137, 136.
19. Flanagan, J. U.; Yosaatmadja, Y.; Teague, R. M.; Chai, M. Z. L.; Turnbull, A. P.; Squire, C. J. *PLoS One.* **2012**, 7, 43965.
20. El-Kabbani, O.; Dhagat, U.; Soda, M.; Endo, S.; Matsunaga, T.; Hara, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2564.
21. Kuntz, I. D. *Science.* **1992**, 257, 1078.
22. Azad, I.; Khan, T.; Ahmad, R.; Kamal, A.; Khan, A. R.; Nasibullah, M. *J. Mol. Struct.* **2020**.

- 23.** Joshi, R.; Kumari, A.; Singh, K.; Mishra, H.; Pokharia, S. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1206, 127639
- 24.** Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R et al. Gaussian 09, Revision A.02, *Gaussian Inc Wallingford CT*, **2009**; 34.
- 25.** Szafran, M.; Komasa, A.; Bartoszak-Adamska, E. *J. Mol. Struct.* **2007**, 827, 101.
- 26.** Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- 27.** Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, D. J.; DeFrees, M. S.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.
- 28.** Bhat, A. R.; Dongre, R. S.; Almalki, F. A.; Berredjem, M.; Aissaoui, M.; Touzani, R.; Ben Hadda, T.; Akhter, M. S. *Bioorg Chem.* **2020**
- 29.** a) Mosmann, T. *J. Immunol. Meth.*, **1983**, 65, 55;
b) Popiokiewski, J.; Polkowski, K.; Skiertski, J. S.; Mazuerk, A. P. *Geistein glycosides*, **2005**; c) Holst, C. M. *Toxicol. In Vitro*, **2005**, 19, 379.
- 30.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically. 9th Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA*, **2012** (CLSI publication M7-A9).
- 31.** Wang, D.; Lippard, S. J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 307.
- 32.** Muggia, F. *Gynecol. Oncol.* **2009**, 112, 275.

CHAPITRE 5

Partie Expérimentale

5.1. Conditions générales

- **Chromatographie**

L'évolution des réactions ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de la silice **Merck 60 F254** (Art. 5554). Selon leur nature les produits ont été révélés par pulvérisation de ninhydrine en solution 5% dans l'alcool éthylique. La révélation est assurée par observation sous lampe UV à (254 nm); pour les composés comportant un ou plusieurs groupements chromophores, puis par vaporisation à la ninhydrine suivie d'un chauffage.

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

- **Ultrason**

Les activations par ultrasons ont été réalisées à l'aide d'une cuve à ultrason **FUNGILAB** avec une fréquence de 40 kHz et de puissance de 250 W.

- **Température de fusion**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un capillaire sur un appareil Electrothermal (**Barnstead / Electrothermal**).

- **Analyse élémentaire**

Les valeurs ont été effectuées sur un appareil **EURO 3700**.

- **Infrarouge**

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil **Perkin-Elmer IRTF** (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Les fréquences d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} .

- **Résonance magnétique nucléaire**

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur des appareils **Brücker AC-250** (fréquences de résonance de 250 MHz pour ^1H et de 62 MHz pour ^{13}C), **AC-400** (fréquences de résonance de 400 MHz pour ^1H , de 100 MHz pour ^{13}C , et de 161 MHz pour ^{31}P). Les déplacements

chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant résiduel (^1H : 7,26, ^{13}C : 77 ppm pour le CDCl_3). Les constantes de couplages notées J sont exprimées en Hertz (**Hz**). La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s): s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

- **Spectrométrie de masse**

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil **Shimadzu QP 1100 Ex** porté à un potentiel d'ionisation de 70 eV pour la spectrométrie par ionisation (ESI) et sur un spectromètre **ThermoFinnigan MAT 95 XL** pour la spectrométrie haute résolution (HRMS).

5.2. Méthodes de synthèse

5.2.1. Synthèse des sulfonamides

- **Mode opératoire générale**

-  **Carbamoylation**

Dans un ballon Bicol émergé dans un bain de glace, on dissout 1 équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle ICS dans du CH_2Cl_2 anhydre, puis on additionne goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium sous argon une quantité équimolaire de *ter*-butanol en solution dans le même solvant. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi- heure à la même température.

-  **Sulfamoylation**

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 sur une quantité équivalente d'un aminoester ou de la bis(2-chloroéthyl)amine dans le CH_2Cl_2 anhydre qui est placée dans un ballon Bicol émergé dans un bain de glace. Deux équivalents de TEA sont ajoutés goutte à goutte simultanément que le carbamate dans le ballon. La réaction est complète au bout de 2 heures et les produits résultant sont révélés par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage.

- **Traitement**

Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé avec une solution HCl (0,1N) jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis

évaporée à sec. Après évaporation, le produit issu de cette réaction est cristallisé dans l'éther diéthylique donnant le carboxylsulfonamide directement sous forme de poudre blanche.

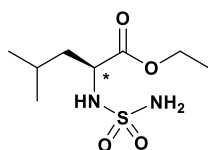
✚ Déprotection

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on introduit 1 mmol du sulfamide *N*-protégé préparé précédemment dans 10 ml d'eau distillé. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

• Traitement

Le mélange réactionnel est extrait trois fois par l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur MgSO₄, après filtration le solvant est évaporé sous pression réduite. Une recrystallisation est effectuée dans un mélange d'éther éthylique/ l'hexane afin d'obtenir les sulfamides avec une grande pureté.

(S)-2-(sulfamoylamino)-4-méthylpentanoate d'éthyle 4.9a



✚ **Formule brute:** C₈H₁₈N₂O₄S

✚ **Masse molaire:** 238,10

✚ **Aspect:** poudre blanche

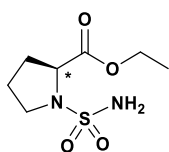
✚ **Rdt:** 75%

✚ **R_f:** 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

✚ **Tr:** 58-60 °C

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.9 (s, 1H, NH₂), 4.20 (q, 2H, OCH₂), 4.00 (m, 1H, *CH), 1.8 (m, 1H, CH *iPr*), 1.5 (t, 2H, CH₂), 1.25(t, 3H, CH₂-CH₃), 1.25(d, 6H, CH₃ *iPr*). **RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃):** δ = 21.05, 22.50, 23.50, 41.90, 52.20, 57.4, 172.28. **IR (KBr):** ν = 3282 (NH, NH₂), 1751 (C=O), 1348 et 1154 (SO₂).

(S)-1-(sulfamoylpyrrolidine)-2-carboxylate d'éthyle 4.9b



✚ **Formule brute:** C₇H₁₄N₂O₄S

✚ **Masse molaire:** 222.07

✚ **Aspect:** poudre blanche

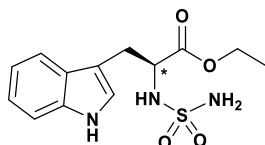
✚ **Rdt:** 80%

✚ **R_f:** 0.50 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

✚ **Tr:** 70-72 °C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.88 (s, 1H, NH_2), 4.45 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J'=4.4\text{Hz}$, 1H, $^*\text{CH}$), 4.20 (q, 2H, OCH_2), 3.5 (t, 2H, N-CH_2), 2.3 (m, 2H, $^*\text{CH-CH}_2$), 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.29 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). **RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3):** δ = 14.10, 21.4, 24.7, 55.2, 60.6, 61.3, 171.5. **IR (KBr):** ν = 3274 (NH_2), 1761 (C=O), 1352 et 1149 (SO_2).

(2S)-2-(sulfamoylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate d'éthyle 4.9c



Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Masse molaire: 311.09

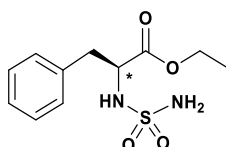
Aspect: huile transparent

Rdt: 70%

R_f : 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.75-8.20 (m, 4H, H-Ar), 6.02 (s, 1H, CH=C), 5.20 (d, $J = 8.80\text{ Hz}$, 1H, 4.60 (s, 1H, NH), 4.25 (s, 1H, NH_2), 4.13-4.20 (m, 2H, CH_2O), 3.91-4.02 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 3.25-3.34 (dd, $J = 5.2\text{ Hz}$, $J' = 12.80\text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-}^*\text{CH}$), NH^*CH), 3.00 (d, 2H, CH_2), 1.22 (t, $J = 6.90\text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$). **RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3):** δ = 14.10, 29.22, 57.62, 61.30, 111.54, 118.56, 122.30, 126.65, 127.33, 129.13, 129.90, , 136.44, 172.74. **IR :** ν = 3407.53, 3356, 3277.38 (2 NH , NH_2), 1733.47 (C=O), 1342.36 et 1159.94 (SO_2).

(2S)-2-(sulfamoylamino)-3-phenylpropanoate d'éthyle 4.9d



Formule brute: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Masse molaire: 272.08

Aspect: poudre blanche

Rdt: 74%

R_f : 0.45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

Tr: 64-65 °C

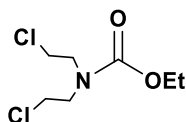
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.60 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$, NH), 4.90 (s, 2H, NH_2), 4.40 (dt, $J = 5.5\text{ Hz}$, $J' = 8.8\text{ Hz}$, 1H, $^*\text{CH}$), 3.65 (s, 3H, OCH_2), 3.00-3.20 (2dd, (ABX system), $J = 5.7$, $J' = 7.00$ et $J_{\text{gem}} = 13.8\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.27 (t, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3):** δ = 39.5, 52.5, 58.6, 127.7, 129.8, 129.9, 137.3, 173.5. **IR (KBr):** ν = 3479-3253 (NH , NH_2), 1756 (C=O), 1339-1145 (SO_2).

5.2.2. Synthèse des sulfonylcyclourées

5.2.2.1. Acylation de bis(2-chloroéthyl)amine

A une solution de 1 équivalent de chlorohydrate de bis(2-chloroéthyl)amine dans le CH_2Cl_2 anhydre placée dans un ballon émergé dans un bain de glace, sont additionnés 1.5 équivalents de chloroformiate d'éthyl et 1.5 équivalents de la triéthylamine, le mélange réactionnel est agité pendant 1.5 h. Le mélange réactionnel est lavée avec une solution d'HCl (0,1N) puis à l'eau, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentré sous pression réduite.

bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle



✚ **Formule brute:** $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

✚ **Masse molaire:** 213.09

✚ **Aspect:** huile transparent

✚ **Rdt:** 90%

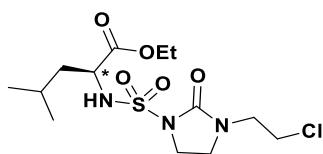
✚ **R_f:** 0.7 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3H, J = 4.90 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.69-3.50 (m, 8H, 2($2\text{CH}_2\text{-Cl}$)), 4.15 (q, J = 5.79 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ppm. **RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3):** δ = 14.5, 41.9, 51.0, 61.8, 155.8 ppm. **IR :** ν = 1633 (C=O).

5.2.2.2. Condensation de bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle avec divers sulfonamides

Dans un ballon menu d'un réfrigérant, sont placés 1 équivalent de sulfonamide, 1 équivalent de bis(2-chloroéthyl)carbamate d'éthyle et 2 équivalents de K_2CO_3 dans 10 ml d'acétonitrile, le mélange réactionnel est porté à reflux, la température du milieu est fixée de 135 °C. L'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le sulfamide. Après l'évaporation de d'acétonitrile, le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane puis lavé à l'eau, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel silice éluée par ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10).

[(3-(2-chloroéthyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl]-L-leucinate d'éthyle 4.1a



Formule brute: C₁₃H₂₄ClN₃O₅S

Masse molaire: 369, 11

Aspect: poudre blanche

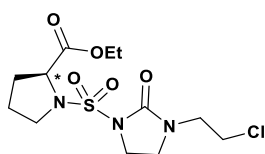
Rdt: 80%

R_f: 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

Tr: 120-135 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 0.91–0.96 (m, 6H, 2CH₃iPr), 1.26 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O), 1.48 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 2H, CH-CH₂-*CH), 1.83–1.91 (m, 1H, CH iPr), 3.57–3.69 (m, 4H, 2(CH₂)cyc), 3.85 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 2H, CH₂-N), 4.05–4.17 (m, 2H, CH₂-O), 4.19–4.22 (m, 1H, CH₂-*CH-NH), 4.61–4.71 (m, 2H, Cl-CH₂), 5.04 (d, *J*_{H-H} 12 Hz, 1H, NH-*CH)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 14.29 (CH₃-CH₂), 21.60 (2CH₃iPr), 24.51 (CH iPr), 41.57 (CH₂-*CH), 42.77 (CH₂-N), 47.13 (d, *J*_{C-H} 4 Hz, (2(CH₂)cyc), 55.14 (*CH-NH), 61.38 (CH₂-O), 67.19 (Cl-CH₂), 158.69 (C=O cyclourée), 173.92 (C=O ester)ppm. **SM:** (m/z) = 370.1 [M+1]. **IR (KBr):** ν= 1291 and 1152 (SO₂), 1620 (C=O cyclourée), 1730 (C=O ester), 3294 (NH). **AE Calculer:** C 42.22, H 6.54, N 11.36. **Trouver:** C 42.20, H 6.51, N 11.40%.

[(3-(2-chloroéthyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl]-L-prolinate d'éthyle 4.1b



Formule brute: C₁₂H₂₀ClN₃O₅S

Masse molaire: 353,08

Aspect: huile transparent

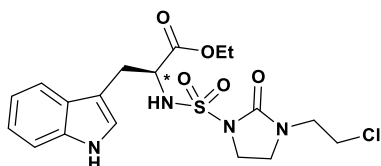
Rdt: 85%

R_f: 0.71 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 1.25 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.89–1.97 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.00–2.03 (m, 1H, CH₂-*CH), 2.16–2.21 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.45–3.61 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.62–3.67 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.68–3.70 (m, 2H, (N-CH₂)cyc), 3.70–3.80 (m, 2H, (N-CH₂)cyc), 3.83 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 2H, CH₂-N), 4.15 (q, 2H, CH₃-CH₂-O), 4.29 (dd, *J*_{H-H} 12 Hz, 1H, CH₂-*CH-N), 4.62 (t, *J*_{H-H} 8 Hz, 2H, Cl-CH₂)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 14.26 (CH₃-CH₂), 24.89 (CH₂-CH₂-CH₂), 31.22 (CH₂-*CH), 41.30 (CH₂-

CH₂-CH₂-N), 46.94 (d, J_{C-H} 7 Hz, 2(CH₂)cyc), 49.78 (CH₂-N), 61.11 (CH₂-O), 61.32 (CH₂-*CH-N), 66.98 (Cl-CH₂), 159.27 (C=O cyclourée), 172.76 (C=O ester)ppm. **SM:** (m/z) = 354.1 [M+1]. **IR :** ν = 1320-1155 (SO₂), 1626 (C=O cyclourée), 1741 (C=O ester). **AE** Calculer: C 40.74, H 5.70, N 11.88. Trouver: C 40.70, H 5.66, N 11.90%.

[(3-(2-chloroéthyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl]-L-tryptophanate d'éthyle 4.1c



Formule brute: C₁₈H₂₃ClN₄O₅S

Masse molaire: 442,11

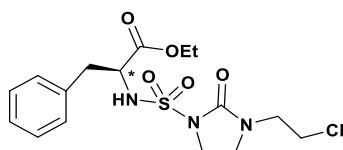
Aspect: huile transparent

Rdt: 75%

R_f: 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, J_{H-H} 8 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 3.14–3.27 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.28–3.37 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.41–3.49 (m, 2H, CH₂-N), 3.50–3.61 (m, 4H, 2(CH₂)cyc), 4.09–4.12 (m, 2H, CH₂-O), 4.12–4.21 (m, 1H, *CH-NH), 4.23–4.32 (m, 1H, Cl-CH₂), 4.42–4.44 (m, 1H, Cl-CH₂), 5.15 (d, J_{H-H} 8 Hz, 1H, NH-*CH), 7.06–7.10 (m, 2H, H-Ar), 7.13–7.17 (m, 1H, NH-CH=C), 7.38 (d, 1H, H-Ar), 7.58 (d, 1H, H-Ar), 8.62 (d, 1H, NH-CH=C)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 14.17 (CH₃-CH₂), 29.26 (CH₂-*CH), 41.46 (CH₂-N), 46.79 (d, J_{C-H} 2 Hz, 2(CH₂)cyc), 56.84 (*CH-NH), 61.64 (CH₂-O), 67.15 (Cl-CH₂), 109.57 (C=CH-NH), 111.54 (NH-CH=C), 118.68, 119.52, 122.10, 123.89 (CH_{Ar}), 127.44, 136.30 (C_{Ar}), 158.54 (C=O cyclourée), 172.72 (C=O ester)ppm. **SM:** (m/z) = 443.1 [M+1]. **IR :** ν = 1304-1160 (SO₂), 1622 (C=O cyclourée), 1735 (C=O ester), 3295 (NH), 3512 (NH cyc). **AE** Calculer: C 48.81, H 5.23, N 12.65. Trouver: C 48.83, H 5.25, N 12.68%.

[(3-(2-chloroéthyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl]-L-phenylalaninate d'éthyle 4.1d



Formule brute: C₁₆H₂₂ClN₃O₅S

Masse molaire: 403,10

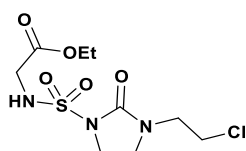
Aspect : huile transparent

Rdt: 70%

R_f: 0.64 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (t, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.19–1.26 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-*CH}$), 1.28–1.36 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-*CH}$), 3.06–3.09 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.09–3.23 (m, 1H, *CH-CH_2), 4.06–4.21 (m, 4H, 2(CH_2)cyc), 4.36–4.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.53–4.60 (m, 2H, Cl-CH_2), 5.07 (d, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 1H, NH-*CH), 7.17–7.29 (m, 5H, H-Ar)ppm. **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ = 14.17 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 39.66 ($\text{CH}_2\text{-*CH}$), 41.55 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 47.02 (d, $J_{\text{C-H}}$ 3 Hz, 2(CH_2)cyc), 57.37 ($\text{CH}_2\text{-*CH-NH}$), 61.51 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 67.13 (Cl-CH_2), 127.11, 128.50, 129.65 (CH_{Ar}), 135.85 (C_{Ar}), 158.60 (C=O cyclourée), 172.20 (C=O ester)ppm. **SM:** (m/z) = 404.0 [M+1]. **IR :** ν = 1298–1158 (SO_2), 1620 (C=O cyclourée), 1732 (C=O ester), 3355 (NH). **AE** Calculer: C 47.58, H 5.49, N 10.40. Trouver: C 47.55, H 5.50, N 10.44%.

