

# وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

BADJI MOKHTAR-ANNABA

UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR  
ANNABA

جامعة باجي مختار

-عناية-

Faculté des Sciences  
Département de chimie

## THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Science

### Synthèse et réactivité des bisoxazolidines

Filière  
Chimie

Spécialité  
Chimie organique

Par  
Lazhar BOUGHANI

**DIRECTEUR DE THÈSE:** Zine REGAINIA

**Prof.** Université de Souk Ahras

**Devant le jury**

**PRESIDENT:** Fouad FERKOUS

**Prof.** Université de Annaba

**EXAMINATEUR :** Rachid MERDES

**Prof.** Université de Guelma

**EXAMINATEUR :** Fatiha BENAMIA

**Prof.** Université de Annaba

**EXAMINATEUR :** Mohammed DEHAMCHIA

**Prof.** Université d'El oued

**EXAMINATEUR :** Fouad CHAFAA

**MCA.** Université de Batna 2

Année : 2025



**REMERCIEMENTS**

*Ce travail de recherche a été effectué au **Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA)** de l'Université de Badji mokhtar Annaba et du laboratoire **Frontiers in catalysis (FRONCAT)** de l'université autonome de Madrid, Espagne.*

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, Monsieur Zine REGAINIA, Professeur de chimie organique à l'université Badji Mokhtar d'Annaba ainsi qu'à l'université Mohammed Cherif Messaadia de Souk Ahras, pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de son équipe et pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je lui exprime ma profonde gratitude pour ses conseils éclairés, son soutien indéfectible et sa patience. Ses compétences scientifiques ont contribué à l'aboutissement de ce projet.*

*Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à Monsieur Fouad FERKOUS, Professeur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, pour avoir bien voulu accepter la présidence du jury de cette thèse.*

*Je souhaite également exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur Rachid MERDES, Professeur à l'université 08 mai 1945 de Guelma, ainsi qu'à Madame Fatiha BENAMIA, Professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba. Je leur exprime ma gratitude pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail ainsi que pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant de l'évaluer.*

*Je suis profondément honorée par la présence de Monsieur Mohammed DEHAMCHIA, Professeur à l'université Echahid Hamma Lakhdar d'El Oued, ainsi que de Monsieur Fouad CHAFAA, Maître de conférence à l'université de Blida 2. Je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien, que ce soit de manière directe ou indirecte.*

*Enfin, je ne saurais jamais trop exprimer ma gratitude envers mes parents pour leur soutien sans cesse et leur bienveillance. Je ne manquerai pas d'exprimer ma gratitude à mes frères, mes sœurs, mon épouse ainsi qu'à toutes les personnes qui me sont chères. Grâce à leur soutien, j'ai pu mener à bien l'ensemble de mes années d'études dans un climat de calme et de sérénité.*

Une nouvelle série de bisoxazolidines  $C_2$ -symétriques contenant un motif sulfamide a été préparée. La synthèse a débuté par la réduction de bisaminoesters sulfamides dérivés d'acides aminés naturels de la série L (leucine, phénylalanine) par l'hydrure de lithium et d'aluminium ( $LiAlH_4$ ). Les bisaminoalcools sulfamides résultant de la réduction réagissent avec différents aldéhydes, aliphatiques et aromatiques en milieu acide pour former les composés hétérocycliques correspondants. Les  $N,N'$ -sulfonyl-bisoxazolidines obtenues sont isolées avec de rendements remarquables. Les bisoxazolidines dérivées du paraformaldéhyde se recristallisent complètement dans l'éther, donnant leurs isomères bicycliques pontés [4.4.1]. Les structures des composés synthétisés ont été explorées et validées par des techniques spectroscopiques standard, telles que la RMN, l'IR et la spectrométrie de masse.

**Mots-clés :** bisoxazolidine, sulfamide, acides aminés,  $C_2$ -symétrie, bicyclo[4.4.1].

تم تحضير سلسلة جديدة من ثنائي الاوكسازوليدينات المتناظرة حسب المحور  $C_2$  تحتوي على جزيء سولفاميد. بدأ التخليق بتفاعل ارجاع للسولفاميدات ثنائي الامينواستر المشتقة من الأحماض الأمينية الطبيعية للسلسلة L (لوسين، فينيل الانين) بواسطة هيدريد الليثيوم والألومنيوم ( $LiAlH_4$ ). تتفاعل سولفاميدات ثنائي الامينواحول الناتجة عن تفاعل الارجاع مع عديد الألدهيدات الاليفاتية والعطرية في وسط حمضي لتكوين مركبات حلقة غير متجانسة. ثنائي سولفونيل الاوكسازوليدينات الناتجة، تم الحصول عليها بمرود جيد. تتبلور ثنائي الاوكسازوليدينات المشتقة من البارافورمالدهيد كليا في الأثير، مُنتجةً متماكباتها ثنائية الحلقة المترابطة [1.4.4]. تم التحقق من هياكل المركبات المحضرة والتأكد من صحتها باستخدام التقنيات الطيفية المعتادة، مثل الرنين المغناطيسي النووي، والأشعة تحت الحمراء، ومطيافية الكتلة.

**الكلمات المفتاحية:** ثنائي الاوكسازوليدين ، سولفاميد، الأحماض الأمينية، تناظر حسب  $C_2$ ، الحلقة المترابطة [4.4.1].

A new series of  $C_2$ -symmetric bisoxazolidines containing a sulfamide moiety has been prepared. The synthesis started by reducing the bisaminoester sulfamides derived from serial L of natural amino acids (Leucine, Phenylalanine) by lithium aluminum hydride ( $LiAlH_4$ ). The bisaminoalcohol sulfamides resulting from the reduction react with different aliphatic and aromatic aldehydes in an acidic medium to form corresponding heterocyclic compounds. The obtained  $N,N'$ -sulfonyl-bisoxazolidines are isolated in good yields. Bisoxazolidines derived from paraformaldehyde crystallize completely in ether, yielding their bridged [4.4.1] bicyclic isomers. The structures of synthesized compounds have been explored and validated using standard spectroscopic techniques, such as NMR, IR, and mass spectrometry.

**Keywords:** bisoxazolidine, sulfamide, amino acids,  $C_2$ -symmetry, bicyclo[4.4.1].

<b>r t:</b>	Température ambiante
<b>Eq :</b>	Nombre d'équivalents
<b>PF :</b>	Point de fusion
<b>R<sub>f</sub> :</b>	Rapport frontal
<b>Rdt :</b>	Rendement
<b>IC<sub>50</sub> :</b>	La concentration inhibitrice médiane
<b>EC<sub>50</sub> :</b>	La concentration efficace médiane
<b>Ar :</b>	Aromatique
<b>MS:</b>	Moléculaire sieve
<b>PyBodines :</b>	Pyridine bisoxazolidine
<b>PyBox :</b>	Pyridine bisoxazoline
<b>Tris:</b>	2-Amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>COX :</b>	Cyclooxygenase
<b>CA :</b>	Carbonique anhydrase
<b>cGMP :</b>	Guanosine monophosphate cyclique
<b>CCM :</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>RMN :</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>IR :</b>	Infra rouge
<b>TMS :</b>	Triméthyle de silane
<b>VIH :</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>PPAR<sub>α</sub> :</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
<b>PPAR<sub>γ</sub> :</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

# TABLE DES MATIERES

---

Remerciements.....	I
Résumé.....	II
Liste d'abréviations.....	V
Table des matières.....	VI
Liste des schémas.....	IX
Liste des figures.....	XII
Liste des tableaux.....	XIV
Introduction Générale.....	1

***Reuves Bibliographiques***

**Chapitre 01: Modes d'accès et réactivité des oxazolidines**

<b>I. Modes d'accès aux oxazolidines.....</b>	<b>4</b>
1. Synthèse des monooxazolidines.....	4
a. Condensation d'aminoalcools avec des composés carbonylés.....	4
b. Réaction d'époxydes avec des imines.....	6
c. Expansion du cycle aziridine.....	8
d. Cycloaddition [3+2] à trois composants.....	10
2. Synthèse des bisoxazolidines.....	11
<b>II. Réactivité des bisoxazolidines.....</b>	<b>16</b>
1. Les bisoxazolidines en tant que catalyseurs aséymétriques.....	16
2. Les bisoxazolidines en tant qu'intermédiaire en synthèse asymétrique.....	23
3. L'ouverture du cycle oxazolidine.....	25

**Chapitre 02 : Activité des oxazolidines et des sulfonamides**

<b>I. Activité thérapeutique des oxazolidines.....</b>	<b>27</b>
1. Activité anticonvulsante des dérivés d'oxazolidines.....	28

2. Activité antibactérienne des dérivés d'oxazolidines.....	31
3. Activité antitumorale des dérivés d'oxazolidines.....	39
4. Activité anti-inflammatoire des dérivés d'oxazolidines.....	42
<b>II. Activité thérapeutique des Sulfonamides.....</b>	<b>47</b>
1. Sulfonamides antibactériens.....	48
2. Sulfonamides avec activité anti-carbonique anhydrase (CA).....	49
3. Les sulfonamides en tant qu'inhibiteurs d'enzyme cyclo-oxygénase.....	51
4. Sulfonamides anticancéreux.....	52
5. Sulfonamides inhibiteurs de protéase (cystéine et VIH).....	53
6. Autres activités des sulfonamides.....	56

***Partie Expérimentale***

**Chapitre 03 : Matériels et méthodes**

<b>I. Conditions générales.....</b>	<b>58</b>
<b>II. Procédure de synthèse.....</b>	<b>59</b>
1. Synthèse de chlorhydrate d'ainoesters.....	59
2. Synthèse des bisainoesters sulfones.....	60
3. Réduction des bisainoester sulfones.....	62
4. Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidines.....	64

**Chapitre 04 : Résultats et discussions**

1. Protection des acides amines.....	71
2. Synthèse des bis-ainoestersulfones.....	72
3. Réduction des bis-ainoestersulfone.....	74
4. Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidines.....	76
5. Préparation des Bicyclo [4.4.1] undecane sulfones <b>4a'</b> et <b>4d'</b> .....	85

Conclusion et perspectives.....	<b>88</b>
Références bibliographique.....	<b>89</b>
Annexe.....	<b>98</b>

<b>Schéma</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Formation d'oxazolidine par condensation d'un $\beta$ -amino alcool avec un carbonyle	4
2	Synthèse du 2-(2-ethyloxazolidin-3-yl)ethanol (OE).	5
3	Synthèse du (S)-tert-butyl 4-formyl-2,2-diméthyloxazolidine-3-carboxylate.	5
4	Synthèse de N-phénoxyacétyl-1,3-oxazolidine par cyclisation et acylation.	6
5	Synthèse du 2,4,5-Trisubstitué 1,3-Oxazolidines par une Cycloaddition [3+2] du $\beta,\gamma$ -époxy Esters avec les Imines.	7
6	Synthèse d'oxazolidine par des méthodes stéréospécifique et stéréoconvergente.	7
7	Synthèse du 1,3-spirooxazolidine par une cycloaddition [3 + 2] du vinyl epoxides avec imines.	8
8	Synthèse du 1,3-oxazolidine par [3+2] cycloaddition en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .	8
9	La cycloaddition de 2-alkyl-N-tosylaziridine avec des aldéhydes ou des cétones catalysée par des acides de Lewis.	9
10	Cycloaddition d'aziridines et d'aldéhydes catalysée par le porphyrine de fer.	10
11	approche direct et indirect pour la synthèse d'oxazolidine	10
12	Synthèse du 1,3-oxazolidines par cycloaddition [3+2] à trois composants	11
13	Équilibre entre les bis(1,3-oxazolidin-3-yl)méthanes et les 3,8-dioxa-1,6-diazabicyclo[4.4.1]undécane.	12
14	Synthèse du bis-oxazolidines chirale par condensation stéréosélective.	12
15	Synthèse du bis-oxazolidine par la réaction du 1,3/1,4 dicarboxaldehyde cyclohexane et le 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP).	13
16	Réaction du dialdéhyde aliphatique (glyoxal) avec le AMP.	13
17	Synthèse du N,N'-methylenebisoxazolidines C2-symmetrique chiral.	14
18	Condensation de l'ester méthylique des aminoacides avec du formaldéhyde.	14

19	Isomère majoritaire <b>1</b> et isomère minoritaire <b>2</b> du N,N'-methylenbis[(4S,5S)-4-methoxycarbonyl-5-méthylloxazolidine].	15
20	Synthèse du complexe <b>3</b> .	15
21	Synthèse du catalyseur bis-oxazolidine <b>L1</b> .	16
22	Reaction énantioselective de Reformatsky catalysée par le bisoxazolidine <b>1</b> .	17
23	Réaction énantioselective de Friedel–Crafts avec les indoles.	17
24	Catalyse asymétrique par bisoxazolidines de la synthèse du N-phenyl-2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanamides.	19
25	Synthèse de PyBodines (les notations entre parenthèses indiquent l'aminoalcool incorporé).	19
26	Cycloaddition [3 + 2] catalysée par pyBodine (Ala) -Cu (OAc) <sub>2</sub> .	21
27	Alkylation asymétrique de Friedel-Crafts catalysée par le complexe PyBodine-cuivre.	21
28	Voie de synthèse des complexes oxazolidine/Schiff utilisant le quinoléine-2-formaldéhyde et un tris-base.	22
29	Cycloaddition de CO <sub>2</sub> et d'époxydes catalysé par oxazolidine/Schiff.	22
30	Synthèse du bisoxazolidine fusionné <b>2</b> à partir du Tris.HCl <b>1</b> .	23
31	Préparation du le mercaptométhylbisoxazolidine <b>5</b> .	24
32	Synthèse du thiazolidinyloxazolidine <b>6</b> et du spirohétérocycle <b>7</b> .	24
33	Synthèse de 2-((2-hydroxyéthyl)amino)acétonitriles à partir des composés carbonylés.	25
34	Synthèse d'isoquinolones par ouverture de cycle des 1,3-oxazolidines.	25
35	Synthèse des indolizidines par une réaction des N-propargyl oxazolidines avec des alcènes catalysée par le palladium.	26
36	Métabolisme <i>in vivo</i> de Prontosil.	47
37	Dérivés actifs de sulfanilamide <b>2</b> .	48
38	Protection des acides aminés.	72

39	Synthèse des bis-aminoestersulfones <b>2(a,b)</b> .	73
40	Synthèse de bisaminoalcool sulfones <b>3(a,b)</b> .	74
41	Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine <b>4(a,b)</b> .	76
42	Isomérisation des sulfonylbisoxazolidines en bicyclo[4.4.1]undecane sulfamides.	84

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Exemple de bisoxazolidines C <sub>2</sub> -symétriques	2
2	Structures de bis-oxazolidines <b>L1-L7</b> .	18
3	Structures des ligands chiraux (PyBodines) <b>L1-L7</b> .	20
4	Dérivés d'oxazolidines.	27
5	Molécules similaires à l'oxazolidine-2,4-dione avec une activité anticonvulsivante.	28
6	Dérivés d'oxazolidines à activité anticonvulsivante.	30
7	le Zolmitriptan: un médicament utilisé pour le traitement des crises de migraine aiguë.	31
8	Dérivés du linezolide.	32
9	Dérivés antibactériens des oxazolidines avec modification dans les cycles et en C5.	34
10	Dérivés antituberculeux d'oxazolidines.	37
11	Dérivés anticancéreux d'oxazolidine.	41
12	Dérivés anti-inflammatoires d'oxazolidines.	44
13	Sulfonamides antibactériens courants.	49
14	Inhibiteurs d'enzymes carboniques anhydrases.	50
15	Inhibiteurs d'enzyme cyclo-oxygénase (COX).	51

16	Sulfonamides anticancéreux.	53
17	Inhibiteurs de protéase a cystéine.	54
18	Inhibiteurs de protéase de VIH.	55
19	Pro-médicaments dérivés de l'amprénavir <b>5</b> et le tipranavir <b>29</b> .	56
20	Sulfonamides avec autre applications thérapeutique.	57

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Préparation des aminoesters chlorhydrates <b>1(a,b)</b> .	72
2	Synthèse des bis-aminoestersulfones <b>2(a,b)</b> .	73
3	Synthèse de bisaminoalcool sulfones <b>3(a,b)</b> .	75
4	Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine <b>4(a-f)</b> .	77
5	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	78
6	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4b</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	79
7	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	80
8	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4d</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	81
9	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4e</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	82
10	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4f</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	83
11	Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine <b>4(a',d')</b> .	84
12	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4a'</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	85
13	Déplacements chimique en RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4d'</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).	86

# INTRODUCTION

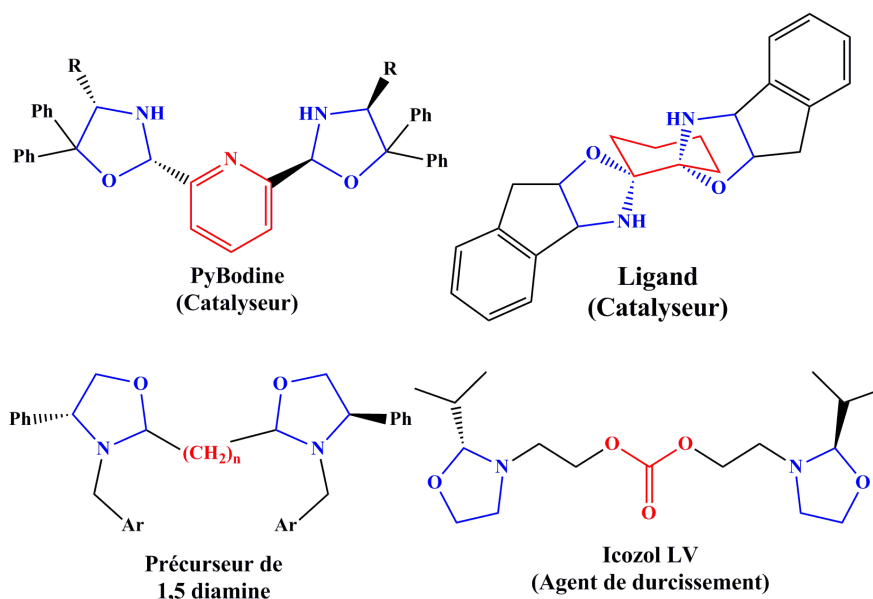
---

Les hétérocycles sont des composés clés de la chimie médicinale actuelle<sup>[1-9]</sup>, fournissant une gamme diversifiée de molécules aux puissantes propriétés biologiques. Leurs recherches en cours sont prometteuses pour créer de nouveaux agents thérapeutiques plus puissants. Le 1,3-oxazolidine est un hétérocycle saturé à cinq chaînons comprenant trois atomes de carbone et deux hétéroatomes : un atome d'oxygène en position 1 et un atome d'azote en position 3<sup>[10,11]</sup>. Les dérivés de 1,3-oxazolidine constituent une catégorie de composés alternatifs au spectre thérapeutique étendu, présentant en même temps des propriétés antibactériennes (leur activité la plus reconnue)<sup>[12]</sup> et des activités anti-inflammatoires, anticancéreuses et anticonvulsivantes<sup>[13-15]</sup>. En chimie, ils sont largement utilisés comme intermédiaires en synthèse organique en raison de leurs multiples transformations chimiques, notamment les réactions d'ouverture de cycle et la modification de groupes fonctionnels<sup>[16-20]</sup>.

Dans la synthèse asymétrique, les dérivés d'oxazolidine sont souvent utilisés comme auxiliaires chiraux en raison du contrôle aisé de la stéréochimie du motif oxazolidine ; cela facilite l'obtention de composés énantiomériquement purs<sup>[21-24]</sup>. En tant que catalyseurs, en particulier les bisoxazolidines, ils servent de ligands chiraux, comme dans le cas de la bisoxazolidine-pyridine (PyBodine)<sup>[25,26]</sup> et des ligands bisoxazolidiniques<sup>[27-30]</sup>. Dans le secteur industriel, ils sont utilisés comme diluants réactifs, comme l'Incozol LV<sup>[31]</sup>, un bisoxazolidine à faible viscosité ; il est constitué de deux cycles liés par un pont carbonate, il est réactivé par l'eau présente, car la contamination par l'humidité conduit à la formation de bis-aminoalcool. L'ajout d'Incozol LV a le double effet; de piéger l'humidité et de diminuer les composés organiques volatils (COV). L'ouverture du cycle oxazolidine avec des agents nucléophiles permet d'accéder à des composés biologiquement actifs, par exemple, les 1,5-diamines dérivées de bis-oxazolidines à pont méthylène<sup>[32]</sup>, qui sont utilisées comme inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (fig. 1).

En chimie des polymères, les 1,3-oxazolidines sont utilisés comme agents de durcissement pour améliorer les propriétés mécaniques et chimiques, telles que la résistance dans des systèmes de polyuréthane et des résines<sup>[33-36]</sup>.

L'importance majeure des sulfamides comme éléments constitutifs des molécules bioactives, en particulier celles contenant des hétérocycles azotés, s'est avérée présenter un large éventail d'activités pharmaceutiques, largement connues comme agents antibactériens<sup>[37-39]</sup>, antiviraux<sup>[40-42]</sup> et antitumoraux<sup>[43-46]</sup>.



**Figure 1.** Exemple de bisoxazolidines  $C_2$ -symétriques.

Les 1,3-oxazolidines combinés avec des groupements sulfamides sont moins étudiés que leurs analogues, notamment les oxazolidinones, les oxazolines et les oxazoles. Ces dérivés s'avèrent présenter des activités biologiques remarquables et sont étudiés comme candidats potentiels des médicaments<sup>[47-55]</sup>. Dans cette étude, nous rapportons la première synthèse de bisoxazolidines combiné avec les sulfamides. Dans la littérature, seules les bisoxazolidinones contenant des sulfamides<sup>[56]</sup> ont été citées.

En solution, les bisoxazolidines à pont méthanes se convertissent en bicyclo[4.4.1]undécane<sup>[57]</sup>. Ces derniers se trouvent fréquemment dans les molécules bioactives, telles que l'ingénol (un agent anticancéreux)<sup>[58,59]</sup> et celles de la famille des cyclocitrinols<sup>[60-62]</sup>. Auparavant, peu d'études ont été rapportées sur la construction de composés bicycliques plus complexes, y compris les bicyclo[4.4.1], pour des applications avancées dans la synthèse totale de produits naturels, la plupart de ces études utilisant des réactions de cycloaddition<sup>[63-65]</sup>.

Le présent travail est consacré à la préparation d'une nouvelle série de bis-1,3-oxazolidines  $C_2$ -symétriques contenant un groupement sulfamide et de composés bicycliques de type [4.4.1] avec un pont sulfonyle. La combinaison de différentes propriétés des sulfonamides et la réactivité des hétérocycles est pertinente pour l'obtention d'un système multifonctionnel doté d'un haut potentiel d'activité.

Ce manuscrit de thèse se compose de deux parties distinctes :

La première partie sera dédiée aux revues bibliographiques et se divisera en deux chapitres. Dans un premier temps, nous exposerons les principales stratégies de synthèse des oxazolidines ainsi que leur utilisation en catalyse et en synthèse asymétrique. Dans le deuxième chapitre, nous exposons les différentes activités biologiques des dérivés d'oxazolidines et de sulfonamides.

La seconde partie est dédiée à notre travail expérimental, au cours duquel nous présenterons, dans le troisième chapitre, les protocoles de synthèse, les matériaux ainsi que les instruments utilisés. Nous concluons le quatrième chapitre par la présentation des résultats ainsi que par les discussions qui en découlent.

En conclusion, ce manuscrit se termine par une synthèse générale ainsi que par l'exploration de diverses perspectives envisagées.

# Chapitre 1

## MODES D'ACCES ET REACTIVITE DES OXAZOLIDINES

---

## I. MODES D'ACCES AUX OXAZOLIDINES

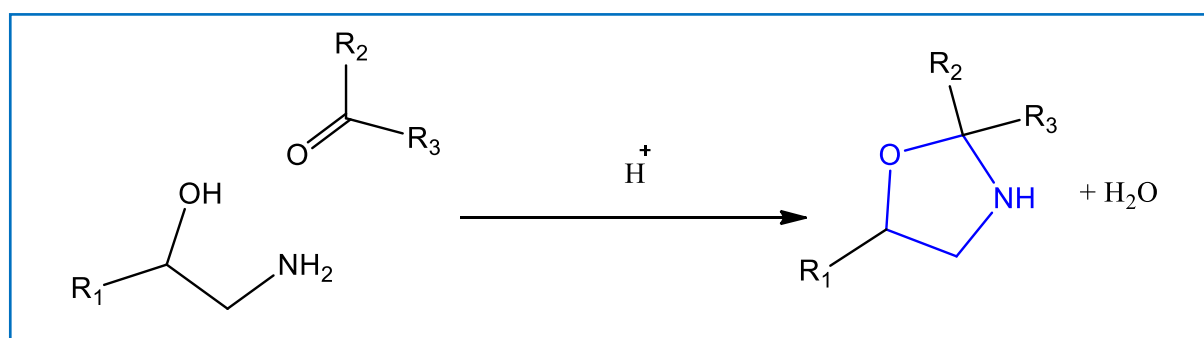
Les oxazolidines sont des composés de haute importance pour la chimie médicinale en raison de leurs diverses activités et applications biologiques en tant qu'auxiliaires chiraux, ligands et intermédiaires dans la synthèse des médicaments.

### 1. Synthèse des monooxazolidines

Plusieurs stratégies de synthèse ont été développées pour la préparation de 1,3-oxazolidines :

#### a. Condensation d'aminoalcools avec des composés carbonylés

La stratégie la plus courante est la condensation des  $\beta$ -aminoalcools avec un carbonyle (aldéhyde ou cétone), souvent dans des conditions acides. (Schéma 01).



**Schéma 1.** Formation d'oxazolidine par condensation d'un  $\beta$ -amino alcool avec un carbonyle.

Parmi les recherches utilisant cette méthode, la synthèse du 2-(2-ethyloxazolidin-3-yl)ethanol (OE); un intermédiaire pharmaceutique important pour traiter la plaque dentaire. Une étude systématique de la synthèse monotope d'OE à partir de propanal (PA) et de diéthanolamine (DEA) a été menée. Le procédé a été mis en œuvre dans des conditions douces, sans ajout de catalyseur. De plus, les effets du rapport PA/DEA, du rapport méthanol/DEA, du temps de réaction et de la température sur les résultats de la réaction ont été étudiés. Sur la base des expériences à facteur unique, la méthodologie de surface de réponse (RSM) a été utilisée pour optimiser les conditions de réaction et a permis d'obtenir un rendement élevé du OE de 98,48 %, proche de la valeur prédite de 98,38 %. De plus, la cinétique de la réaction a été calculée à l'aide du modèle cinétique du second ordre, et les énergies d'activation des réactions directe et inverse étaient respectivement de 31,35 et 41,85  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>[66]</sup> (Schema 2).

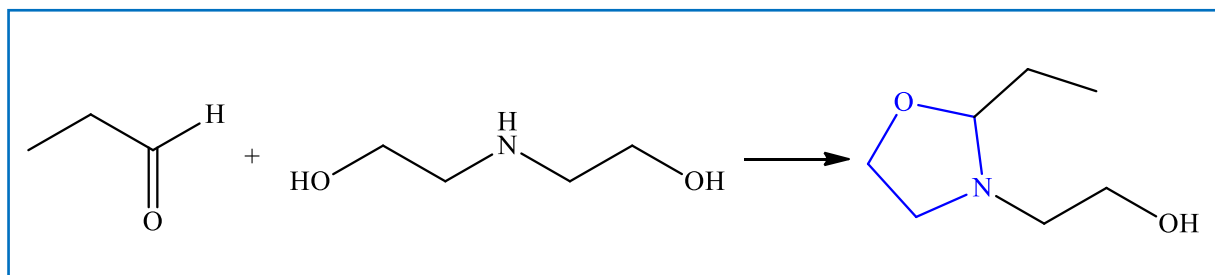


Schéma 2. Synthèse du 2-(2-ethyloxazolidin-3-yl)ethanol (OE) [66].

Dans le même contexte, Khadse et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse et la caractérisation des dérivés de (S)-2,2-diméthyl-4-formyl-3-*tert*-butylcarboxylateoxazolidines à partir de **L-sérine** comme produit de départ chiral. L'extrémité amino-terminale de la L-sérine a été protégée par (Boc)<sub>2</sub>O (dicarbonate de butyle tertiaire) ; la cyclisation de l'acide α-L-aminé protégé en C- et N-terminal est obtenue par reflux avec du DMP (2,2 diméthoxy propane) et du PTSA (acide para-toluène sulfonique) dans le benzène. Après hydrolyse de l'ester méthylique de 2,2-diméthyl-oxazolidine, l'alcool obtenu a subi une « oxydation de Swern » grâce à du TFAA (anhydride trifluoroacétique), du TEA et du DMSO pour produire de l'aldéhyde. (S)-2,2-diméthyl-4-formyl-3-*tert*-butylcarboxylateoxazolidine est le produit final, qui constitue un précurseur synthétique important pour la synthèse de candidats thérapeutiques potentiels [67] (Schéma 3).

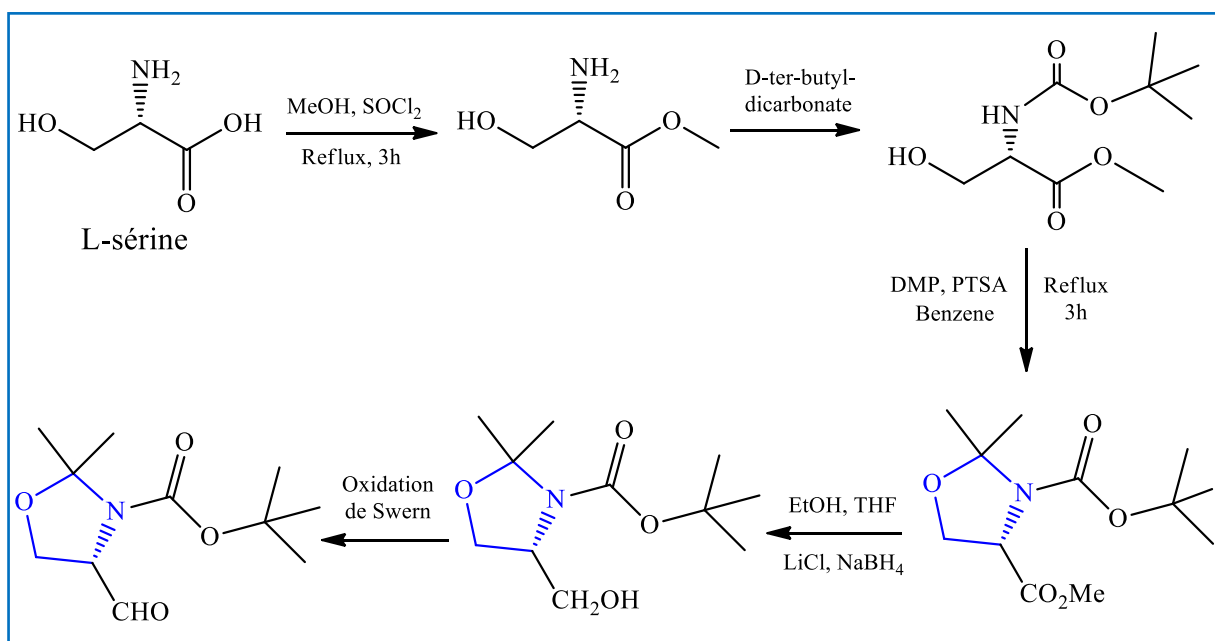
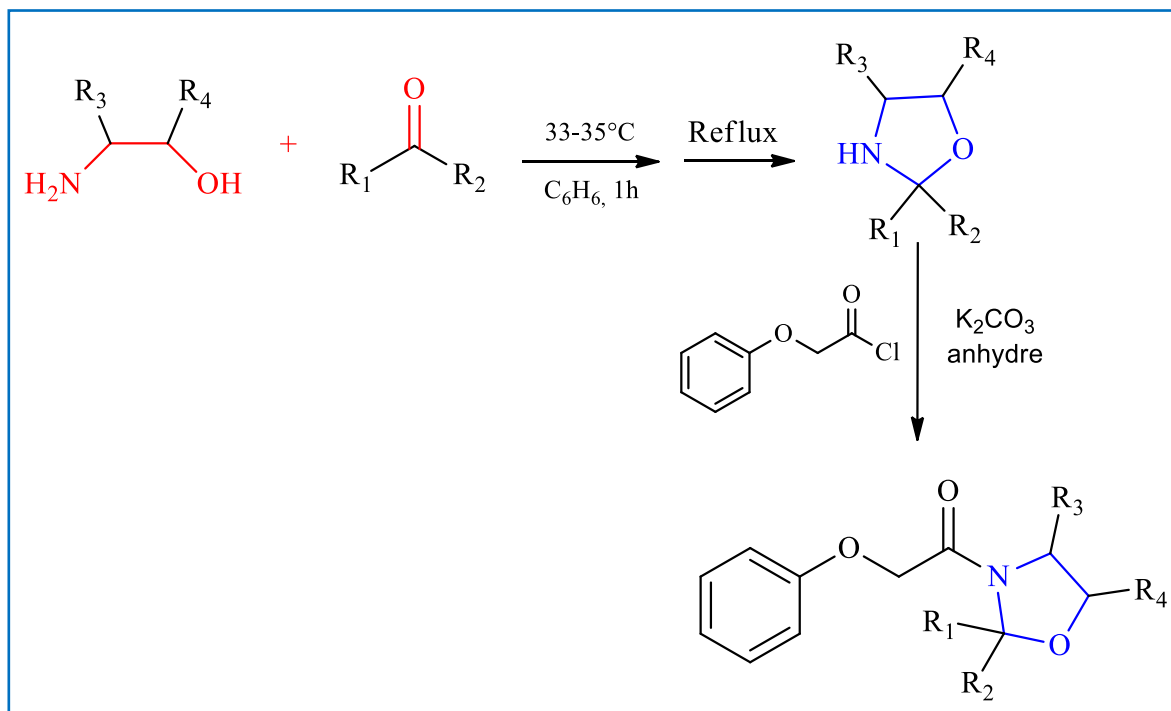


Schéma 3. Synthèse du (S)-2,2-diméthyl-4-formyl-3-*tert*-butylcarboxylateoxazolidine [67].