((3-(2-chloroéthyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)glycinate d'éthyle 4.1e



Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$

Masse molaire: 313, 05

Aspect : huile transparent

Rdt: 73%

R_f: 0.68 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

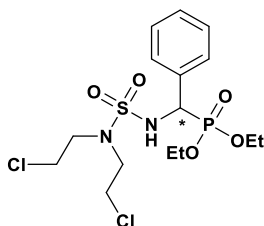
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (t, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.65–3.74 (m, 4H, 2(CH_2)cyc), 3.75–3.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.81–3.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4.15–4.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.66–4.71 (m, 2H, Cl-CH_2)ppm. **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ = 14.22 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 41.55 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 45.18–45.23 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 47.05 (d, $J_{\text{C-H}}$ 3 Hz, 2(CH_2)cyc), 61.68 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 67.26 (Cl-CH_2), 158.86 (C=O cyclourée), 170.33 (C=O ester)ppm. **SM:** (m/z) = 314.0 [M+1]. **IR :** ν = 1351–1156 (SO_2), 1623 (C=O cyclourée), 1738 (C=O ester), 3322 (NH). **AE** Calculer: C 34.45, H 5.14, N 13.39. Trouver: C 34.48, H 5.15, N 13.35%.

5.2.3. Synthèse des α -sulfamidophosphonates

Dans un tube en verre (diamètre: 25 mm; volume: 20 ml) on place 1 équivalent de sulfonamide, 1 équivalent d'aldéhyde et 1 équivalent de triéthylphosphite, le mélange réactionnel est ensuite irradié en plongeant le tube dans un bain à ultrasons à température ambiante pendant 30-60 min. L'évolution de la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit

moins polaire que le produit de départ. En fin de réaction, le brut réactionnel est cristallisé dans un mélange de l'éther éthylique et le n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme de poudre.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(phényl)méthyl)phosphonate d'éthyle 4.2a



✚ **Formule brute:** C₁₅H₂₅Cl₂N₂O₅PS

✚ **Masse molaire:** 446, 06

✚ **Aspect:** poudre blanche

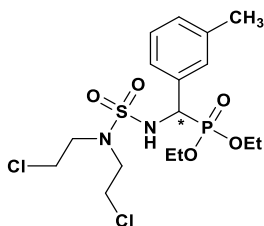
✚ **Rdt:** 85%

✚ **R_f:** 0.67 (ACOEt-EP, 5:5)

✚ **T_f:** 170-172 °C

RMN ³¹P (161 MHz, CDCl₃): δ= 21.37. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ= 1.06 (t, *J*_{H-H} 7.07 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.41 (t, *J*_{H-H} 7.11 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 3.12 (t, *J*_{H-H} 7.13 Hz, 4H, 2CH₂-N), 3.36-3.46 (m, 4H, 2CH₂-Cl), 3.48-3.52 (m, 1H, CH₂-PO), 3.90 (m, 1H, CH₂-PO), 4.28-4.37 (m, 2H, CH₂-PO), 4.70-4.84 (dd, *J*_{H-H} 9.55 Hz, *J*_{H-P} 24.81 Hz, 1H, *CH), 7.29-7.45 (m, 3H, H-Ar), 7.58-7.67 (m, 2H, H-Ar), 7.89-7.95 (m, 1H, NH-*CH)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 16.17 (d, *J*_{C-P} 5.64 Hz, CH₃-CH₂-PO), 16.61 (d, *J*_{C-P} 5.95 Hz, CH₃-CH₂-PO), 41.87 (2CH₂-N), 51.76 (2CH₂-Cl), 55.46 (d, *J*_{C-P} 154.81 Hz, *CH), 64 (d, *J*_{C-P} 6.88 Hz, CH₂-PO), 64.24 (d, *J*_{C-P} 7.13 Hz, CH₂-PO), 128.46, 128.55, 128.81 (CH_{Ar}), 135.35 (C_{Ar})ppm. **SM:** (m/z) = 447.066 [M+1], 469.048 [M+Na], 915.10 [2M+Na]. **IR (KBr):** ν= 3163 (NH), 1459 (C=C), 1352-1157 (SO₂), 1233 (P=O), 1018 (P-O), 743 (P-C). **AE Calculer:** C 40.28, H 5.63, N 6.26. **Trouver:** C 40.21, H 5.56, N 6.08%.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(m-tolyl)méthyl)phosphonate d'éthyle 4.2b



✚ **Formule brute:** C₁₆H₂₇Cl₂N₂O₅PS

✚ **Masse molaire:** 460, 08

✚ **Aspect:** poudre blanche

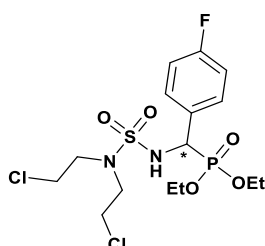
✚ **Rdt:** 84%







✚ **R_f:** 0.68 (ACOEt-EP, 5:5)

✚ **T_f:** 176-178 °C

RMN ^{31}P (161 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.25$. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 0.93$ (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.05 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$), 1.28 (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.05 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$), 2.20 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Ar}$), 3.01 (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.13 Hz, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 3.24-3.39 (m, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$), 3.44-3.54 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 3.74-3.83 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 4.14-4.21 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 4.53-4.62 (dd, $J_{\text{H-H}}$ 9.6 Hz, $J_{\text{H-P}}$ 24.69 Hz, 1H, * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.03-7.11 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.13-7.15 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.20-7.26 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.42-7.46 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$) ppm. **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 16.2$ (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 16.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 21.46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-Ar}$), 41.88 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 51.79 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$), 55.48 (d, $J_{\text{C-P}}$ 156 Hz, * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 64 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 64.17 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 125.55, 128.72, 129.09, 129.50 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}$), 135.18, 138.64 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ppm. **SM:** (m/z) = 461.083 [M+1], 483.065 [M+Na], 943.14 [2M+Na]. **IR (KBr):** $\nu = 3137$ (NH), 1607-1459 (C=C), 1351 and 1156 (SO_2), 1229 (P=O). **AE Calculer:** C 41.66, H 5.90, N 6.07. **Trouver:** C 41.56, H 5.88, N 6.24%.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(4-fluorophényl)méthyl)phosphonate d'éthyle
4.2c

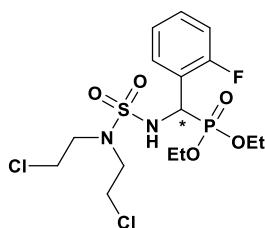


-  **Formule brute:** $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS}$
-  **Masse molaire:** 464, 05
-  **Aspect:** poudre blanche
-  **Rdt:** 75%
-  **R_f:** 0.61 (ACOE_t-EP, 5:5)
-  **T_f:** 185-187 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.06 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$), 1.43 (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.07 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$), 3.20 (t, $J_{\text{H-H}}$ 7.01 Hz, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 3.43-3.57 (m, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$), 3.60-3.76 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 3.90-3.97 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 4.26-4.38 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 4.71-4.84 (dd, $J_{\text{H-H}}$ 9.67 Hz, $J_{\text{H-P}}$ 24.69 Hz, 1H, * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.07-7.20 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.54-7.60 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.82 (s, 1H, $\underline{\text{NH}}\text{-*CH}$) ppm. **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 16.24$ (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 16.59 (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 41.87 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 51.77 (2 $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$), 54.69 (d, $J_{\text{C-P}}$ 157 Hz, * $\underline{\text{C}}\text{H}$), 64.08 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 64.34 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}$), 115.81, 116.02, 130.18, 131.15 ($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{Ar}}$), 132.92, 164.17 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ppm. **IR (KBr):** $\nu = 3140$ (NH), 1605-1459 (C=C), 1349 and 1156 (SO_2), 1231 (P=O). **AE Calculer:** C 38.72, H 5.20, N 6.02. **Trouver:** C 38.70, H 5.03, N 6.12%.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(2-fluorophényl)méthyl)phosphonate d'éthyle

4.2d



Formule brute: C₁₅H₂₄Cl₂FN₂O₅PS

Masse molaire: 464, 05

Aspect: poudre blanche

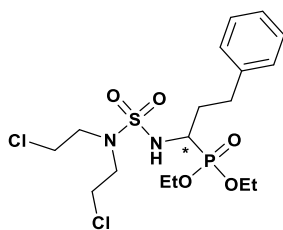
Rdt: 70%

R_f: 0.61 (ACOEt-EP, 5:5)

Tr: 188-190 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ=1.09 (t, *J*_{H-H} 6.99 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.41 (t, *J*_{H-H} 7.06 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 3.25-3.29 (m, 4H, 2CH₂-N), 3.45-3.59 (m, 4H, 2CH₂-Cl), 3.71-3.81 (m, 1H, CH₂-PO), 3.90-4.00 (m, 1H, CH₂-PO), 4.25-4.33 (m, 2H, CH₂-PO), 5.08-5.17 (dd, , *J*_{H-H} 9.74 Hz, *J*_{H-P} 24.75 Hz 1H, *CH), 6.83-6.87 (m, 1H, NH-*CH), 7.09-7.14 (m, 1H, H-Ar), 7.18-7.22 (m, 1H, H-Ar), 7.33-7.38 (m, 1H, H-Ar), 7.68-7.73 (m, 1H, H-Ar)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 16.14 (d, *J*_{C-P} 5.58Hz, CH₃-CH₂-PO), 16.6 (d, *J*_{C-P} 6.2 Hz, CH₃-CH₂-PO), 41.81 (2CH₂-N), 47.62 (d, *J*_{C-P} 159.34 Hz, *CH), 51.65 (2CH₂-Cl), 63.11 (d, *J*_{C-P} 7.4 Hz, CH₂-PO), 64.48 (d, *J*_{C-P} 7.4 Hz, CH₂-PO), 115.48, 115.80, 122.94, 124.68 (CH_{Ar}), 129.83, 130.53 (C_{Ar})ppm. **IR (KBr):** ν= 3142 (NH), 1458 (C=C), 1354-1159 (SO₂), 1231 (P=O), 1023 (P-O), 751 (P-C). **AE Calculer:** C 38.72, H 5.20, N 6.02. **Trouver:** C 38.70, H 5.03, N 6.12%.

(1-((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)-3-phénylpropyl)phosphonate d'éthyle 4.2e



Formule brute: C₁₇H₂₉Cl₂N₂O₅PS

Masse molaire: 474, 09

Aspect : huile transparent

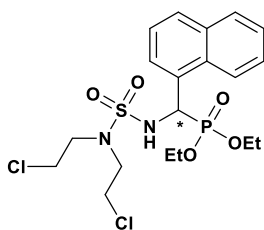
Rdt: 79%

R_f: 0.69 (ACOEt-EP, 5:5)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 1.33-1.41 (m, 6H, 2CH₃-CH₂), 1.97-2.09 (m, 1H, CH₂-CH*), 2.17-2.30 (m, 1H, CH₂-CH*), 2.82-2.98 (m, 2H, CH₂-Ar), 3.56-3.60 (m, 4H, 2CH₂-N), 3.70-3.73 (m, 4H, 2CH₂-Cl), 4.14-4.24 (m, 4H, 2CH₂-PO), 5.87-5.90 (dd, *J*_{H-H} 9.6 Hz, *J*_{H-P} 24.69 Hz, 1H, *CH), 7.22-7.34 (m, 6H, 5H-Ar, 1NH-*CH)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 16.17 (2CH₃-CH₂-PO), 32.01 (CH₂-Ar), 33.02 (CH₂-*CH), 42.07 (2CH₂-N), 49.87 (2CH₂-Cl), 51.64 (d, *J*_{C-P} 39 Hz, *CH), 62.92 (d, *J*_{C-P} 7 Hz, CH₂-PO), 63.35 (d, *J*_{C-P} 7 Hz, CH₂-PO),

126.33, 128.59, 128.64 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 140.90 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$)ppm. **IR** : ν = 3128(NH), 1455 (C=C), 1341-1158 (SO_2), 1232 (P=O), 1024 (P-O), 753 (P-C). **AE** Calculer: C 42.95, H 6.15, N 5.89. Trouver: C 42.98, H 6.20, N 5.99%.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(naphthalen-1-yl)méthyl)phosphonate d'éthyle 4.2f



Formule brute: C₁₉H₂₇Cl₂N₂O₅PS

Masse molaire: 496, 08

Aspect: poudre jaune

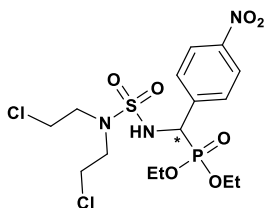
Rdt: 81%

Rr: 0.71 (ACOEt-EP, 5:5)

Tf: 193-195 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, J_{H-H} 8 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH}_2$), 1.43 (t, J_{H-H} 8 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH}_2$), 3.10 (t, J_{H-H} 8 Hz, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-N}$), 3.37-3.39 (m, 4H, 2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-Cl}$), 3.42-3.44 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-PO}$), 3.91-3.94 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-PO}$), 4.31-4.39 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-PO}$), 4.91-5.00 (dd, J_{H-H} 8 Hz, J_{H-P} 28 Hz, 1H, * $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 7.26-7.45 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.49-7.53 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.57-7.75 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 7.76-7.78 (m, 1H, $\text{NH-}^*\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 7.82-7.85 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$), 8.04 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-Ar}$)ppm. **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ = 16.15 (d, J_{C-P} 6 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 16.52 (d, J_{C-P} 5 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 41.76 (2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-N}$), 51.69 (2 $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-Cl}$), 55.58 (d, J_{C-P} 156 Hz, * $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 63.88 (d, J_{C-P} 7 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-PO}$), 64.25 (d, J_{C-P} 7 Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-PO}$), 125.69, 126.63, 127.56, 127.64, 127.77 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 132.6, 133.07, 133.12 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$)ppm. **IR (KBr):** ν = 3140 (NH), 1464 (C=C), 1355-1155 (SO_2), 1229 (P=O), 1017 (P-O), 746 (P-C). **AE** Calculer: C 45.88, H 5.47, N 5.63. Trouver: C 45.80, H 5.57, N 5.83%.

(((N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)amino)(4-nitrophenyl)méthyl)phosphonate d'éthyle 4.2g



Formule brute: C₁₅H₂₄Cl₂N₃O₇PS

Masse molaire: 491, 04

Aspect: huile transparent

Rdt: 76%

Rr: 0.72 (ACOEt-EP, 5:5)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.08 (t, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.40 (t, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.20 (t, $J_{\text{H-H}}$ 8 Hz, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$), 3.46-3.49 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.50-3.55 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 3.63-3.73 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 4.26-4.30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 4.70-4.74 (dd, $J_{\text{H-H}}$ 12 Hz, $J_{\text{H-P}}$ 24 Hz, 1H, $^*\text{CH}$), 7.08-7.10 (m, 2H, H-Ar), 7.53-7.70 (m, 3H, 2 H-Ar , 1 $\text{HN-}^*\text{CH}$)ppm. **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ = 16.11 (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 16.46 (d, $J_{\text{C-P}}$ 6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-PO}$), 41.9 ($2\text{CH}_2\text{-N}$), 51.53 ($2\text{CH}_2\text{-Cl}$), 54.56 (d, $J_{\text{C-P}}$ 157 Hz, $^*\text{CH}$), 63.96 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 64.22 (d, $J_{\text{C-P}}$ 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-PO}$), 115.81, 116.02, 130.18, 131.15 (CH_{Ar}), 132.92, 164.17 (C_{Ar})ppm. **IR :** ν = 3310 (NH), 1607 (C=C), 1347-1156 (SO_2), 1223 (P=O), 1074 (P-O), 859 (P-C). **AE** Calculer: C 36.60, H 4.91, N 8.54. Trouver: C 36.89, H 5.11, N 8.31%.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse et l'étude structurale et théorique de nouveaux dérivés de sulfonylcyclourées et d' α -sulfamidophosphonates.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé une nouvelle série de sulfonylcyclourées en trois étapes. Au début, nous avons préparé des sulfonamides dérivés d'ainoesters. Par la suite, une réaction d'acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine a été réalisée en utilisant le chloroformiate d'éthyle comme agent acylant. Dans la dernière étape, nous avons adopté une réaction de condensation entre les deux entités synthétisées et après une cyclisation intramoléculaire ces nouveaux hétérocycles ont été obtenus avec de bons rendements. Une étude théorique par modélisation moléculaire et docking a été effectuée. Nous avons exploité les capacités de la modélisation moléculaire afin d'utiliser des méthodes DFT pour comprendre les propriétés et la prédiction de la réactivité chimique de nouveaux sulfonylcyclourées synthétisés, ainsi que les calculs docking ont été réalisés avec le logiciel AUTODOCK 4.2, pour prédire l'activité biologique et étudier les interactions avec la cible biologique.

Le challenge de mettre au point des réactions dans des conditions plus ou moins douces qui respectent le maximum des principes de la chimie verte est un enjeu majeur pour la synthèse dite « non conventionnelle ». Pour cela nous avons établi une méthode simple, rapide et efficace pour synthétiser de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates *via* la réaction de Kabachnik-Fields à partir de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide, divers aldéhyde aromatique et le triéthylphosphite. La réaction a été réalisée sous irradiations ultrasoniques comme source d'activation verte et en absence des solvants organiques et des réactifs toxiques.

L'évaluation antibactérienne et anticancéreuse de quelques molécules a été réalisée.

Les résultats ont été bien confirmés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR et MS).

Perspectives :

Vu les résultats satisfaisants obtenus, de nouvelles stratégies seront envisagées dans la continuité de ce travail:

- ❖ L'étude de l'activité biologique de ces deux nouvelles familles, il serait intéressant de faire d'autres tests biologiques pour valoriser le travail. Nous envisageons également de réaliser des études théoriques (relation structure activité) pour expliquer les résultats.
- ❖ Utiliser autres conditions vertes pour la préparation des sulfonylcyclourées telles que; l'application des réactions multi-composants, l'activation énergétique non conventionnelles (ultrasons et micro-ondes), l'utilisation des solvants verts ainsi que l'utilisation des catalyseurs recyclables et respectueux de l'environnement.
- ❖ Le développement de nouvelles approches qui peuvent satisfaire à un maximum de principes de la chimie verte pour la synthèse des nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes.

Publications



Novel α -sulfamidophosphonate analogues of fotemustine: efficient synthesis using ultrasound under solvent-free conditions

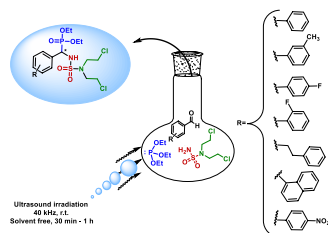
Meriem Guerfi¹ · Malika Berredjem¹ · Abdeslem Bouzina¹ · Taibi Ben Hadda² · Christelle Marminon³ · Khadidja Otmane Rachedi¹

Received: 1 May 2020 / Accepted: 10 November 2020
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2020

Abstract

The development of new clean and effective processes for the preparation of new elaborated compounds is currently an important research axis in organic chemistry, thus in recent years, the application of ultrasound has gained a very important development in synthetic organic chemistry. In this context, we have developed a new access route to sulfamidophosphonate analogues of fotemustine which is known to be a cytotoxic alkylating agent, using ultrasonic irradiation as a source of activation of this type of reaction, starting from sulfonamide, triethylphosphite, and various aldehydes via three component reaction. A wide range of substrates is compatible in this reaction, producing good yields (70–85%) in short time (30–60 min). All products were carefully characterized by ¹H, ¹³C NMR as well as IR and HRMS.

Graphic abstract



Keywords α -Sulfamidophosphonates · Multi-component reaction · Nitrogen mustard · Ultrasonic irradiation

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00706-020-02711-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Malika Berredjem
malika.berredjem@univ-annaba.org; mberredjem@yahoo.fr

¹ Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria

² Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah AlMukarramah, Saudi Arabia

³ Faculté de Pharmacie-ISPBB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry, SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453-INSERM US7, Université Lyon 1, CEDEX 8, 69373 Lyon, France

Introduction

Fotemustine (**1**) is an alkylating cytotoxic agent, this molecule shows more attractive pharmaco-kinetic properties than those of the other alkylating agents in terms of blood–brain barrier passage and of cell penetration coefficient, especially neoplastic cells [1–6]. The clinical application of this anti-cancer agents is limited by their toxic side effects and by acquired resistance of melanoma cells to this antineoplastic agent [7, 8]. On the basis of this observation and to purpose a structural modification **3**, the sulfonamide NH-SO₂ moiety is a bio-isostere of the NH-CO amide moiety (Fig. 1), it has the advantage in the biomolecules not to be toxic after its decomposition in the physiological medium [9] because it has the capacity to act as donors and acceptors of hydrogen bonds. The synthesis and reactivity of sulfonamides have

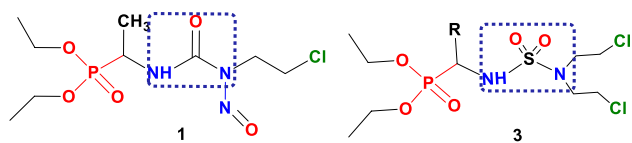


Fig. 1 Molecular structure of sulfamidophosphonates **3a–3g** and fotevistine (**1**)

aroused a lot of interest in recent years due to their important biological properties [10].

On the other hand, molecules with an amidophosphonate group have a very broad spectrum of biological activities. Among the many examples cited in the literature, we have found compounds which have shown potent antiviral activities against TMV (**4**) [11], thus the proline derivative **5** is an angiotensin inhibitor used as an antihypertensive agent [12].

A new series of α -amidophosphonates derived from dehydroabiatic acid (**6**) have been examined in vitro against tumor cells [13]. The results obtained showed an activity superior to that of 5-fluorouracil (anticancer drug used as a reference). In addition, these compounds are used as active ingredients in pesticides, in particular the dipeptide **7** called alaphosphin, is a potent herbicide and fungicide (Fig. 2) [14].

Recently, compounds containing a phosphonate group and a sulfonamide fragment of the phenyl nucleus have shown promising biological activities, as an inhibitor of carbonic anhydrases CA4 in vitro (**8**) [15], and inhibitor of the protein tyrosine phosphatase PTP1B (**9**) [16]. A series of sulfamidocarbonyloxyphosphonates **10** derived from mycophenolic acid used as anticancer, antiviral, and anti-inflammatory agents, these compounds carry three motifs (mycophenolic acid, *N*-acylsulfamide, and phosphonate) which gives them a spectrum of activity (Fig. 3) [17].

The α -aminophosphonate derivatives have been synthesized by various routes. Among the literature methods, the Kabachnik–Fields reaction is one of the most convenient approaches to these compounds [18–23].

One of the powerful tools used to connect economic features with the green concerns is performing organic reactions under ultrasound irradiation and solvent-free conditions [24–29].

The synthesis of phosphonate containing a sulfonamide group is very rarely described in the literature. Das et al. [30] described the synthesis of new sulfamidophosphonate derivatives by the action of *N*-tosylaldimines with trimethylsilyl dialkylphosphite in the presence of iodine as catalyst. Rajeshwaran et al. [31] synthesized sulfamidophosphonates by the Michaelis–Arbuzov reaction using the microwave as an energy source. The reaction was carried out in the presence of a ZnBr_2 catalyst.

In continuation of our interest in the preparation of sulfonamide and phosphonate derivatives [32–36], we decided to include both motifs, sulfonamide and phosphonate, on each targeted compound. In this work, seven novel highly functionalized compounds (**3a–3g**) were synthesized through three component reaction in which carbonyl group has been replaced with sulfone group.

Results and discussion

In our research program focused for the synthesis of novel phosphonates derivatives with very timely methods [37–40]. A series of new α -sulfamidophosphonates were synthesized based on aliphatic linear sulfonamide containing nitrogen mustard moiety **1a**, various aromatic aldehydes **2a–2g**, and triethylphosphite by a one-pot three component condensation under ultrasonic irradiation at room temperature and

Fig. 2 Structure of diverse amidophosphonate derivatives

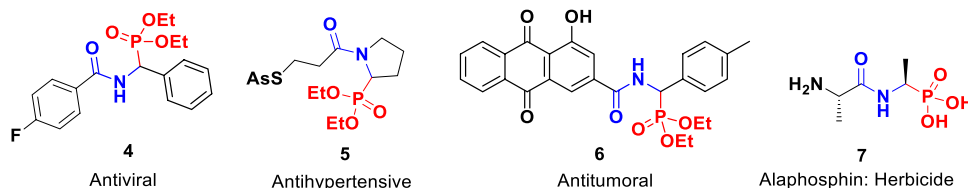
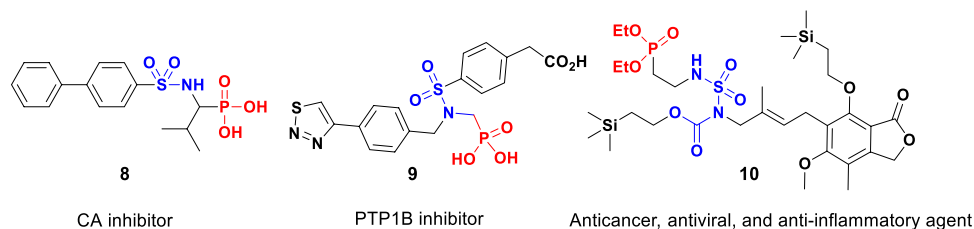


Fig. 3 Structure of diverse sulfonamide derivatives containing a phosphonate-type group



solvent, catalyst-free conditions after 30 min—1 h the reaction was completed with an excellent yields (Scheme 1).

The reaction between sulfonamide **1a**, benzaldehyde, and triethylphosphite was selected as model to evaluate the feasibility of α -sulfamidophosphonates and to optimize the reaction conditions, in order to assess the effect of temperature we used different temperatures (r.t., 30, 50, 60, and 75 °C). The results show that the reaction proceeds efficiently in high yield at room temperature. In addition, different solvents (dichloromethane, tetrahydrofuran, ethyl acetate, ethanol, and acetonitrile) were tested at room temperature under ultrasonic irradiation (Table 1). No improvements in yields were observed even after an hour of the reaction time, the good yield was obtained in a short reaction time under solvent free conditions.

After this optimization, a series of α -sulfamidophosphonates **3a-3g** were next prepared with different aromatic aldehydes (Table 2, entries 1–7), all reactions were completed in excellent yields under ultrasonic irradiation at room temperature and solvent-free conditions. The structures of the synthesized compounds are confirmed by elemental analysis as well as by IR and ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR spectral data, and MS. The ^{31}P NMR spectrum of the **3a** and **3b** exhibited two peaks at $\delta = 21.37$ and 21.25 ppm. The molecular peak $[\text{M} + \text{H}]^+$ obtained by EI-MS was always present and corresponded to each synthesized compound. FT-IR spectrum exhibited the characteristic signals of the three functions, the NH of the sulfamoyl moiety stretching at $3310\text{--}3128\text{ cm}^{-1}$, the phosphonate group at $1233\text{--}1223\text{ cm}^{-1}$, and the sulfamide group stretching with its two signals at $1159\text{--}1155\text{ cm}^{-1}$ and $1355\text{--}1341\text{ cm}^{-1}$. NMR spectra were recorded using CDCl_3 as the solvent and are available in the supplementary material part. The ^1H spectrum always showed a deshielded doublet of doublets at $\delta = 4.28\text{--}5.90$ ppm corresponding to the $\text{NH}^*\text{CH}(\text{R})\text{PO}(\text{OEt})_2$ proton with its expected coupling constant $^2J_{\text{H-P}}$ frequently around 24–28 Hz. The two CH_2 groups of the mustard moiety appeared at $\delta = 3.01\text{--}3.60$ and $3.24\text{--}3.73$ ppm. In ^{13}C spectrum was also characteristic due to the expected doublets related to the presence of the phosphorus ($J_{\text{C-P}}$ couplings), the two ethoxy groups of the phosphonates appeared at 16 ppm ($^2J_{\text{C-P}} \sim 5\text{--}6$ Hz), 64 ppm ($^3J_{\text{C-P}} \sim 6\text{--}7$ Hz), and the asymmetric carbon $\text{NH}^*\text{CH}(\text{R})$

Table 1 Optimization of reaction time and solvent for the synthesis of α -sulfamidophosphonates

Entry	Solvent	Time/min	Temp./°C	Yields/%
1	CH_2Cl_2	90	r.t	45
2	THF	110	r.t	37
3	AcOEt	130	r.t	30
4	EtOH	140	r.t	40
5	CH_3CN	150	r.t	25
6	No solvent	30	r.t	80

$\text{PO}(\text{OEt})_2$ at 51–55 ppm (doublet with coupling constant $^1J_{\text{C-P}} = 151\text{--}159$ Hz).

Mechanistic proposal

Firstly, the sulfonamide containing nitrogen mustard moiety **1a** here were obtained in three steps from a simple and efficient methodology described by our group [41–45]. The ultrasonic energy applying on multicomponent reactions generates the acoustic cavitation mechanical effect when sonic waves propagate through the medium. In liquids only longitudinal waves can be transmitted. Vibrations of molecules generate compressions and rarefactions, which give rise to the phenomenon of bubble formation and collapse in the reaction mixture sulfonamide containing nitrogen mustard moiety, aldehyde and triethylphosphite to facilitate the nucleophilic attack of the amino functional (sulfonamide) on the carbonyl group (aldehyde). During cavitation, the chemical bonds break, and H_2O eliminated for imine formation, the last one undergo to nucleophilic attack of triethylphosphite and formation to water in the reaction and EtOH eliminated to afford the α -sulfamidophosphonate according to the mechanism below (Scheme 2).

Conclusion

In summary, an efficient ultrasound-assisted multicomponent reaction for the synthesis of novel α -sulfamidophosphonates analogues of fotemustine was developed for the first time by condensation of

Scheme 1

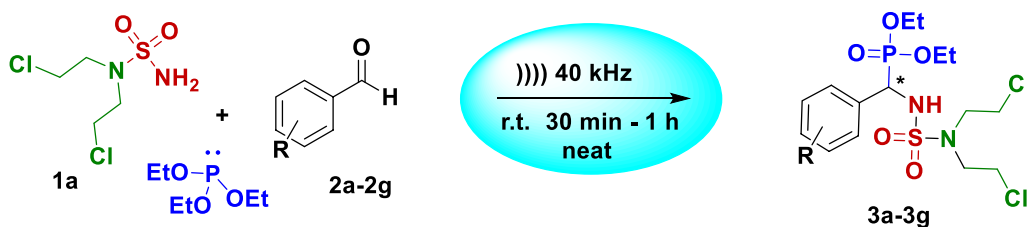
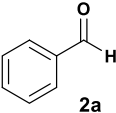
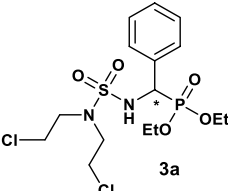
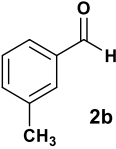
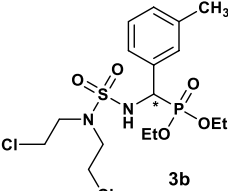
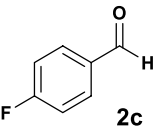
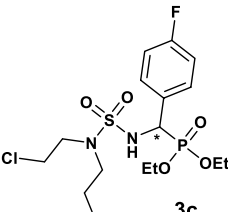
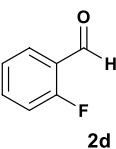
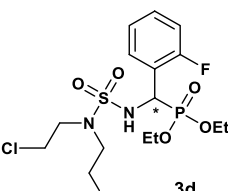
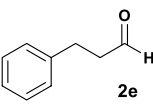
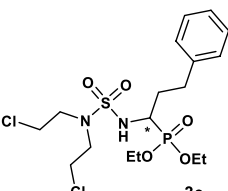
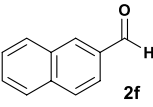
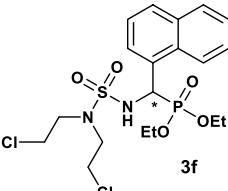
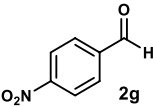
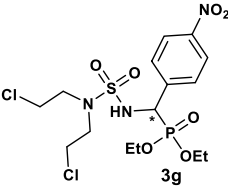


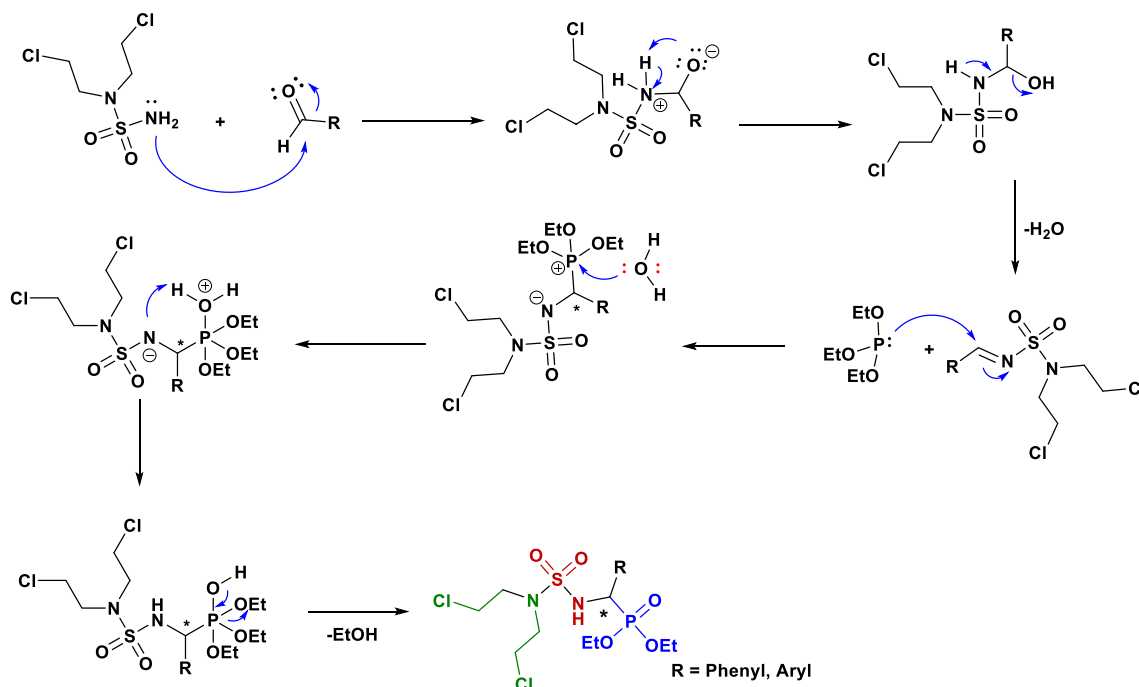
Table 2 Synthesis of novel α -sulfamidophosphonates containing nitrogen mustard moiety

Entry	Aldehyde	Compound	M.p./°C	Time/min	Yield/%
1	 2a	 3a	170–172	30	85
2	 2b	 3b	176–178	30	84
3	 2c	 3c	185–187	50	75
4	 2d	 3d	188–190	60	70
5	 2e	 3e	Oil	35	79
6	 2f	 3f	193–195	40	81
7	 2g	 3g	Oil	45	76

sulfonamide, aldehydes, and triethylphosphite. The solvent free conditions, mildness of the condensation, simple experimental procedure, and clear reaction profile are the

noteworthy of protocol. The reported procedure affords high yields in shorter reaction times.

Scheme 2



Experimental

Ultrasound assisted reactions were carried out using a FUNGILAB ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and a nominal power of 250 W. The reactions were carried out in an open glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 cm³) at room temperature. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F₂₅₄ percolated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution (1% in EtOH). Column chromatography was performed with Merck silica gel (230–400 mesh). Microanalysis spectra were performed by elemental analyzer (Euro E.A. 3000-V3.0-single-2007) and the determined values were within the acceptable limits of the calculated values. Melting points were recorded on a Büchi B-545 apparatus in open capillary tubes. IR spectra were recorded as KBr pellets on a Perkin Elmer 781 spectrophotometer and the mass spectra were performed by direct ionization (EI or CI) on a ThermoFinnigan MAT 95 XL apparatus. Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a Bruker spectrometer at 250, 400 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with TMS as reference (0.00 ppm). All coupling constants (*J*) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Carbon nuclear magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were recorded on a Bruker at 62, 100 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) relative to CDCl₃ (77.0 ppm). Phosphorus nuclear magnetic resonance

(³¹P NMR) spectra were recorded on a Bruker at 161 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) relative to 85% H₃PO₄.