Le groupe de Fu, utilisant la même stratégie, a synthétisé des dérivés de N-phénoxyacétyl-1,3-oxazolidine par cyclisation et acylation avec un  $\beta$ -aminoalcool, une cétone et du chlorure de phénoxyacétyle comme produits de départ. Les tests biologiques préliminaires ont montré que tous les produits pouvaient protéger le soja, dans une certaine mesure, contre les dommages causés par le 2,4-D butylate (herbicide) <sup>[68]</sup> (Schema 4).



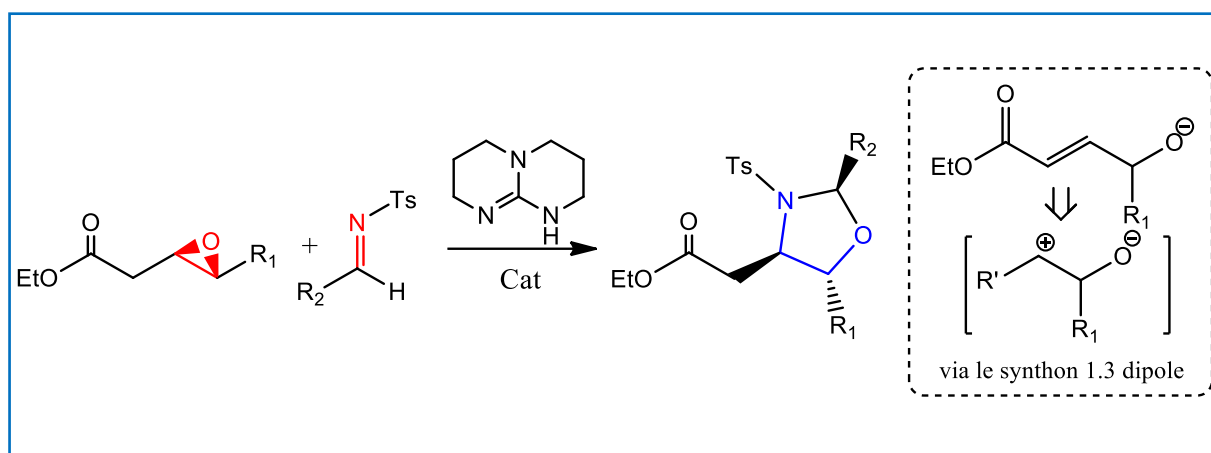
**Schéma 4.** Synthèse de N-phénoxyacétyl-1,3-oxazolidine par cyclisation et acylation<sup>[68]</sup>.

### b. Réaction d'époxydes avec des imines

Les époxydes peuvent réagir avec des imines pour former des oxazolidines via une ouverture du cycle suivie d'une cyclisation.

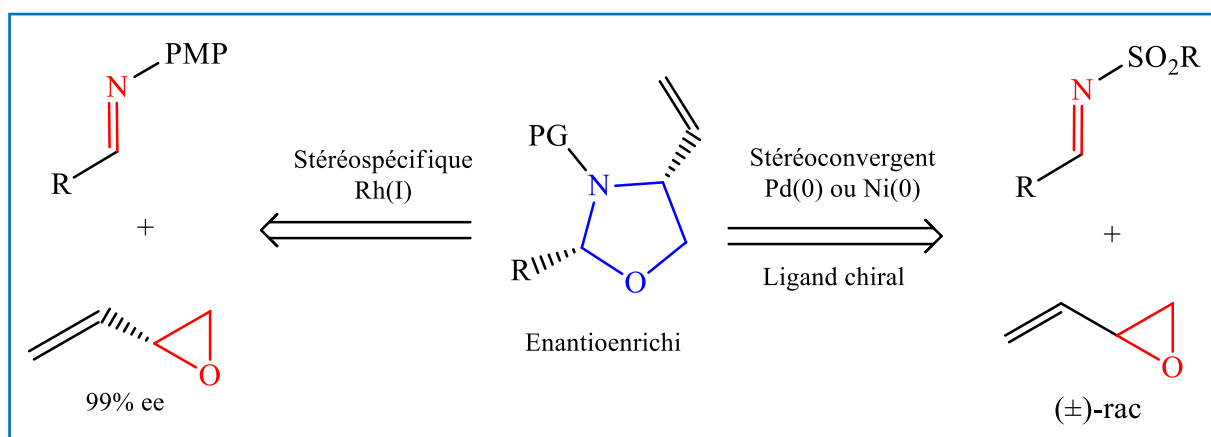
Une réaction d'expansion de cycle d'époxydes sous catalyse par base de Brønsted a été développée. La réaction de cycloaddition [3+2] d'esters  $\beta,\gamma$ -époxy avec des imines se déroule en présence d'un catalyseur triazabicyclodécène (TBD); une base de Brønsted supérieure, pour produire des 1,3-oxazolidines 2,4,5-trisubstituées de manière hautement diastéréosélective. Cette réaction implique l'ouverture de cycle des époxydes à l'aide de bases de Brønsted pour générer des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés possédant un alcoxyde en position allylique. Ce dernier servirait formellement d'équivalent synthétique du 1,3-dipôle, suivie d'une réaction de cycloaddition avec des imines. Cette méthodologie permet d'obtenir aisément des 1,3-

oxazolidines énantiométriques à partir d'époxydes énantiométriques facilement accessibles<sup>[69]</sup> (Schéma 5).



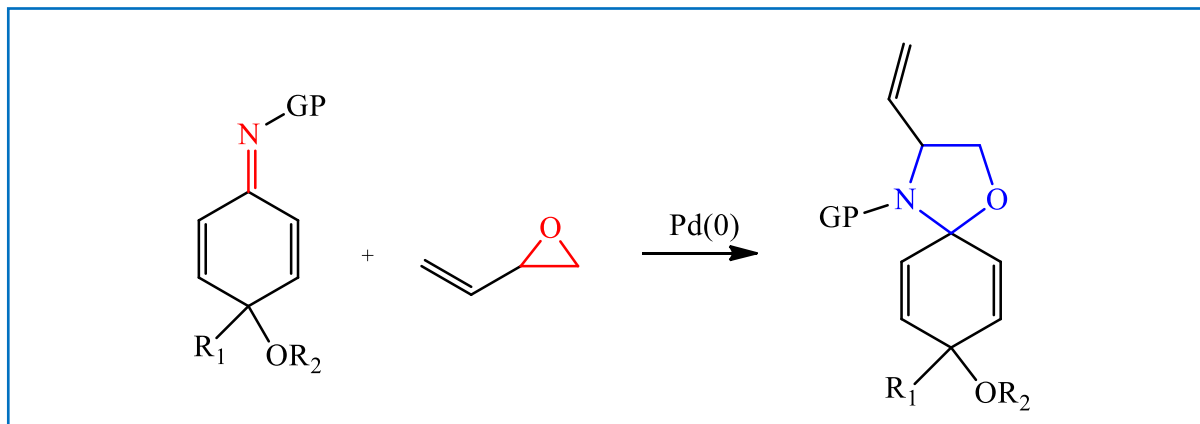
**Schéma 5.** Synthèse du 2,4,5-Trisubstitué 1,3-Oxazolidines par une Cycloaddition [3+2] du  $\beta,\gamma$ -époxyesters avec les Imines<sup>[69]</sup>.

Des réactions stéréospécifiques et stéréoconvergentes complémentaires pour la synthèse énantiosélective de 1,3-oxazolidines sont décrites par Shaghafi et ses collaborateurs. En présence d'un catalyseur au rhodium, la réaction du 3,4-époxy-but-1-ène énantiométrique avec des arylimines est stéréospécifique (99 % ee). Alternativement, la réaction du 3,4-époxy-but-1-ène racémique, en présence d'un catalyseur chiral au palladium ou au nickel, permet une synthèse énantiosélective de 1,3-oxazolidines (jusqu'à 94 % ee). La synthèse des 1,3-oxazolidines cis ou trans est également réalisée sous contrôle catalytique<sup>[70]</sup> (schéma 6).



**Schéma 6.** Synthèse d'oxazolidine par des méthodes stéréospécifique et stéréoconvergente<sup>[70]</sup>.

Une autre cycloaddition chimiosélective [3 + 2] du 3,4-époxy-but-1-ène avec des cyclohexadiénimines, catalysée par le palladium, a été développée par Qin et ses collaborateurs. La réaction a donné naissance à une gamme de spiro-1,3-oxazolidines avec des rendements modérés à bons<sup>[70]</sup> (Schéma 7).

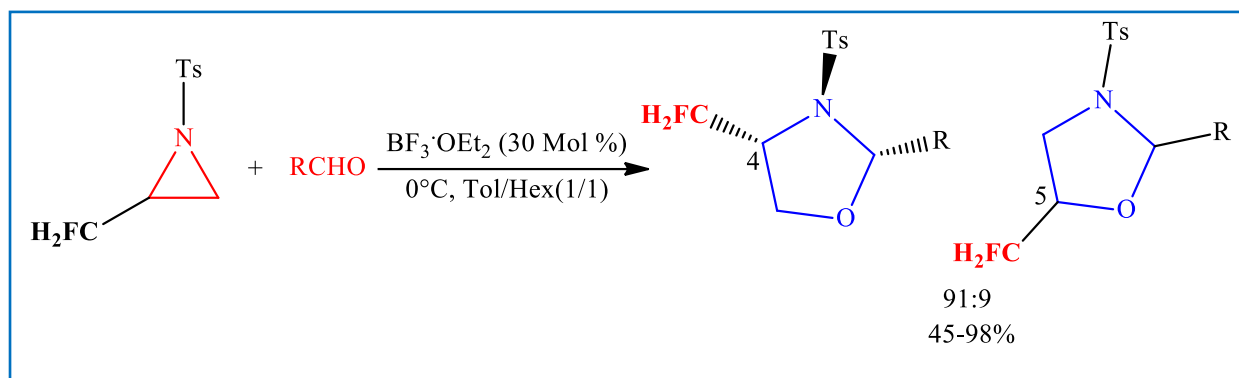


**Schéma 7.** Synthèse du spiro-1,3-oxazolidines par une cycloaddition [3 + 2] du 3,4-époxy-but-1-ène avec les imines<sup>[70]</sup>.

### c. Expansion du cycle aziridine

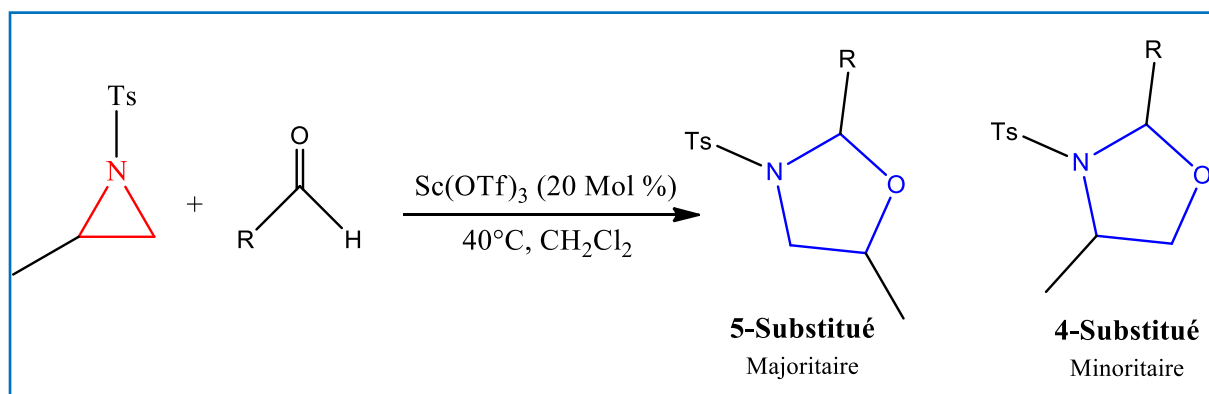
Les aziridines sont des éléments clés dans la synthèse de diverses molécules organiques azotées. La cycloaddition des aziridines avec les aldéhydes permet d'accéder facilement aux 1,3-oxazolidines correspondantes.

Une série de *cis*-4-monofluorométhyl-1,3-oxazolidines a été préparée à partir de 2-monofluorométhyl-N-tosylaziridine et de divers aldéhydes en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> dans des conditions douces. La régiosélectivité élevée de la réaction suggère que la capacité d'attraction d'électrons du groupe monofluorométhyle est semblable à celle des groupes trifluorométhyle et difluorométhyle dans ce type de cycloaddition<sup>[71]</sup> (Schéma 8).



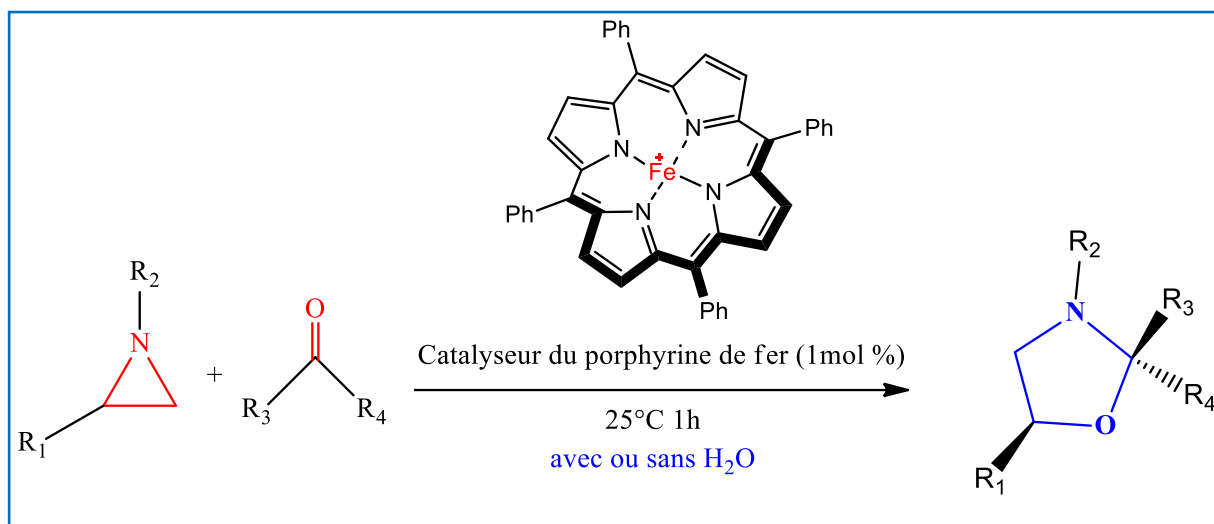
**Schéma 8.** Synthèse du 1,3-oxazolidine par [3+2] cycloaddition en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>[71]</sup>.

$\text{Sc}(\text{OTf})_3$  catalyse également la condensation de la 2-alkyl-N-tosylaziridine avec une grande variété d'aldéhydes et de cétones, produisant des 5-alkyl-1,3-oxazolidines avec de bons rendements et une excellente régiosélectivité à des charges de catalyseur aussi faibles que 1 mol %<sup>[72]</sup> (Schéma 9).



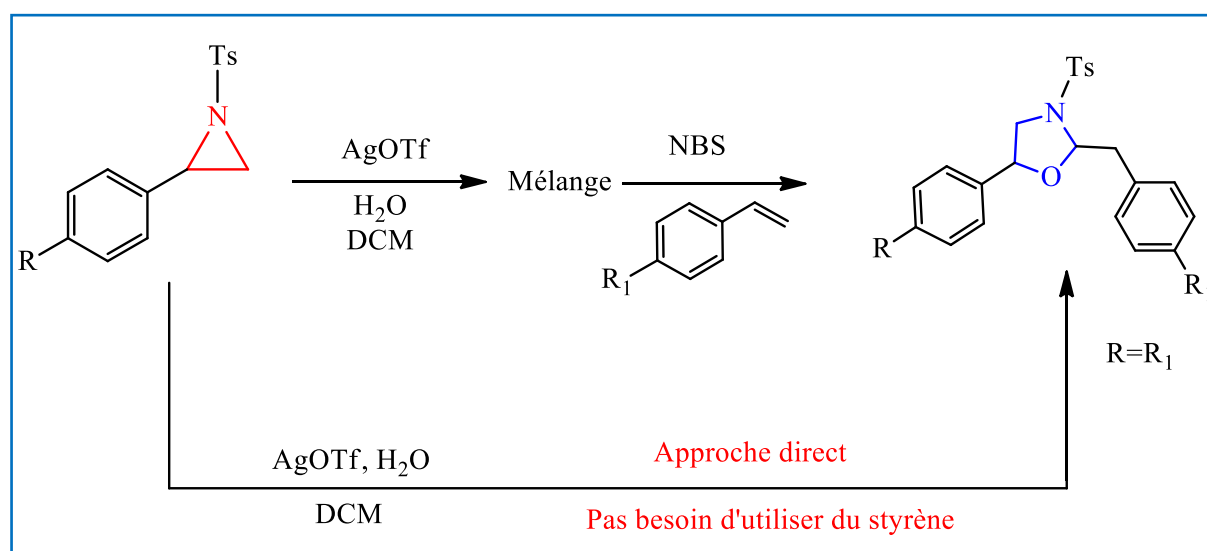
**Schéma 9.** La cycloaddition de 2-alkyl-N-tosylaziridine avec des aldéhydes ou des cétones catalysée par des acides de Lewis<sup>[72]</sup>.

Une cycloaddition efficace d'aziridines et d'aldéhydes, catalysée par un acide de Lewis, a été développée par Teranishi pour produire des oxazolidines présentant une régio- et une diastéréosélectivité élevées. La cycloaddition s'effectue dans le toluène avec 1 % molaire du catalyseur porphyrine de fer à 25 °C. Une étude théorique et des mesures de structure fine par absorption des rayons X au synchrotron ont apporté des informations fondamentales sur le complexe aziridine-porphyrine de fer, intermédiaire clé pour la génération du synthon 1,3-dipôle<sup>[73]</sup> (Schéma 10).



**Schéma 10.** Cycloaddition d'aziridines et d'aldéhydes catalysée par le porphyrine de fer<sup>[73]</sup>.

Une autre synthèse monotopie de dérivés de 1,3-oxazolidine a été développée par Ghosal, utilisant deux approches différentes. Dans la première approche, des aziridines ont été utilisées à la place d'un aminoalcool. Dans la seconde approche, les chercheurs ont développé une réaction où l'aziridine elle-même a donné le produit souhaité par réaction avec le produit d'ouverture de cycle généré *in situ* de la même aziridine.<sup>[74]</sup> (Schéma 11).

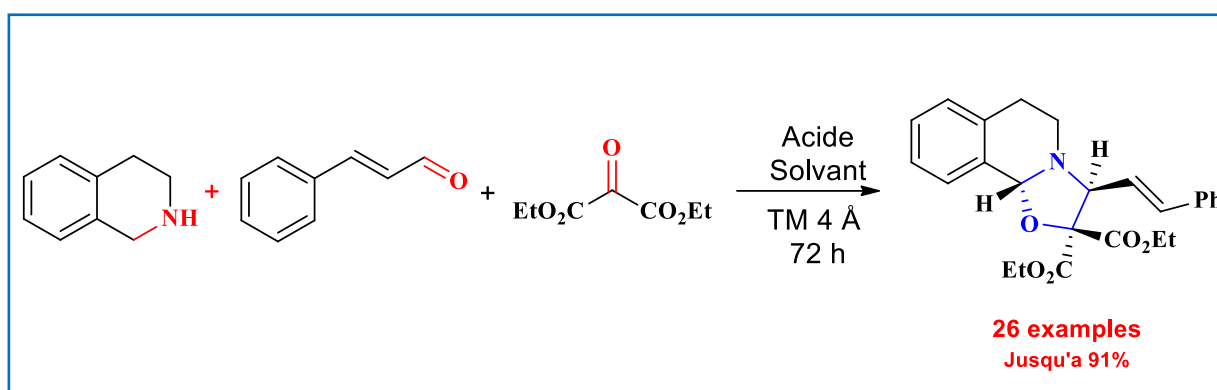


**Schéma 11.** Approche directe et indirecte pour la synthèse d'oxazolidine<sup>[74]</sup>.

#### d. Cycloaddition [3+2] à trois composants .

Parmi les recherches qui adoptent cette stratégie, il y a l'étude de Wu et ses collaborateurs. Ce groupe a réalisé la synthèse chimiosélective et diastérosélective

d'oxazolidines fusionnées par une réaction en cascade à trois composants de tétrahydroisoquinoléines (THIQ), d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et de 2-oxomalonate de diéthyle. Probablement en raison de la différence de réactivité entre l'aldéhyde et la cétone, la réaction s'est déroulée par condensation des THIQ avec des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et par cycloaddition 1,3-dipolaire de l'intermédiaire ylure d'azométhine généré avec le 2-oxomalonate. Les principales caractéristiques de cette réaction sont la disponibilité des matières premières, des conditions réactionnelles douces, un large choix de substrats et une chimio- et diastéréosélectivité élevées.<sup>[75]</sup> (Schéma 12).



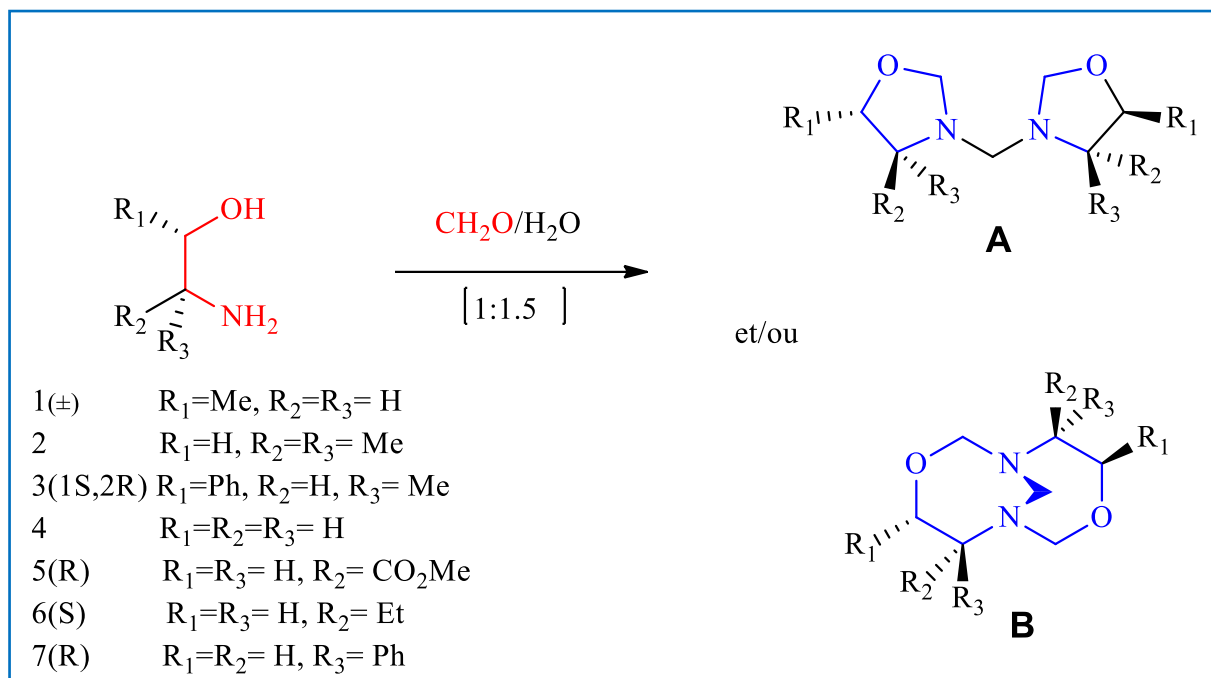
**Schéma 12.** Synthèse du 1,3-oxazolidines par cycloaddition [3+2] à trois composants<sup>[75]</sup>.

## 2. Synthèse des bisoxazolidines.

De nombreuses méthodes de synthèse des bis-oxazolidines ont été rapportées. La méthode la plus courante est la condensation de bis-aminoalcools avec des composés carbonylés ou dicarbonylés pour produire les bisoxazolidines.

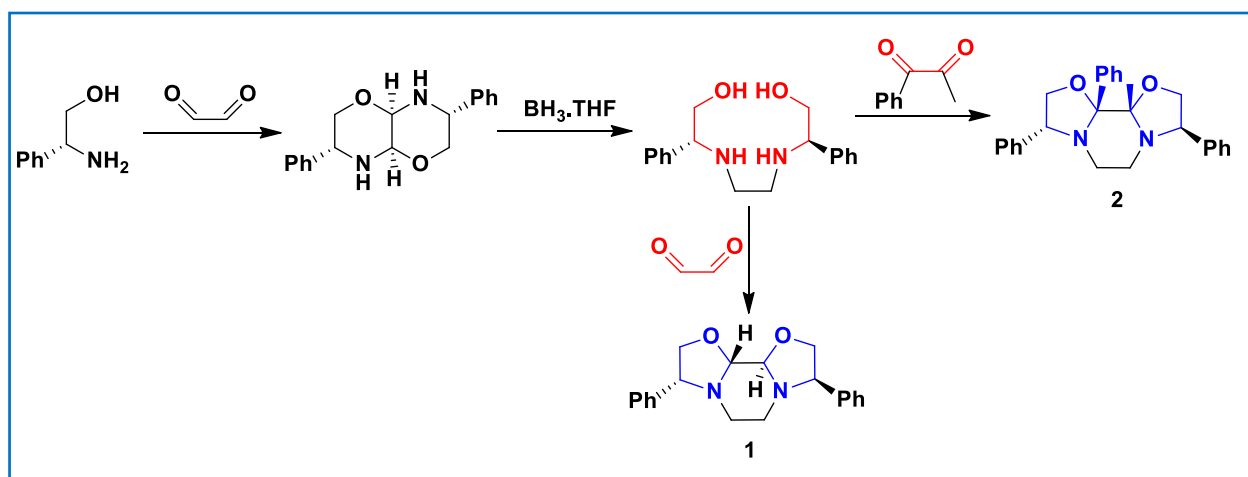
Nous illustrons quelques exemples de synthèse des bis-oxazolidines :

L'étude très importante de Salas-Cornado et de ses collaborateurs qui décrit l'équilibre entre les bis(1,3-oxazolidin-3-yl)méthanés (**A**) et les 3,8-dioxa-1,6-diazabicyclo[4.4.1]undécane (**B**) a été réalisée. **A** et **B** ont été préparés à partir de formaldéhyde et de ( $\pm$ )-1-méthyléthanolamine (**1**), 2,2-diméthyléthanolamine (**2**), (1*S*, 2*R*)-1-méthyl-2-phényléthanolamine (**3**), éthanolamine (**4**), ester méthylique de (*R*)-2-carboxyéthanolamine (**5**), (*S*)-2-éthyléthanolamine (**6**), (*R*)-2-phényléthanolamine (**7**). L'équilibre dépend des substituants. Les structures thermodynamiques (**A**) dérivées de **5** et **7** par cristallisation lente sont complètement transformées en undécane (**B**) par une transformation asymétrique à l'équilibre. Les structures ont été établies par des expériences de RMN  $^1\text{H}$ , COSY, HETCOR et NOESY. Le conformère préféré du cycle undécane a été identifié<sup>[57]</sup> (Schéma 13).



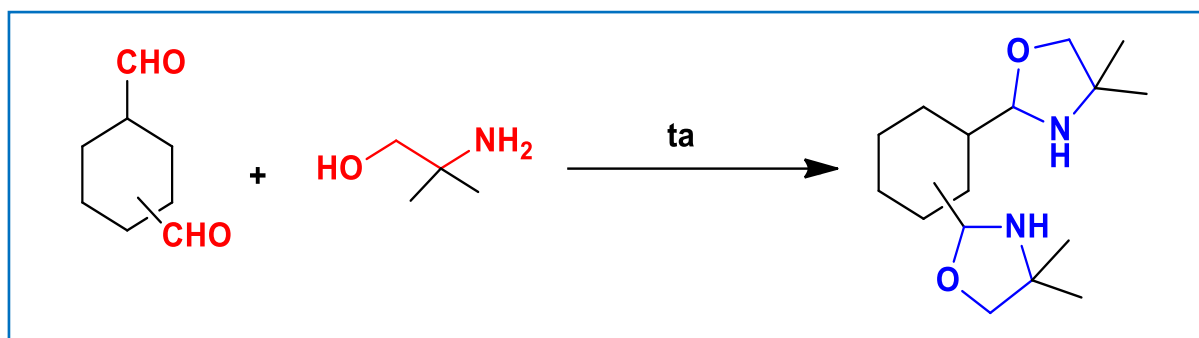
**Schéma 13.** Équilibre entre les bis(1,3-oxazolidin-3-yl)méthanés et les 3,8-dioxa-1,6-diazabicyclo[4.4.1]undécanes.

Un autre travail de Santes et ses collaborateurs, qui ont largement étudié la condensation des aminoalcools avec les  $\alpha$ -dicétones. Ces réactions procèdent avec une régio- et stéréosélectivité remarquable pour fournir une vaste variété de produits. Parmi ces composés, les bisoxazolidines **1** et **2**. En outre, les réactions dépendent fortement des conditions de réaction ainsi que de la nature des réactifs<sup>[76]</sup> (Schéma 14).



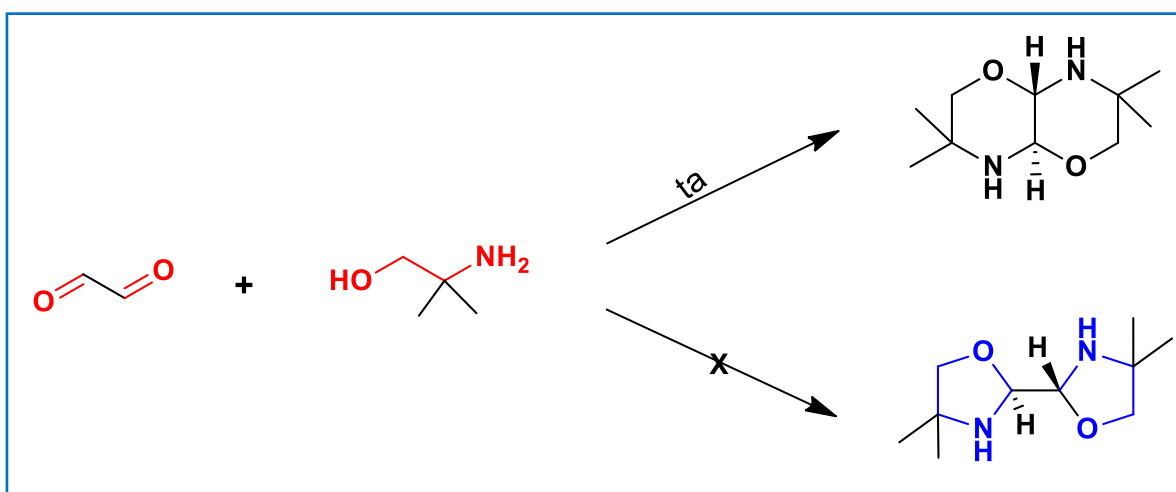
**Schéma 14.** Synthèse du bis-oxazolidines chirale par condensation stéréosélective<sup>[76]</sup>.