Typical experimental procedure for the synthesis of α -sulfamidophosphonates

In an open glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 cm³) taken a mixture of aldehyde (1 mmol) and sulfonamide containing nitrogen mustard moiety (1 mmol) at room temperature and then triethylphosphite (1 mmol) was added. The reaction mixture was subjected to the ultrasonication with a frequency of 40 kHz for appropriate time. After completion of the reaction, as indicated by TLC, silica gel; ethyl acetate:petroleum ether (1:1). The final product was purified by column chromatography eluted with ethyl acetate: petroleum ether (1:1) or was crystallized in diethyl ether/*n*-hexane to afford the pure α -sulfamidophosphonates **3a-3g** in excellent yields.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](phenyl)methyl]phosphonate (3a, C₁₅H₂₅Cl₂N₂O₅) White powder; yield: 0.34 g (85%); m.p.: 170–172 °C; *R_f* (ACOEt-EP: 50/50): 0.67; MS: *m/z* = 447.066 (M + 1), 469.048 (M + Na), 915.10 (2 M + Na); IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3163 (NH), 1459 (C = C), 1352 and 1157 (SO₂), 1233 (P = O), 1018 (P–O), 743 (P–C) cm⁻¹; ³¹P NMR (161 MHz, CDCl₃): δ = 21.37 ppm; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (t, *J*_{H-H} = 7.07 Hz,

3H, CH₃), 1.41 (t, J_{H-H} = 7.11 Hz, 3H, CH₃), 3.12 (t, J_{H-H} = 7.13 Hz, 4H, 2CH₂), 3.36–3.46 (m, 4H, 2CH₂), 3.48–3.52 (m, 1H, CH₂), 3.90 (m, 1H, CH₂), 4.28–4.37 (m, 2H, CH₂), 4.70–4.84 (dd, J_{H-H} = 9.55 Hz, J_{H-P} = 24.81 Hz, 1H, *CH), 7.29–7.45 (m, 3H, Ar), 7.58–7.67 (m, 2H, Ar), 7.89–7.95 (m, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (d, J_{C-P} = 5.6 Hz, CH₃), 16.6 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz, CH₃), 41.8 (2 CH₂), 51.7 (2 CH₂), 55.4 (d, J_{C-P} = 154.8 Hz, *CH), 64 (d, J_{C-P} = 6.8 Hz, CH₂), 64.2 (d, J_{C-P} = 7.1 Hz, CH₂), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 135.3 (C) ppm.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](m-tolyl)methyl]phosphonate (3b, C₁₆H₂₇Cl₂N₂O₅PS) White powder; yield: 0.35 g (84%); m.p.: 176–178 °C; R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.68; MS: m/z = 461.083 (M + 1), 483.065 (M + Na), 943.14 (2 M + Na); IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3137 (NH), 1607 and 1459 (C = C), 1351 and 1156 (SO₂), 1229 (P = O) cm⁻¹; ³¹P NMR (161 MHz, CDCl₃): δ = 21.25 ppm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, J_{H-H} = 7.05 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (t, J_{H-H} = 7.05 Hz, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.01 (t, J_{H-H} = 7.13 Hz, 4H, 2CH₂), 3.24–3.39 (m, 4H, 2CH₂), 3.44–3.54 (m, 1H, CH₂), 3.74–3.83 (m, 1H, CH₂), 4.14–4.21 (m, 2H, CH₂), 4.53–4.62 (dd, J_{H-H} = 9.6 Hz, J_{H-P} = 24.69 Hz, 1H, *CH), 7.03–7.11 (m, 1H, Ar), 7.13–7.15 (m, 1H, Ar), 7.20–7.26 (m, 1H, Ar), 7.42–7.46 (m, 1H, Ar) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 16.6 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 21.4 (CH₃), 41.8 (2 CH₂), 51.7 (2 CH₂), 55.4 (d, J_{C-P} = 156 Hz, *CH), 64 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 64.1 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 125.5 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 135.1 (C), 138.6 (C) ppm.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](4-fluorophenyl)methyl]phosphonate (3c, C₁₅H₂₄Cl₂FN₂O₅PS) White powder; yield: 0.32 g (75%); m.p.: 185–187 °C; R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.61; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3140 (NH), 1605 and 1459 (C = C), 1349 and 1156 (SO₂), 1231 (P = O) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (t, J_{H-H} = 7.06 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (t, J_{H-H} = 7.07 Hz, 3H, CH₃), 3.20 (t, J_{H-H} = 7.01 Hz, 4H, 2CH₂), 3.43–3.57 (m, 4H, 2CH₂), 3.60–3.76 (m, 1H, CH₂), 3.90–3.97 (m, 1H, CH₂), 4.26–4.38 (m, 2H, CH₂), 4.71–4.84 (dd, J_{H-H} = 9.67 Hz, J_{H-P} = 24.69 Hz, 1H, *CH), 7.07–7.20 (m, 2H, Ar), 7.54–7.60 (m, 2H, Ar), 7.82 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 16.5 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 41.8 (2CH₂), 51.7 (2CH₂), 54.6 (d, J_{C-P} = 157 Hz, *CH), 64.0 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 64.3 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 115.8 (d, J_{C-F} = 3 Hz, CH), 116.0 (d, J_{C-F} = 2 Hz, CH), 130.1 (m, 2CH), 131.1 (d, J_{C-F} = 4 Hz, C), 132.9 (d, J_{C-F} = 10 Hz, C) ppm.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](2-fluorophenyl)methyl]phosphonate (3d, C₁₅H₂₄Cl₂FN₂O₅PS) White powder; yield: 0.30 g (70%); m.p.: 188–190 °C; R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.61; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3142 (NH), 1458 (C = C),

1354 and 1159 (SO₂), 1231 (P = O), 1023 (P = O), 751 (P = C) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (t, J_{H-H} = 6.99 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (t, J_{H-H} = 7.06 Hz, 3H, CH₃), 3.25–3.29 (m, 4H, 2CH₂), 3.45–3.59 (m, 4H, 2CH₂), 3.71–3.81 (m, 1H, CH₂), 3.90–4.00 (m, 1H, CH₂), 4.25–4.33 (m, 2H, CH₂), 5.08–5.17 (dd, J_{H-H} = 9.74 Hz, J_{H-P} = 24.75 Hz, 1H, *CH), 6.83–6.87 (m, 1H, NH), 7.09–7.14 (m, 1H, Ar), 7.18–7.22 (m, 1H, Ar), 7.33–7.38 (m, 1H, Ar), 7.68–7.73 (m, 1H, Ar) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (d, J_{C-P} = 5.5 Hz, CH₃), 16.6 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz, CH₃), 41.8 (2 CH₂), 47.6 (d, J_{C-P} = 159.3 Hz, *CH), 51.6 (2 CH₂), 63.1 (d, J_{C-P} = 7.4 Hz, CH₂), 64.4 (d, J_{C-P} = 7.4 Hz, CH₂), 115.6 (d, J_{C-F} = 20.2 Hz, CH), 122.9 (d, J_{C-F} = 13.8 Hz, 2 CH), 124.6 (CH), 129.8 (C), 130.5 (d, J_{C-F} = 7.9 Hz, C) ppm.

Diethyl [1-[[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino]-3-phenylpropyl]phosphonate (3e, C₁₇H₂₉Cl₂N₂O₅PS) Yellow oil; yield: 0.34 g (79%); R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.69; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3128 (NH), 1455 (C = C), 1341 and 1158 (SO₂), 1232 (P = O), 1024 (P = O), 753 (P = C) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33–1.41 (m, 6H, 2 CH₃), 1.97–2.09 (m, 1H, CH₂), 2.17–2.30 (m, 1H, CH₂), 2.82–2.98 (m, 2H, CH₂), 3.56–3.60 (m, 4H, 2 CH₂), 3.70–3.73 (m, 4H, 2 CH₂), 4.14–4.24 (m, 4H, 2 CH₂), 5.87–5.90 (dd, J_{H-H} = 9.6 Hz, J_{H-P} = 24.69 Hz, 1H, *CH), 7.22–7.34 (m, 6H, Ar, NH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (2 CH₃), 32.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 42.0 (2 CH₂), 49.8 (2 CH₂), 51.6 (d, J_{C-P} = 39 Hz, *CH), 62.9 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 63.3 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 126.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 140.9 (C) ppm.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](naphthalen-1-yl)methyl]phosphonate (3f, C₁₉H₂₇Cl₂N₂O₅PS) Yellow powder; yield: 0.37 g (81%); m.p.: 193–195 °C; R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.71; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3140 (NH), 1464 (C = C), 1355 and 1155 (SO₂), 1229 (P = O), 1017 (P = O), 746 (P = C) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 3H, CH₃), 3.10 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.37–3.39 (m, 4H, 2 CH₂), 3.42–3.44 (m, 1H, CH₂), 3.91–3.94 (m, 1H, CH₂), 4.31–4.39 (m, 2H, CH₂), 4.91–5.00 (dd, J_{H-H} = 8 Hz, J_{H-P} = 28 Hz, 1H, *CH), 7.26–7.45 (m, 1H, Ar), 7.49–7.53 (m, 1H, Ar), 7.57–7.75 (m, 2H, Ar), 7.76–7.78 (m, 1H, NH), 7.82–7.85 (m, 2H, Ar), 8.04 (m, 1H, Ar) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 16.5 (d, J_{C-P} = 5 Hz, CH₃), 41.7 (2 CH₂), 51.6 (2 CH₂), 55.5 (d, J_{C-P} = 156 Hz, *CH), 63.8 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 64.2 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 125.6 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 132.6 (C), 133.0 (C), 133.1 (C) ppm.

Diethyl [[N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl]amino](4-nitrophenyl)methyl]phosphonate (3g, C₁₅H₂₄Cl₂N₃O₇PS) Yellow oil; yield: 0.40 g (76%); R_f (ACOEt-EP: 50/50): 0.72; IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3310 (NH), 1607 (C = C), 1347 and 1156

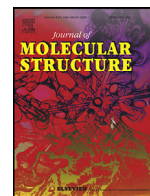
(SO₂), 1223 (P=O), 1074 (P-O), 859 (P-C) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.40 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 3H, CH₃), 3.20 (t, J_{H-H} = 8 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.46–3.49 (m, 4H, 2 CH₂), 3.50–3.55 (m, 1H, CH₂), 3.63–3.73 (m, 1H, CH₂), 4.26–4.30 (m, 2H, CH₂), 4.70–4.74 (dd, J_{H-H} = 12 Hz, J_{H-P} = 24 Hz, 1H, *CH), 7.08–7.10 (m, 2H, Ar), 7.53–7.70 (m, 3H, Ar, NH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 16.4 (d, J_{C-P} = 6 Hz, CH₃), 41.9 (2 CH₂), 51.5 (2 CH₂), 54.5 (d, J_{C-P} = 157 Hz, *CH), 63.9 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 64.2 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 115.8 (CH), 116.0 (CH), 130.1 (CH), 131.1 (CH), 132.9 (C), 164.1 (C) ppm.

Acknowledgements This work was supported financially by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Chemistry Laboratory (FNR 2000).

References

- Lavielle G, Cudennec C (1982) Nitrosourea derivatives and pharmaceutical compositions containing them. French patent FR 2,536,075, May 18, 1984; (1984) Chem Abstr 101:152085
- Hayes MT, Bartley J, Parsons PG, Eaglesham GK, Prakash AS (1997) Biochemistry 36:10646
- Seeber A, Binder M, Steiner A, Wolff K, Pehamberger H (1998) Eur J Cancer 34:2129
- Petit T, Borel C, Rixe O, Avril MF, Monnier A, Giroux B, Weil M, Khayat D (1996) Cancer 77:900
- Falkson CI, Falkson G, Falkson HC (1994) Invest New Drugs 12:251
- Khayat D, Avril MF, Gerard B, Bertrand P, Bizzari JP, Cour V (1992) Melanoma Res 2:147
- Brakenhoff JP, Commandeur JN, Wormhoudt LW, Groot EJ, Vermeulen NP (1996) Carcinogenesis 17:715
- Iliadis A, Launay-Iliadis MC, Lucas C, Fety R, Lokiec F, Tranchand B, Milano G (1996) Eur J Cancer 32:455
- McMorris TC, Chimmani R, Alisala K, Staake MD, Banda G, Kelner MJ (2010) J Med Chem 53:1109
- Hansch C, Sammes PG, Taylor JB (1990) Comprehensive Medicinal Chemistry, 2nd edn. Pergamon Press, Oxford (**Chap.7.1**)
- Chen MH, Chen Z, Song BA, Bhadury PS, Yang S, Cai XJ, Hu DY, Xue W, Zeng S (2009) J Agric Food Chem 57:1383
- Petrillo EW (1980) Mercaptoacylpyrrolidine phosphonic acids and related compounds. US Patent 4,186,268, Jan 29, 1980; (1980) Chem Abstr 93:8008
- Huang XC, Wang M, Pan YM, Tian XY, Wang HS, Zhang Y (2013) Bioorg Med Chem Lett 23:5283
- Meyer W, Bohner B, Dawes D (1976) Urea phosphonates. US Patent 3,957,924, May 18, 1976; (1975) Chem Abstr 83:96792
- Luisi G, Angelini G, Gasbarri C, Laghezza A, Agamennone M, Loiodice F, Supuran CT, Campestre C, Tortorella P (2017) J Enzym Inhib Med Chem 32:1260
- Holmes CP, Li X, Pan Y, Xu C, Bhandari A, Moody CM, Miguel JA, Ferla SW, De Francisco MN, Frederick BT, Zhou S, Macher N, Jang L, Irvine JD, Grove JR (2008) Bioorg Med Chem Lett 18:2719
- Watkins WJ, Cho A (2006) Preparation of phosphonate derivatives of mycophenolic acid as anticancer, antiviral and antiinflammatory agents. Patent WO 2006047661, May 4, 2006; (2006) Chem Abstr 144:450547
- Kabachnik MI, Medved TY (1952) Dokl Akad Nauk SSSR 83:689
- Azizi N, Saidi MR (2003) Eur J Org Chem 11:4630
- Ranu BC, Hajra A, Jana U (1999) Org Lett 1:1141
- Manabe K, Kobayashi S (2000) Chem Commun 669
- Kaboudin B, Rahmani A (2003) Synthesis 2705
- Lee S, Park JH, Kang J, Lee JK (2001) Chem Commun 1698
- Suslick KS, Hammerton DA, Cline RE (1986) J Am Chem Soc 108:5641
- Mason TJ (1997) Chem Soc Rev 26:443
- Banerjee B (2017) Ultrason Sonochem 35:15
- Banerjee B (2017) Aust J Chem 70:872
- Banerjee B (2017) J Serb Chem Soc 82:755
- Banerjee B (2017) Ultrason Sonochem 35:1
- Das B, Balasubramanyam P, Krishnaiah M, Veeranjanyulu B, Reddy GC (2009) J Org Chem 74:4393
- Rajeshwaran GG, Nandakumar M, Sureshbabu R, Mohanakrishnan AK (2011) Org Lett 13:1270
- Bechlem K, Aissaoui M, Belhani B, Otmane Rachedi K, Bouacida S, Bahadi R, Djouad SE, Ben Mansour R, Bouaziz M, Almalki F, Ben Hadda T, Berredjem M (2020) J Mol Struct 1210:127990
- Belhani B, Berredjem M, Le Borgne M, Bouaziz Z, Lebreton J, Aouf NE (2015) RSC Adv 5:39324
- Bouzina A, Bechlem K, Berredjem H, Belhani B, Becheker I, Leberton J, Le Borgne M, Bouaziz Z, Marminon C, Berredjem M (2018) Molecules 23:1682
- Boufas W, Cheloufi H, Bouchareb F, Berredjem M, Aouf NE (2015) Phosphorus. Sulfur Silicon Relat Elem 190:103
- Bouzina A, Grib I, Bechlem K, Belhani B, Aouf NE, Berredjem M (2016) Karbala Int J Mod Sci 2:98
- Bouzina A, Aouf NE, Berredjem M (2016) Res Chem Intermed 42:5993
- Bouzina A, Belhani B, Aouf NE, Berredjem M (2015) RSC Adv 5:46272
- Bouzina A, Berredjem M, Bouacida S, Merazig H, Aouf NE (2015) RSC Adv 5:99775
- Belhani B, Bouzina A, Aouf NE, Berredjem M (2015) Monatsh Chem 146:1871
- Boufas W, Dupont N, Berredjem M, Berrezag K, Becheker I, Berredjem H, Aouf NE (2014) J Mol Struct 1074:180
- Berredjem M, Bouasla R, Aouf NE, Barbey C (2010) X-Ray Struct Anal Online 26:13
- Bouasla R, Berredjem M, Aouf NE, Barbey C (2008) Acta Cryst E64:o432
- Barbey C, Bouasla R, Berredjem M, Dupont N, Retailleau P, Aouf NE, Lecouvey M (2012) Tetrahedron 68:9125
- Berredjem M, Bouchareb F, Ait Kaki S, Dekhil M, Aouf NE (2017) Arab J Chem 10:S1095

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



An efficient synthesis, characterization, DFT study and molecular docking of novel sulfonylcycloureas



Meriem Guerfi^a, Malika Berredjem^{a,*}, Rania Bahadi^a, Seif-Eddine Djouad^{a,b},
Abdeslem Bouzina^{a,b}, Mohamed Aissaoui^a

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

^bLaboratory of Therapeutic Chemistry of Hospitalo-University Center Benflis Touhami Batna, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 December 2020

Revised 5 March 2021

Accepted 15 March 2021

Available online 23 March 2021

Keywords:

Sulfonylcycloureas

Sulfonamide

Molecular docking

DFT study

ABSTRACT

Sulfonylcycloureas derivatives (3a–3e) are novel heterocyclic compounds synthesized by condensation reaction of several sulfonamides derived from aminoesters (1a–1e) with ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate 2b. Series of these desired products are obtained from good to excellent yields within 3–4 h in all cases. All the synthesized compounds are characterized by ¹H, ¹³C, NMR, and mass spectroscopy. Molecular docking are used to study the anticancer activity of the most active compounds. Molecular docking of the molecule 3 into the AKR1C1 crystal structure reveals the key interactions with the active site. The theoretical calculations for the compounds 3a–3e were performed using DFT/B3LYP/6-31 G (d,p) method. The optimized structural parameters, Frontier molecular orbitals (FMO's) and global reactivity descriptors were determined. The dipole moment (μ), polarizability (α) and first order hyperpolarizability (β) values of the title compound have been computed at the same level of theory on the finite field approach.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Sulfonylureas have long been established in the treatment of diabetes and were the first oral glucose lowering medications to be introduced into clinical practice [1]. The sulfonylureas stimulate the release of insulin from pancreatic β -cells and have a number of extrapancreatic effects, including decreasing hepatic insulin clearance and reducing glucagon secretion in patients with type 2 diabetes [2–4]. In addition, these molecules exhibited other therapeutic uses such as ACAT inhibitors [5], herbicidal [6], antifungal [7], antimicrobial [8], and anticancer activities [9]. Among these compounds are; 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-phenylimidazolidin-2-one 1 and DW2143 2 which have shown higher cytotoxic activity than that of Sulofenur, in addition, there was no production of methemoglobinemia or hypoglycemia upon administration of these agents, which indicates a different metabolic fate from that of Sulofenur [10–21] (Fig. 1).

On the other hand, over the past few years, much interest has been given to the chemotherapeutic activity of sulfonylcycloureas such as; 5-(substituted) benzylidene-3-(4-substituted)phenyl sulfonylimidazolidine-2,4-diones 3, 1-(4-

substituted)phenylsulfonyl-3-(4-substituted) phenyl pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-triones 4, and 3-(4-substituted)phenyl-1-(4-substituted)phenyl sulfonylquinazoline-2,4 (1H,3H)-diones 5 have been synthesized and screened for their cytotoxic activity [22].

In view of the previous rationale and in continuation of an ongoing program aiming at finding new structure leads with potential chemotherapeutic activities [23–26], we have synthesized a novel series of sulfonylcycloureas derivatives (3a–3e) containing a nitrogen mustard moiety. The structures of the obtained products were confirmed using experimental and theoretical tools. For the prediction of the potential biological activity of synthesized compounds, Molecular docking calculations were performed with AUTODOCK 4.2. The crystal structure of Aldo-keto reductases AKR1C1 obtained from the protein data bank (PDB ID: 4YVP, 2.71 Å) was selected as a receptor for docking study.

2. Experimental section

2.1. General data

The chemicals were used without purification. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F₂₅₄ percolated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution (1% in EtOH). Column chromatography was performed with Merck silica gel

* Corresponding author.

E-mail address: mberredjem@yahoo.fr (M. Berredjem).

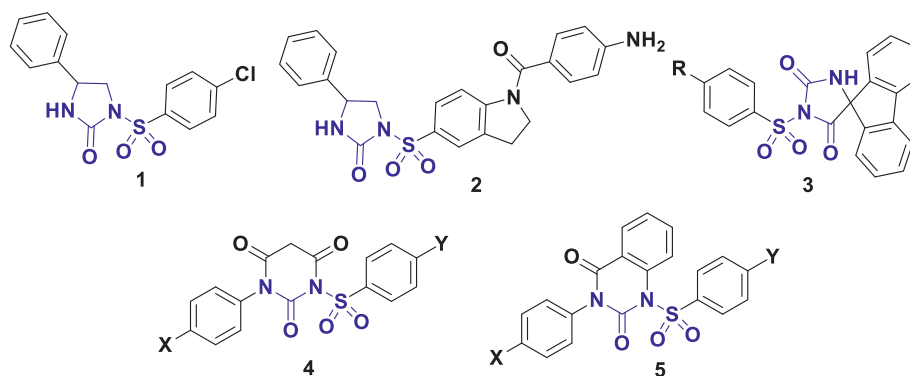


Fig. 1. Sulfamoylcycloreas having biological activities.

(230–400 mesh). Microanalysis spectra were performed by elemental analyses (Euro E.A. 3000-V3.0-single-2007) and the determined values were within the acceptable limits of the calculated values. IR spectra were recorded as KBr pellets on a Perkin Elmer 781 spectrophotometer and Mass spectra were recorded on a Shimadzu QP 1100 Ex mass spectrometer operating at an ionization potential of 70 eV. Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Brücker spectrometer Oat 400 MHz. Chemical shifts is reported in δ units (ppm) with TMS as reference (δ 0.00). All coupling constants (J) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on a Brücker at 100 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) relative to CDCl_3 (δ 77.0).

2.2. General procedure

2.2.1. General procedure for the synthesis of sulfonamide derivatives from aminoesters (1a–1e)

The sulfonamides derived from aminoesters were prepared in anhydrous methylene chloride (20 mL) at 0 °C by slow addition of (1 equiv) tert-butanol to a stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (1 equiv). After 30 min, the resulting solution of N-chlorosulfonyl carbamate was slowly added to a solution of aminoesters derivatives (1 equiv) in anhydrous methylene chloride (10 mL) at 0 °C in the presence of (2 equiv) triethylamine as a base, stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was washed with 0.1 N HCl (20 mL) and then with water (25 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give the carboxylsulfonamides.

The deprotection reaction of carboxylsulfamides was carried out in distilled water, the reaction mixture was refluxed for 30–60 min,

and then it was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give sulfonamides derivatives (1a–1e) in good yields (1a: 82%, 1b: 85%, 1c: 83%, 1d: 80%, 1e: 78%).

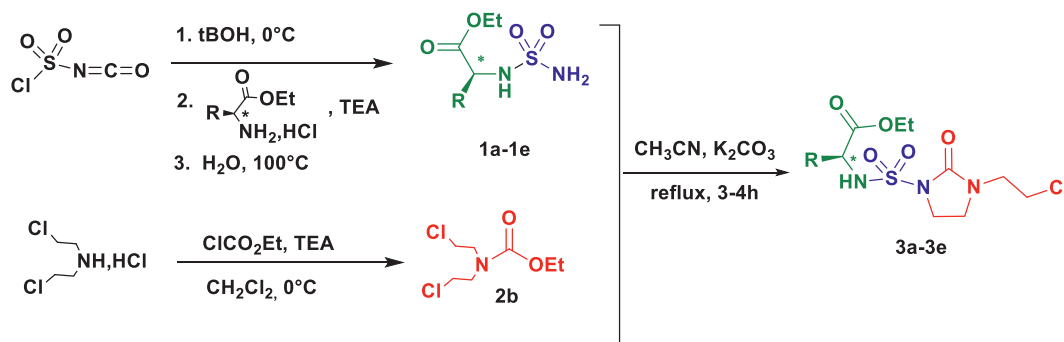
2.2.2. General procedure for the synthesis of ethyl bis(2-chloroethyl) carbamate (2b)

The N-acylation reaction was realized out in anhydrous dichloromethane at 0 °C for 1.5 h, taken a mixture of bis(2-chloroethyl)amine (1 equiv) with (1.5 equiv) ethyl chloroformate in the presence of (1.5 equiv) triethylamine as a base. The organic phase was washed with HCl (0.1 N), then with water, and then dried with MgSO_4 . After evaporation of the solvent under reduced pressure, the product was recovered in form of yellow oil with an excellent yield (99%).

2.2.3. General procedure for the synthesis of sulfonylcycloreas derivatives (3a–3e)

In a round bottom flask taken a mixture of (1 equiv) of sulfonamides derivatives (1a–1e) and (1 equiv) ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate 2b in the presence of (2 equiv) K_2CO_3 was heated to reflux in acetonitrile under stirring for 3–4 h. The progress of the reaction was monitored by TLC using dichloromethane and methanol (9:1). The reaction mixture was evaporated and diluted with methylene chloride and then washed with water. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The final product was purified by column chromatography eluted with CH_2Cl_2 and MeOH (9:1) to afford the pure sulfonylcycloreas derivatives (3a–3e) in good yields.

Ethyl ((3-(2-chloroethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)-L-leucinate (3a). White powder; 80% yield; $R_f = 0.68$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9:1); MS: (m/z) = 370.1 [$M + 1$]; ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1291 and 1152 (SO_2), 1620 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cyclorea}}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 3294 (NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (d, J_{H-H} 6.7 Hz, 3H, CH_3iPr), 0.94



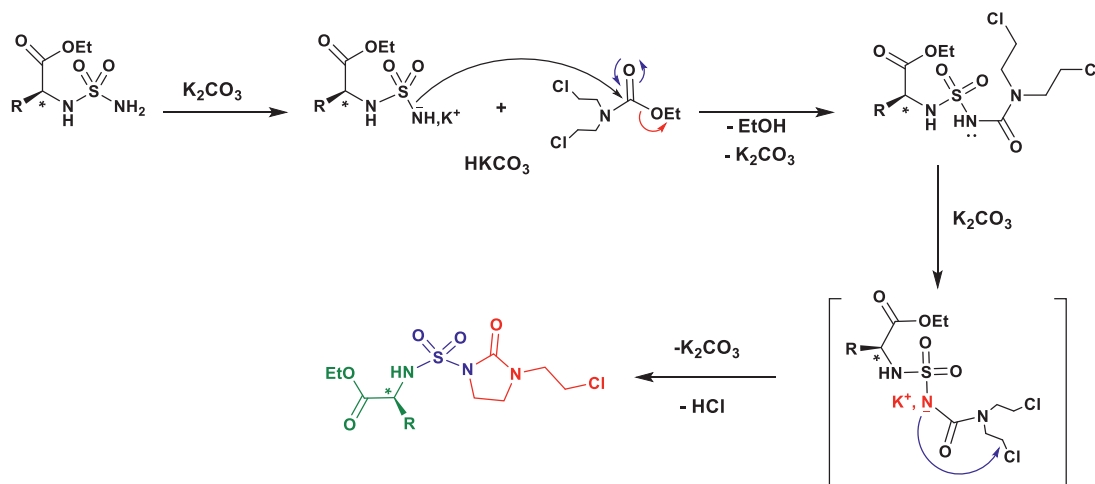
Scheme 1. Synthesis of new series of sulfonylcycloreas derivatives.

Table 1
Synthesis of novel sulfonylcycloureas 3a-3e.

Entry	Sulfonamides	Compound	Time (h)	Yields (%)
3a			3	80%
3b			3	85%
3c			4	75%
3d			3.5	70%
3e			3	73%

(d, J_{H-H} 6.5 Hz, 3H, CH_3iPr), 1.26 (t, J_{H-H} 7.1 Hz, 3H, CH_3-CH_2-O), 1.48 (t, J_{H-H} 7.2 Hz, 2H, $CH-CH_2-^*CH$), 1.83–1.91 (m, 1H, $CHiPr$), 3.57–3.69 (m, 4H, $2(CH_2)_{cyc}$), 3.85 (t, J_{H-H} 8.3 Hz, 2H, CH_2-N), 4.05–4.17 (m, 2H, CH_2-O), 4.19–4.22 (m, 1H, CH_2-^*CH-NH), 4.61–4.71 (m, 2H, $Cl-CH_2$), 5.04 (d, J_{H-H} 10.1 Hz, 1H, $NH-^*CH$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.29 (CH_3-CH_2), 21.60 ($2CH_3iPr$), 24.51 ($CHiPr$), 41.57 (CH_2-^*CH), 42.77 (CH_2-N), 47.13 (d, J_{C-H} 4 Hz, $2(CH_2)_{cyc}$), 55.14 ($^*CH-NH$), 61.38 (CH_2-O), 67.19 ($Cl-CH_2$), 158.69 ($C=O_{cyclourea}$), 173.92 ($C=O_{ester}$) ppm; Anal. Calc. for $C_{13}H_{24}ClN_3O_5S$: C 42.22, H 6.54, N 11.36; Found: C 42.20, H 6.51, N 11.40%; $M = 369$, 11.

Ethyl ((3-(2-chloroethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)-L-prolinate (3b). Yellow oil; 85% yield. $R_f = 0.71$ ($CH_2Cl_2/MeOH$: 9:1); MS: (m/z): 354.1 [$M + 1$]; $\nu_{max}(KBr, cm^{-1})$: 1320 and 1155 (SO_2), 1626 ($C=O_{cyclourea}$), 1741 ($C=O_{ester}$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (t, J_{H-H} 8 Hz, 3H, CH_3-CH_2), 1.89–1.97 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.00–2.03 (m, 1H, CH_2-^*CH), 2.16–2.21 (m, 1H, CH_2-^*CH), 3.45–3.61 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH_2-N$), 3.62–3.67 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH_2-N$), 3.68–3.70 (m, 2H, $(N-CH_2)_{cyc}$), 3.70–3.80 (m, 2H, $(N-CH_2)_{cyc}$), 3.83 (t, J_{H-H} 8 Hz, 2H, CH_2-N), 4.15 (q, J_{H-H} 6.8 Hz, 2H, CH_3-CH_2-O), 4.29 (dd, J_1 4.2, J_2 12 Hz, 1H, CH_2-^*CH-N), 4.62 (t, J_{H-H} 8 Hz, 2H, $Cl-CH_2$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.26 (CH_3-CH_2),

**Scheme 2.** Mechanistic proposal for the synthesis of the new compounds.

24.89 (CH₂-CH₂-CH₂), 31.22 (CH₂-*CH), 41.30 (CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.94 (d, J_{C-H}7Hz, 2(CH₂)_{cyc}), 49.78 (CH₂-N), 61.11 (CH₂-O), 61.32 (CH₂-*CH-N), 66.98 (Cl-CH₂), 159.27 (C=O_{cyclourea}), 172.76 (C=O_{ester})ppm; Anal. Calc. for C₁₂H₂₀ClN₃O₅S: C 40.74, H 5.70, N 11.88; Found: C 40.70, H 5.66, N 11.90%; M = 353, 08.

Ethyl ((3-(2-chloroethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)-L-tryptophanate (3c). Yellow oil; 75% yield; R_f = 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1); MS: (m/z): 443.1 [M + 1]; ν_{max}(KBr, cm⁻¹): 1304 and 1160 (SO₂), 1622 (C=O_{cyclourea}), 1735 (C=O_{ester}), 3295 (NH), 3512 (NH_{cyc}); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 1.20 (t, J_{H-H}6.8 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 3.14-3.27 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.28-3.37 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.41-3.49 (m, 2H, CH₂-N), 3.50-3.61 (m, 4H, 2(CH₂)_{cyc}), 4.09-4.12 (m, 2H, CH₂-O), 4.12-4.21 (m, 1H, *CH-NH), 4.23-4.32 (m, 1H, Cl-CH₂), 4.42-4.44 (m, 1H, Cl-CH₂), 5.15 (d, J_{H-H}8Hz, 1H, NH-*CH), 7.06-7.10 (m, 2H, H-Ar), 7.13-7.17 (m, 1H, NH-CH=C), 7.38 (d, J_{H-H}6Hz, 1H, H-Ar), 7.58 (d, J_{H-H}4Hz, 1H, H-Ar), 8.62 (d, 1H, NH-CH=C)ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)δ: 14.17 (CH₃-CH₂), 29.26 (CH₂-*CH), 41.46 (CH₂-N), 46.79 (d, J_{C-H}2Hz, 2(CH₂)_{cyc}), 56.84(*CH-NH), 61.64 (CH₂-O), 67.15 (Cl-CH₂), 109.57 (C=CH-NH), 111.54 (NH-CH=C), 118.68, 119.52, 122.10, 123.89 (CH_{Ar}), 127.44, 136.30 (C_{Ar}), 158.54 (C=O_{cyclourea}), 172.72 (C=O_{ester})ppm; Anal. Calc. for C₁₈H₂₃ClN₄O₅S: C 48.81, H 5.23, N 12.65; Found: C 48.83, H 5.25, N 12.68%; M = 442, 11.

Ethyl ((3-(2-chloroethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)-L-phenylalaninate (3d). Yellow oil; 70% yield; R_f = 0.64 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1); MS: (m/z) = 404.0 [M + 1]; ν_{max}(KBr, cm⁻¹): 1298 and 1158 (SO₂), 1620 (C=O_{cyclourea}), 1732 (C=O_{ester}), 3355 (NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 1.17 (t, J_{H-H}6.8 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.19-1.26 (m, 1H, CH₂-*CH), 1.28-1.36 (m, 1H, CH₂-*CH), 3.06-3.09 (m, 2H, CH₂-N), 3.09-3.23 (m, 1H, *CH-CH₂), 4.06-4.21 (m, 4H, 2(CH₂)_{cyc}), 4.36-4.41 (m, 2H, CH₂-O), 4.53-4.60 (m, 2H, Cl-CH₂), 5.07 (d, J_{H-H}8Hz, 1H, NH-*CH), 7.17-7.29 (m, 5H, H-Ar)ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)δ: 14.17(CH₃-CH₂), 39.66 (CH₂-*CH), 41.55 (CH₂-N), 47.02 (d, J_{C-H}3Hz, 2(CH₂)_{cyc}), 57.37 (CH₂-*CH-NH), 61.51 (CH₂-O), 67.13 (Cl-CH₂), 127.11, 128.50, 129.65 (CH_{Ar}), 135.85 (C_{Ar}), 158.60 (C=O_{cyclourea}), 172.20 (C=O_{ester})ppm; Anal. Calc. for C₁₆H₂₂ClN₃O₅S: C 47.58, H 5.49, N 10.40; Found: C 47.55, H 5.50, N 10.44%; M = 403, 10.

Ethyl ((3-(2-chloroethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)sulfonyl)glycinate (3e). Yellow oil; 73% yield; R_f = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1); MS: (m/z) = 314.0 [M + 1]; ν_{max}(KBr, cm⁻¹): 1351 and 1156 (SO₂), 1623 (C=O_{cyclourea}), 1738 (C=O_{ester}), 3322 (NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 1.27 (t, J_{H-H}7.1 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 3.65-3.74

Table 2
Ranking of the five sulfonylcycloureas derivatives after docking study.