Dans un autre exemple, les travaux de Peera et ses collaborateurs ont utilisé les dialdéhydes cycliques tels que les cyclohexane-1,3/1,4-dicarboxaldehydes. Ces réactions ont donné des produits portant les motifs oxazolidine désirés<sup>[77]</sup> (Schéma 15).



**Schéma 15.** Synthèse du bis-oxazolidine par la réaction du cyclohexane-1,3/1,4-dicarboxaldehyde et le 2-Amino-2-méthyl-1-propanol (AMP)<sup>[77]</sup>.

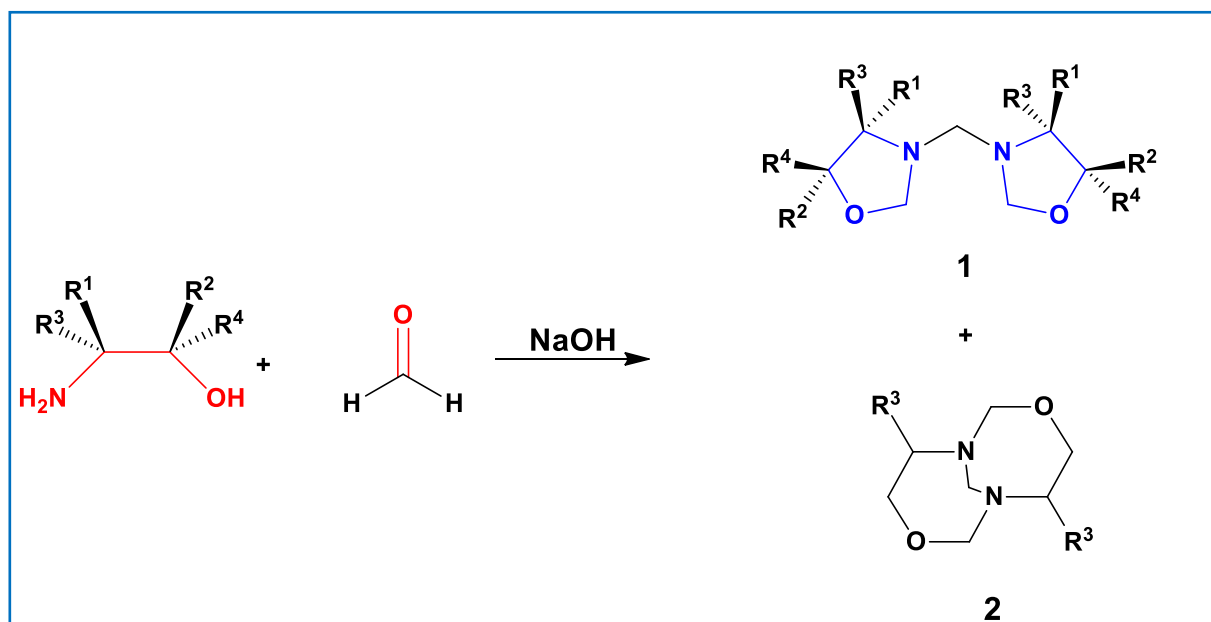
Cependant, lorsque des dialdéhydes aliphatiques linéaires, tels que le glyoxal. Les chercheurs ont constaté que, dans ces types de réaction, les bis-oxazolidines attendues n'ont pas été produites<sup>[77]</sup> (Schéma 16).



**Schéma 16.** Réaction du dialdéhyde aliphatique (glyoxal) avec le AMP<sup>[77]</sup>.

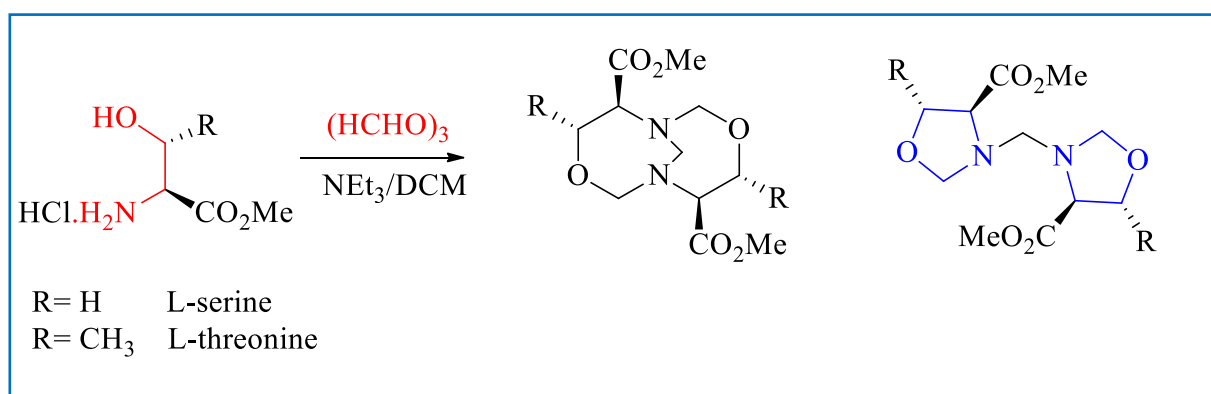
Bolm et ses collaborateurs ont rapporté aussi la synthèse de  $C_2$ -symétrique optiquement active, N,N'-méthylènebisoxazolidines. Le traitement d'aminoalcools chiraux par un excès de formaldéhyde suivi d'une cyclisation dans des conditions basiques fournit des N,N'-méthylènebisoxazolidines **1**<sup>[78]</sup> (Schéma 17).

Selon la nature de l'aminoalcool, la condensation peut donner un mélange de deux produits différents ; **1** et **2**. Ces produits ont été obtenus dans un rapport 2 : 1, respectivement, lorsque  $R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^1, R^2, R^4 = \text{H}$ .



**Schéma 17.** Synthèse du N,N'-méthylènebisoxazolidines C<sub>2</sub>-symétrique chirale.

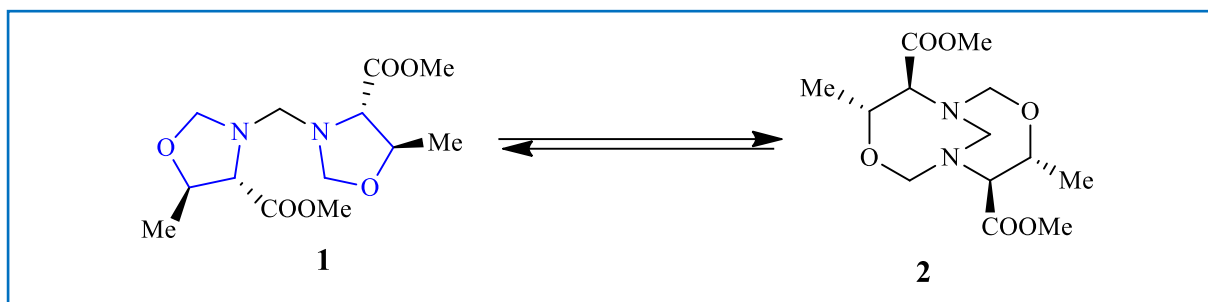
Sélambarom et ses collaborateurs ont montré que la condensation des α-aminoesters dérivés de **L-cystéine** et de celui de **L-thréonine** avec du formaldéhyde offre un accès pratique et efficace à de nouveaux produits hétérocycliques. Selon l'acide aminé, la condensation conduit soit à la dérivée N,N'-méthylènebisthiazolidine (L-Cys) ou N,N'-méthylènebisoxazolidine (L-Thr) ou à ses isomères les bicyclo[4.4.1] undecanes. Les structures ont été confirmées sans ambiguïté par analyse de diffraction et/ou spectroscopie RMN. Ce dernier s'est avéré être un outil puissant pour distinguer les deux isomères possibles<sup>[79]</sup> (Schéma 18).



**Schéma 18.** Condensation des α-aminoesters dérivés d'acides aminés avec du formaldéhyde.

Un autre travail réalisé par Takashi Tsuno et ses collaborateurs, qui ont utilisé les dérivés méthylène bis-oxazolidines résultant de la condensation de 2-aminoalcools avec du formaldéhyde de la réaction précédente<sup>[80]</sup>.

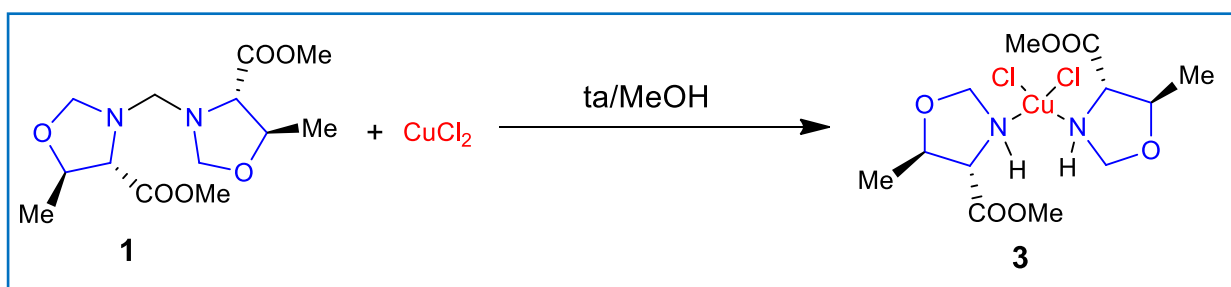
Le N,N'-méthylène bisoxazolidine **1** a été préparé par réaction de L-thréonine avec du para formaldéhyde dans des conditions basiques. **1** est un ligand bidenté optiquement actif C<sub>2</sub>-symétrique. Ce composé s'isomérise également en solution au 1,6-diaza-3,9-dioxabicyclo [4.4.1] undécane **2** [80] (Schéma 19).



**Schème 19.** Isomère majoritaire **1** et isomère minoritaire **2** du N,N'-méthylènebis[(4S,5S)-4-méthoxycarbonyl-5-méthyl-oxazolidine].

Ces chercheurs ont effectué la réaction de **1** avec le chlorure de cuivre II (CuCl<sub>2</sub>), ce qui a conduit à la formation de bis-[(4S, 5R)-4-méthoxycarbonyl-5-méthyl-1,3-oxazolidine] cuivre (II) dichlorure **3**. (Schéma 20).

Le composé **3** est un complexe métal de transition-bisoxazolidine C<sub>2</sub>-symétrique, utilisé comme un ligand en catalyse asymétrique.



**Schème 20.** Synthèse du complexe **3**.

## II. REACTIVITE DES OXAZOLIDINES

Les bis-oxazolidines ont connu plusieurs applications, telles que le catalyse asymétrique ainsi que leur utilisation comme intermédiaire en synthèse asymétrique. Des travaux récents, illustrés ci-après, montrent l'intérêt majeur de ces composés pour la synthèse des molécules biologiquement actives.

### 1. Les bisoxazolidines en tant que catalyseurs asymétriques

Christian Wolf et ses collaborateurs ont introduit le bisoxazolidine **L1** et montré plusieurs applications de ce composé C<sub>2</sub>-symétrique en catalyse asymétrique<sup>[27-29] [81-86]</sup>. Une méthode directe pour la préparation de **L1** par une seule étape, à partir du (1R,2S)-cis-1-amino-2-indanol et du cyclohexa-1,2-dione (Schéma 21).

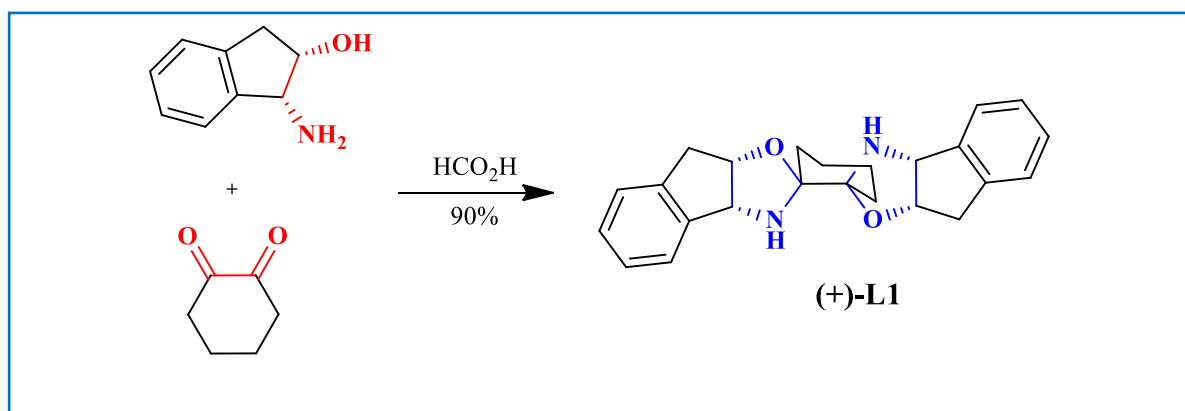
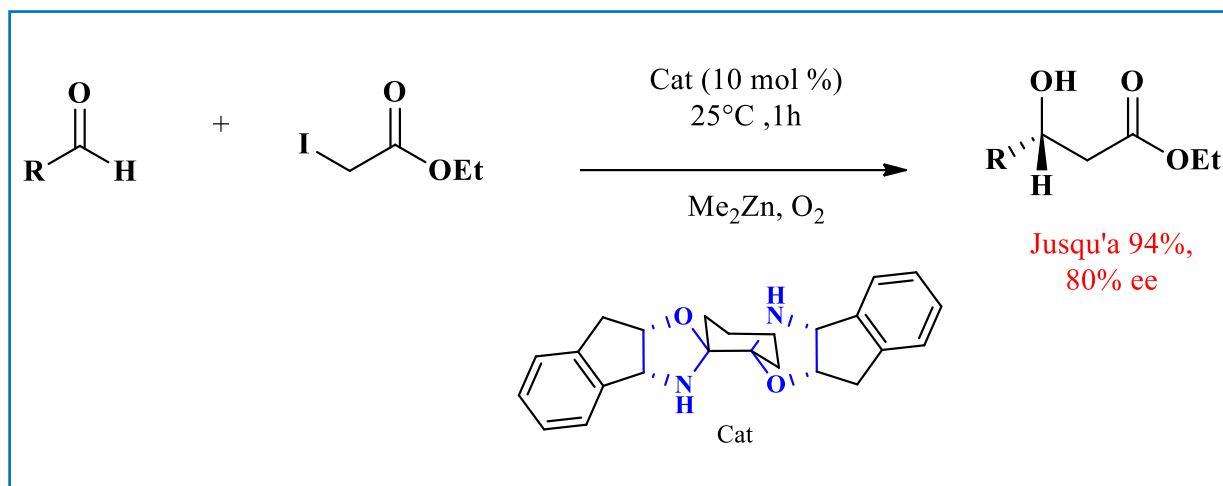


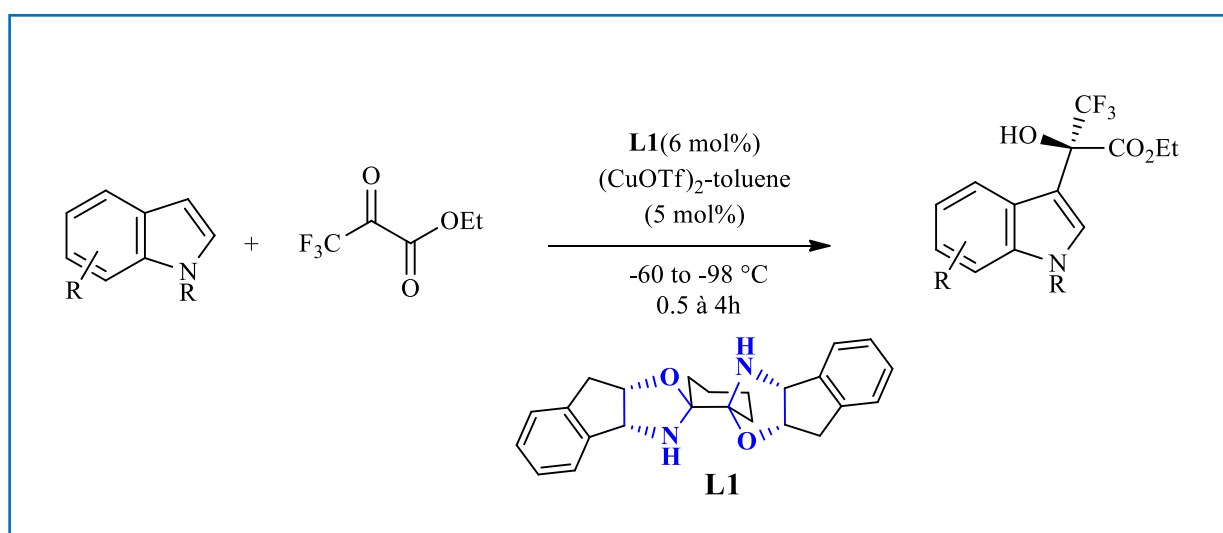
Schéma 21. Synthèse du catalyseur bis-oxazolidine **L1**<sup>[27]</sup>.

Le bisoxazolidine chirale **L1** a été employé dans le catalyse de la réaction asymétrique de Reformatsky entre l'iodoacétate d'éthyle et les aldéhydes. En présence de 10 % en moles du ligand, de diméthylzinc et d'air, cette méthode produit des 3-hydroxy-3-(4-aryl)propanoates d'éthyle avec des rendements élevés et une ee de 75 à 80 % à température ambiante en 1 h. Contrairement aux substrats aromatiques, les aldéhydes aliphatiques obtiennent des ee relativement faibles (Schéma 22).



**Schéma 22.** Réaction énantiosélective de Reformatsky catalysée par le bisoxazolidine **L1**<sup>[28]</sup>.

Le bisoxazolidine **L1** est un ligand efficace avec le cuivre(I), utilisé également pour la catalyse de la réaction de Friedel-Crafts des trifluoropyruvates d'alkyle et des indoles. Une gamme d'éthyl 2-(3'-indolyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoates a été produite avec un rendement allant jusqu'à 99 % et une ee de 94 % en 30 min à 4 h. L'effet de la température sur la conversion et l'énantiosélectivité s'est avéré spécifique au substrat et a été optimisé individuellement. Il est particulièrement intéressant de noter que cette méthode tolère la présence de substituants à diverses positions du cycle indole. Des rendements compris entre 90 et 97 % et des ee compris entre 90 et 94 % ont été obtenus à des températures optimisées avec des substrats portant des substituants en position 1 ou 7 (Schéma 23).



**Schéma 23.** Réaction énantiosélective de Friedel-Crafts avec les indoles<sup>[86]</sup>.

La synthèse d'autres bisoxazolidines à partir d'autres dérivés de dicétone est difficile et nécessite une sélection minutieuse des produits de départ et des conditions de la réaction.

En conséquence, une série de nouveaux ligands **L2-L7** (Fig. 02) a été préparée à partir d'analogues (1R, 2S) aminoindanol et de plusieurs dérivés de dicétones [17-23] pour faire varier la rigidité du squelette N,O dicétal et découvrir les performances catalytiques des nouveaux dérivés bis-oxazolidiniques dans la réaction des nitroaldols avec des céto-amides.

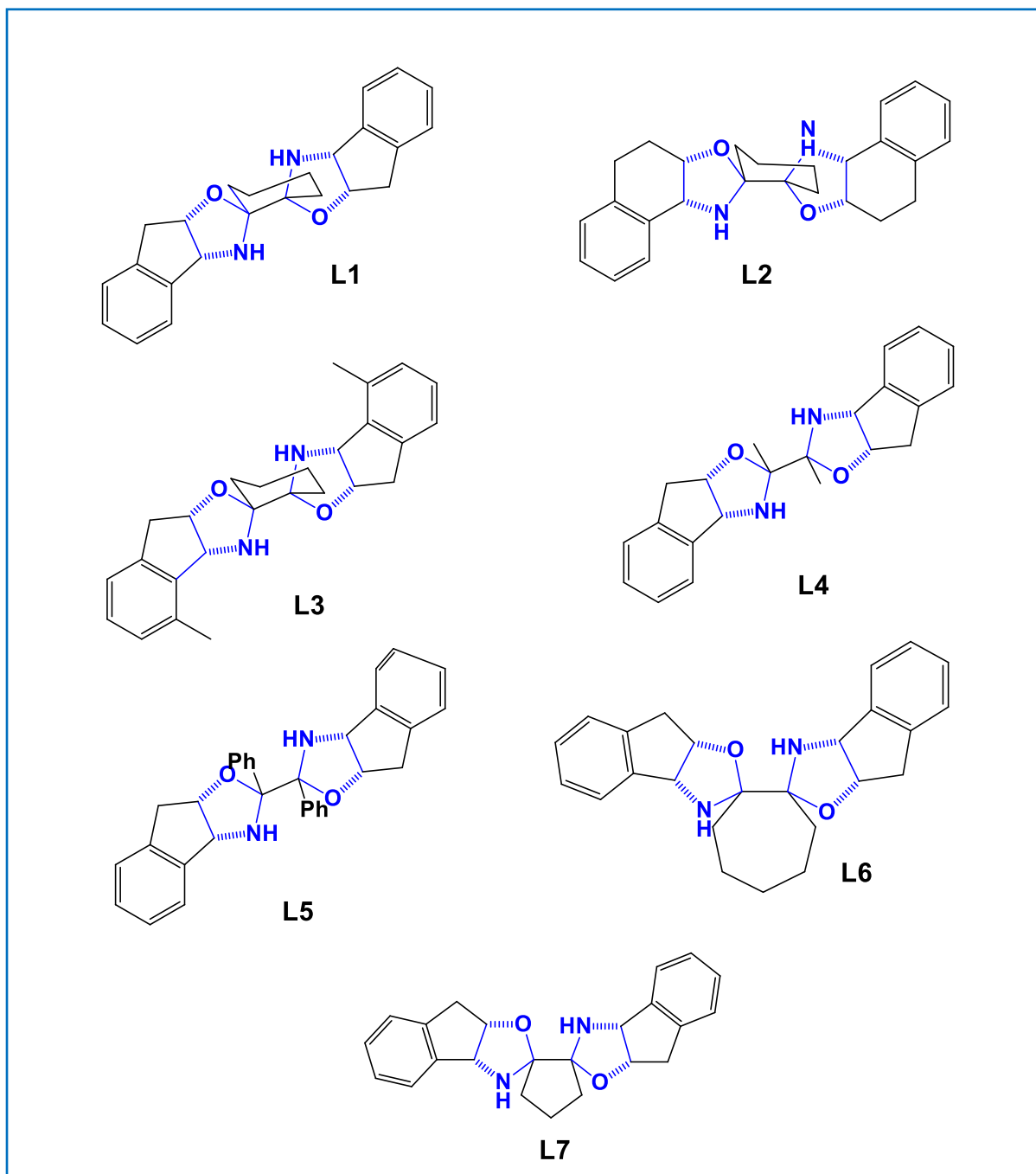
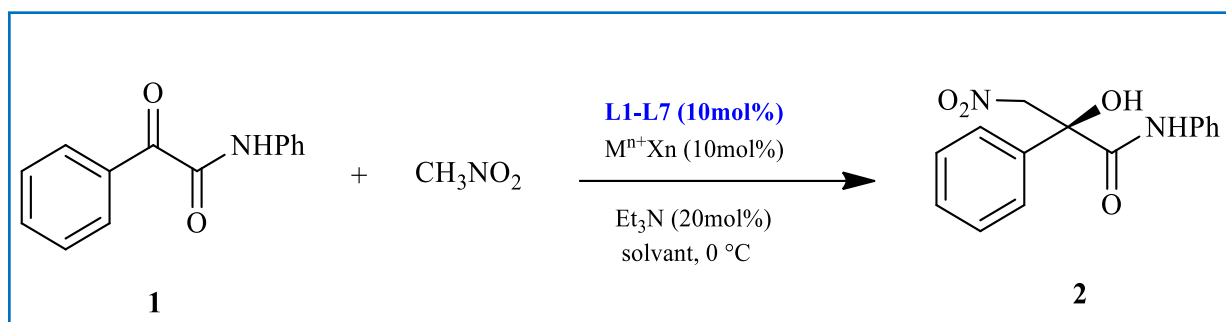


Figure 2. Structures de bis-oxazolidines **L1-L7**<sup>[29]</sup>.

Avec les ligands **L1-L7**, la réaction entre le N-phényl-2-oxo-2-phénylacétamide **1** et le nitrométhane a été réalisée en utilisant le THF comme solvant.

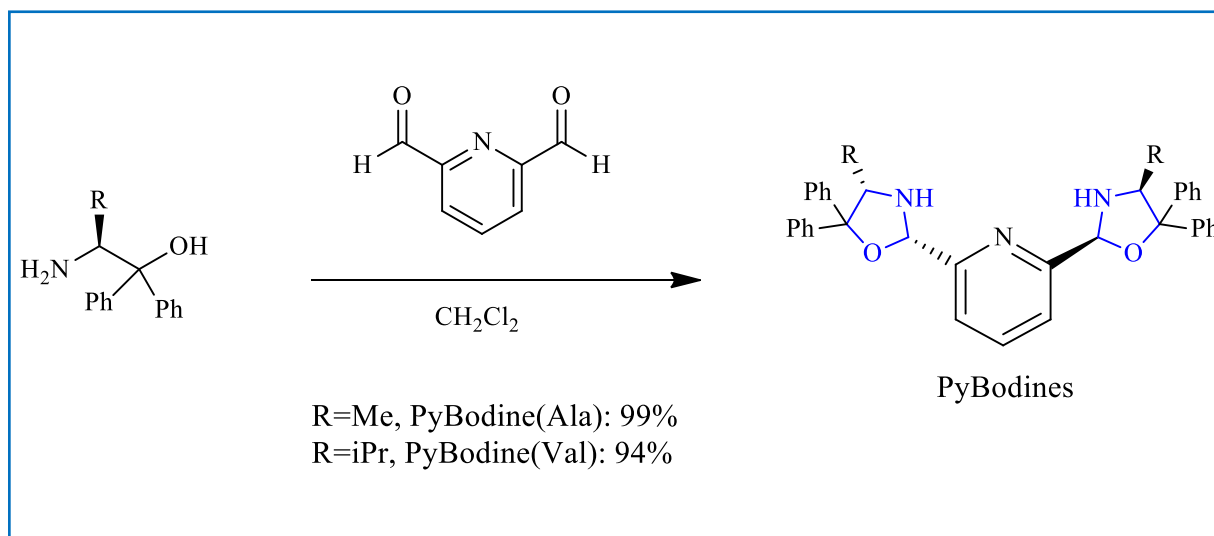
Le N-phényl-2-hydroxy-3-nitro-2-phénylpropanamide **2** désiré a été formé avec des rendements élevés avec un excès énantiomérique de 57-60 %, après 24 heures (Schéma 24).



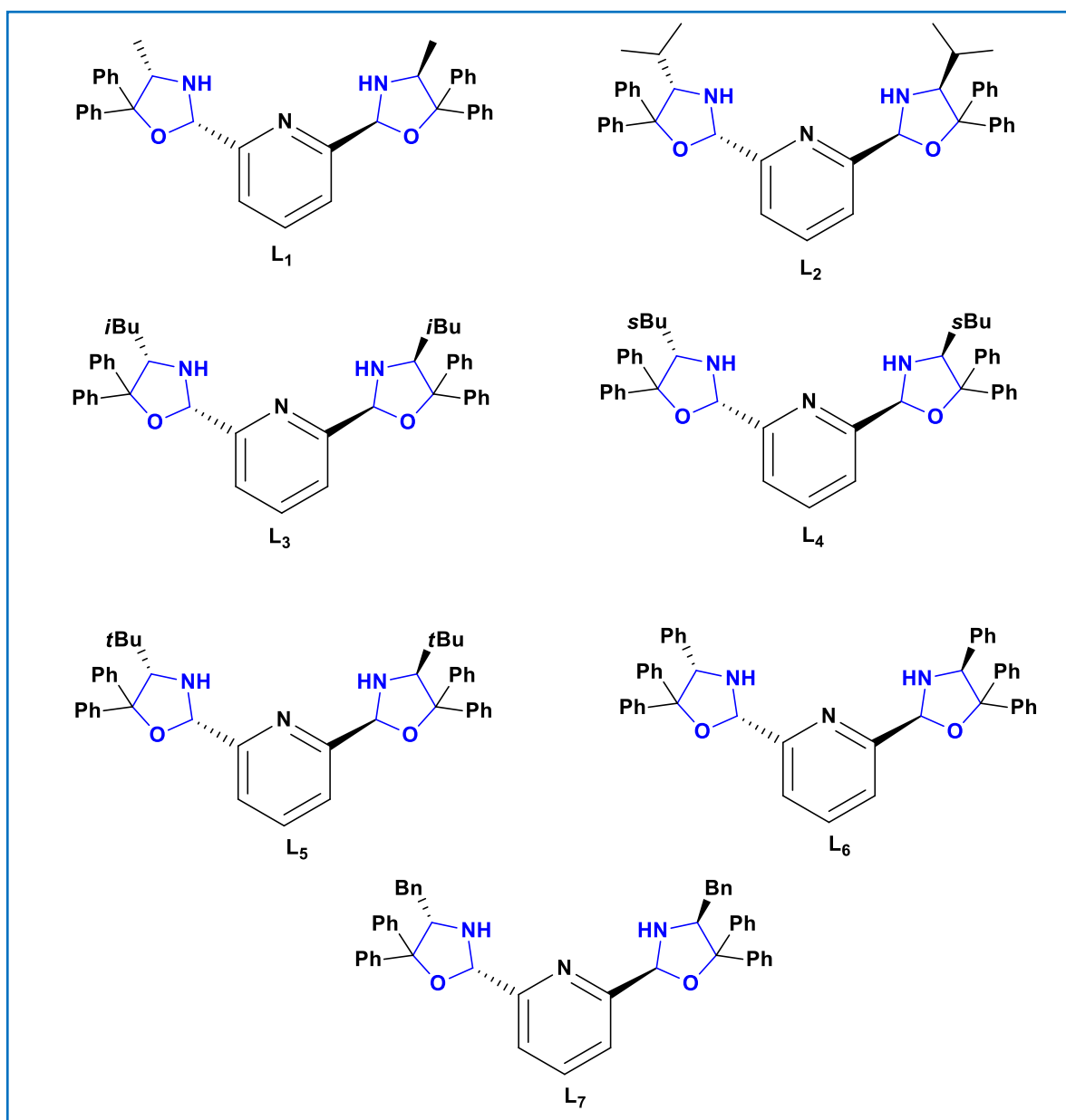
**Schéma 24.** Catalyse asymétrique par bisoxazolidines de la synthèse du N-phenyl-2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanamides<sup>[29]</sup>.

Une nouvelle famille de bis(oxazolidine)pyridines, que nous avons appelées PyBodines, a été conçue comme ligands structurellement ajustables<sup>[25,26,87]</sup> (Fig.03).

Ces ligands PyBodines ont été facilement obtenus avec des rendements quantitatifs par condensation directe du pyridine-2,6-dicarboxaldéhyde avec une série d'aminoalcools chiraux dérivés d'esters méthyliques d'acides L-aminés, comme illustré dans le Schéma 25.