Comps	Binding energy ((kcal/mol)
Standard	
GLIBENCLAMIDE (GLB)	-9.04
Sulfonylcycloureas	
3a	-5.45
3b	-5.55
3c	-7.87
3d	-7.4
3e	-4.7

(m, 4H, 2(CH₂)_{cyc}), 3.75-3.80 (m, 2H, CH₂-N), 3.81-3.98 (m, 2H, CH₂-NH), 4.15-4.23 (m, 2H, CH₂-O), 4.66-4.71 (m, 2H, Cl-CH₂)ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)δ: 14.22 (CH₃-CH₂), 41.55 (CH₂-N), 45.18-45.23 (CH₂-NH), 47.05 (d, J_{C-H}3Hz, 2(CH₂)_{cyc}), 61.68 (CH₂-O), 67.26 (Cl-CH₂), 158.86 (C=O_{cyclourea}), 170.33 (C=O_{ester})ppm; Anal. Calc. for C₉H₁₆ClN₃O₅S: C 34.45, H 5.14, N 13.39; Found: C 34.48, H 5.15, N 13.35%; M = 313, 05.

2.3. Molecular docking study

The crystal structure of Aldo-keto reductases AKR1C1 obtained from the protein data bank (PDB ID: 4YVP, 2.71 Å) was selected as a receptor for docking study. The protein was processed, optimized and minimized by using the protein preparation wizard of Schrodinger Suite [27]. Molecular docking calculations were performed with AUTODOCK 4.2 [28] using the improved force field [29]. Autodock Tools were employed for identifying the torsion angles in the ligand, by adding the solvent model and assigning the Kollman atomic charges to the protein. Ligand charges were calculated with the Gasteiger method. A grid spacing of 0.375 Å and a distance-dependent function of the dielectric constant were used for the energetic map calculations. The ligands were subjected to a robust docking procedure already used in virtual screening and pose prediction studies [30,31]. Each docked compound was subjected to 200 runs of the AUTODOCK search using the Lamarckian Genetic Algorithm performing 10 000 000 steps of energy evaluation. The number of individuals in the initial population was set to 500 and a maximum of 10 000 000 generations were simulated during each docking run. All other settings were left as their defaults and the best-docked conformations were taken into account.

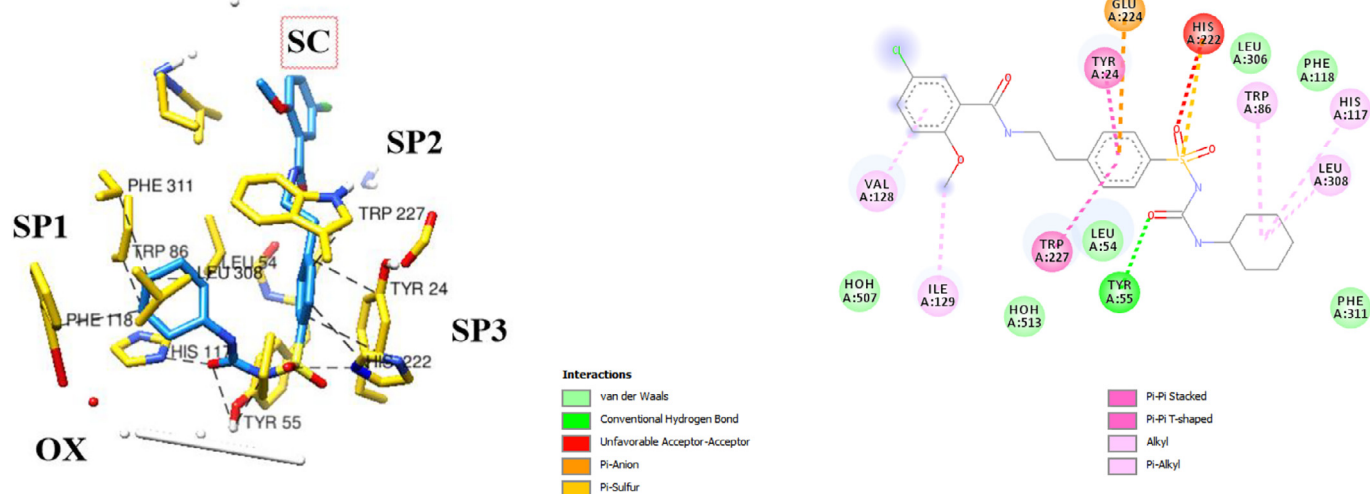


Fig. 2. Binding site structure of AKR1C1-GLB (PDB ID: 4YVP).

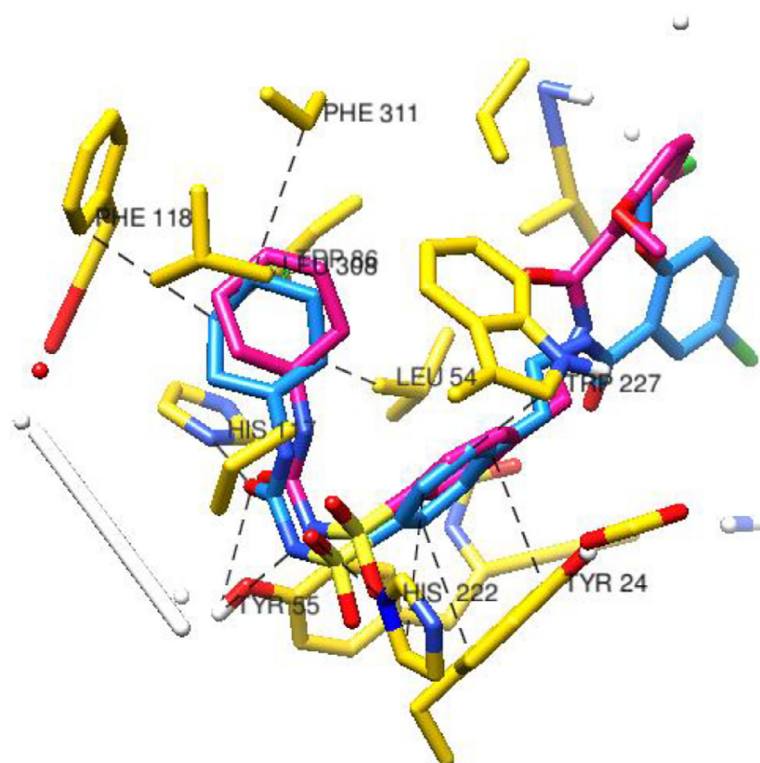


Fig. 3. Re-docking of the co-crystallized ligand GLB (PDB ID: 4YVP).

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

In this research, study based on the synthesis of new series of sulfonylcycloureas (3a-3e) derived from sulfonamides. Firstly the sulfonamides derivatives from aminoesters (1a-1e) were synthesized efficiently in three steps [32–35]; carbamoylation, using chlorosulfonylisocyanate the reagent allowing the introduction of the sulfonamide moiety and tert-butanol to introduce carbamate moiety, the carbamate obtained undergo a reaction of sulfamoylation with different aminoesters. The removal of the tert-butyloxycarbonyl (BOC) protecting group was accomplished under mild conditions in water according to a previously described procedure by Cheraïet et al. [36]. Secondly, direct acylation of N,N-bis(2-chloroethyl)amine a commercial reagent with ethyl chloroformate in the presence of triethylamine in an-

hydrous dichloromethane at 0°C to obtained the ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate 2b in excellent yield. Finally, a simple condensation of this last one with the sulfonamides derivatives from aminoesters(1a-1e) in acetonitrile using K_2CO_3 as a base under refluxing conditions for 3–4 h, gives the new series of sulfonylcycloureas (3a–3e) in good yields are described in (Scheme 1).

The structures of all the compounds were verified by elemental analysis and confirmed by usual spectroscopic methods, IR spectroscopy, 1H , ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) and MS. The IR spectra of compounds (3a-3e) showed absorption bands in the region of 1351, 1152 cm^{-1} , 1626–1620 cm^{-1} and 1741–1730 cm^{-1} which are attributed to SO_2 , ($C=O_{cyclourea}$) and ($C=O_{ester}$) stretching vibrations respectively. The molecular peak $[M + H]^+$ obtained by LC-MS was always present and corresponded to each synthesized compound. In the 1H NMR spectrum, CH_3 of ethoxy groups appeared as a triplet in the region of δ 1.27–1.17 ppm with a J_{H-H} 8 Hz coupling constant.

Table 3
The HOMO, LUMO energies and band gap of compounds 3a-3e.

Molecular Descriptors	Phase gazeuse				
	3a	3b	3c	3d	3e
CLog P	2.98	2.06	2.93	2.94	1.21
μ (D)	4.9518	3.7899	3.0857	4.6196	5.7232
E_{HOMO} (eV)	-6.9699	-6.8765	-6.0265	-6.6703	-7.1027
E_{LUMO} (eV)	-0.5412	-0.1752	-0.1047	-0.1009	-0.0829
ΔE_{gap} (eV)	6.4287	6.7013	5.9218	6.5694	7.0198
E (u.a)	-1908.5989	-1868.0678	-2135.2871	-2021.7141	-1751.2391
I (eV)	0.1382	0.2473	0.1047	0.1009	0.0829
A (eV)	6.4621	6.6458	6.0265	6.6703	7.1027
(η)	3.2143	3.3506	2.9609	3.2847	3.5099
(S)	0.3111	0.2984	0.3377	0.3044	0.2849
(μ)	-3.7555	-3.5258	-3.0656	-3.3351	-3.5928
(χ)	3.7555	3.5258	3.0656	3.3351	3.5928
(ω)	2.1939	1.8551	1.5870	1.6931	1.8388

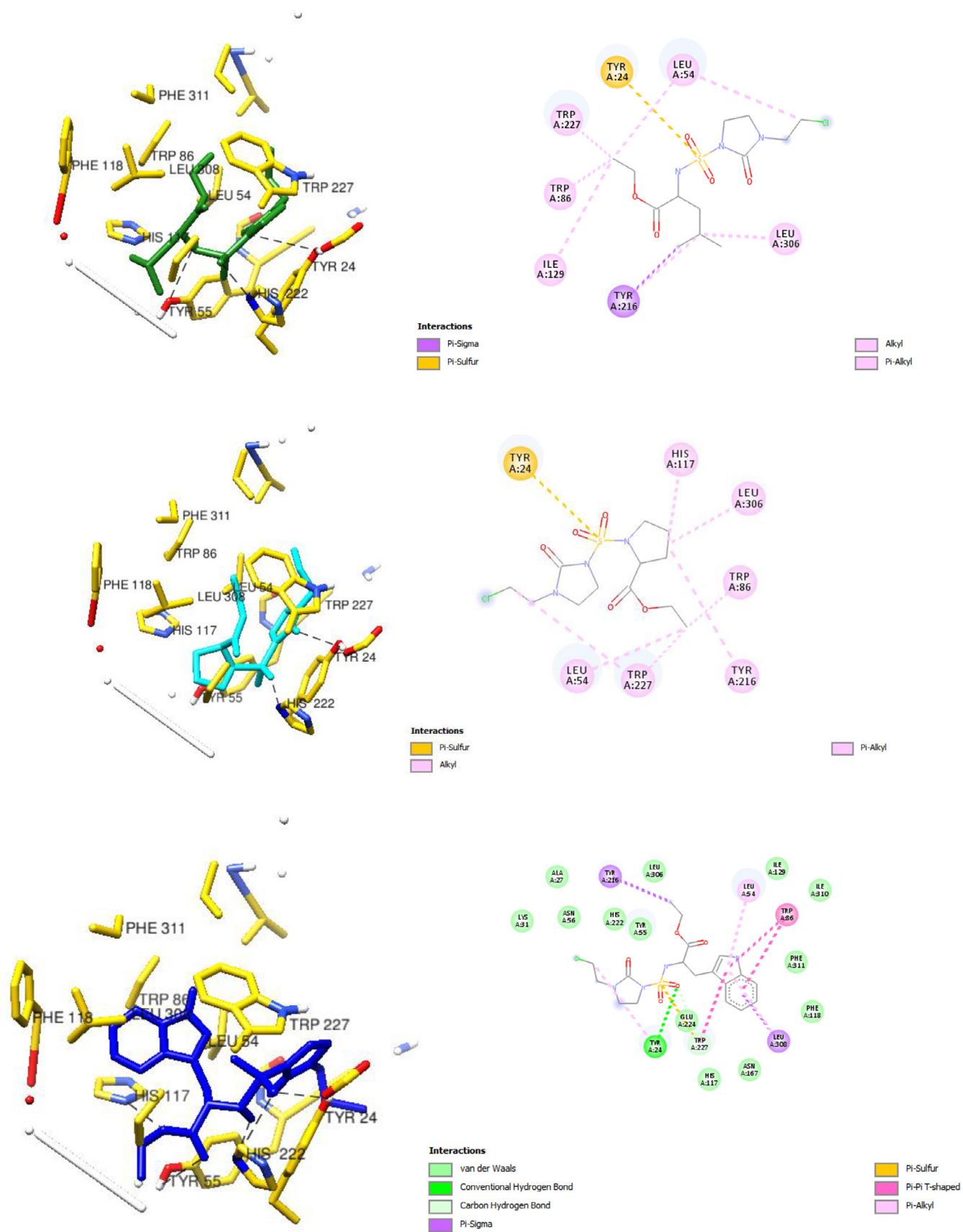


Fig. 4. Binding sites structures of AKR1C1-3a, AKR1C1-3b, AKR1C1-3c, AKR1C1-3d, AKR1C1-3e and AKR1C1-GLB. 3a (green), 3b (cyan), 3c (blue), 3d (purple), 3e (red) and GLB (cornflower blue). Hydrogen bonds are marked as dashed black lines. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

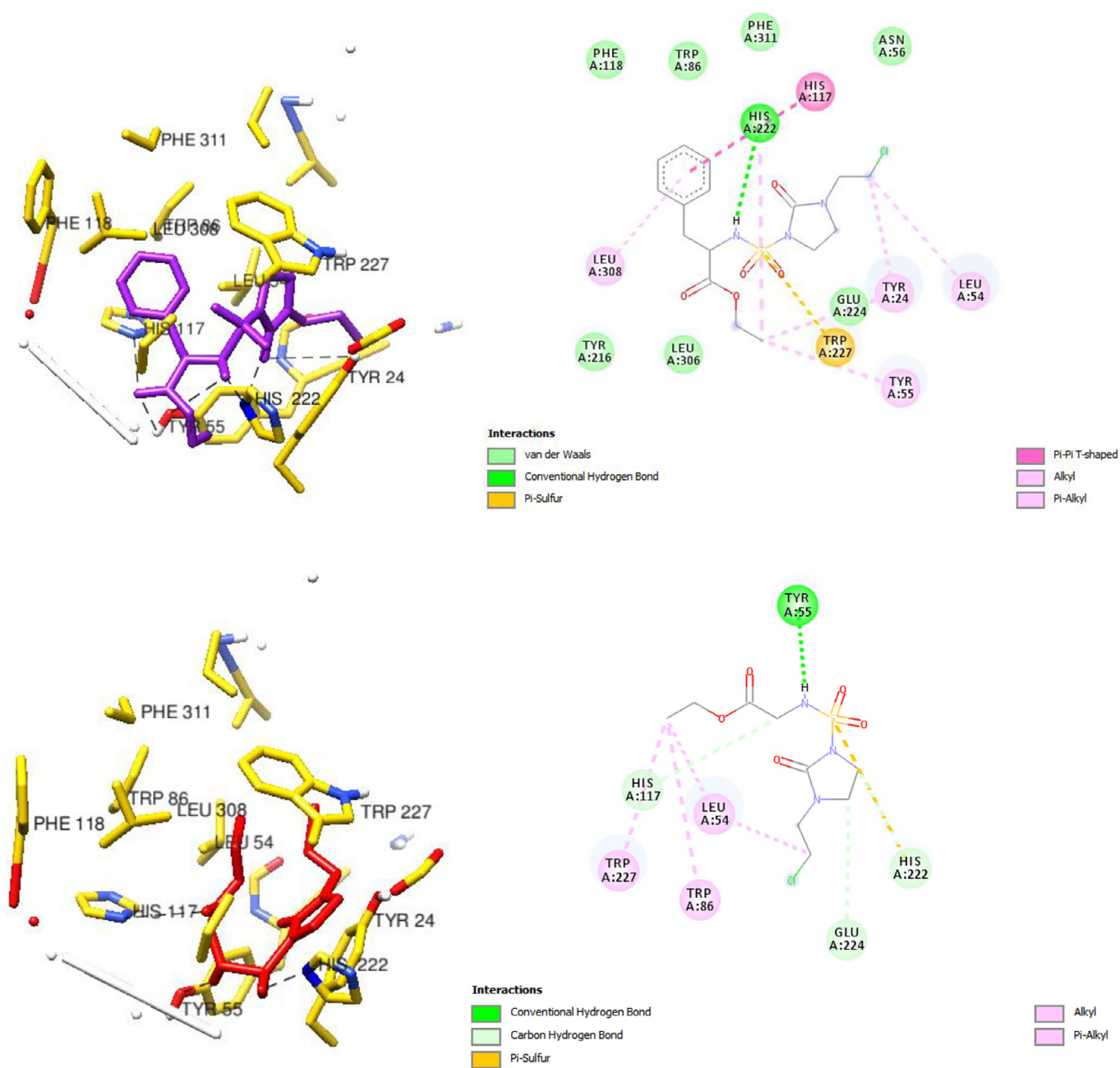


Fig. 4. Continued

The ^1H spectrum always showed a multiplet at $\delta 4.21\text{--}3.50$ ppm corresponding to the two CH_2 cyclic. In the ^{13}C NMR spectra, the singlet at $61.32\text{--}55.14$ ppm confirms the presence of asymmetric carbon. Detailed descriptions of the spectral data compounds (3a-3e) were given in the supporting information (Table 1).

A probable mechanism for this reaction was proposed and depicted in (Scheme 2). The reaction occurred in two steps. First, the nucleophilic attack of the sulfonamide nitrogen atom on the carbonyl of ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate, allows the cleavage and the formation of an intermediate. In fact the strong acidity of the NH proton between (SO_2) and ($\text{C}=\text{O}$) involving him as a good nucleophile, which facilitates the attack on one of the two chloroethyl resulting in an intramolecular cyclization reaction followed by the elimination of HCl, leading to the formation of the final urea heterocyclic products.

3.2. Molecular docking

Aldo-keto reductases comprise of AKR1C1–AKR1C4, four enzymes that catalyze NADPH dependent reductions and have been implicated in biosynthesis, intermediary metabolism, and detoxification. Recent studies have provided evidences of strong correlation between the expression levels of these family members and the malignant transformation as well as the resistance to cancer therapy. Mechanistically, most studies focus on the catalytic-dependent function of AKR1C isoforms, like their impeccable roles in prostate cancer, breast cancer, and drug resistance due to the broad substrates specificity. However, accumulating clues showed that catalytic-independent functions also played critical roles in regulating biological events [37–39].

AKR1Cs share a common triose phosphate isomerase (TIM) barrel, and their highly conserved active site consists of a highly

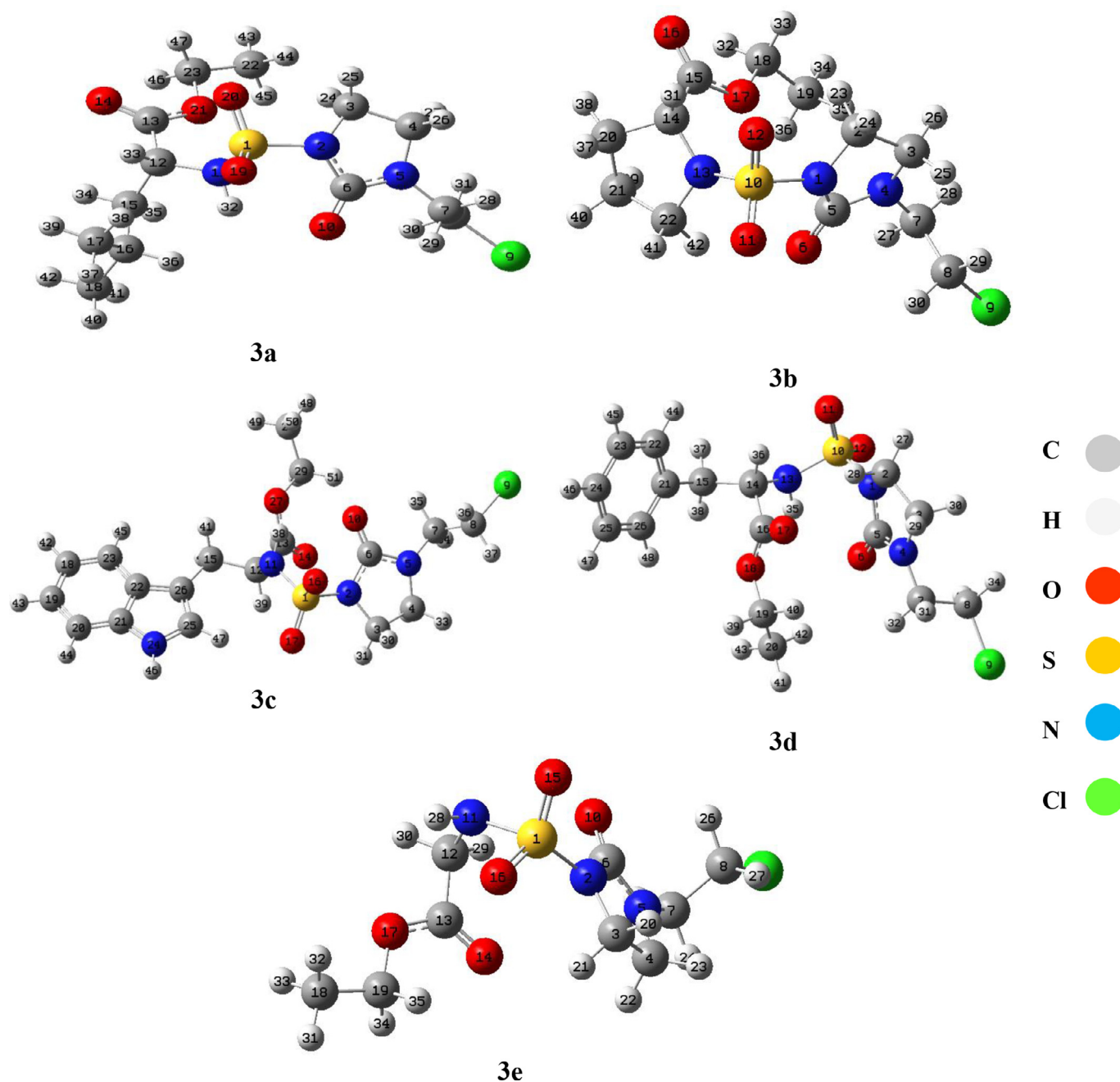


Fig. 5. The ball-and-stick model of optimized structure of sulfonylcyclourea derivatives 3a-3e with atom numbering scheme.

conserved catalytic oxyanion site (OX) of Tyr-55 and His-117, a steroid channel (SC) of Tyr-24, Val-54/Leu-54/Leu-54, Ser-129 and Trp-227, and multiple sub-pockets, including SP1 of Ser-118/Phe118/Phe-118, Asn-167, Phe-306/Leu-306/Leu-306, Phe311, Tyr-319/ Phe-319/Phe-319, SP2 of Trp86, Ser129/Ile-129/Ile-129, Trp227, Phe311, and SP3 of Tyr-24, Glu-192, Ser-221 and Tyr-305 in AKR1C3/AKR1C1/AKR1C2 [40–42].

OX, SC and SP1, SP2, SP3 are also labeled in (Fig. 2).

The aim behind this part is to explore the binding mode of our derivatives inside the pocket of AKR1C1 using computational docking study [43–45].

The validation was done for docking methodology by re-docking the co-crystallized ligand and it was carried out successfully with RMSD <1 Å (Fig. 3).

In order to establish a tentative mode of binding and understanding the observed difference in inhibition between compounds

of interest (5 ligands: 3a, 3b, 3c, 3d and 3e), we docked all of them into the crystal structure AKR1C1 using AUTODOCK 4.2 (Fig. 4).

The S-phenyl sulfonylurea core of GLB form two strong hydrogen bonds through its uramido oxygen with Tyr-55 and His-117 of OX (for AKR1C1-GLB O3/His-117 ϵ 2N, 2.5 Å and O3/Tyr-55 OH, 2.8 Å). The conjugated uramido group form a parallel π - π stacking interaction with the nicotinamide moiety of NADPH (3.3 Å). Furthermore, the phenyl group forms a δ - π stacking interaction with the side chain of Trp-227 (3.5 Å) and π - π stacking with the side chain of Tyr-24 (3.3 Å) of AKR1C1. The sulfonyl oxygen contributes a strong hydrogen bond between GLB and the side chain of His-222 of AKR1C1 (O4/His-222 ϵ 2N, 2.8 Å), the cyclohexyl group of GLB form strong hydrophobic interactions with Leu-308 and Phe118 of AKR1C1.

In the AKR1C1-GLB structure, GLB exhibits an “L” shape, with its benzamide group orientated toward the steroid channel.

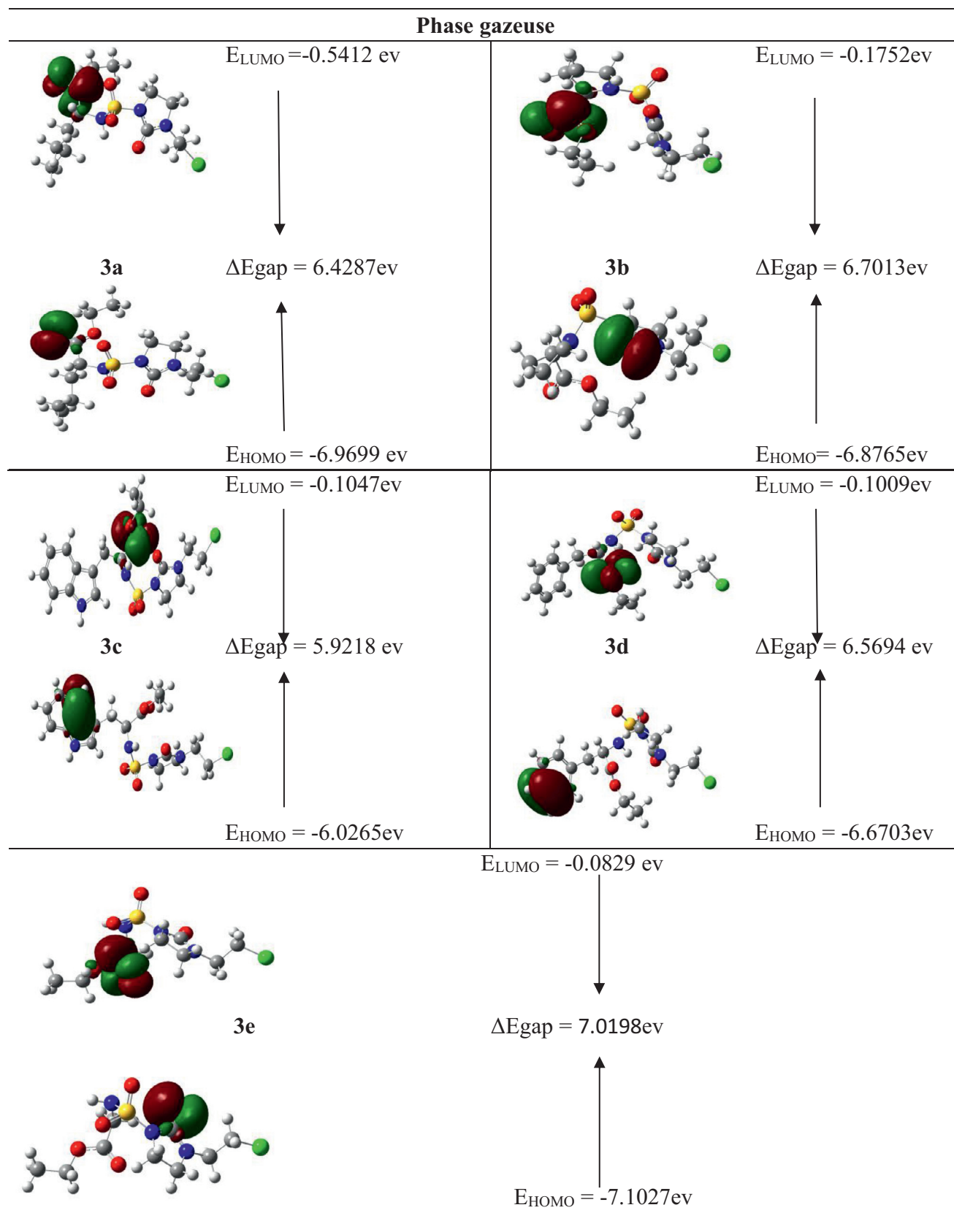


Fig. 6. Energy level of EHOMO, ELUMO and Egap for all the synthesized compounds 3a-3e computed by B3LYP/6-31 G (d,p) method.

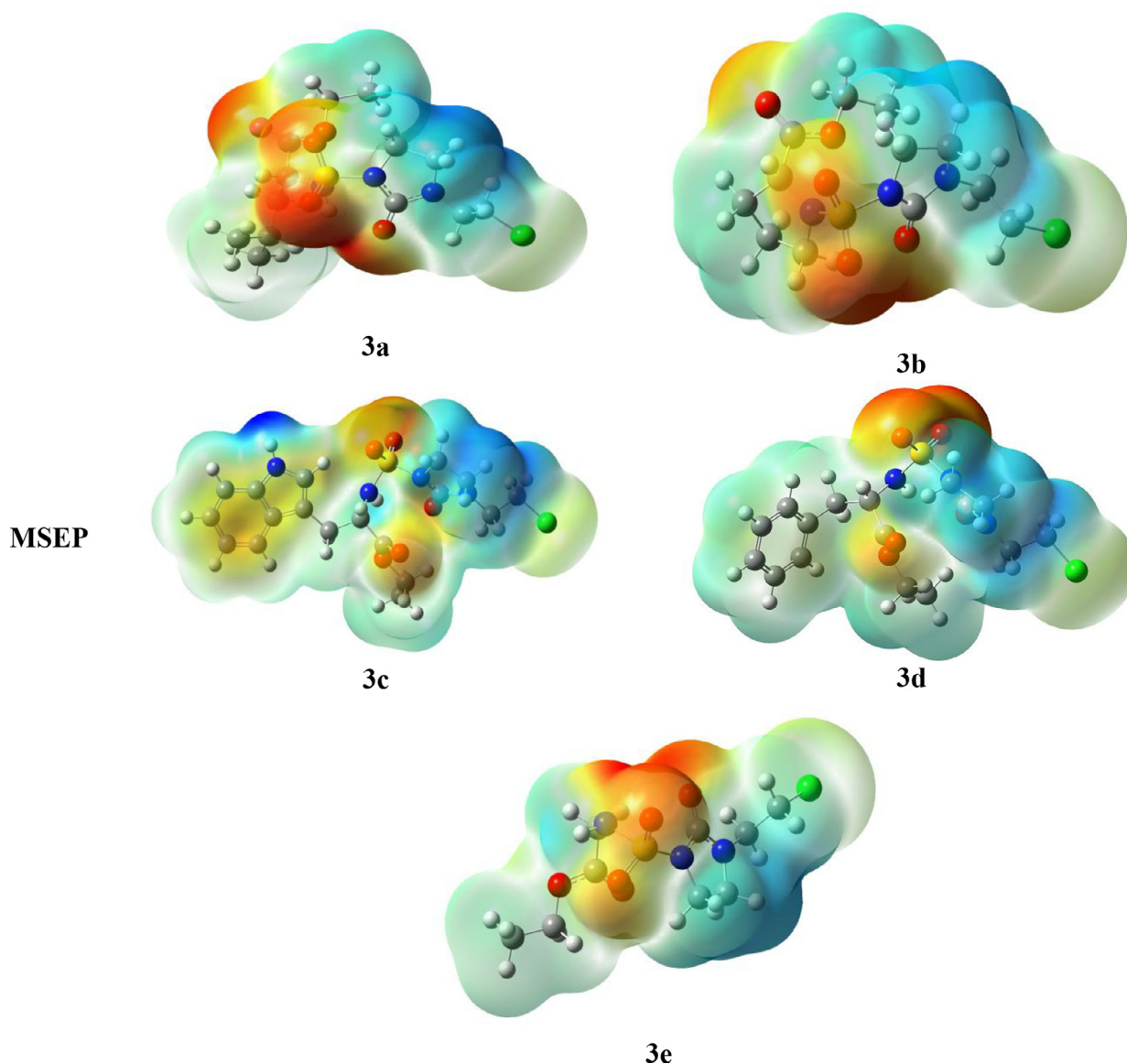


Fig. 7. MEP formed by mapping of total density over electrostatic potential in gas phase for all the synthesized compounds 3a-3e.

Compounds 3c and 3d show interesting stability inside the AKR1C1 cavity with a binding energy varying between -7.33 and -7.87 (kcal / mol) (Table 2).

The sulfonylcycloureas 3c and 3d forms four strong hydrogen bonds with Tyr-55, His-117 Tyr 24 and the side chain of His-222 of AKR1C1. Furthermore, the oxoimidazolidinyl group forms a δ - π stacking interaction with the side chain of Trp-227 and π - π stacking with the side chain of Tyr-24 of AKR1C1.

The interactions of the S-phenyl sulfonylurea / GLB and sulfonyloxoimidazolidinyl / 3c, 3d ring with the OX site and the cyclohexyl group of GLB, the indol group of 3c and the phényl group of 3d with the SP1 pocket together determine the inhibition of GLB, 3c and 3d to AKR1C1.

3.3. Density functional theory analysis

3.3.1. Molecular geometry

The gas phase structure optimization of sulfonylcyclourea derivatives 3a-3e is optimized using DFT at B3LYP method [46,47], with the basis set of 6-31 G (d,p) implemented by Gaussian 09

package [48,49]. The optimized molecular structure along with numbering of atoms is shown in (Fig. 5).

3.3.2. Frontier molecular orbitals and global reactivity descriptors

The highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) play a critical role in the chemical stability of the molecule [50]. Energy gap and chemical reactivity descriptors are calculated at DFT/B3LYP/6-31 G(d,p) method and its values are given in (Table 3). The HOMO, LUMO energies and band gap of present compounds are depicted in (Fig. 6).

In the present investigations, the energy gap of compound 3c is 5.9218 eV. A small energy gap of HOMO-LUMO means more chemical active, low kinetic stability and shows that the compound can be easily excited, favoring the biological activity of the compound. EHOMO illustrates the capacity for electron donation, while ELUMO illustrates the capacity for accepting electrons. This confirms the results obtained by the molecular docking (Table 2).

The electrophilicity index helps in describing the biological activity of the molecule, ($\omega = 1.5870$) for compound 3c.

3.3.3. Molecular electrostatic potential surface

The molecular electrostatic potential also elucidates the complete information of the electrophilic and nucleophilic sites in the molecular system, there by providing statistical polarity of the molecule in a pictorial form, to recognize the polar and nonpolar sites of the molecule in color variations as shown in (Fig. 7).

The regions of the molecule with positive values of the electrostatic potential are indicated by blue color, the red color characterizes electrophilic reactivity (most negative). The green and gray colors corresponds to an intermediate potential situated between the two extremes (red and dark blue). The yellow and light blue color split the difference between the medium color (green) and the extremes (red/dark blue).

From the MEP plots it was concluded that oxygene of carbonyl and sulfone of sulfonylcycloureas derivatives possessed high electropositive potential (red) and the activated possessed slightly low electropositive region (blue).

4. Conclusion

In conclusion, we have developed a facile and efficient synthesis of new series of sulfonylcycloureas. These derivatives were synthesized from sulfonamide and with ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate. Series of these desired products are obtained from good to excellent yields within 3–4 h, All the synthesized compounds are characterized by ¹H, ¹³C, NMR, and MS spectroscopy Molecular.

The chemical structure of the all the sulfonylcycloureas derivatives 3a–3e was optimized through the DFT-B3LYP method and 6–31 G (d, p) level. The predicted geometrical parameters of the synthesized compound agreed well with the experimental findings. Molecular docking studies showed good interaction between the derivatives and target receptor proteins. The results established the utility of the molecules as suitable candidates for the development of the new anticancer agent.