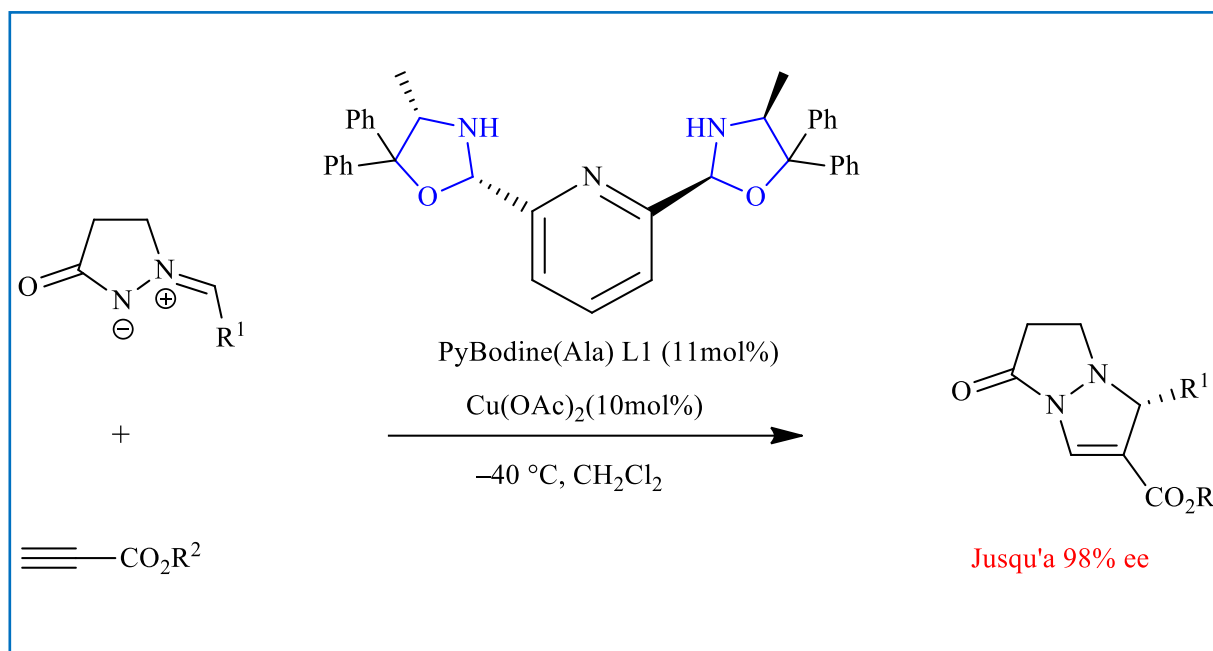


**Schéma 25.** Synthèse de PyBodines (les notations entre parenthèses indiquent l'aminoalcool incorporé)<sup>[25]</sup>.



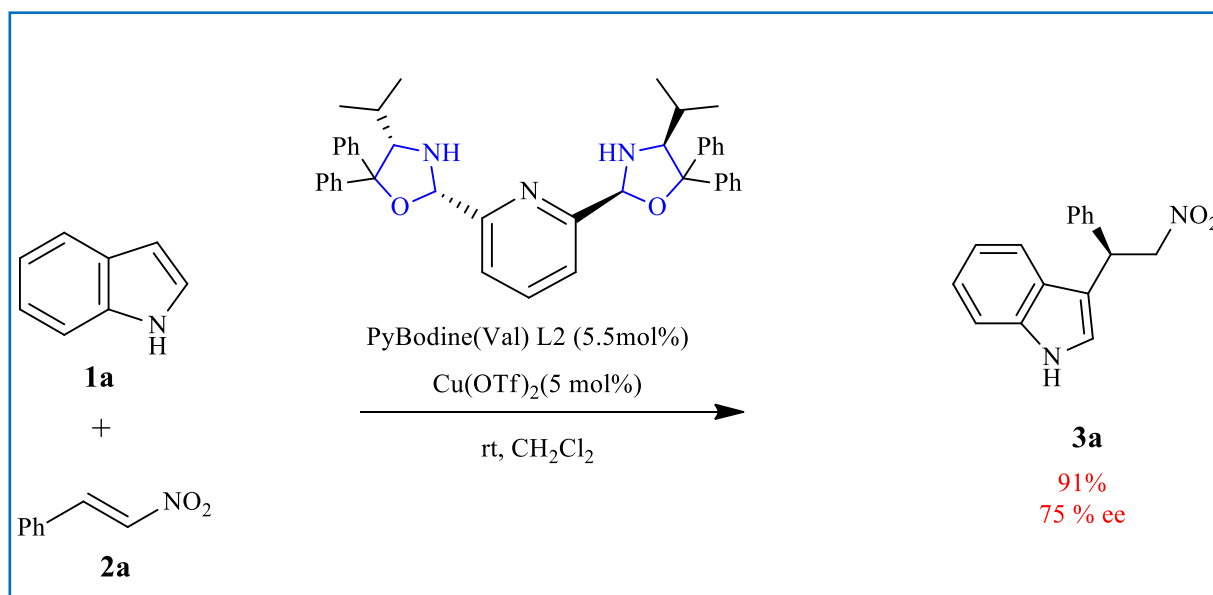
**Figure 3.** Structures des ligands chiraux (PyBodines) L<sub>1</sub>-L<sub>7</sub><sup>[26]</sup>.

Les bisoxazolidines pyridines abrégés en PyBodines sont des analogues de ligands PyBox<sup>[26]</sup>, facilement obtenues par simple condensation d'un aldéhyde avec différents  $\beta$ -aminoalcools chiraux. En utilisant cette puissante plateforme de catalyseurs en phase solide, le complexe PyBodine (Ala)-Cu(OAc)<sub>2</sub> a été rapidement exploré pour la cycloaddition [3 + 2] des imines azométhines avec les propiolates<sup>[25]</sup> (Schéma 26).



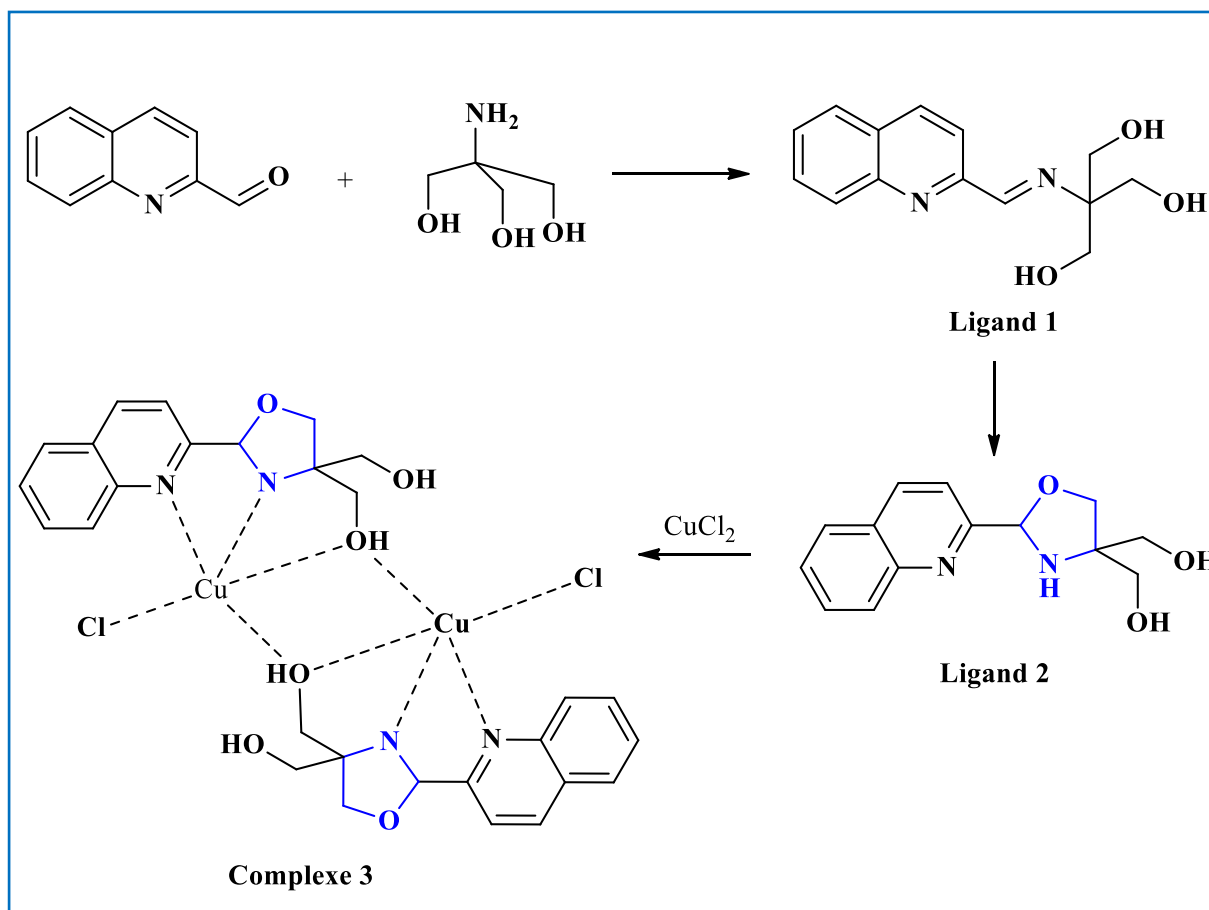
**Schéma 26.** Cycloaddition [3 + 2] catalysée par pyBodine (Ala) - $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  [25].

Ce groupe a également réussi à développer la catalyse asymétrique de la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts de nitroalcènes avec des indoles et des pyrroles. L'utilisation de PyBodine (Val) (L2) comme catalyseur a donné **3a** avec un rendement de 91 % et une excès énantiomérique de 75 % [26] (Schéma 27).



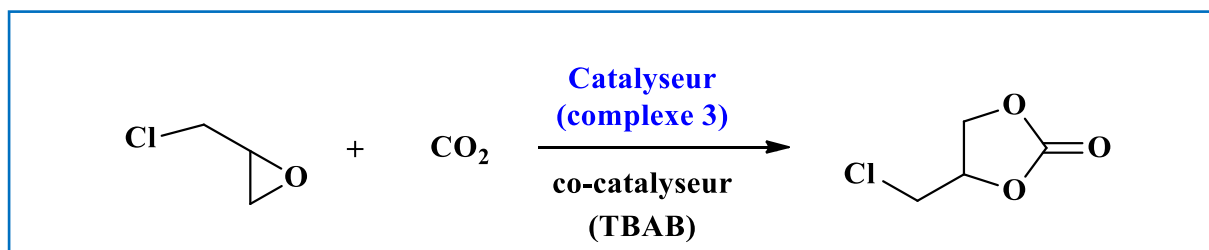
**Schéma 27.** Alkylation asymétrique de Friedel-Crafts catalysée par le complexe PyBodine-cuivre [26].

Un complexe à base d'oxazolidine a été synthétisé par Tuo et ses collaborateurs à partir de quinoléine-2-formaldéhyde et d'un précurseur tris-base par réaction de base de Schiff<sup>[88]</sup> (Schéma 28).



**Schéma 28.** Voie de synthèse des complexes oxazolidine/Schiff utilisant le quinoléine-2-formaldéhyde et un tris-base<sup>[88]</sup>.

L'exploration catalytique de la cycloaddition du  $\text{CO}_2$  et de différents substrats réactionnels ainsi que les études cinétiques préliminaires montrent que le complexe est actif et que la réaction est un mécanisme catalytique acide-base de Lewis intramoléculaire (Schéma 29).



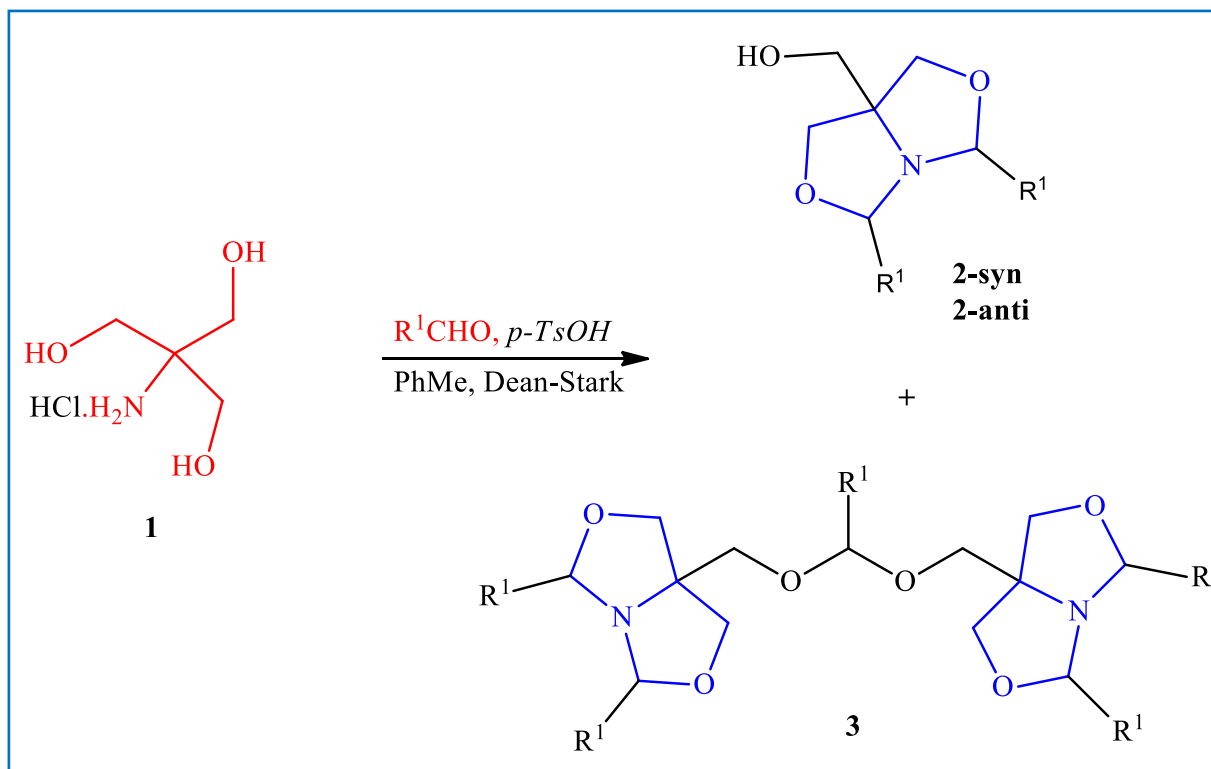
**Schéma 29.** Cycloaddition de  $\text{CO}_2$  et d'époxydes catalysée par oxazolidine/Schiff<sup>[88]</sup>.

Il s'agit du premier rapport sur un catalyseur complexe oxazolidine/halogénure de tétrabutylammonium pour la réaction de cycloaddition d'époxydes et de CO<sub>2</sub> et le complexe **3** est le plus actif parmi les complexes synthétisés, ce qui fournit de nouvelles notions pour la conception et la sollicitation de catalyseurs ; base de Schiff/oxazolidine.

## 2. Les bisoxazolidines en tant qu'intermédiaire en synthèse asymétrique

Un travail intéressant de Saiz et ses collaborateurs, qui ont réalisé la synthèse asymétrique d'hétérocycles fusionnés tels que la thiazolidinyl-oxazolidine **6** en utilisant les bis-oxazolidines comme intermédiaires<sup>[22]</sup>.

Les oxazolidines fusionnés **2** ont été synthétisés à partir du Tris·HCl avec du *p*-TsOH et des aldéhydes dans le toluène. La réaction est portée au reflux, en utilisant un piège de Dean-Stark (Schémas 30).



**Schéma 30.** Synthèse du bisoxazolidine fusionné **2** à partir du Tris.HCl **1**<sup>[22]</sup>.

Le produit souhaité **2** est obtenu avec des rendements modérés, principalement en raison de la formation du dimère **3**. La proportion du produit secondaire **3** semble augmenter avec le caractère électro-attracteur de la chaîne latérale de l'aldéhyde R<sup>1</sup>.

Pour continuer de la synthèse de la molécule cible **6**, la substitution du groupe hydroxyle présent dans les bis-oxazolidines **2** avec de l'acide thioacétique a été réalisée dans des conditions de Mitsunobu pour donner le produit **5** avec de bons rendements (Schéma 31).

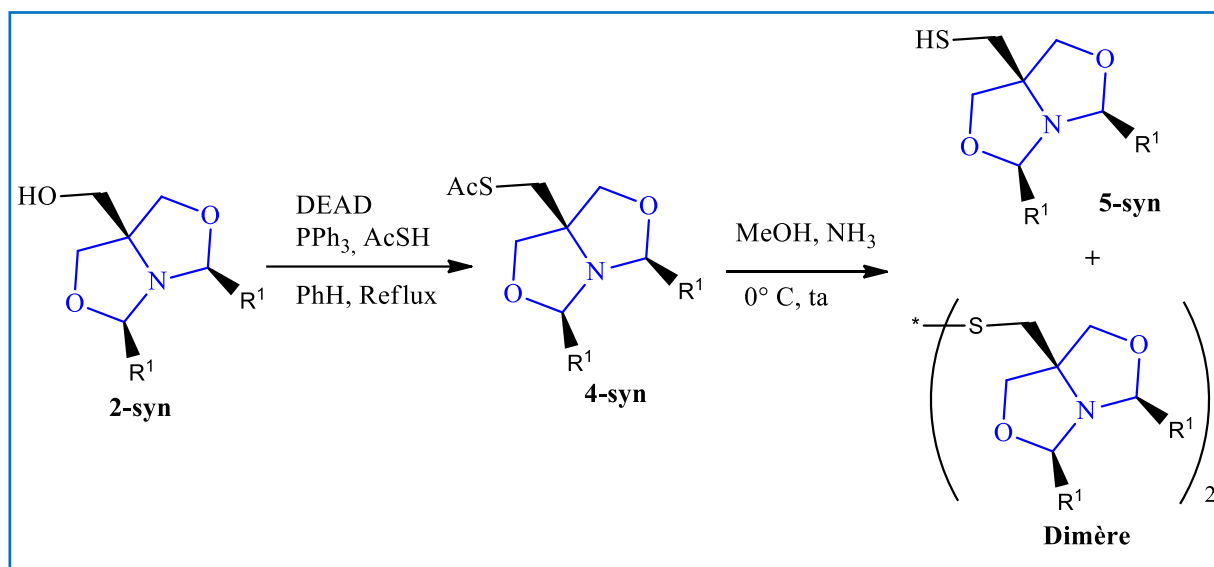


Schéma 31. Préparation du le mercaptométhylbisoxazolidine **5**<sup>[22]</sup>.

Le mercaptométhylbisoxazolidine **5** est converti en le thiazolidinyloxazolidine **6** correspondant et le spirohétérocycle **7** par une tautomérie anneau-chaîne-anneau, en fonction de la nature électronique des substituants du cycle ainsi que des conditions de la réaction (schéma 32).

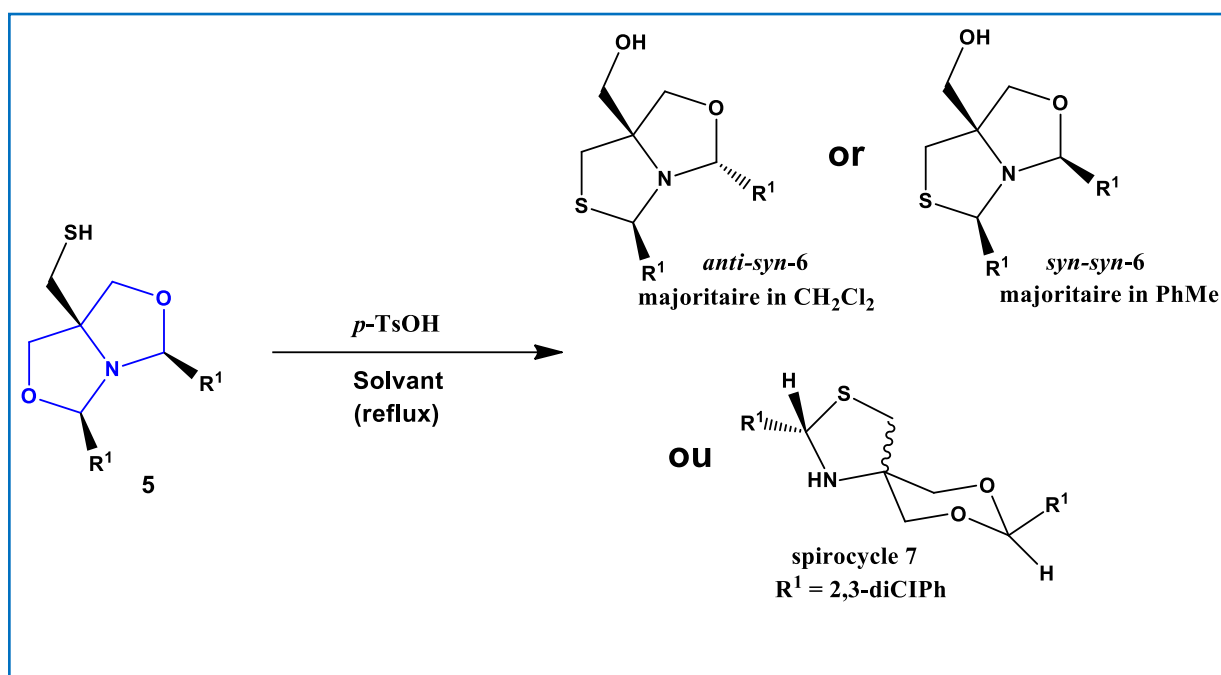
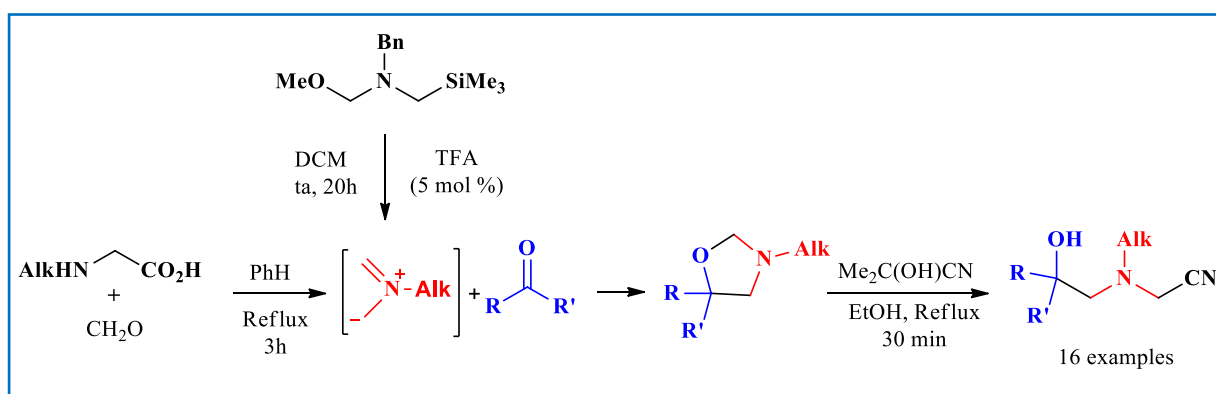


Schéma 32. Synthèse du thiazolidinyloxazolidine **6** et du spirohétérocycle **7**<sup>[22]</sup>.

### 3. Ouverture du cycle oxazolidine

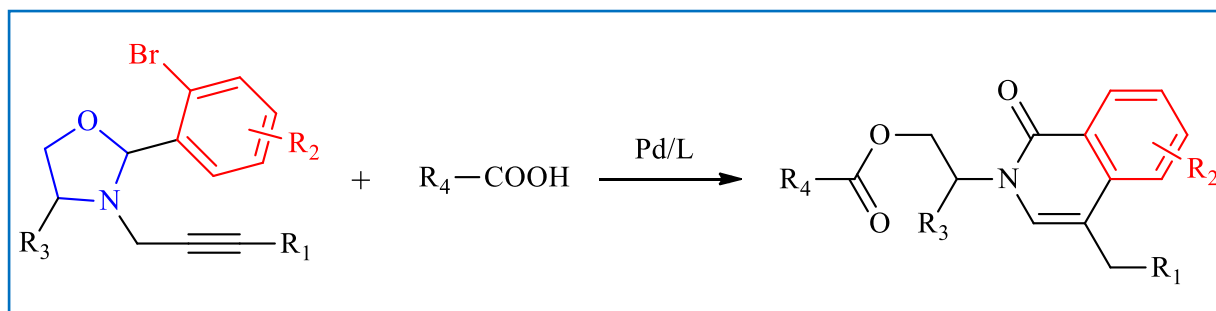
Les  $\alpha$ -aminoacétonitriles constituent une classe précieuse pour la construction des composés en chimie organique. Ces molécules possèdent plusieurs centres réactionnels, de type nucléophile et électrophile, leur conférant une réactivité polyvalente.

Smorodina et ses collaborateurs ont décrit une approche douce et efficace en deux étapes pour la construction de 2-((2-hydroxyéthyl)amino)acétonitriles avec des rendements élevés via la réaction de 5-aryl(alkyl)oxazolidines facilement accessibles et de cyanhydrine d'acétone<sup>[16]</sup> (Schéma 33).



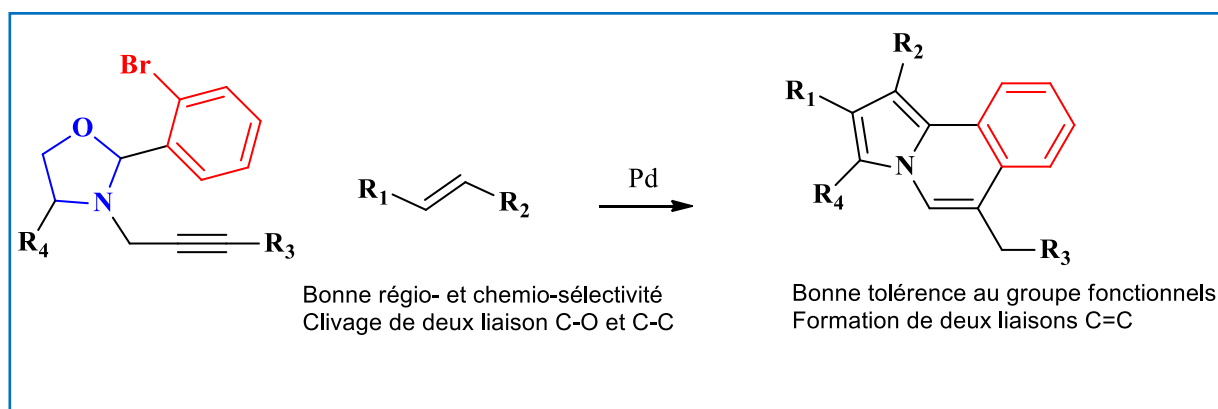
**Schéma 33.** Synthèse de 2-((2-hydroxyéthyl)amino)acétonitriles à partir des composés carbonylés<sup>[16]</sup>.

Le développement de stratégies économiques pour la construction d'isoquinolones structurellement diversifiées reste un défi. Xu et ses collaborateurs ont décrit un protocole pratique de cyclisation catalysée par le palladium, d'aromatisation par voie basique et d'ouverture de cycle de N-propargyl-1,3-oxazolidines avec des acides carboxyliques. Dans cette réaction domino (cyclisation/aromatisation/ouverture du cycle), une série d'isoquinolones fonctionnalisées par un ester est obtenue avec des rendements modérés à élevés par clivage de la liaison CO, présentant une large tolérance aux groupes fonctionnels<sup>[20]</sup> (Schéma 34).



**Schéma 34.** Synthèse d'isoquinolones par ouverture de cycle des 1,3-oxazolidines<sup>[20]</sup>.

Le même groupe a développé une réaction catalysée au palladium des N-propargyl oxazolidines avec des alcènes pour la synthèse d'indolizidines. Par un processus séquentiel de cyclisation/transfert de proton/cycloaddition/cycloréversion/aromatisation 6-exo-dig, une série d'indolizines polycycliques fusionnées est obtenue avec des rendements moyens à bons et une tolérance élevée aux groupes fonctionnels. Des études expérimentales et théoriques suggèrent que la cycloaddition/cycloréversion [3+2] du cycle oxazolidine implique probablement un clivage des liaisons C–C et C–O, offrant une nouvelle approche de restructuration du cycle pour la synthèse d'hétérocycles<sup>[89]</sup> (Schéma 35).



**Schéma 35.** Synthèse des indolizidines par une réaction des N-propargyl oxazolidines avec des alcènes catalysée par le palladium<sup>[89]</sup>.

## Chapitre 2

# ACTIVITE DES OXAZOLIDINES ET DES SULFONAMIDES

---

## I. Activité thérapeutique des oxazolidines

En raison de l'évolution des modes de vie et du nombre limité de médicaments disponibles sur le marché, il est crucial d'investir dans le développement d'un médicament plus puissant et sélectif, présentant moins d'effets secondaires, cela permettrait aux patients atteints de ces maladies de bénéficier d'un traitement plus efficace et plus sûr. Dans cette perspective, les dérivés d'oxazolidines (Fig. 4) apparaissent comme une classe de molécules alternatives au spectre d'activité thérapeutique plus large, agissant à la fois comme antimicrobien (son activité la plus connue)<sup>[12]</sup>, et comme anticonvulsivant, anti-inflammatoire et anticancéreux<sup>[13-15]</sup>.

Cette classe de composés est généralement classée selon la présence ou l'absence des groupes carbonyle dans le cycle. On l'appelle oxazolidine lorsqu'il n'y en a pas ; oxazolidinone lorsqu'il y a un carbonyle en position 2 ; et oxazolidinedione lorsqu'il y a deux carbonyles, l'un en position 2 et l'autre en position 4. On peut également l'appeler 2-thioxooxazolidinone lorsque le cycle possède une double liaison avec un atome de soufre en position 2 et un carbonyle en position 4 (Fig. 4).

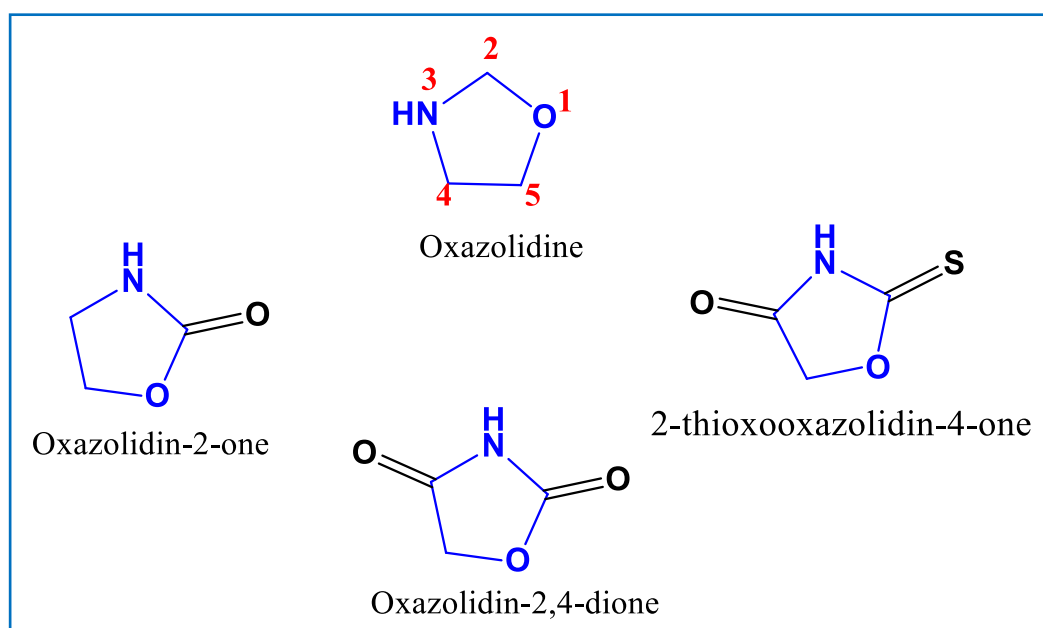
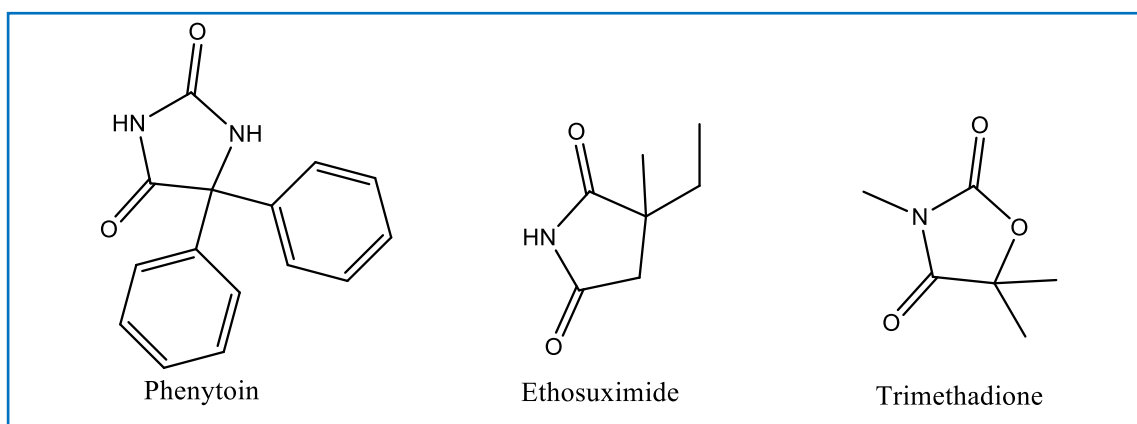


Figure 4. Dérivés d'oxazolidines.

Ce chapitre vise donc à mettre en évidence les activités biologiques que les oxazolidines peuvent déclencher, en détaillant leur mécanisme d'action ainsi que les substituants contribuant à l'augmentation de l'activité du composé.

### 1. Activité anticonvulsante des dérivés d'oxazolidines

Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter l'épilepsie, grâce à l'approbation de nouveaux médicaments à activité anticonvulsante<sup>[90]</sup>. Cependant, la recherche de médicaments plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires graves reste l'objectif des scientifiques. De nombreux dérivés d'oxazolidine sont décrits depuis longtemps dans la littérature comme des molécules à fort potentiel anticonvulsivant. Ils présentent des similitudes structurelles (telles qu'un hétéroatome d'azote et des groupes carbonyles) avec des médicaments reconnus sur le marché, tels que la phénytoïne et l'éthosuximide<sup>[91]</sup> (Fig. 5).



**Figure 5.** Molécules similaires à l'oxazolidine-2,4-dione avec une activité anticonvulsante.

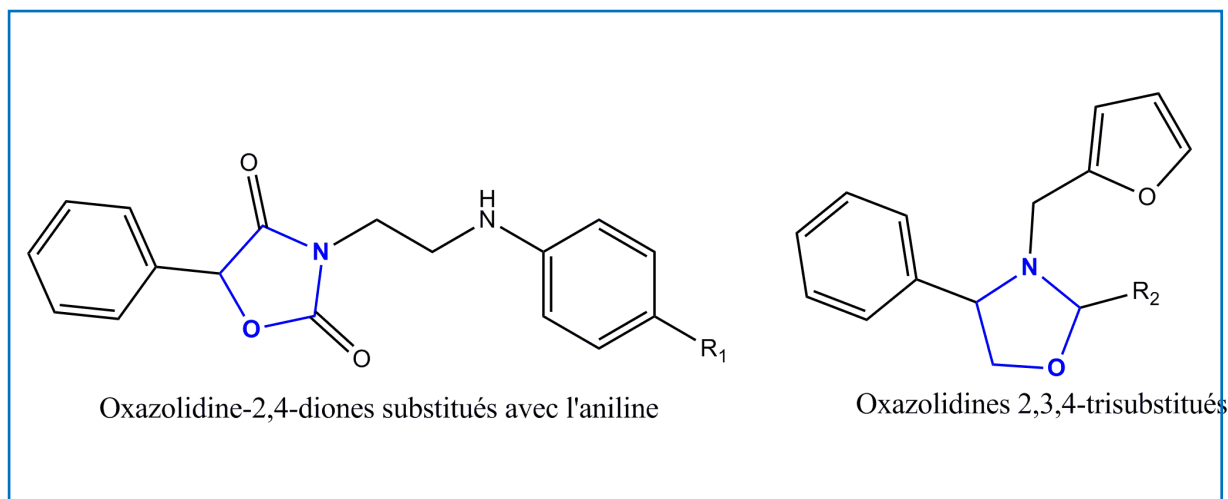
Le premier dérivé d'oxazolidine à être mise sur le marché était la triméthadione (Fig. 5). Dans les années 1940, l'administration des denrées et des médicaments (Food and Drug Administration (FDA)) a approuvé sa commercialisation comme antiépileptique spécifique pour traiter de l'épilepsie. Cependant, en raison de son action bloquante sur les canaux calciques dépendants du voltage, il n'était pas efficace dans le traitement des crises généralisées.

De plus, il pourrait provoquer des effets secondaires graves tels que le syndrome de triméthadione fœtal (caractérisé par un retard de croissance intra-utérin et des malformations du fœtus), ce qui a limité ses applications thérapeutiques de manière progressive jusqu'à sa disparition du marché dans certains pays. Sa mise en vente a été autorisée par la FDA sous forme de comprimés de 150 mg<sup>[90-92]</sup>.

Dernièrement, les inhibiteurs du  $\text{Ca}^{2+}$  de type T, tels que la triméthadione et l'éthosuximide, sont considérés comme des candidats analgésiques et thérapeutiques contre la maladie de Parkinson, car ils ont montré d'encourageants résultats *in vitro* et *in vivo* <sup>[93-95]</sup>.

Au fil du temps, d'autres études ont démontré l'influence des récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>1A/2A</sub>) sur le déclenchement des crises myocloniques chez la souris. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de molécules capables de stimuler le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> et d'inhiber le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, voire d'exercer ces deux fonctions simultanément, pourrait constituer une alternative thérapeutique pour l'épilepsie <sup>[96-98]</sup>. Certains médicaments, comme la carbamazépine et la phénytoïne, déjà utilisés en thérapie, augmentent les taux basaux de sérotonine (5-HT). Des études récentes ont montré que les dérivés d'oxazolidine pourraient agir comme de puissants antiépileptiques. En effet, selon des tests effectués sur des rats et des souris, ils sont capables de stimuler les récepteurs présynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> et d'inhiber les récepteurs postsynaptiques 5-HT<sub>2A</sub>, les protégeant ainsi des crises induites et sans présenter de signes de neurotoxicité <sup>[99,100]</sup>.

Selon ces études <sup>[99,100]</sup>, la synthèse de molécules peut s'effectuer selon deux méthodes : par réaction entre l'acétamide lié à une molécule de pipérazine et l'aniline ou une oxazolidine-2,4-dione, ou par cyclisation de l'ester éthylique de l'acide hydroxyphénylacétique utilisant l'époxyde d'urée, suivie d'une N-alkylation par des halogénures d'alkyle et d'une substitution par des dérivés de la pipérazine ou de l'aniline, avec les molécules 3-[2-(4-chlorophénylamino)éthyl]-5-phényloxazolidine-2,4-dione et 3-[2-(4-hydroxyphénylamino)éthyl]-5-phényloxazolidine-2,4-dione, les plus actives (Fig. 6). Ils agissent non seulement comme un agoniste des récepteurs présynaptiques 5-HT<sub>1A</sub>, mais aussi comme des antagonistes des récepteurs postsynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>, et sont donc considérés comme de bons candidats aux médicaments anticonvulsivants, en particulier ceux substitués par l'aniline <sup>[100]</sup>.



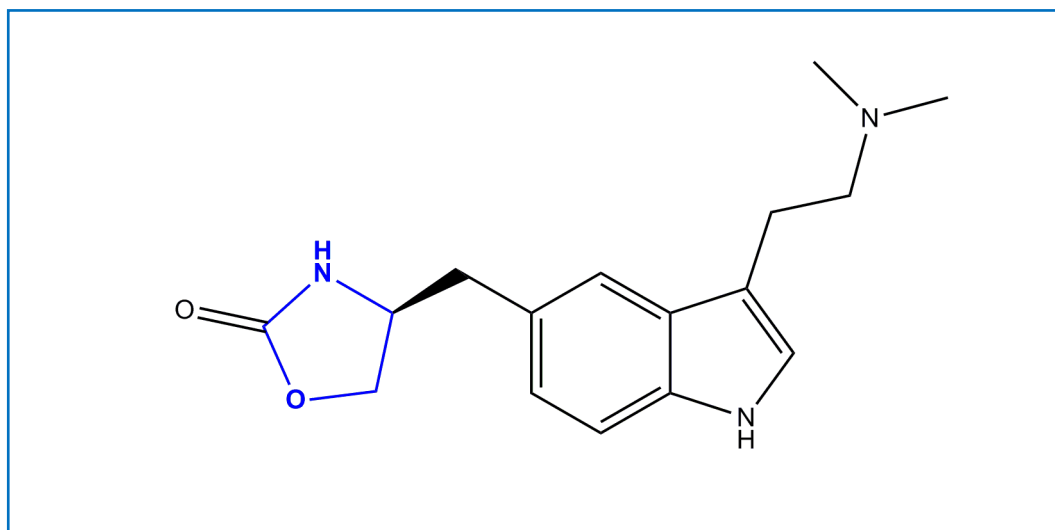
**Figure 6.** Dérivés d'oxazolidines à activité anticonvulsivante.

Des études antérieures menées par Dinakaran et ses collaborateurs en 2010 ont montré que des molécules simples sans groupement carbonyle en position 2 ou 4 du cycle oxazolidine peuvent également être utiles dans le traitement des crises tonico-cloniques (les muscles du patient commencent à se contracter et à se détendre). La synthèse de ces molécules résulte de la formation de l'intermédiaire 2-amino-2-phényléthanol, issu de la réaction de la phénylglycine avec le borohydrure de sodium, puis de sa conversion en base de Schiff par réaction avec le furfural, solubilisé dans le toluène. Après cette étape, la base de Schiff a été réduite puis mise en réaction avec des aldéhydes aromatiques avec et sans hétéroatome. En utilisant la phénytoïne comme étalon, il a été constaté que les molécules portant des substituants 2-méthoxyphénol, 4-nitrophényle, phénol et indole liés au carbone en position 2 du cycle oxazolidine présentaient les meilleurs taux de protection contre les crises induites à une dose de 50 mg/kg (Fig. 6)<sup>[101]</sup>.

Les dérivés d'oxazolidinones présentent donc un potentiel anticonvulsivant important, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider le mécanisme d'action de cette classe de médicaments et évaluer leurs éventuels effets secondaires. Jusqu'à présent, aucune étude clinique n'a été menée sur cette classe de molécules pour tester ses effets chez les personnes épileptiques. Cependant, des essais cliniques portant sur le zolmitriptan, un dérivé d'oxazolidine, chez des patients souffrant de migraine aiguë ont montré d'excellents résultats<sup>[102]</sup>.

Approuvé par la FDA pour sa commercialisation en 1997, ce médicament agit comme agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et 5-HT<sub>1A/1F</sub>. Cette sélectivité est due à des

modifications de la molécule de sérotonine ; un groupe hydroxyle en position 5 a été remplacé par 2-oxazolidinone (augmentant ainsi son activité agoniste) et l'éthylamine en position 3 par de la diméthyléthylamine. Ainsi, il a été constaté que le zolmitriptan n'interagit pas avec les récepteurs adrénergiques, muscariniques, histaminiques, dopaminiques ou autres récepteurs sérotoninergiques <sup>[103]</sup>. Son mécanisme d'action dans le traitement de la migraine repose sur trois voies : la vasoconstriction crânienne ; l'inhibition de la libération de neuropeptides vasoactifs par les neurones sensoriels trigéminaux périvasculaires ; et la diminution de la transmission du signal douloureux par le complexe trigéminocervical<sup>[103,104]</sup>. Grâce à cette sélectivité et efficacité, le zolmitriptan pourrait représenter le début de nouvelles découvertes concernant le mécanisme d'action des oxazolidines sur le système nerveux central (SNC) (Fig. 7).

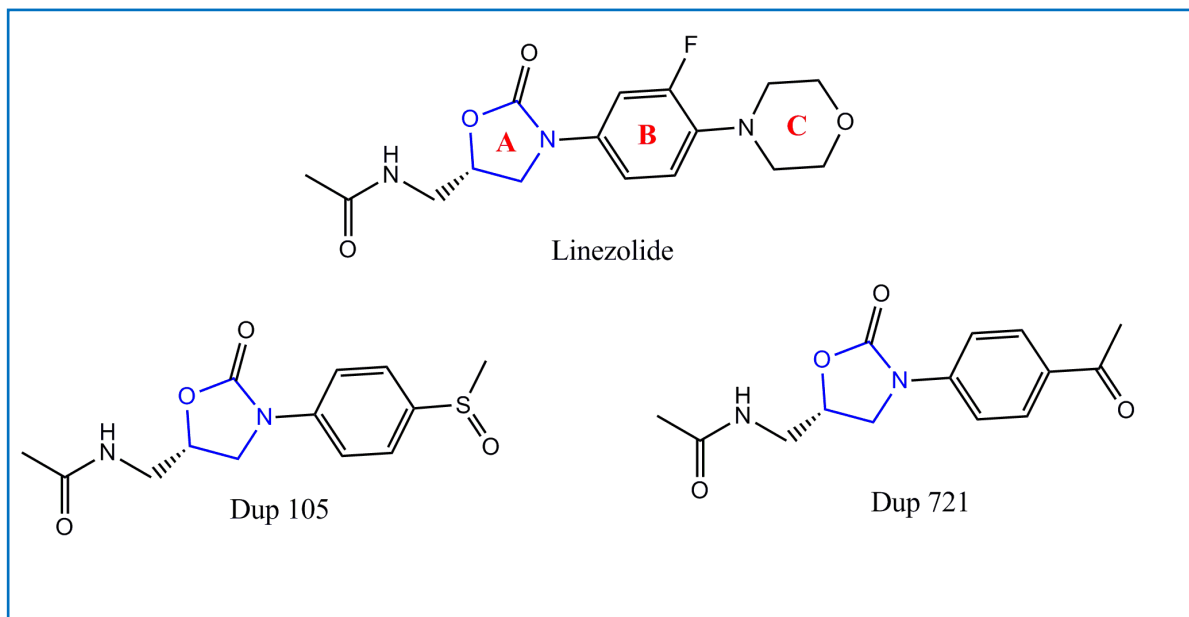


**Figure 7.** Le zolmitriptan: un médicament utilisé pour le traitement des crises de migraine aiguë.

## 2. Activité antibactérienne des dérivés d'oxazolidines

L'activité antimicrobienne des dérivés d'oxazolidine est la plus ancienne et la plus connue de leurs applications cliniques. Elle a été étudiée pour la première fois par Wikstrom et Wold en 1961, lorsqu'ils ont utilisé des composés dérivés du 1-aryl-amino-1-désoxy-D-fructopyranose. Cependant, leur action bactéricide n'a pas été observée en raison de la faible solubilité des cristaux d'oxazolidine dans l'eau. Depuis lors, de nombreux efforts ont été déployés pour développer de nouvelles molécules de cette classe de composés. Ce n'est qu'en 1987 que des dérivés d'oxazolidine ont pu être développés à cette fin : les molécules Dup-721 et Dup-105 (Fig. 8)<sup>[105,106]</sup>. Cependant, malgré les excellents résultats obtenus dans les cultures de bactéries à Gram positif, les recherches ont été suspendues en raison de la toxicité

élevée des deux molécules. Les tests *in vivo* ont incité la communauté scientifique à poursuivre la recherche d'une molécule présentant un niveau de toxicité plus faible.



**Figure 8.** Dérivés du linezolide.

Dans les années 1990, des chercheurs ont développé un nouveau dérivé d'oxazolidine présentant un spectre d'activité semblable à celui de la vancomycine, mais présentant une faible toxicité par rapport aux molécules DUP-721 et DUP-105 : le linézolide (Fig. 8). Il s'agit du premier dérivé d'oxazolidine à activité antimicrobienne dont la commercialisation a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration)<sup>[106]</sup>. Il est indiqué pour traiter les bactéries à Gram positif et des bactéries résistantes aux infections, et a récemment été proposé comme traitement alternatif de la tuberculose<sup>[107,108]</sup>. Son mécanisme d'action, comme celui de tout autre dérivé de cette classe, repose sur l'inhibition de la synthèse protéique des micro-organismes.

Des études ont montré que le linézolide se lie à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et empêche la liaison de la N-formylméthionine (fMet) à l'ARNt, inhibant ainsi la formation du complexe fMet-ARNt-ribosome et, par conséquent, la synthèse protéique<sup>[109,110]</sup>. Ainsi, le linézolide semble agir par un mécanisme distinct de celui des agents antimicrobiens tels que le chloramphénicol et la lincomycine. Alors que les antibiotiques agissent en inhibant la fin de la synthèse protéique, les dérivés d'oxazolidine ciblent la phase d'initiation de cette synthèse<sup>[111]</sup>.

Cependant, après des essais cliniques plus approfondis, il a été observé qu'une utilisation prolongée de linézolide pouvait entraîner une myélosuppression réversible (anémie, leucopénie, pancytopénie et thrombocytopénie), des lésions du nerf optique, une neuropathie périphérique irréversible et une acidose lactique, et pouvait également inhiber l'enzyme monoamine oxydase (MAO). Son administration simultanée avec des médicaments adrénergiques et sérotoninergiques n'étant pas indiquée en raison du risque élevé d'interactions médicamenteuses <sup>[112]</sup>. Par conséquent, de nombreux scientifiques ont cherché des alternatives pour réduire les effets secondaires des dérivés de l'oxazolidine et, en outre, ont essayé d'augmenter leur spectre antibactérien, le rendant ainsi plus efficace contre les bactéries Gram négatives.

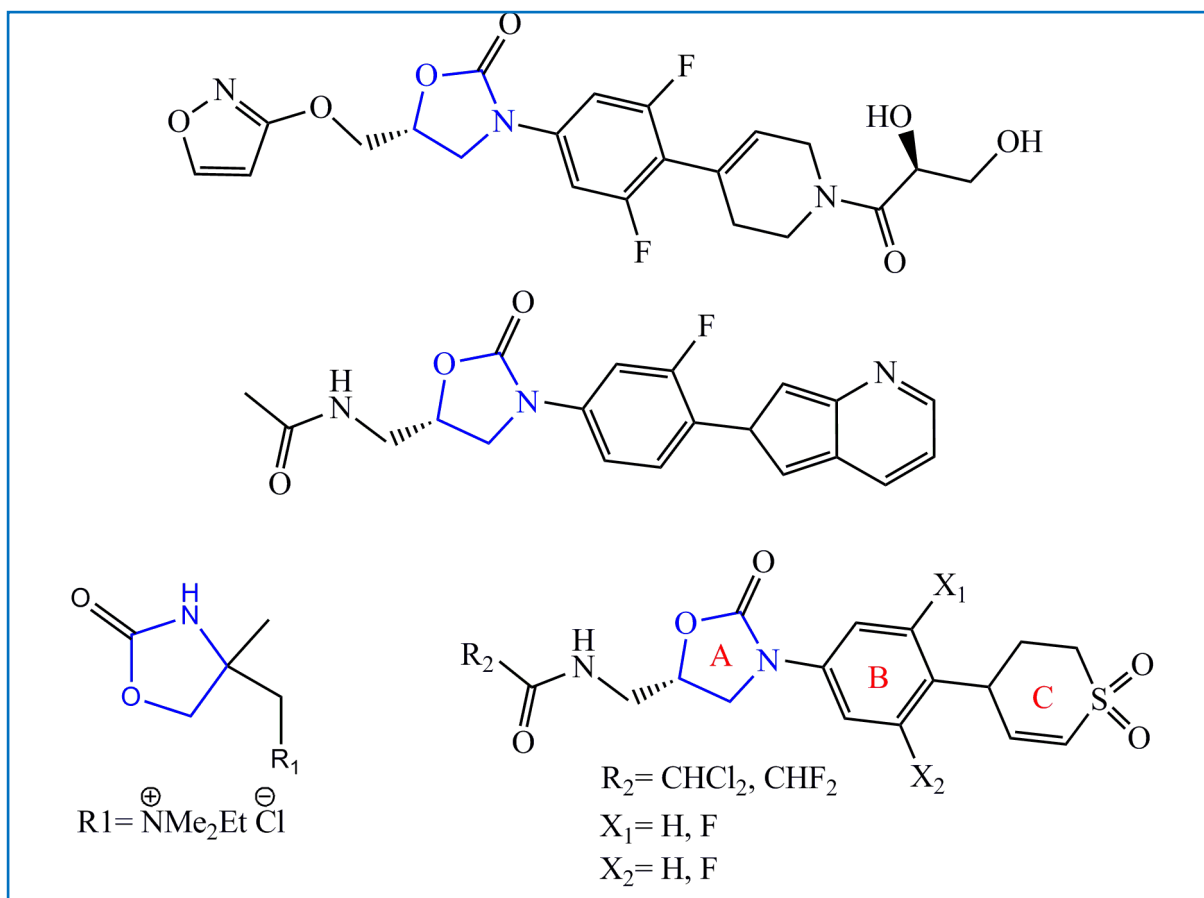
Selon Michalska et ses collaborateurs, depuis l'approbation de ce médicament par la FDA en 2000, de nombreuses méthodes peu complexes et économiques ont été utilisées pour synthétiser des dérivés d'oxazolidine répondant aux exigences des chercheurs. La production d'un linézolide similaire a été la méthodologie la plus adoptée. Elle peut être réalisée de quatre manières : (1) en ajoutant des substituants hétérocycliques ou des chaînes ouvertes au cycle oxazolidinique C5, (2) modification du cycle « A », (3) modification du cycle « B », (4) modification du cycle « C » du linézolide (Fig. 9) <sup>[12]</sup>.

Outre ces changements, la formation d'une molécule hybride d'oxazolidine avec une autre classe de molécules constitue également une stratégie très intéressante pour accroître leur spectre antimicrobien et suscite un intérêt croissant de la part de la communauté scientifique <sup>[12]</sup>. Un exemple de cette méthodologie a été adopté par l'industrie pharmaceutique ACTELION, qui a synthétisé une molécule hybride à partir de la combinaison d'une quinolone et d'une oxazolidinone et mène des études cliniques pour traiter de l'infection à *Clostridium difficile* <sup>[113]</sup>.

L'ajout de substituants sur le C5 du cycle oxazolidine a été largement étudié, principalement dans les composés possédant un acétamide en cette position. D'après les études de la relation structure-activité (SAR), il participe directement à la liaison de la molécule au ribosome bactérien comme donneur de liaisons hydrogène, et il est essentiel à une activité antibactérienne optimale <sup>[114]</sup>. Le substituant attaché à cet acétamide, ou carbonate, peut être une chaîne ouverte ou fermée.

Un exemple réussi de dérivés d'oxazolidinone synthétisés selon cette méthodologie est celui de Paget et al. Ils ont développé en 2006 des analogues du linézolide avec divers

substituants en position C5, avec et sans acétamide, et en remplaçant le cycle « C » par un cycle pyrrolopyridine. Les résultats des tests sur cultures bactériennes ont montré que la molécule ne possédant que de l'acétamide en remplacement de C5 était la plus active, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) deux fois inférieure à celle du linézolide contre les bactéries *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *S. aureus* sensible et *S. aureus* résistant à la méthicilline (Fig. 9). De plus, selon les études SAR, il a été constaté que plus le substituant en C5 est grand, plus la lipophilie de la molécule est élevée, plus sa CMI est élevée, ce qui réduit son action thérapeutique [115].



**Figure 9.** Dérivés antibactériens des oxazolidines avec modification dans les cycles et en C5.

Malgré les découvertes relativement récentes concernant le rôle de l'acétamide dans son activité antimicrobienne, le laboratoire pharmaceutique Astra Zeneca a démontré que des composés dont les substituants sont liés à l'éther à la place de l'acétamide pourraient également jouer un rôle crucial dans le traitement des maladies infectieuses. Plus de 50 molécules utilisant des cycles à cinq ou six chaînons comme substituants en C5 ont été synthétisées par diverses méthodologies. Les résultats ont montré que les molécules ayant des cycles pentamériques comme substituants (en particulier l'isoxazole) présentaient une plus

remarquable efficacité, atteignant une activité 2 à 4 fois supérieure à celle du linézolide contre les souches de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes* (Fig. 9). Ceci prouve que d'autres substituants, outre l'acétamide, sans fonction donneuse de liaisons hydrogène, peuvent également exercer une puissante activité antibactérienne<sup>[116]</sup>.

Concernant les modifications des cycles aromatiques des analogues du linézolide, peu d'entre elles sont réalisées sur le cycle « B », le fluor en position 3 joue un rôle important dans l'activité de la molécule<sup>[117]</sup>. Cependant, des modifications sur le cycle « A » ont donné de bons résultats ; par exemple, des dérivés de la N-chloro-oxazolidinone, décrits par Shiao et al. en 2011, ont montré une excellente activité dans le traitement d'infections topiques telles que l'otite, la conjonctivite et les infections cutanées. Synthétisées à partir de diverses réactions de substitution et d'un réactif de N-chloration utilisant la 4-(chlorométhyl)-4-méthylloxazolidinone-2-one, ces molécules ont montré une activité considérable contre *E. coli* et *S. aureus* (Fig. 9)<sup>[118]</sup>.

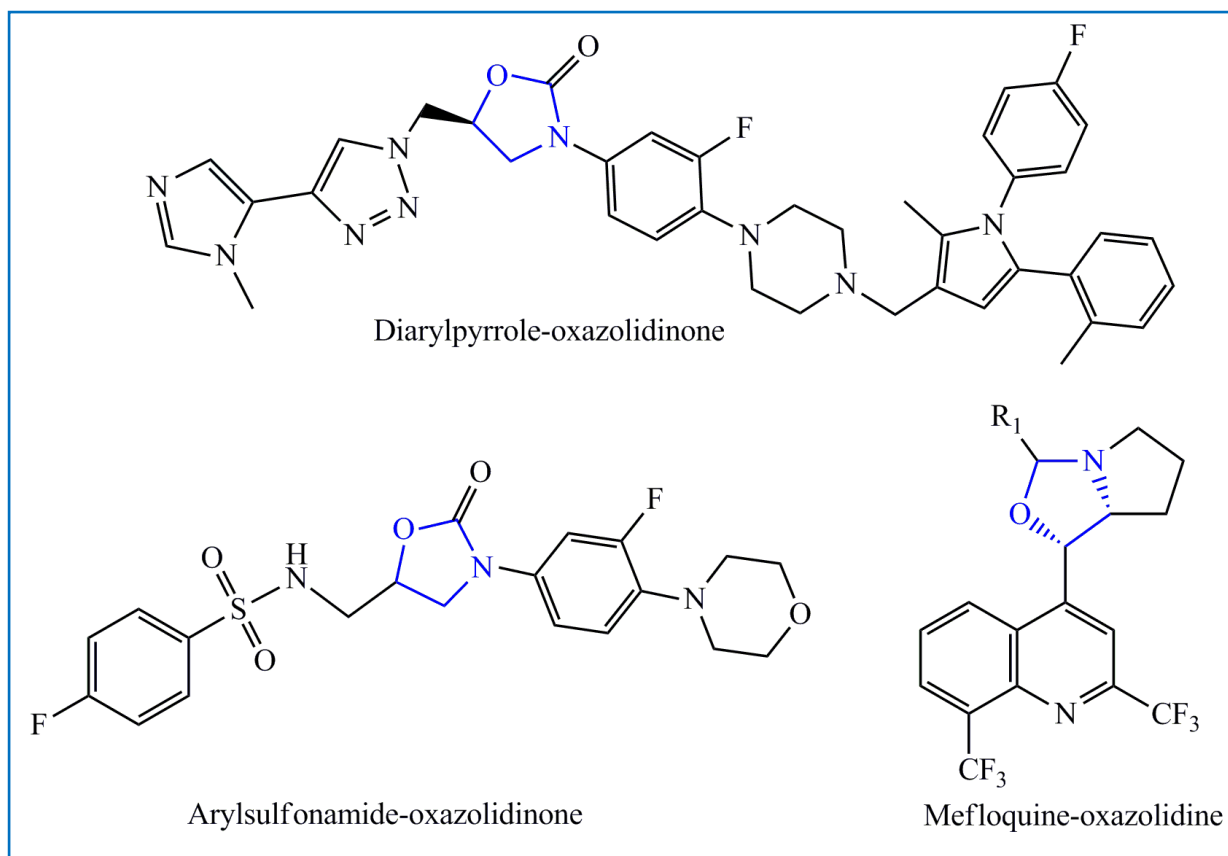
De nombreuses modifications peuvent être apportées au cycle « C », depuis l'altération de ses atomes et substituants jusqu'à sa fusion avec le cycle « B »<sup>[12]</sup>. Une molécule mise en évidence est la PNU-141659, qui possède un groupe sulfonyle à la place de l'atome d'oxygène du cycle morpholine « C », ce qui, selon Genin et ses collègues (2000), peut conférer une activité supérieure contre les bactéries Gram-négatives grâce à la présence d'insaturation<sup>[119]</sup>. Sur cette base, Renslo a synthétisé en 2006 des analogues de la PNU-141659 en faisant varier les substituants du C5 (à l'aide d'un acétamide) et en ayant un atome de fluor en position 3 et/ou 5 dans le cycle « B ». Testées contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives exigeantes, les molécules avec un substituant dichlorométhane lié à l'acétamide ont obtenu les meilleurs résultats et une efficacité significative contre *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae*: elles sont quatre fois plus actives que le linézolide, tandis que les molécules avec un substituant difluorométhane ont montré une activité huit fois supérieure contre les bactéries Gram-positives (fig. 9)<sup>[120]</sup>. D'autres exemples de réussite de cette approche sont le radézolide (infections cutanées et pneumonie)<sup>[121]</sup>, le cadazolide (infections à *Clostridium difficile*)<sup>[122]</sup> et le sutézolide<sup>[123]</sup>, tous en phase d'essai clinique.

Bien que l'activité antibiotique des dérivés d'oxazolidine soit surtout connue pour leur efficacité dans l'inhibition des micro-organismes couramment présents dans la population, ils ont également un potentiel considérable dans le traitement des infections causées par des bactéries plus résistantes telles que *Mycobacterium sp.*<sup>[124]</sup>.

L'utilisation inconsidérée d'antibiotiques, la grande quantité de médicaments nécessaires au traitement de la tuberculose et l'interruption injustifiée du traitement par le patient ont favorisé l'augmentation de la résistance bactérienne du genre *Mycobacterium sp.*, compliquant le traitement de la maladie par les méthodes de chimiothérapie conventionnelles.

Ainsi, en 2011, Kamal et ses collaborateurs ont développé un dérivé d'oxazolidine conjugué à différents substituants de benzothiadiazine et à des arylsulfonamides, connu pour son activité antimicrobienne. La synthèse était basée sur la réaction entre les composés oxazolidine (S)-N-[[3-(3-fluoro-4(morpholinyl/thiomorpholinyl/pipérazinil)phényl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthyl] amine (analogues du linézolide avec des modifications dans le cycle « C ») avec la 1,1-dioxyde-3-chloro-4-(alkyl/aryl)-4H-1,2,4-benzothiadiazine ou le chlorure d'arylsulfonyle pour former les dérivés d'oxazolidines conjugués à des benzothiadiazines ou à des arylsulfonamides, respectivement.

Les résultats ont montré que les tests de la *Mycobacterium tuberculosis* lié aux composés arylsulfonamides en position 5 du cycle et à l'oxazolidine benzothiodiazine en position 4 du cycle « C » présentait une meilleure activité (Fig. 10) que les benzothiodiazines conjuguées en position 5. Ces bactéries ont été sélectionnées pour le test de cytotoxicité réalisé par la technique MTT sur des fibroblastes humains, qui a montré une faible toxicité. De plus, leur log P était inférieur à 5, ce qui leur confère une plus grande efficacité pour franchir la paroi bactérienne, démontrant ainsi que les oxazolidines pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique efficace contre la tuberculose <sup>[125]</sup>.



**Figure 10.** Dérivés antituberculeux d'oxazolidines.

Une autre étude réalisée par le même auteur en 2013, suggère l'ajout d'un substituant diarylpyrrole assez similaire à l'intermédiaire utilisé dans l'étude précédente, ne différant que par la présence de l'atome d'azote à la place de l'atome d'oxygène du cycle « C » du linezolidine et par la présence du groupe azide C4 connecté au cycle « A ». La première étape de la réaction est la réaction entre l'intermédiaire N-[[3-(3-fluoro-4-(pipérazinyl)phényl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]méthyl]azide et les dérivés du diarylpyrrole. Le groupe azide de la molécule résultante a été cyclisé en utilisant des aryles ou hétéroaryles acétylènes en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium. Certaines molécules substituées par le diarylpyrrole ont réduit leur groupe azide pour former une amine, puis ont été acylées avec du chlorure d'acétyle pour former des acétamides <sup>[126]</sup>.