Author statement

Meriem Guerfi and Rania Bahadi: synthesis of molecules
Malika Berredjem: Conceptualization, Methodology, Writing-Reviewing and Editing Software.

Djouad Seif Eddine and Mohamed Aissaoui: Software, Validation (Molecular Docking)

Abdeslem Bouzina: DFT Study.

Declaration of Competing Interest

All authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported financially by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Chemistry Laboratory (FNR 2000).

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2021.130327.

References

- [1] N.R. Desai, W.H. Shrank, M.A. Fischer, J. Avorn, J.N. Liberman, S. Schneeweiss, J. Pakes, T.A. Brennan, N.K. Choudhry, Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications, *Am. J. Med.* 125 (2012) 302 e1–7, doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.033.
- [2] S. Seino, Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulfonylurea, *Diabetologia* 55 (2012) 2096–2108, doi:10.1007/s00125-012-2562-9.
- [3] R. Eldor, I. Raz, Diabetes therapy-focus on Asia: second-line therapy debate: insulin/secretagogues, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 28 (2012) 85–89, doi:10.1002/dmrr.2358.
- [4] C.C. Quianzon, I. Cheikh, History of insulin, *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2 (2012) 18701, doi:10.3402/jchimp.v2i2.18701.
- [5] J.A. Picard, P.M. O'Brien, D.R. Sliskovic, M.K. Anderson, R.F. Bousley, K.L. Hamelhele, B.R. Krause, R.L. Stanfield, Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase. 17. Structure-activity relationships of several series of compounds derived from N-chlorosulfonyl isocyanate, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 1243–1252, doi:10.1021/jm9509455.
- [6] a) M.A.H. Fahmy, T.R. Fukuto, *Eur. Pat. Appl.* 36 (1980); b) W. Wei, S. Zhou, D. Cheng, Y. Li, J. Liu, Y. Xie, Y. Li, Z. Li, Design, synthesis and herbicidal activity study of aryl 2,6-disubstituted sulfonylureas as potent acetoxyhydroxyacid synthase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27 (2017) 3365–3369, doi:10.1016/j.bmcl.2017.06.007.
- [7] Y.T. Lee, C.J. Cui, E.W.L. Chow, N. Pue, T. Lonhienne, J.G. Wang, J.A. Fraser, L.W. Guddat, Sulfonylureas have antifungal activity and are potent inhibitors of *Candida albicans* Acetoxyhydroxyacid synthase, *J. Med. Chem.* 56 (2013) 210–219, doi:10.1021/jm301501k.
- [8] V.R. Avupati, R.P. Yejella, G. Guntuku, P. Gunta, Synthesis, characterization and in vitro biological evaluation of some novel diarylsulfonylureas as potential cytotoxic and antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (2012) 1031–1035, doi:10.1016/j.bmcl.2011.11.125.
- [9] M.A. El-Sherbeny, A.A. Abdel-Aziz, M.A. Ahmed, Synthesis and antitumor evaluation of novel diarylsulfonylurea derivatives: molecular modeling applications, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 689–697, doi:10.1016/j.ejmech.2009.11.014.
- [10] S.H. Jung, J.S. Song, H.S. Lee, S.U. Choi, C.O. Lee, Synthesis and evaluation of cytotoxic activity of novel arylsulfonylimidazolidinones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6 (1996) 2553–2558, doi:10.1016/0960-894X(96)00463-5.
- [11] S.H. Jung, J.S. Song, H.S. Lee, S.U. Choi, C.O. Lee, Synthesis and evaluation of cytotoxicity of novel arylsulfonylimidazolidinones containing sulfonylurea pharmacophore, *Arch. Pharm. Res.* 19 (1996) 570–580, doi:10.1007/BF02986031.
- [12] S.H. Jung, S.J. Kwak, Planar structural requirement at 4-position of 1-arylsulfonyl-4-phenyl-4,5-dihydro-2-imidazolones for their cytotoxicity, *Arch. Pharm. Res.* 20 (1997) 283–287, doi:10.1007/bf02976159.
- [13] S.H. Jung, H.S. Lee, J.S. Song, H.M. Kim, S.B. Han, C.W. Lee, M. Lee, D.R. Choi, J.A. Lee, Y.H. Chung, S.J. Yoon, E.Y. Moon, H.S. Hwang, S.K. Seong, D.K. Lee, Synthesis and antitumor activity of 4-phenyl-1-arylsulfonyl imidazolidinones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 1547–1550, doi:10.1016/S0960-894X(98)00261-3.
- [14] E.Y. Moon, S.K. Seong, S.H. Jung, M. Lee, D.K. Lee, D.K. Rhee, S. Pyo, S.J. Yoon, Antitumor activity of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinone, DW2143, *Cancer Lett.* 140 (1999) 177–187, doi:10.1016/S0304-3835(99)00070-1.
- [15] E.Y. Moon, H.S. Hwang, C.H. Choi, S.H. Jung, S.J. Yoon, Effect of DW2282 on the induction of methemoglobinemia, hypoglycemia or WBC count and hematological changes, *Arch. Pharm. Res.* 22 (1999) 565–570, doi:10.1007/bf02975327.
- [16] H.S. Hwang, E.Y. Moon, S.K. Seong, C.H. Choi, Y.H. Chung, S.H. Jung, D.K. Lee, S.J. Yoon, Characterization of the anticancer activity of DW2282, a new anticancer agent, *Anticancer Res.* 19 (1999) 5087–5093.
- [17] S.H. Jung, S.J. Kwak, N.D. Kim, S.U. Lee, C.O. Lee, Stereochemical requirement at 4-position of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinones for their cytotoxicities, *Arch. Pharm. Res.* 23 (2000) 35–41, doi:10.1007/BF02976463.
- [18] H.S. Lee, K.L. Park, S.U. Choi, C.O. Lee, S.H. Jung, Effect of substituents on benzenesulfonyl motif of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinones for their cytotoxicity, *Arch. Pharm. Res.* 23 (2000) 579–584, doi:10.1007/bf02975244.
- [19] I.W. Kim, S.H. Jung, Recognition of the importance of imidazolidinone motif for cytotoxicity of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinones using thiadiazolidine-1,1-dioxide analogs, *Arch. Pharm. Res.* 25 (2002) 421–427, doi:10.1007/bf02976594.
- [20] I.W. Kim, C.K. Lee, H.S. Kim, S.H. Jung, Importance of sulfonylimidazolidinone motif of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinones for their cytotoxicity: synthesis of 2-benzoyl-4-phenyl[1,2,5]thiazolidine-1,1-dioxides and their cytotoxicity, *Arch. Pharm. Res.* 26 (2003) 9–14, doi:10.1007/BF03179923.
- [21] Z. Iqbal, S. Hameed, S. Ali, Y. Tehseen, M. Shahid, J. Iqbal, Synthesis, characterization, hypoglycemic and aldose reductase inhibition activity of arylsulfonylspiro[fluorene-9,5'-imidazolidine]-2',4'-diones, *Eur. J. Med. Chem.* 98 (2015) 127–138, doi:10.1016/j.ejmech.2015.05.011.
- [22] I.M. El-Deeb, S.M. Bayoumi, M.A. El-Sherbeny, A.A.M. Abdel-Aziz, Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 2516–2530, doi:10.1016/j.ejmech.2010.02.038.
- [23] H. Cheloufi, B. Belhani, T.S. Ouk, R. Zerrouki, N.E. Aouf, M. Berredjem, Synthesis and antitumor evaluation of novel sulfonylcycloureas derived from nitrogen mustard, *Mol. Divers* 20 (2016) 399–405, doi:10.1007/s11030-015-9647-6.
- [24] K. Bechlem, M. Aissaoui, B. Belhani, K. Otmene Rachedi, S. Bouacida, R. Bahadi, S.E. Djouad, R. Ben Mansour, M. Bouaziz, F. Almalki, T. Ben Hadda, M. Berredjem, Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates: POM analyses of their cytotoxic activity, *J. Mol. Struct.* 1210 (2020) 127990, doi:10.1016/j.molstruc.2020.127990.
- [25] I. Grib, M. Berredjem, K. Otmene Rachedi, S.E. Djouad, S. Bouacida, R. Bahadi, T.S. Ouk, M. Kadri, T. Ben Hadda, B. Belhani, Novel N-sulfonylphthalimides: efficient synthesis, X-ray characterization, spectral investigations, POM analyses,

- DFT computations and antibacterial activity, *J. Mol. Struct.* 1217 (2020) 128423, doi:[10.1016/j.molstruc.2020.128423](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128423).
- [26] K. Otmane Rachedi, T.S. Ouk, R. Bahadi, A. Bouzina, S.E. Djouad, K. Bechlem, R. Zerrouki, T. Ben Hadda, F. Almalki, M. Berredjem, Synthesis, DFT and POM analyses of cytotoxicity activity of α -amidophosphonates derivatives: identification of potential antiviral O,O-pharmacophore site, *J. Mol. Struct.* 1197 (2019) 196–203, doi:[10.1016/j.molstruc.2019.07.053](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.053).
- [27] G.M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman, Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 27 (2013) 221–234, doi:[10.1007/s10822-013-9644-8](https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8).
- [28] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785–2791, doi:[10.1002/jcc.21256](https://doi.org/10.1002/jcc.21256).
- [29] D. Santos-Martins, S. Forli, M.J. Ramos, A.J. Olson, AutoDock4(Zn): an improved AutoDock force field for small-molecule docking to zinc metalloproteins, *J. Chem. Inf. Model.* 54 (2014) 2371–2379, doi:[10.1021/ci500209e](https://doi.org/10.1021/ci500209e).
- [30] G. Poli, A. Gelain, F. Porta, A. Asai, A. Martinelli, T. Tuccinardi, Identification of a new STAT3 dimerization inhibitor through a pharmacophore-based virtual screening approach, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 31 (2015) 1011–1017, doi:[10.3109/14756366.2015.1079184](https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1079184).
- [31] L. Milella, S. Milazzo, M. De Leo, M.B. Vera Saltos, I. Faraone, T. Tuccinardi, M. Lapillo, N. De Tommasi, A. Braca, α -Glucosidase and α -amylase inhibitors from arctophyllumthymifolium, *J. Nat. Prod.* 79 (2016) 2104–2112, doi:[10.1021/acs.jnatprod.6b00484](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00484).
- [32] W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Becheker, H. Berredjem, N.E. Aouf, Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies, *J. Mol. Struct.* 1074 (2014) 180–185, doi:[10.1016/j.molstruc.2014.05.066](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.066).
- [33] M. Berredjem, R. Bouasla, N.E. Aouf, C. Barbey, Crystal structure of 4-phenyl-piperazine-1-sulfonamide, *X-Ray Struct. Anal. Online* 26 (2010) 13–14, doi:[10.2116/xraystruct.26.13](https://doi.org/10.2116/xraystruct.26.13).
- [34] C. Barbey, R. Bouasla, M. Berredjem, N. Dupont, P. Retailleau, N.E. Aouf, M. Lecouvey, Synthesis and structural study of new substituted chiral sulfamoyl oxazolidin-2-ones, *Tetrahedron* 68 (2012) 9125–9130, doi:[10.1016/j.tet.2012.08.001](https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.001).
- [35] M. Berredjem, F. Bouchareb, S. Ait Kaki, M. Dekhil, N.E. Aouf, Synthesis and antibacterial activity of novel N-acylsulfonamides, *Arab. J. Chem.* 10 (2017) S1095–S1099, doi:[10.1016/j.arabjc.2013.01.016](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.01.016).
- [36] Z. Cheraiet, S. Hessainia, S. Ouarna, M. Berredjem, N.E. Aouf, A simple and eco-sustainable method for the O-Boc protection/deprotection of various phenolic structures under water-mediated/catalyst-free conditions, *Green Chem. Lett. Rev.* 6 (2013) 211–216, doi:[10.1080/17518253.2012.738371](https://doi.org/10.1080/17518253.2012.738371).
- [37] C.M. Zeng, L.L. Chang, M.D. Ying, J. Cao, Q.J. He, H. Zhu, B. Yang, Aldo-Keto Reductase AKR1C1–AKR1C4: functions, regulation, and intervention for anticancer therapy, *Front. Pharmacol.* 8 (2017) 119, doi:[10.3389/fphar.2017.00119](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00119).
- [38] Y. Zhao, X. Zheng, H. Zhang, J. Zhai, L. Zhang, C. Li, K. Zeng, Y. Chen, Q. Li, X. Hu, In vitro inhibition of AKR1Cs by sulphonylureas and the structural basis, *Chem.-Biol. Interact.* 240 (2015) 310–315, doi:[10.1016/j.cbi.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.09.006).
- [39] Q. Ji, C. Aoyama, Y.D. Nien, P.I. Liu, P.K. Chen, L. Chang, Stanczyk F.Z. A. Stolz, Selective loss of AKR1C1 and AKR1C2 in breast cancer and their potential effect on progesterone signaling, *Cancer Res.* 64 (2004) 7610–7617, doi:[10.1158/0008-5472.can-04-1608](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-1608).
- [40] A.O. Adeniji, M. Chen, T.M. Penning, AKR1C3 as a target in castrate resistant prostate cancer, *J. Steroid Biochem. Mol. Bio.* 137 (2013) 136–149, doi:[10.1016/j.jsbmb.2013.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.05.012).
- [41] J.U. Flanagan, Y. Yosaatmadja, R.M. Teague, M.Z.L. Chai, A.P. Turnbull, C.J. Squire, Crystal structures of three classes of non-steroidal anti-inflammatory drugs in complex with Aldo-Keto Reductase 1C3, *PLoS ONE* 7 (2012) e43965, doi:[10.1371/journal.pone.0043965](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043965).
- [42] O. El-Kabbani, U. Dhagat, M. Soda, S. Endo, T. Matsunaga, A. Hara, Probing the inhibitor selectivity pocket of human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) with X-ray crystallography and site-directed mutagenesis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 2564–2567, doi:[10.1016/j.bmcl.2011.01.076](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.076).
- [43] I.D. Kuntz, Structure-based strategies for drug design and discovery, *Science* 257 (1992) 1078–1082, doi:[10.1126/science.257.5073.1078](https://doi.org/10.1126/science.257.5073.1078).
- [44] I. Azad, T. Khan, R. Ahmad, A. Kamal, A.R. Khan, M. Nasibullah, A Simplistic Approach for Preparation of Alkylidenemalononitrile derivatives: characterization, In silico studies, quantum chemical evaluation, molecular docking, and in vitro biological activity evaluation, *J. Mol. Struct.* (2020), doi:[10.1016/j.molstruc.2020.129451](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129451).
- [45] R. Joshi, A. Kumari, K. Singh, H. Mishra, S. Pokharia, Triorganotin(IV) complexes of Schiff base derived from 1,2,4-triazole moiety: synthesis, spectroscopic investigation, DFT studies, antifungal activity and molecular docking studies, *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127639, doi:[10.1016/j.molstruc.2019.127639](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127639).
- [46] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652, doi:[10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [47] M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, M.S. Gordon, D.J. DeFrees, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements, *J. Chem. Phys.* 77 (1982) 3654–3665, doi:[10.1063/1.444267](https://doi.org/10.1063/1.444267).
- [48] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, et al., *Gaussian 09, Revision A.02*, 34, Gaussian Inc Wallingford CT, Wallingford CT, 2009.
- [49] M. Szafran, A. Komasa, E. Bartoszak-Adamska, Crystal and molecular structure of 4-carboxypiperidinium chloride (4-piperidinecarboxylic acid hydrochloride), *J. Mol. Struct.* 827 (2007) 101–107, doi:[10.1016/j.molstruc.2006.05.012](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.05.012).
- [50] A.R. Bhat, R.S. Dongre, F.A. Almalki, M. Berredjem, M. Aissaoui, R. Touzani, T. Ben Hadda, M.S. Akhter, Synthesis, biological activity and POM/DFT/docking analyses of annulated pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives: identification of antibacterial and antitumor pharmacophore sites, *Bioorg. Chem.* 106 (2021) 104480, doi:[10.1016/j.bioorg.2020.104480](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104480).

Etablissement

Université BADJI MOKHTAR ANNABA- ALGERIE

*Année
Option*

*2020/2021
Chimie Organique*

Intitulé de la thèse

*Synthèse de nouveaux sulfamidophosphonates et sulfonylcyclourées.
Etude théorique (DFT et Docking)*

*Auteur
Résumé*

Guerfi Meriem

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre de la recherche de nouvelles structures hétérocycliques à motif moutarde à l'azote de type sulfonylcyclourées et de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates.

Vu l'importance pharmacologique et chimique des sulfonylcyclourées et dans le but de synthétiser de nouvelles molécules bioactives, nous envisageons d'introduire le motif moutarde sur les sulfonamides dérivés d'aminoesters pour accéder à ces nouveaux hétérocycles, afin d'améliorer et/ou augmenter leurs activités. La séquence réactionnelle a été réalisée en trois étapes; dans une première étape, la préparation de divers dérivés de sulfonamides à partir d'aminoesters, ensuite une réaction d'acylation du la bis(2-chloroéthyl)amine a été établie et la dernière étape de synthèse consiste en une condensation de deux entités synthétisées auparavant. Une étude théorique par modélisation moléculaire et docking des composés obtenus a été effectuée.

*Nous avons également rapporté une nouvelle approche pour la synthèse de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates à partir de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfonamide, le triéthylphosphite et divers aldéhydes, via la réaction de Kabachnik-Fields dans des conditions douces ; sans solvant ni catalyseur à température ambiante. La réaction a été réalisée sous irradiations ultrasoniques comme technique d'activation alternative non conventionnelle. Notre objectif vise à mettre en œuvre un procédé simple et efficace obéissant aux concepts de la chimie verte et du développement durable, l'activation par ultrasons a permis d'une part d'éviter l'utilisation des solvants organiques, les substances dangereuses et de minimiser les techniques de purification souvent utilisées dans les procédés conventionnels, et d'autre part de diminuer de façon importante les temps réactionnels.*

Les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P , IR et spectrométrie de masse ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

L'évaluation antibactérienne et anticancéreuse de quelques molécules a été étudiée.

Mots clés

Sulfonylcyclourées, réaction de Kabachnik-Fields, les irradiations ultrasoniques, la chimie verte, α -sulfamidophosphonates