Les molécules synthétisées ont été testées sur des souches de *Mycobacterium sp* de forte virulence (H37Rv), résistantes à la rifampicine (Rif<sup>R</sup>) et extrêmement résistantes aux souches (TB-XDR), montrant d'excellents résultats, en particulier le composé 3-(3-fluoro-4-(4-((1-(4-fluorophényl)-2-méthyl-5-(o-tolyl)-1H-pyrrol-3-yl)méthyl)pipérazin-1-yl)phényl)-5-((4-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)méthyl)oxazolidin-2-one, qui s'est montré plus efficace dans la lutte contre ces souches (Fig. 10). Leur activité antibactérienne a

également été testée. Les composés possédant un groupe pyridyle en position 4 du cycle pyrazole ou un acétamide en position 5 du cycle oxazolidine se sont révélés plus efficaces pour inhiber des espèces de diverses souches, notamment Gram-positives. La cytotoxicité des composés présentant une activité plus élevée a été évaluée par la technique MTT sur une souche de macrophages de souris (J-774), présentant une faible cytotoxicité et une sélectivité élevée<sup>[126]</sup>.

Toujours en 2013, Kamal et ses collaborateurs ont appliqué une méthodologie très similaire à celle mentionnée précédemment pour former des dérivés d'oxazolidine conjugués à un sulfamide en position 5 du cycle et ont également obtenu des résultats prometteurs. Les composés contenant un thiophène lié à un sulfamide ont montré une activité antimicrobienne supérieure, même contre les bactéries à Gram-négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, aucun de ces composés n'a montré d'activité antimycobactérienne, ce qui les rend inutiles pour traiter de la tuberculose<sup>[127]</sup>.

Un autre groupe intéressant pour traiter la tuberculose est celui des dérivés de quinolones, en particulier la méfloquine. Cette molécule est déjà connue pour son efficacité dans le traitement et la prévention du paludisme<sup>[128]</sup>, mais son action antimycobactérienne a attiré l'attention. Pour renforcer leur effet, Goncalves et al. ont, en 2010, favorisé la formation de molécules hybrides dérivées de méfloquine-oxazolidine par réaction entre la méfloquine et les benzaldéhydes dans le toluène à l'aide de Dean-Stark<sup>[129]</sup>.

Des tests menés avec la souche ATCC 27294 de *M. tuberculosis* par la technique de test de transfert d'antigènes multiples (MABA) ont permis de conclure que l'introduction du cycle oxazolidine dans la molécule de méfloquine augmentait jusqu'à 2,6 fois son efficacité à inhiber la croissance des cellules bactériennes par rapport à l'utilisation de méfloquine non conjuguée. Le composé 4-[3-(2-méthoxyphényl)-hexahydro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-1-yl]-2,8-diméthylquinoléine était le plus actif parmi les molécules synthétisées (Fig. 10)<sup>[129]</sup>.

Une autre étude utilisant la même méthodologie avec des arénaldéhydes, menée par Gonçalves et al. en 2012, a confirmé l'importance des dérivés de méfloquine-oxazolidine pour démontrer leur efficacité à inhiber la croissance de souches de *M. tuberculosis* multirésistantes, étant plus efficaces que l'éthambutol et la méfloquine<sup>[130]</sup>.

Il existe de nombreuses méthodes pour synthétiser des dérivés d'oxazolidinone dotés d'une activité antimicrobienne efficace contre les bactéries à Gram-positif. Cependant, l'ajout

de substituants donneurs d'électrons, tels que des acétamides et des sulfamides, au carbone 5 de l'oxazolidinone, capables de former des liaisons hydrogène avec le site de liaison du ribosome, s'est avéré très efficace pour renforcer l'activité antibactérienne, voire plus efficace que les modifications des cycles des analogues du linezolid, à l'exception de l'ajout du cycle sulfonyle « C », qui a considérablement accru le spectre d'activité de cette classe de molécules contre les bactéries à Gram-négatif exigeantes.

Pour l'activité antituberculeuse, malgré la méthodologie simple, les bons rendements et l'activité antimycobactérienne considérable, les dérivés de méfloquine-oxazolidine ont toujours des CMI supérieures à celles des dérivés d'oxazolidine-aryl sulfonamide, qui sont donc considérés comme de meilleurs substituants pour la synthèse de molécules candidates pour les médicaments antimycobactériens.

### 3. Activité antitumorale des dérivés d'oxazolidines

Caractérisé par une prolifération incontrôlée et une réduction de la différenciation cellulaire, le cancer peut présenter un fort potentiel invasif et affecter d'autres tissus éloignés de leur lieu d'origine, compromettant ainsi ses fonctions <sup>[131]</sup>. Selon l'Organisation mondiale de la santé, en 2022, on estime à 20 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 9,7 millions celui de décès dus à des complications liées au traitement ou à une maladie agressive. Avec l'évolution des habitudes de vie, on prévoit plus de 35 millions de nouveaux cas de cancer en 2050, ce qui constitue un problème de santé publique mondial.

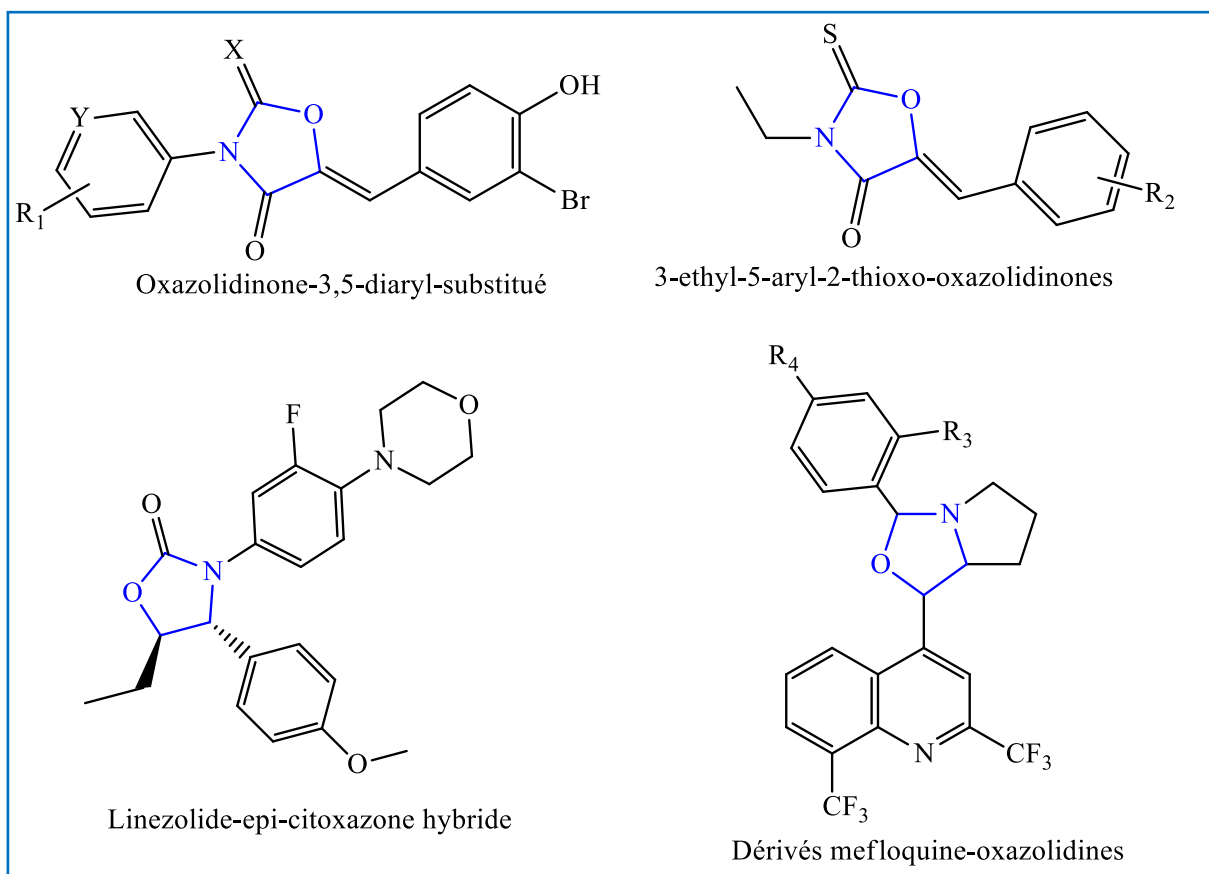
Actuellement, la chimiothérapie est le principal traitement du cancer, qui peut être complété par la radiothérapie et/ou la chirurgie. Cependant, compte tenu de l'impact de cette maladie sur la santé mondiale et des nombreux effets secondaires des chimiothérapies, des investissements considérables ont été réalisés dans le développement de nouvelles méthodes de traitement, notamment par la conception et la synthèse de nouveaux médicaments chimiothérapeutiques potentiellement plus efficaces et moins toxiques que de nombreux traitements existants. Il existe d'innombrables molécules et cibles thérapeutiques étudiées. Les dérivés d'oxazolidine ont cependant suscité l'intérêt de la communauté scientifique en raison de leur faible toxicité et de leur large éventail de cibles thérapeutiques <sup>[132]</sup>.

L'une des cibles thérapeutiques qui a retenu l'attention est l'enzyme prostatique 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, fortement exprimée dans le cancer de la prostate. Cette enzyme est directement liée à la biosynthèse des hormones stéroïdes, qui ont une influence

majeure sur le développement de ce type de cancer<sup>[133]</sup>. Deux études menées par Harada et ses collaborateurs en 2012 ont montré que des dérivés d'oxazolidine pourraient agir comme de puissants inhibiteurs de cette enzyme, notamment les oxazolidinediones et les 2-thio-oxazolidinediones<sup>[134,135]</sup>.

Dans ces études, la synthèse de 2-thio-oxazolidinones et d'oxazolidinediones a été réalisée par une réaction de cyclisation suivie d'une condensation de Knoevenagel. La cyclisation a été réalisée par réaction des arylamines ou des arylisocyanates avec un ester glycolate pour donner le carbamate correspondant, suivie de l'ajout de méthoxy sodium catalytique et de l'élimination azéotropique de l'alcool produit par reflux, formant des dérivés d'oxazolidine N-substitués. Par la suite, la réaction de condensation de Knoevenagel entre un benzaldéhyde et le dérivé oxazolidinique a permis de former la molécule finale substituée par un groupe diaryle<sup>[134,135]</sup>. Ainsi, les composés les plus puissants étaient ceux possédant de petits groupes donneurs ou attracteurs d'électrons en position 4 du cycle aromatique, tels que le fluor, le méthyle, le trifluorométhyle, le méthoxy et la diméthylamine (fig. 11).

En 2014, Naresh et ses collaborateurs ont montré également que les dérivés d'oxazolidines sont assez efficaces dans la lutte contre le cancer de la prostate, en fusionnant la structure chimique du linezolide avec celle de la cytoxazone ou de l'*épi*-cytoxazone, en ne modifiant que le substituant en carbone 4, formant ainsi une structure hybride. La première étape de la synthèse a consisté en une N-oscillation des cytoxazone ou *épi*-cytoxazone utilisant la 4-(2-fluoro-4-iodophényl)morpholine et l'iodure de cuivre (CuI) comme catalyseur. Ensuite, le substituant du carbone 4 a été oxydé et réduit pour former d'autres molécules. Le composé 5-éthyl-3-(3-fluoro-4-morpholinophényl)-4-(4-méthoxyphényl)oxazolidin-2-one a montré la cytotoxicité la plus élevée contre les cellules cancéreuses de la prostate (DU145), provoquant un détachement uniforme des cellules de la plaque et une inhibition de la formation de colonies (Fig. 11)<sup>[132]</sup>.



**Figure 11.** Dérivés anticancéreux d'oxazolidine.

Bien que l'activité cystostatique des dérivés d'oxazolidinones soit plus répandue, Pitta a développé en 2014 des dérivés de 2-thioxo-oxazolidinone présentant une activité cytotoxique élevée. En utilisant une 3-éthyl-2-thioxo-oxazolidinone commerciale, une réaction d'addition de Michael a été réalisée avec des esters de Cope et de la morpholine comme catalyseur pour obtenir des oxazolidinones 2-thioxo-5-substituées (fig. 11). Tous les dérivés ont montré une activité cytotoxique contre des souches de leucémie aiguë promyélocytaire (HL-60) et de leucémie à cellules T (Jurkat).

Cependant, la molécule présentant le groupement 4-pipéridin-1-ylbenzylidène substituant en position 5 du cycle oxazolidine inhibe également, dans une certaine mesure, la croissance des cellules de leucémie lymphoblastique aiguë (CCRF-CEM), du glioblastome (NG97), du cancer du sein (T47D) et du lymphome de Burkitt (Raji), donc, il est considéré comme le composé le plus actif. De plus, aucun de ces dérivés n'a montré de cytotoxicité contre les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) de patients sains, ce qui autorise leur administration chez l'homme <sup>[136]</sup>.

Comme les dérivés de méfloquine-oxazolidinone sont utiles dans la lutte contre la tuberculose, cette classe de molécules s'est également révélée très efficace contre le cancer. Le même groupe de recherche qui a développé les dérivés de méfloquine à activité antimycobactérienne a utilisé le même principe et la même méthodologie pour développer des molécules candidates pour des médicaments anticancéreux. Les composés ont été testés sur des cellules leucémiques (HL-60), du côlon (HCT-8), du cancer de l'ovaire (OVCAR-8) et du glioblastome (SF-295). Les composés les plus actifs étaient ceux dont les substituants étaient des donneurs d'électrons, tels que 2-OH (plus efficace contre la souche SF-295), 4-Cl (plus efficace contre la souche HL-60) et 4-MeO (plus efficace contre les lignées OVCAR-8 et HCT-8) (fig. 11). De ce fait, la méfloquine peut être considérée comme une excellente piste, utile dans la lutte contre la tuberculose et le cancer. Ainsi, les dérivés méfloquine-oxazolidine sont considérés comme des pistes utiles pour la conception rationnelle de nouveaux agents antitumoraux [137].

Comme observé, les dérivés d'oxazolidine pourraient représenter une nouvelle alternative thérapeutique plus efficace. Des études récentes, comme celles de Sarkar et al. (2014), ont montré que le complexe formé par une oxazolidinone et un métal comme le palladium, le cuivre ou le platine présentait une cytotoxicité considérable contre l'adénocarcinome du sein (MCF7) et l'adénocarcinome pulmonaire (A549), et montrait également une faible cytotoxicité contre les fibroblastes embryonnaires de souris (NIH3T3) [138]. Cependant, aucune étude clinique n'a encore été menée sur cette classe de composés et chez des patients atteints de cancer. Ceci est dû à la découverte relativement récente de l'activité antitumorale des dérivés d'oxazolidine et à la nécessité d'études plus approfondies pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action.

#### 4. Activité anti-inflammatoire des dérivés d'oxazolidines

L'inflammation est un processus complexe impliquant les cellules immunitaires, la production de médiateurs chimiques et des altérations physiologiques locales ou systémiques visant à combattre tout agent nocif, physique ou biologique, susceptible d'endommager les tissus. Parmi ces médiateurs chimiques, on trouve de nombreuses enzymes, comme la cyclooxygénase [139,140].

Il existe deux isoformes de cette enzyme : le type I (COX-1), qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandines, essentielles pour l'homéostasie cellulaire ; et le type II (COX-2), qui produit des prostaglandines pro-inflammatoires, connu pour être la principale

cible de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)<sup>[141]</sup>. Malgré leur extrême efficacité, de nombreux médicaments appartenant à ce groupe ne sont pas spécifiques de la COX-2 et inhibent donc également la COX-1, provoquant des effets secondaires graves tels qu'un dysfonctionnement rénal, des saignements gastro-intestinaux et des troubles de la coagulation.

Dans ce contexte, la communauté scientifique a commencé à rechercher des médicaments plus sélectifs ou de nouvelles cibles thérapeutiques présentant moins d'effets secondaires. À la recherche de la molécule idéale, l'activité anti-inflammatoire des dérivés d'oxazolidine a été découverte, dont les premiers rapports datent de 1973. Welstead Jr et ses collaborateurs ont synthétisé des aminoéthylloxazolidinones (fig. 12) à partir de la N-alkylation d'une amine à l'aide de la 5-(2-chloroéthyl)-2-oxazolidinone et ont été testés chez le rat par le test d'œdème de la patte induit par la carragénine. Les résultats ont montré que ces composés étaient capables d'inhiber la formation d'œdème induite à 39 %, ce qui était plus efficace que la phénylbutazone (témoin positif), dont l'inhibition était de 27 %<sup>[142]</sup>. Malgré ces bons résultats, peu de molécules dérivées de l'oxazolidine ont été développées à cette fin de 1970 à 2000.

Cependant, face à l'utilisation généralisée des AINS et aux graves dommages résultant de leur manque de sélectivité, la nécessité de développer de nouvelles molécules anti-inflammatoires présentant une plus grande spécificité pour la COX-2 comme alternative au traitement des troubles associés à l'inflammation est devenue encore plus évidente. Dans cette optique, Zaghi a synthétisé en 2011 des oxazolidinones 2,3 et 2,3,5-substituées, obtenues par réaction entre des concentrations équimolaires de benzylamine, de 4-méthylthiobenzaldéhyde et d'un acide carboxylique approprié, puis par oxydation de la molécule obtenue par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour former la molécule finale, évaluant leur capacité à inhiber la cyclooxygénase par des tests *in vitro*. Les résultats ont montré que tous les composés, avec et sans substituant en position 5 du cycle, présentaient une excellente inhibition de la COX-2 (enzymes directement responsables de la production de prostaglandines inflammatoires), mais seuls les composés substitués en 2,3 présentaient une spécificité plus élevée pour la COX-2, avec une CI<sub>50</sub> pour la COX-1 près de 50 fois supérieure, indiquant que le substituant en position 5 pourrait avoir un impact significatif sur l'efficacité de ces composés (fig. 12)<sup>[143]</sup>.

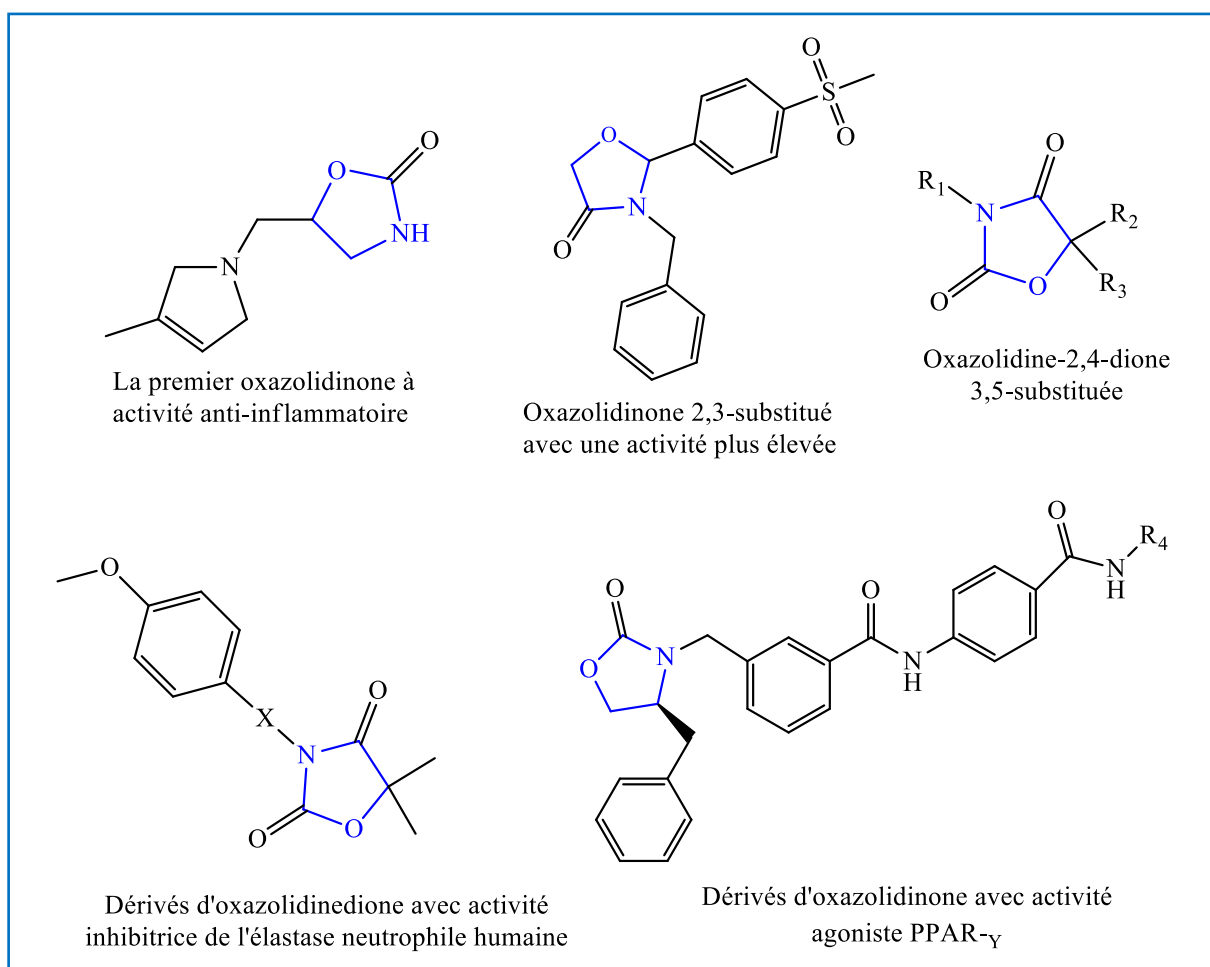


Figure 12. Dérivés anti-inflammatoires d'oxazolidines.

Shankarananth et ses collaborateurs ont également synthétisé en 2011 d'autres dérivés d'oxazolidine, présentant cette fois deux carbonyles en positions 2 et 4. Les composés, qui possédaient un groupe méthyle en position 5 et un substituant aryle en position 3, ont été synthétisés à partir de la condensation de la 5-méthyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione avec divers réactifs possédant un ou plusieurs cycles aromatiques dans leur structure. L'activité anti-inflammatoire des molécules synthétisées a été évaluée par le test œdème de la patte de rat induit par la carragénine (Rat Paw Edema Carrageenan-Induced Assay), qui a montré une activité modérée à bonne par rapport au témoin positif (diclofénac)<sup>[144]</sup>.

Compte tenu des excellents résultats obtenus dans cette étude, Shankarnath a synthétisé en 2012 de nouveaux dérivés qui, outre le méthyle, possédaient un autre substituant aromatique en position 5 du cycle. Ces composés résultaient de la réaction entre le lactate d'éthyle et une molécule de guanidine, suivie d'une hydrolyse acide pour former l'oxazolidine-2,4-dione, elle-même soumise à une alkylation du carbone 5. La méthode d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des molécules était la même que celle utilisée dans l'étude

précédente, et les résultats étaient assez similaires. Ainsi, il est possible de noter que les composés possédant des substituants aromatiques en position 3 ou 5 peuvent être considérés comme d'excellents candidats pour les médicaments anti-inflammatoires (Fig.12)<sup>[145]</sup>.

Récemment, une protéase appelée élastase des neutrophiles humaines (ENH) a suscité l'intérêt des scientifiques en raison de son rôle clé dans la modulation des maladies inflammatoires chroniques telles que la mucoviscidose et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Dans ces maladies, l'ENH quitte les granules azurophiles des neutrophiles et pénètre dans le milieu extracellulaire, où elle hydrolyse des protéines telles que le collagène et l'élastine, provoquant des lésions tissulaires<sup>[146,147]</sup>.

Des études antérieures ont montré que l'inhibition de l'enzyme (ENH) est un excellent moyen de prévenir les lésions tissulaires<sup>[148]</sup>. Un groupe de recherche de l'université de Lisbonne a investi dans le développement de nouvelles molécules possédant cette capacité. Ils ont découvert que les dérivés d'oxazolidines constituent une classe de molécules présentant un fort potentiel inhibiteur de l'ENH (Fig. 12). Sur cette base, en 2012, le même groupe de recherche a développé des oxazolidines-2,4-dione N-acylées et N-sulfonylées issues de la réaction entre des esters 2-hydroxylés et de l'urée en présence de méthylate de sodium, suivie d'une N-acylation ou d'une N-sulfonation à l'aide de chlorure de 4-méthoxybenzoyle ou de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle<sup>[149]</sup>. Les composés présentant un groupe sulfonyle ou acyle avec un groupe 4-méthoxy lié au cycle aromatique ont montré l'activité inhibitrice la plus élevée de l'enzyme ENH, atteignant un taux d'inhibition proche de 100 %.

Fresno et al. ont développé des oxazolidinones avec une tête polaire, un lieu et une partie de queue apolaire, le carbone 4 de l'oxazolidine étant un carbone chiral, et pouvant présenter une configuration absolue S ou R. Pour synthétiser ces composés, les intermédiaires ont été obtenus par réaction d'alkylation croisée ou substitution nucléophile entre les oxazolidines commerciales (R)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone ou (S)-4-benzyloxazolidinone et *t*-BuOK ou alkyle halogéné, respectivement. Les oxazolidines résultants ont été soumis à une réaction finale (à l'aide d'un micro-ondes) avec une variété d'amines, médiée par un complexe de triméthylaluminium pour donner les composés finaux<sup>[150, 151]</sup>.

Les composés ayant une configuration absolue R et un substituant à la queue hydrophobe 4-tert-butylbenzène et pentane ont montré une activité plus élevée, agissant comme agonistes doubles du récepteur PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ , avec une CE<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M, et sont

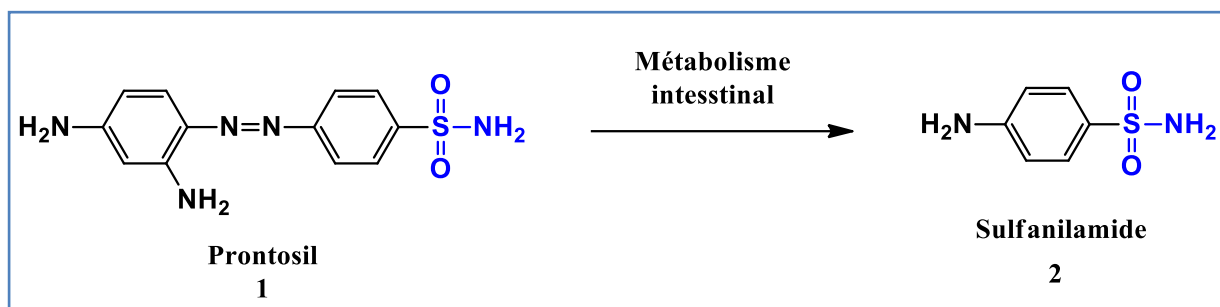
considérés comme idéaux pour minimiser les effets secondaires de l'agoniste moléculaire spécifique de chaque récepteur.

Il est bien connu que les oxazolidines sont d'excellents candidats anti-inflammatoires, notamment les oxazolidinones 1,3-substitués avec des groupes donneurs d'électrons tels que le sulfonyle. Outre leur efficacité pour inhiber la COX-2, elles sont extrêmement sélectives, nécessitant des doses plus élevées pour inhiber la COX-1. Les oxazolidinones, quant à elles, ont également montré une activité anti-inflammatoire significative, notamment certaines molécules synthétisées par Santana et ses collaborateurs en 2012, ce qui pourrait constituer une alternative pour traiter les maladies chroniques liées à l'inflammation. De même, les oxazolidinones développées par Fresno et al. ont montré un fort potentiel thérapeutique ; elles sont plus efficaces que les médicaments disponibles en clinique grâce à leur double action agoniste. Cependant, ces candidats doivent encore subir de nombreux tests *in vitro* et *in vivo* avant d'atteindre les études cliniques, car on sait peu de choses sur l'efficacité des dérivés d'oxazolidine sur le système immunitaire humain et leurs éventuels effets secondaires.

## II. Activité thérapeutique des sulfonamides

Les sulfonamides sont une classe importante d'antibiotiques bactériostatiques de synthèse encore utilisés aujourd'hui pour traiter des infections bactériennes et celles causées par d'autres microorganismes. Ils sont également connus sous le nom de « sulfa drug » et ont été la principale source de thérapie contre les infections bactériennes avant l'introduction de la pénicilline en 1941<sup>[152]</sup>. Bien que la plupart des sulfamides aient été remplacés par d'autres agents, ils maintiennent toujours une action considérable dans certains types d'infection, par exemple dans les voies urinaires, les yeux, l'oreille et la bronchite<sup>[153]</sup>.

L'un des premiers sulfonamides identifiés par Domagk et ses collaborateurs en 1935 était le colorant azoïque rouge, connu sous le nom de Prontosil 1. Il a été actif contre l'infection streptococcique *in vivo*, mais pas *in vitro*. Cette observation a finalement été clarifiée lorsqu'on a découvert que le Prontosil 1 était métabolisé par des bactéries dans les intestins à la sulfanilamide 2, le métabolite actif (Schéma 36)<sup>[154]</sup>.



**Schéma 36.** Métabolisme *in vivo* de Prontosil.

Après avoir déterminé que la sulfanilamide 2 était l'agent antibactérien, cela a conduit à sa synthèse en 1936. Depuis, de nombreux analogues de la sulfanilamide 2 ont été développés en tant qu'agents pharmacologiques qui présentent une large gamme d'activités biologiques (Schéma 37). Par exemple : Glibenclamide 3 a trouvé son utilisation comme agent hypoglycémiant, l'E 7070 4 en tant qu'agent anticancéreux, l'Amprenavir 5 est utilisé dans le traitement du VIH, le Furosemide 6 comme diurétique, l'Acetazolamide 7 en tant qu'inhibiteur d'anhydrase carbonique et le Sulfathiazole 8 comme agent antibactérien<sup>[155]</sup>.

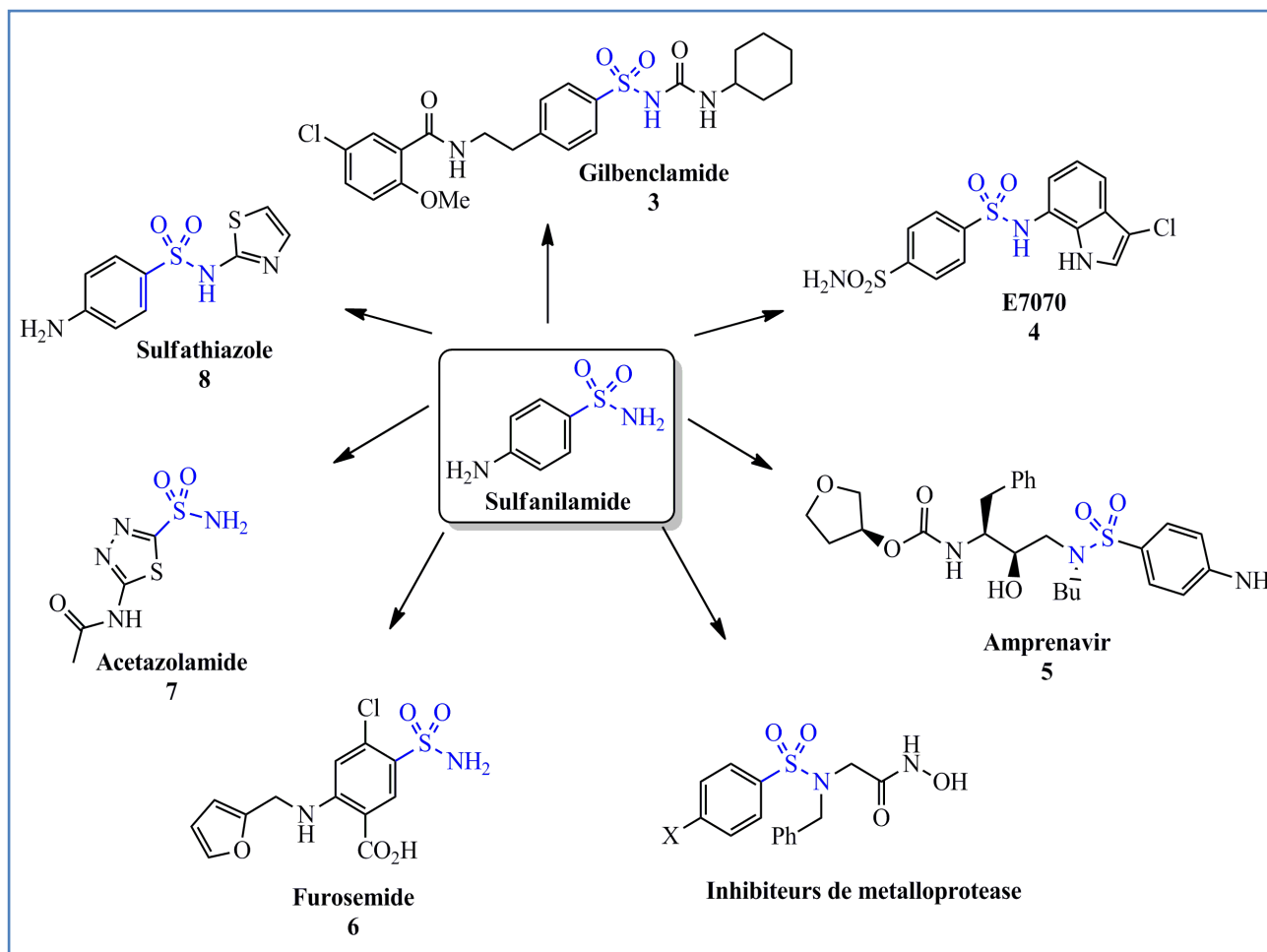
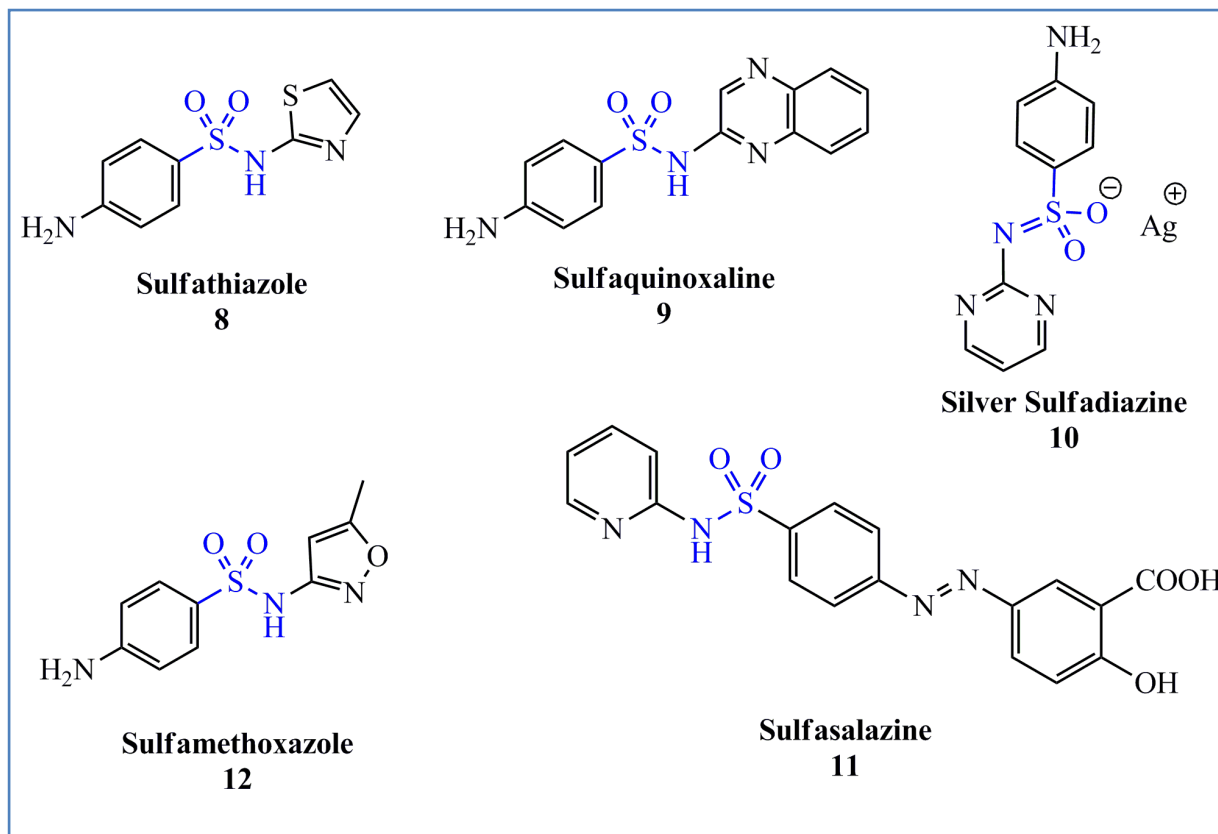


Schéma 37. Dérivés actifs de sulfanilamide 2.

### 1. Sulfonamides antibactériens

Les sulfamides ont été principalement développés comme agents antibactériens, avec la sulfanilamide **2**, le premier sulfamide antibactérien reconnu. Depuis, d'autres dérivés de sulfamides antibactériens efficaces ont été découverts et utilisés en médecine. Parmi les sulfamides antibactériens courants encore en circulation, on trouve le Sulfathiazole **8**, la Sulfaquinoxaline **9**, la Sulfadiazine d'argent (Silvadene®) **10**, la Sulfasalazine (Azulfidine®) **11** et le Sulfamethoxazole (Gantanol®) **12** (Fig. 13)<sup>[156]</sup>.



**Figure.13.** Sulfonamides antibactériens courants.

Le sulfaméthoxazole **12** et la sulfasalazine **11** sont des antibiotiques utilisés pour atténuer les symptômes du paludisme (malaria), des infections des voies urinaires et de la maladie de Crohn. La sulfadiazine d'argent **10** est utilisée en traitement topique pour les brûlures sévères <sup>[157]</sup> et a récemment été utilisée pour empêcher les rechutes de l'encéphalite toxoplasmique chez les patients infectés par le VIH <sup>[158]</sup>. Le sulfatazole **8** a trouvé son utilisation en tant qu'agent antimicrobien et la sulfaquinoxaline **9** est un agent antiprotozoaire employé pour lutter contre les infections coccidiennes <sup>[159]</sup>. Ces dernières années, les sulfamides ont été identifiés comme des inhibiteurs d'autres classes d'enzymes qui contrôlent des processus physiologiques cruciaux dans le corps humain. Par conséquent, les effets de ces sulfamides ont été étendus à des traitements pour certaines maladies.

## 2. Sulfonamides avec activité anti-carbonique anhydrase (CA)

Les sulfamides sont également connus pour leur inhibition de l'enzyme carbonique anhydrase (CA), une enzyme présente dans les globules rouges et les reins qui catalyse l'hydratation du dioxyde de carbone et la déshydratation du bicarbonate au pH physiologique ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ). La formation de bicarbonate est essentielle car elle est impliquée dans l'étape de carboxylation des voies métaboliques clés dans la gluconéogenèse,

la lipogenèse, l'uréogénèse, ainsi que dans la biosynthèse des acides aminés et des pyrimidines<sup>[160]</sup>. CA contrôle la libération de CO<sub>2</sub> du corps via son transfert du tissu vers le sang et du sang vers les poumons. CA est également responsable de la sécrétion d'électrolytes dans les tissus et organes, ainsi que de l'homéostasie. En raison de sa nature omniprésente elle a été la cible d'inhibiteurs dans le traitement clinique d'une variété de maladies <sup>[161]</sup>.

La découverte que les sulfamides inhibent CA a conduit à leur utilisation pendant plus de 50 ans en tant qu'agents pour réduire la pression artérielle. Ils sont également utilisés dans le traitement de conditions telles que l'insuffisance cardiaque, le glaucome, l'épilepsie et maintenant le cancer. L'acétazolamide **7**, le méthazolamide **13**, l'éthoxzolamide **14** et le dichlorophénamide **15** sont des sulfamides utilisés comme inhibiteurs systémiques de la CA depuis les années 1950 (Fig.14). De plus, le dorzolamide **16** et le brinzolamide **17** ont été lancés comme agents pharmacologiques antiglaucomeux à action topique depuis les années 1990 (Fig.14)<sup>[161,162]</sup>.

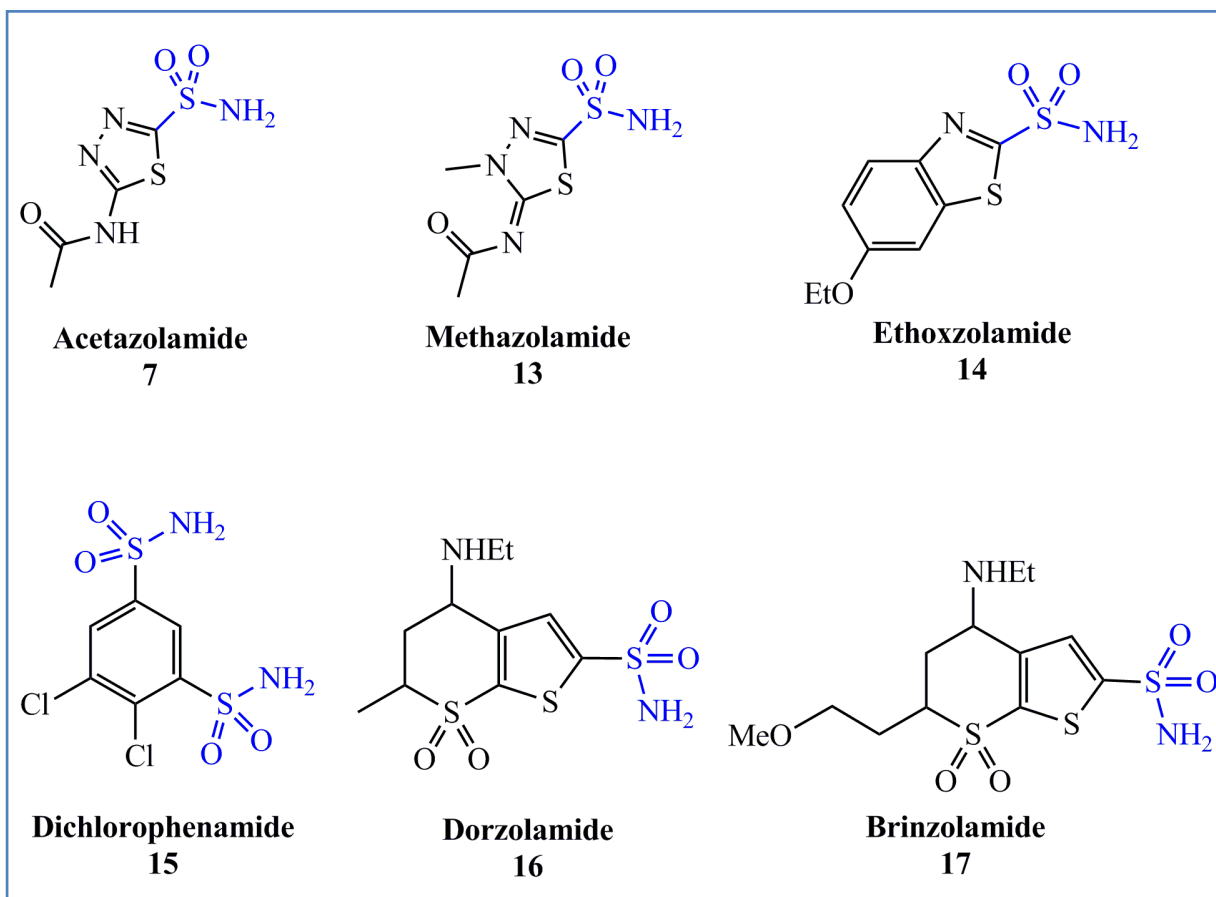
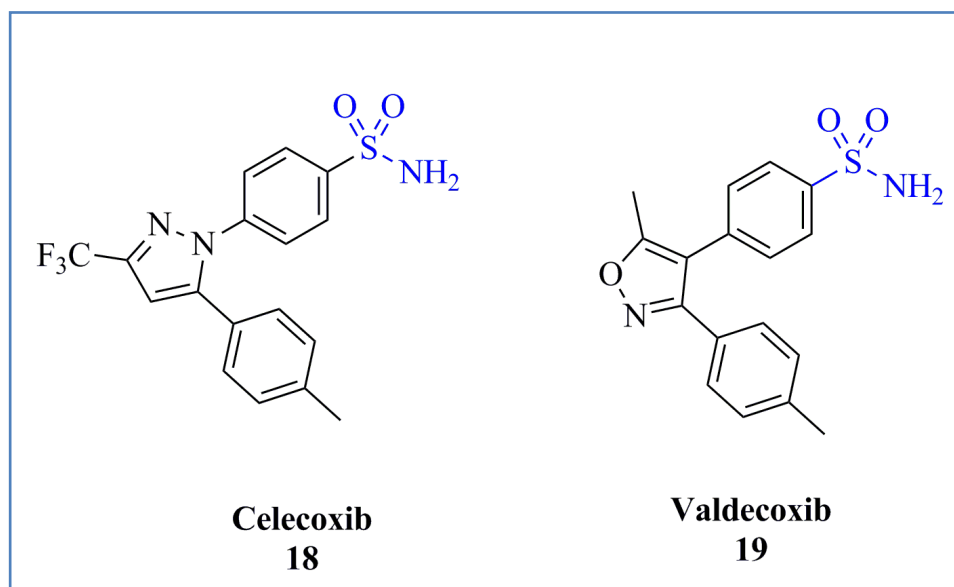


Figure 14. Inhibiteurs d'enzymes carboniques anhydrases.

### 3. Les sulfamides en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme cyclo-oxygénase

Depuis 1999, les sulfamides sont largement utilisés comme inhibiteurs sélectifs de COX-2. Les COX enzymes sont responsables de catalyser la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines, qui à son tour est responsable de nombreuses fonctions biologiques telles que l'agrégation plaquettaire, la fonction rénale normale et la vasodilatation, mais surtout la perception de la douleur<sup>[163,164]</sup>. La famille COX est subdivisée en COX-1 et COX-2, dont COX-2 est le facteur clé dans les réponses inflammatoires induites. Par conséquent, depuis que la COX-2 a été identifiée en 1991, elle est devenue une cible d'inhibition comme moyen de lutte contre la douleur due à la rhumatoïde et à l'ostéoarthrite. Cela a conduit à la découverte des sulfamides d'aryl celecoxib **18** et valedcoxib **19** en 2002 comme inhibiteurs sélectifs de la COX-2<sup>[164]</sup> (Fig.15). Les deux sont utilisés cliniquement dans le contrôle de la douleur et de l'inflammation. En tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ils ne présentent pas les effets secondaires affichés par une inhibition de la COX non sélective comme celle plus fréquemment observée avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine. Dans les analyses totales de sang humain, les valeurs IC<sub>50</sub> pour l'inhibition de COX-2 étaient de 0,65 µM/mL pour le valdecoxib **19** et de 0,54 µM/mL pour le célécoxib **18**<sup>[165]</sup>. Les deux sulfamides celecoxib **18** et valdecoxib **19** ont été également identifiés comme des inhibiteurs potentiels de la carbonique anhydrase (CA).



**Figure15.** Inhibiteurs d' enzyme cyclo-oxygénase (COX).

#### 4. Sulfonamides anticancéreux

Outre les exemples ci-dessus, l'activité antitumorale est déjà obtenue par l'inhibition de CA. D'autres sulfamides structurellement apparentés ont également montré un intérêt en tant qu'agents anticancéreux potentiels. La chloroquinoxaline **20** est l'un des dérivés de sulfanilamide **2** qui a progressé dans les essais cliniques de phase II (Fig.16)<sup>[166]</sup>. La chloroquinoxaline **20** est une sulfanilamide qui inhibe la formation de tumeurs solides dans les cancers du sein, des poumons, des ovaires et de la peau.

En 1992, Yoshino et ses collaborateurs ont découvert que le sulfamide **21** présente une activité faible in vitro ( $IC_{50} = 1,2 \mu\text{M/mL}$ ) chez les souris porteuses de tumeur (Fig.16)<sup>[167]</sup>. Ce résultat encourageant a conduit à la conception de dérivés du sulfamide **21** dans le but de trouver des améliorations à son activité antitumorale. Ainsi, Yoshino et al. ont rapporté le sulfamide E7010 **22** comme candidat approprié qui a montré des niveaux satisfaisants d'inhibition de la croissance tumorale ( $IC_{50} = 0,06-0,8 \mu\text{M/mL}$ ) contre 26 lignées de cellules tumorales humaines (fig.18). Dans les modèles de tumeur du côlon des rongeurs, il était possible d'atteindre une inhibition de 60 à 99 % de la croissance tumorale à une dose de 25-100 mg/kg par jour sur une période de huit jours. E7010 **22** a été évalué dans les essais cliniques de phase I et II et il est en cours d'élaboration en tant qu'agent antitumoral<sup>[160,168]</sup>.

Ueda et ses collaborateurs ont développé en 1995 un sulfamide de deuxième génération ER-34410 **23** établi sur la structure de E7010 **22** qui présentait une puissance double par rapport au composé parent (Fig.16). Il a été efficace in vitro contre les lignées de cellules tumorales humaines et pourrait être administré à une dose plus faible (50 mg/kg) par rapport à E7010 **22** (400 mg/kg)<sup>[160]</sup>.

Récemment, les études d'Ozawa et ses collaborateurs ont révélé une série de V-7-indolylbenzènesulfamides dont E7070 **4** est révélé être le sulfamide antitumoral le plus puissant connu (Fig.16). E7070 **4** est efficace in vitro ( $IC_{50} = 0.11 \mu\text{M/mL}$ ) et in vivo ( $IC_{50} < 0.5 \mu\text{M/mL}$ ) contre le carcinome du côlon humain. Ceci était évident dans sa capacité à la régression tumorale complète dans les carcinomes du poumon et du colon à une dose intraveineuse quotidienne de 25 mg/kg pendant 8 jours<sup>[160,169]</sup>. L'E7070 **4** plus communément connu sous le nom indisulam est actuellement en phase II des essais cliniques et il est en attente d'approbation pour être utilisé comme un médicament anticancéreux<sup>[170]</sup>.

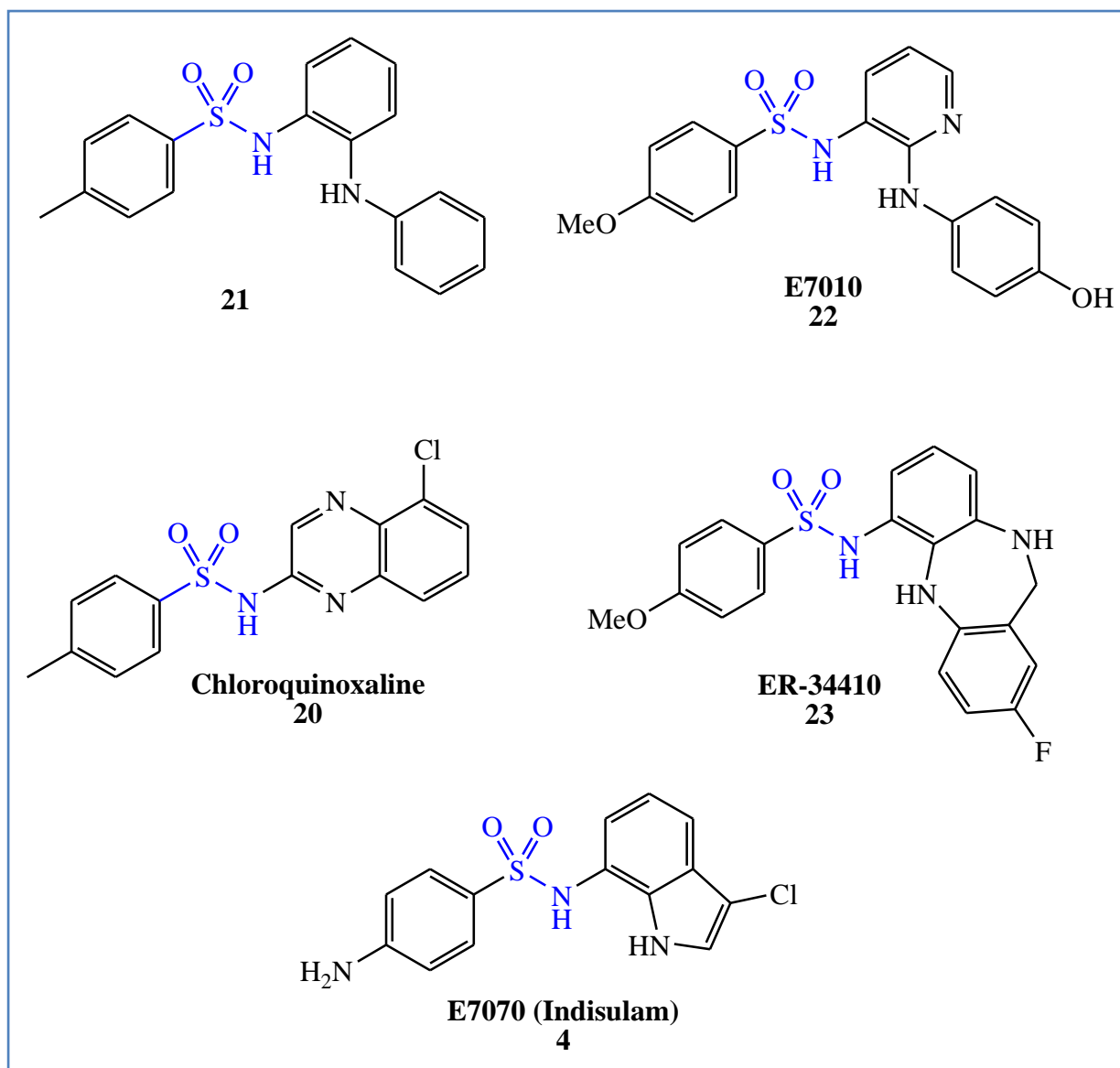


Fig.16. Sulfonamides anticancéreux.

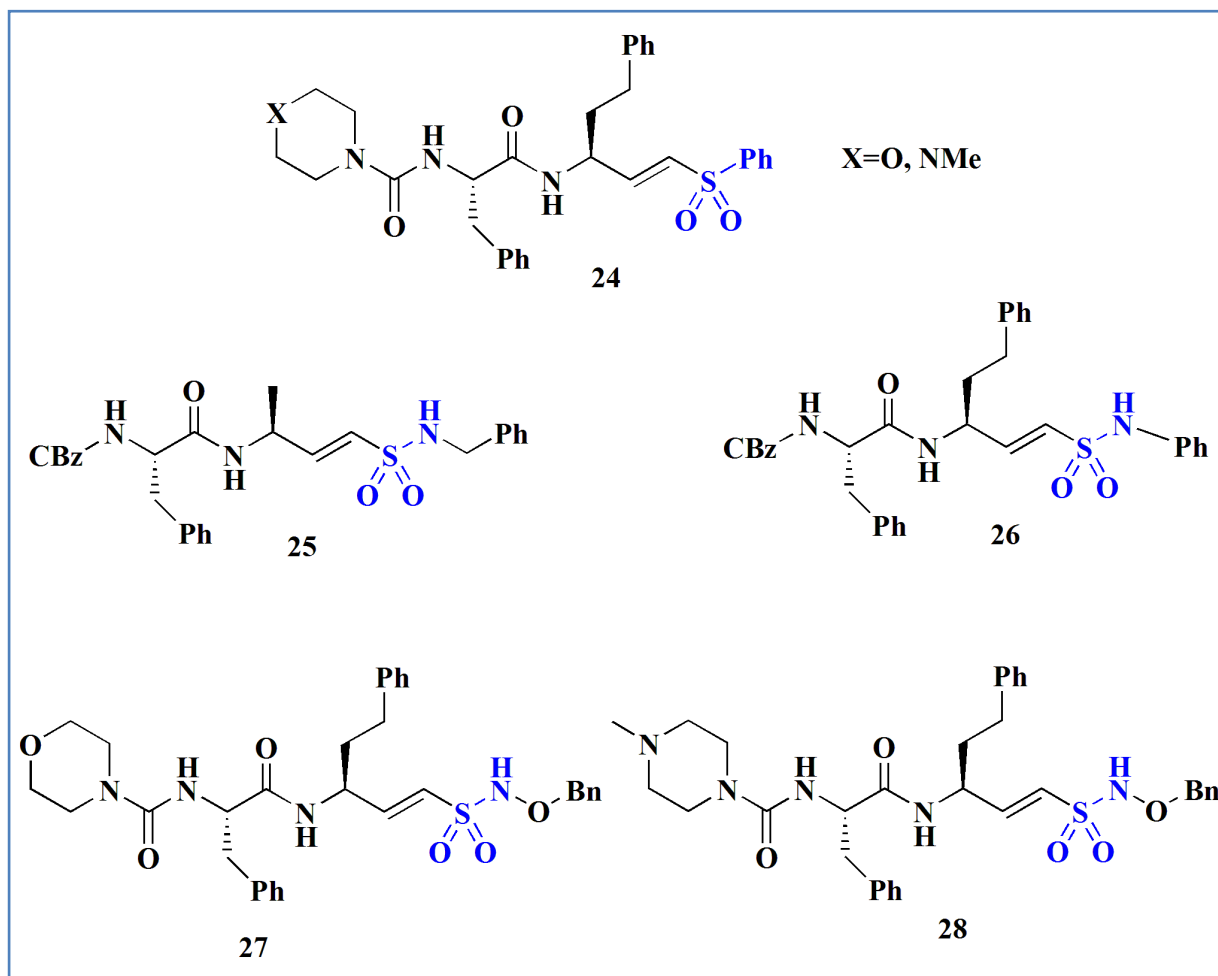
### 5. Sulfonamides inhibiteurs de protéase (cystéine et VIH)

Lors des dernières années, les sulfamides ont été étudiés comme inhibiteurs de la protéase à cystéine, un groupe omniprésent d'enzymes qui joue un rôle important dans le renouvellement des cellules de mammifères, l'apoptose et les cycles de vie de plusieurs protozoaires parasites. Par conséquent, les inhibiteurs sulfamidique pourraient potentiellement avoir des utilisations thérapeutiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, de l'arthrite, du cancer et de l'ostéoporose<sup>[171]</sup>. Le potentiel de traiter de telles maladies signifie que la synthèse des sulfamides est hautement recommandée, et, dans un premier exemple, le travail de Roush et ses collaborateurs a été dirigé vers la synthèse des sulfonates de vinyle et des sulfamides qui visaient le *Trypanosoma cruzi*, le parasite responsable de la maladie de

Chagas. Cette dernière est répandue en Amérique du Sud et elle est la principale cause de maladie cardiaque, dont le traitement actuel est limité en raison de la toxicité des médicaments.

Cruzain a été identifié comme protéase à cystéine de *Trypanosoma cruzi*, par conséquent, il était envisagé que l'inhibition de cruzain soit la clé du traitement de la maladie de Chagas. Cela a été démontrés par Bromme et al et McKerrow et al par des expériences in vivo avec des composés de vinylsulfone **24** (Fig.17); Cependant, ces sulfonamides ne sont pas particulièrement puissants à des doses thérapeutiques et présentent une faible sélectivité pour la cruzain par rapport aux autres protéases à cystéines <sup>[172]</sup>.

À la recherche d'inhibiteurs plus puissants de cruzain, Roush et ses collaborateurs ont examiné les vinylsulfamides **25** et **26** <sup>[171]</sup>. Ces composés criblés étaient modérément puissants, mais ils ont pu améliorer encore la puissance avec la synthèse des inhibiteurs de la deuxième génération **27** et **28** par Bromme et ses collaborateurs ainsi que Roush et ses collaborateurs, qui ont montré une inhibition souvent améliorée par rapport à **25** et **26** (Fig.17) <sup>[173]</sup>.

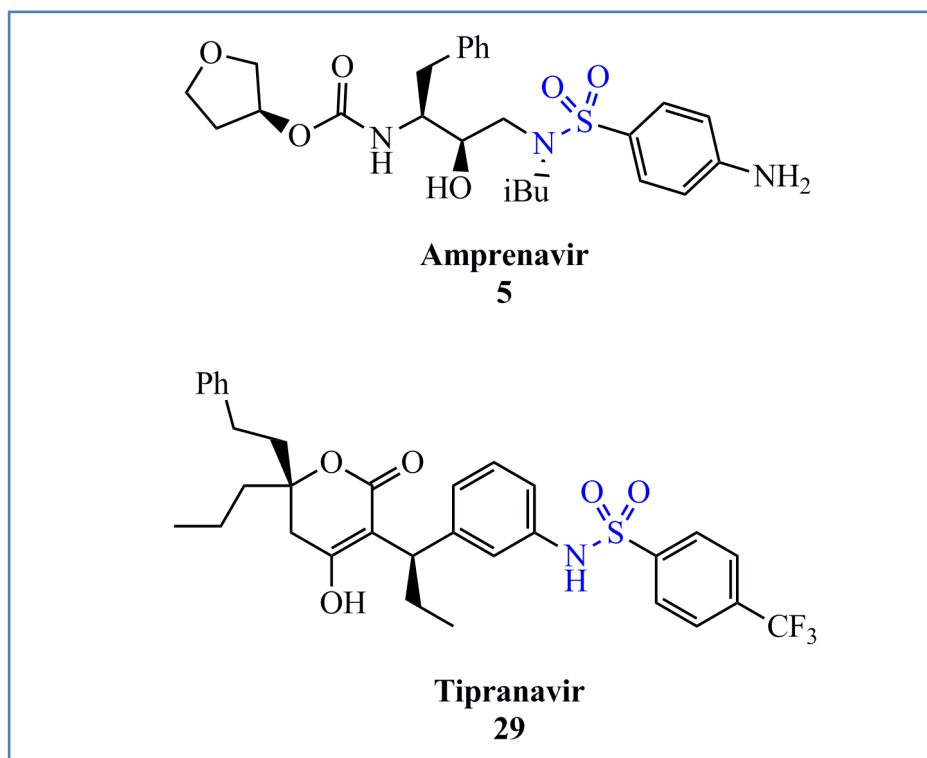


**Fig.17.** Inhibiteurs de protéase a cystéine.

Les sulfamides présentent une large gamme d'actions contre les protéases a cystéine. Cependant, les sulfamides sont également utilisés dans l'inhibition d'une autre classe d'enzyme protéase appartenant à la famille du VIH.

Les inhibiteurs de la protéase de VIH sont capables d'empêcher la formation de particules virales matures, et par conséquent, d'entraver ou d'inhiber le processus infectieux. Depuis 1996, les inhibiteurs de la protéase de VIH ont été utilisés avec un certain succès en conjonction avec des inhibiteurs de la rétrotranscriptase pour soigner les patients atteints du sida grâce à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART)<sup>[174]</sup>. Cependant, le développement de souches de virus résistantes aux médicaments signifie que le développement de nouveaux candidats protéase est d'une extrême importance.

Actuellement, il existe plusieurs inhibiteurs de protéase de VIH dérivés de sulfonamide employés cliniquement, tels que l'amprénavir **5** et le tipranavir **29** (Fig.18). L'apparition de ces deux inhibiteurs de protéase de VIH a entraîné de nombreuses recherches pour dériver ces composés cliniques précités, dans la recherche d'inhibiteurs plus puissants. Par exemple, divers analogues de l'amprénavir **5** ont été signalés depuis son acceptation en tant qu'inhibiteur de la protéase de VIH<sup>[174]</sup>.

**Figure 18.** Inhibiteurs de protéase de VIH.

Le Fosamprenavir **30** a été décrit comme un pro-médicament bio-équivalent de l'amprénavir **5** et a également présenté des résultats prometteurs lors des essais cliniques de phase I et II. D'autres sulfamides possédant des structures semblables à l'amprénavir **5** comprennent le DPC-681 **31**, ainsi que le TMC-126 **32** et le TMC-114 **33**, qui sont évalués dans des essais cliniques chez l'homme (Fig.21). Des exemples de dérivés analogues au tipranavir **29** (PNU-103017 **34** et **35**) avec une faible affinité pour la protéase de VIH sont également représentés sur la (Fig.19)<sup>[174]</sup>.

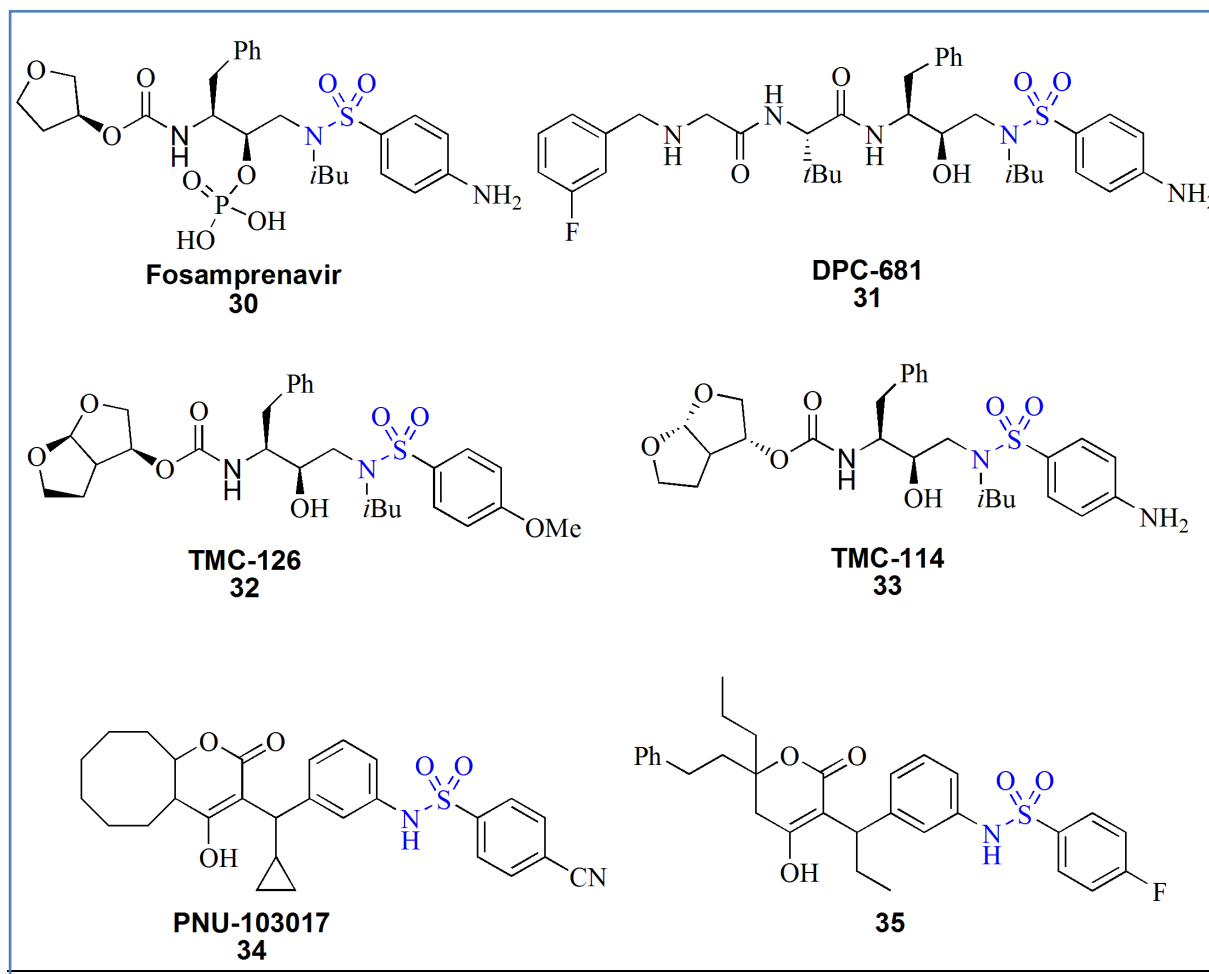
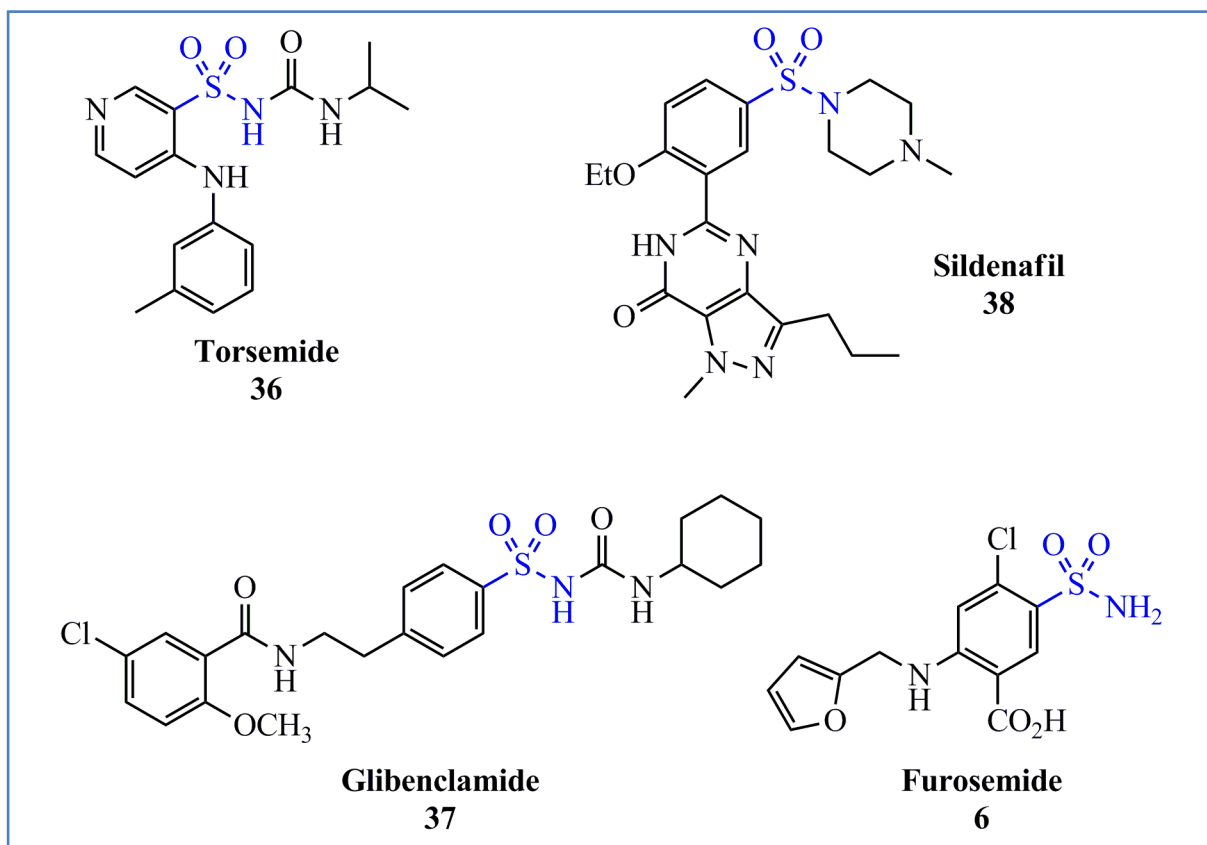


Figure 19. Pro-médicaments dérivés de l'amprénavir **5** et le tipranavir **29**.

## 6. Autres activités des sulfamides

Plusieurs autres sulfamides ont été cliniquement acceptés, et ils sont actuellement employés dans le traitement de diverses maladies (Fig.20). Furosémide **6** et torsémide **36** sont deux de ces sulfamides évalués comme diurétiques qui soulagent l'hypertension chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque systolique chronique<sup>[175]</sup>, tandis que le glibenclamide **37** est un sulfamide prescrit pour traiter du diabète de type II<sup>[176]</sup>.

Enfin, parmi les sulfamides médicamenteuses actuels, le sildénafil **38** a été lancé en 1998 comme médicament anti-impotence, et il est responsable de l'inhibition de la dégradation du guanosine monophosphate cyclique (cGMP), ce qui entraîne une prolongation des effets de l'oxyde nitrique et la vasodilatation se produit<sup>[177]</sup>.



**Figure 20.** Sulfonamides avec autre applications thérapeutique.

En conclusion, il a été démontré que les sulfamides ont un certain nombre d'applications biologiques dans le traitement d'une large gamme de maladies. Le développement de ce motif clé semble certain à continuer en raison de son importance fondamentale en tant qu'agent thérapeutique.

# Chapitre 3

## MATERIELS ET METHODES

---

## I. Conditions générales

Tous les produits chimiques commerciaux et solvants ont été utilisés sans purification supplémentaire.

### Chromatographie :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice en aluminium Merck 60 F254. Les produits ont été révélés à travers une irradiation ultraviolet ou pulvérisation à la ninhydrine après chauffage à 110°C.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice Merck 60.

### Point de fusion :

Les points de fusion des produits solides ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermal.

### RMN :

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Bruker AVANCE-II 300.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au pris comme référence.

Les constantes de couplages J sont exprimées en Hertz.

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

### Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil JOEL JMS-DX 300, par la méthode d'ionisation par impact électrique, FAB en mode positif, avec une matrice de Glycerol-Thioglycerol et par la technique Ionisation par électro-vaporisation (ESI + 30 eV).

## II. Procédure de synthèse

### 1. Synthèse de chlorhydrate d'aminocesters 1(a,b)

#### Mode opératoire :

- Introduire dans un ballon de 100 ml une solution d'acide aminé naturel (L-leucine, L-Phénylalanine) dissoudre dans le méthanol anhydre.
- On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 2 équivalents de chlorure de thionyle goutte à goutte sous agitation magnétique à 0°C, puis on laisse la réaction pendant 30 min à température ambiante.
- Chauffer le mélange réactionnel à reflux durant deux heures à 64°C.
- Placer le ballon dans un évaporateur rotatif pour éliminer le solvant (méthanol) et l'excès de chlorure de thionyle, une fois l'évaporation est terminée on voit soit une poudre blanche ou un huile.
- Recristallisation: on dissout notre produit à chaud dans le minimum de méthanol et on ajoute l'éther jusqu'à l'apparition d'un trouble persistant. Puis on laisse la solution revenir lentement à température ambiante afin d'obtenir des cristaux purs du chlorhydrate d'aminocester.

#### Méthyl-L-leucinate chlorhydrate : 1a



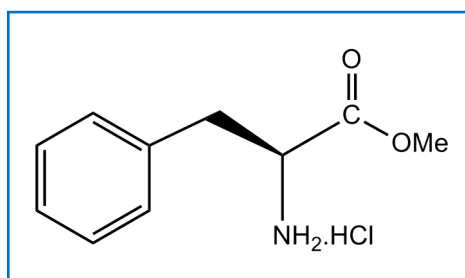
**Formule moléculaire :** C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>.

**La masse molaire :** M = 181,09 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = 95%.

**Point de fusion :** PF°C = 151.

**Méthyl-L-Phénylalanine chlorhydrate : 1b**

**Formule moléculaire :**  $C_{10}H_{14}ClNO_2$ .

**La masse molaire :**  $M = 215,09$  g/mol.

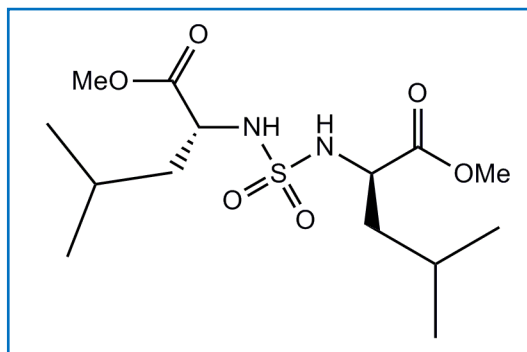
**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = 93%.

**Point de fusion :**  $PF^{\circ}C = 165$ .

**2. Synthèse des bisaminoesters sulfones****Mode opératoire**

- Préparer une solution de chlorhydrate d'aminoester en suspension dans le dichlorométhane anhydre dans un ballon bicol.
- On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium 3 équivalents de TEA goutte à goutte sous agitation magnétique pendant 15 min à  $0^{\circ}C$ .
- On additionne 0.5 équivalents de  $SO_2Cl_2$  goutte à goutte à l'aide d'une seringue, la solution devient jaune. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante durant 3h. La réaction est suivie par CCM et révélés par la ninhydrine.
- Transvaser le mélange dans une ampoule à décanter, lavée la phase organique par HCl 0.1N jusqu'à pH acide, puis par l'eau jusqu'à pH neutre.
- Récupérer la phase organique et sécher par sulfate de magnésium anhydre. Après l'évaporation du solvant (dichlorométhane), le produit obtenu sous forme d'un solide, purifié directement par recristallisation dans l'ether diéthylique.

***N,N'*-Sulfonyl bis-L-Leucine diméthyl ester : 2a**

**Formule moléculaire :** C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S.

**La masse molaire :** M = 352,17 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

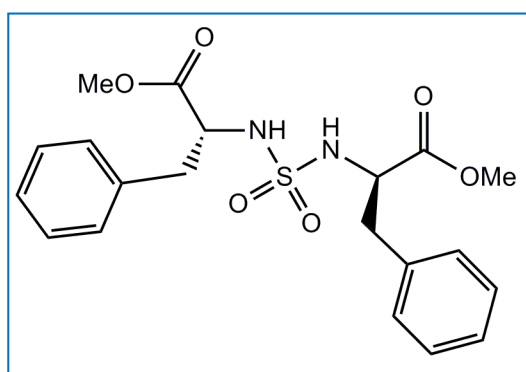
**Rendement :** Rdt = 82%

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,33 (éthylacétate)

**Point de fusion :** PF°C = 78.

**IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>):** 3290 (NH); 1750 (CO); 1385 et 1170 (SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.80-0.95 (d, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.85 (t, 2H, 2CH), 3.75 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.5 (m, 2H, 2C<sup>\*</sup>H), 5.10 (d, 2H, 2NH).

***N,N'*-Sulfonyl bis-L-Phénylalanine diméthyl ester : 2b**

**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S.

**La masse molaire :** M = 420.14 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement** : Rdt = 80%

**Rapport frontal** :  $R_f = 0,23$  (éthylacétate)

**Point de fusion** :  $PF^{\circ}C = 128$ .

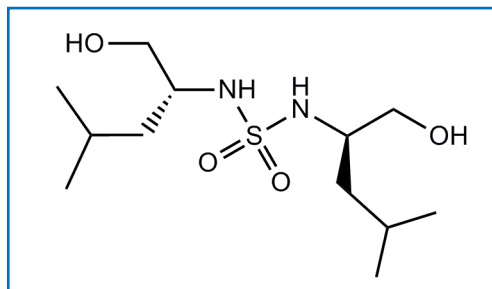
**IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ )**: 3480 (NH); 1752 (CO); 1357 et 1163 ( $SO_2$ )

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.95$  (d, 4H,  $2CH_2Bn$ ), 3.70 (s, 6H,  $2OCH_3$ ), 4.20 (m, 2H,  $2C^*H$ ), 4.85 (d, 2H,  $2NH$ ), 7.00-7.30 (m, 10H,  $H_{arom}$ ).

### 3. Réduction des bisaminoester sulfones

#### Mode opératoire

- Dans un ballon de 50 ml, 4 équivalents de  $LiAlH_4$  ont été préparé dans le THF anhydre sous agitation magnétique à  $0^{\circ}C$ .
- On ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome surmonté d'une garde à chlorure de calcium le bis-aminoestersulfone dissout dans le même solvant.
- Remplacer l'ampoule à brome par un réfrigérant et chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant quatre heures à  $150^{\circ}C$ . Ensuite, retirer le ballon et laisse refroidir à température ambiante et ajouter un mélange de TEA/ $H_2O$  (4/1) jusqu'à l'apparition d'une patte blanche qui est filtrer sur un entonnoir frité.
- Concentrer la solution sous vide et extraite le produit par l'acétate d'éthyle (2 x 10ml).
- Sécher la phase organique par le sulfate de magnésium anhydre, puis évaporée sous pression réduite et purifier par recristallisation dans l'éther diéthylique.

***N,N'*-bis (1-*isobutyl*-2-hydroxyethyl) sulfamide : 3a**

**Formule moléculaire :** C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 296,18 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

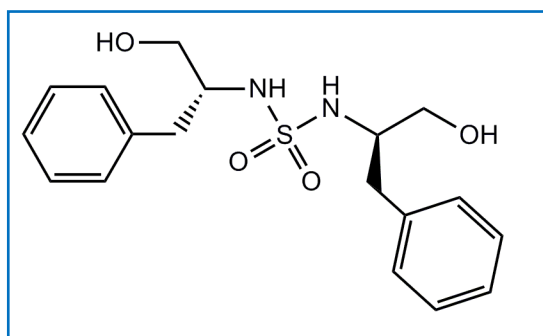
**Rendement :** Rdt = 87%

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,37 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1)

**Point de fusion :** PF°C = 101.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (d, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.25 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.80 (t, 2H, 2CH), 2.27 (s, 4H, OH+NH), 3.69-3.90 (ABX, J=8.0, 6.5, 5.1 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 3.75 (m, 2H, 2C\*H).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 319.16 [M+Na]<sup>+</sup>.

***N,N'*-bis (1-*benzyl*-2-hydroxyethyl) sulfamide : 3b**

**Formule moléculaire :** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 364,15 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = 90%.

**Rapport frontal** :  $R_f = 0,5$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(9/1)$ .

**Point de fusion** :  $F^\circ\text{C} = 97$ .

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.75\text{-}2.95$  (m, 6H,  $2\text{CH}_2\text{Ph}+2\text{OH}$ ), 3.15 (m, 2H,  $2\text{C}^*\text{H}$ ), 3.45-3.70 (ABX,  $J=7.8, 6.1, 4.7$  Hz, 4H,  $2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80 (m, 4H,  $2\text{NH}$ ), 7.30 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**SM (ESI +30 eV)**  $m/z$ : 387.13  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 4. Synthèse des bisoxazolidines

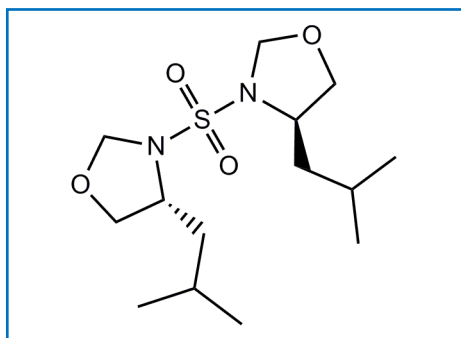
##### Préparation des sulfonyl-bisoxazolidines 4a et 4d

##### Mode opératoire

À une solution de bisaminoalcool sulfone **3** (0,3 g, 1 mmol) dans du  $\text{CHCl}_3$  anhydre, on ajoute : une quantité de tamis moléculaire, 2,2 équivalents de paraformaldéhyde et une goutte d'acide sulfurique. Le mélange réactionnel est monté à reflux pendant 3 heures.

Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne avec un éluant de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther de pétrole (7:3). Les produits **4a** et **4d** sont recueillis sous forme de solide.

##### *N,N'*-sulfonyl-4,4'-isobutyl-bis-oxazolidines : 4a



**Formule moléculaire** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .

**La masse molaire** :  $M = 320.17$  g/mol.

**Aspect** : Solide blanc.

**Rendement** :  $\text{Rdt} = 71$  %.

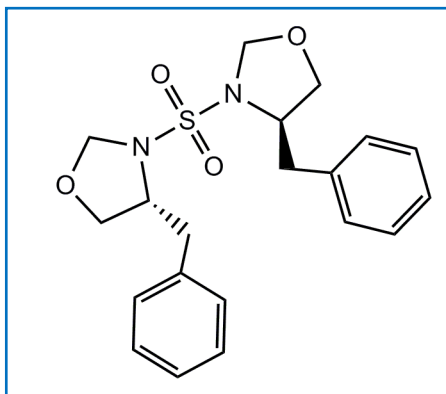
**Point de fusion** :  $\text{PF}^\circ\text{C} = 119$ .

**Rapport frontal** :  $R_f = 0,56$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / éther de pétrole 7:3).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta$  0.95 (m, 12H, 4 $\text{CH}_3$ ), 1.33 (t, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1.68 (m, 2H, 2 $\text{CH}$ ), 3.5 et 4.15 (ABX,  $J=8.2, 6.9, 5.2$  Hz, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.05 (m, 2H, 2 $\text{C}^*\text{H}$ ), 4.45 et 5.10 (AB,  $^2J = 6.20$  Hz, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ).

**SM (ESI +30 eV)**  $m/z$ : 321.17  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

***N,N'*-sulfonyl-4,4'-benzyl-bisoxazolidine 4d**



**Formule moléculaire :**  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .

**La masse molaire :**  $M = 388.14$  g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = **69** %

**Point de fusion :**  $\text{PF}^\circ\text{C} = 183$ .

**Rapport frontal :**  $R_f = 0,38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / éther de pétrole 7:3).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)  $\delta = 2.80$  et  $3.15$  (ABX,  $J=8.8, 6.7, 5.1$  Hz, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $3.65$  et  $3.90$  (ABX,  $J=13.2, 9.10, 6.2$  Hz, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $4.20$  (m, 2H, 2 $\text{C}^*\text{H}$ ),  $4.5$  et  $5.015$  (AB,  $^2J=12.1$  Hz, 4H, 2 $\text{OCH}_2\text{N}$ ),  $7.30$  (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**SM (ESI +30 eV)**  $m/z$ : 389.15  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Préparation des sulfonyl-bisoxazolidines 4b, 4c, 4e et 4f.**

**Mode opératoire**

Placer une solution de bis-aminoalcool sulfone dans  $\text{CHCl}_3$  anhydre dans une ballon surmontée d'une garde à chlorure de calcium.

Ajouter une quantité de tamis moléculaire.

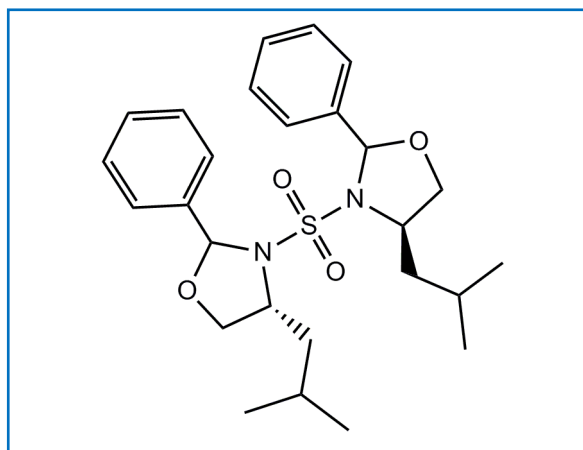
Ajouter 2.2 équivalents d'aldéhydes, goutte à goutte.

Ajouter une goutte d'acide sulfurique.

Maintenu le mélange réactionnel sous agitation magnétique pendant trois heures à température ambiante, la réaction est suivie par CCM montre la formation d'un produit moins polaire que son précurseur, et révélé à ninhydrine.

Après l'évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice élué au dichlorométhane/ether dans les proportions 7/3. Les produits sont recueillis sous forme d'une huile ou d'un solide.

#### ***N,N'*-sulfonyl-2,2'-phenyl-4,4'-isobutyl-bisoxazolidine 4b**



**Formule moléculaire :** C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 472.23 g/mol.

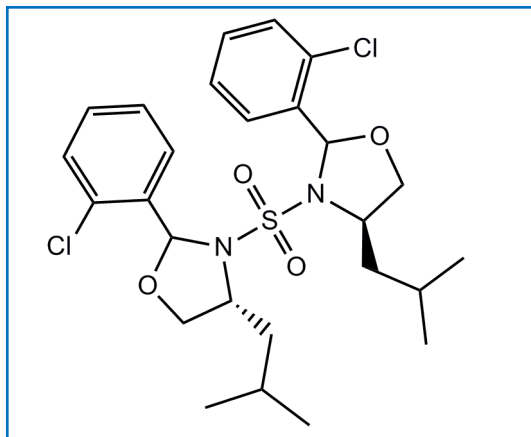
**Aspect :** Huile.

**Rendement :** Rdt = 65 %

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ = 0.90 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.40 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 2H, 2CH), 3.78 (m, 2H, 2C<sup>\*</sup>H) 4.09 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 6.10 (s, 2H, 2C<sup>\*</sup>HPh), 7.30-7.60 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 495.22 [M + Na]<sup>+</sup>.

***N,N'*-sulfonyl-2,2'-ortho-chlorophenyl-4,4'-isobutyl-bisoxazolidine 4c**

**Formule moléculaire :** C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 540.16 g/mol.

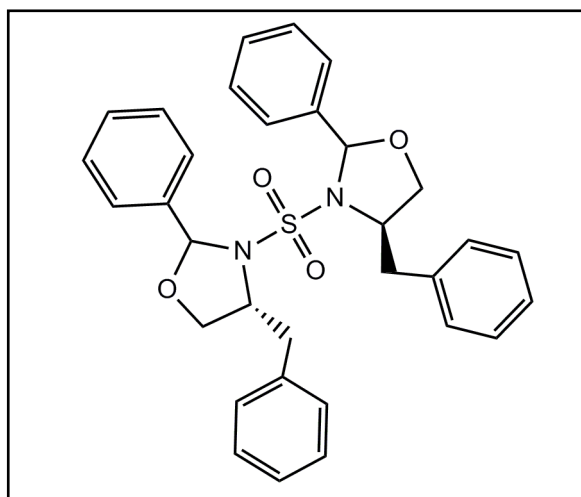
**Aspect :** Huile.

**Rendement :** Rdt = 67 %

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ = 1.05 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.44 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.80 (m, 2H, 2CH) 3.70 and 3.95 (ABX, J=8.6, 6.2, 4.8 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>O) 4.15 (m, 2H, 2C\*H), 6.46 (s, 2H, 2C\*HPh), 7.25-7.70 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 541.16 [M + H]<sup>+</sup>.

***N,N'*-sulfonyl-2,2'-phenyl-4,4'-benzyl-bisoxazolidine 4e**

**Formule moléculaire :** C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M =540.20 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = 66 %

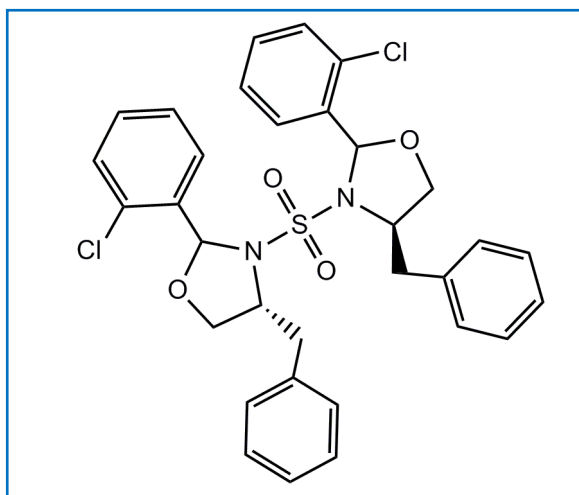
**Point de fusion :** PF°C =181.

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,73 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ = 2.85 and 3.32 (ABX, J=13.2, 12.05, 3.6 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>Ph), 3.95 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 4.22 (m, 2H, 2C\*H), 6.10 (s, 2H, 2NCHO) 7.00-7.75 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>)

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 541.21 [M + H]<sup>+</sup>.

**N,N'-sulfonyl-2,2'-ortho-chlorophenyl-4,4'-benzyl-bisoxazolidine 4f**



**Formule moléculaire :** C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M =608.13 g/mol.

**Aspect :** Huile.

**Rendement :** Rdt = 64 %

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3)

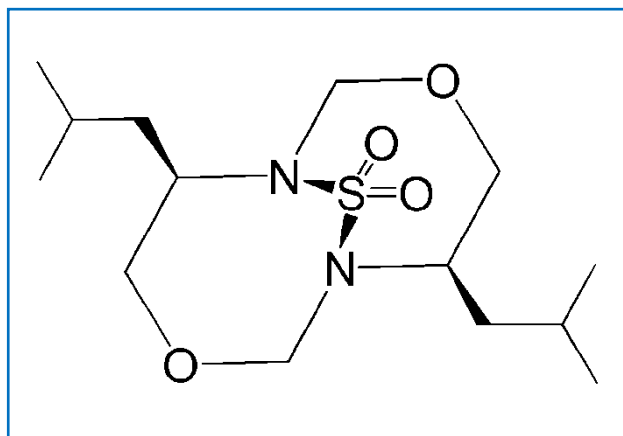
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ = 3.10 and 3.68 (ABX, J=11.4, 3.2, 1.6 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>Ph), 3.90 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 4.38 (m, 2H, 2C\*H), 6.55 (s, 2H, 2NCHO) 7.20-7.80 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 631.12 [M + Na]<sup>+</sup>.

### 5. Préparation des Bicyclo [4.4.1] undecane sulfones **4a'** and **4d'**

Les composés **4a** et **4d** sont recristallisés dans l'éther diéthylique pendant 24 heures. Ce processus conduit à la transformation complète en leurs isomères **4a'** et **4d'**, respectivement.

#### 1,6-diaza-5,10-diisopropyl-3,8-dioxabicyclo[4.4.1]undec-11-sulfonamide **4a'**



**Formule moléculaire :** C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 320.17 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

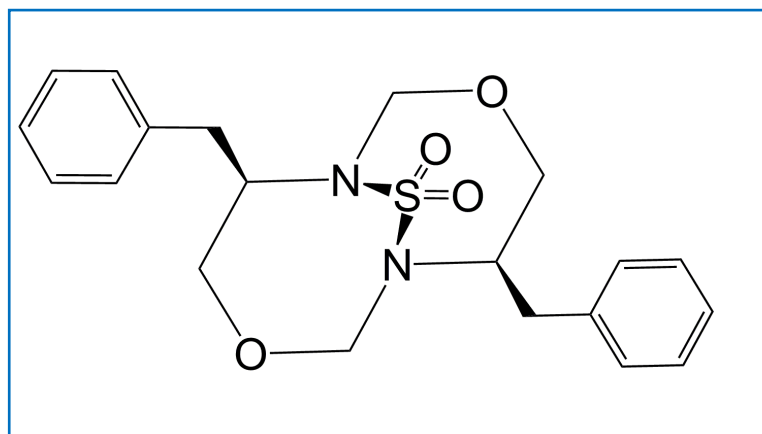
**Rendement :** Rdt = 71 %

**Point de fusion :** PF°C = 80.

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ= 0.95 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.37 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 2H, 2CH), 3.50 et 4.20 (ABX, J=8.2, 6.9, 5.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 4.00 (m, 2H, 2C<sup>\*</sup>H), 4.45 et 5.15 (m, AB, <sup>2</sup>J=6.20 Hz 4H, 2OCH<sub>2</sub>N).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 321.17 [M + H]<sup>+</sup>.

**1,6-diaza-5,10-dibenzyl-3,8-dioxabicyclo[4.4.1]undec-11-sulfonamie 3d'**

**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**La masse molaire :** M = 388.14 g/mol.

**Aspect :** Solide blanc.

**Rendement :** Rdt = **69** %.

**Point de fusion :** PF°C = 73.

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ ether de pétrole 7:3).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) δ = 0.33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/petroleum ether 7:3). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>Ph), 3.5 (m, 2H, 2C\*H), 3.80 et 4.65 (AB, <sup>2</sup>J=12.1 Hz, 4H, 2OCH<sub>2</sub>N), 4.25 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 7.25 (m, 10H, HAr).

**SM (ESI +30 eV) m/z:** 389.15 [M + H]<sup>+</sup>.

# Chapitre 4

## RESULTAS ET DISCUSSIONS

---

Ce travail réside en la préparation des bis-oxazolidines sulfones dérivés d'acides aminés naturels de la série L.

Notre stratégie de synthèse repose sur la combinaison de deux motifs importants; le 1,3 oxazolidine et le sulfamide. Le réactif clé responsable de l'insertion du groupement sulfamide est le chlorure de sulfuryle ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ).

Les bis-aminoestersulfones resultants de la réaction de chlorure de sulfuryle avec les acides aminés protégés en aminoesters, sont réduits par l'hydrure d'aluminium et de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) pour conduire aux les bis-aminoalcoolsulfones.

La dernière et la plus importante étape est la condensation en milieu acide, des bis-aminoalcoolsulfones avec différents aldéhydes aromatiques et aliphatique pour arriver à notre molécules cibles; les bis-oxazolidines.

### 1. protection des acides amines

Les acides aminés naturels nécessitent l'utilisation de leurs amino-esters correspondants. De nombreuses méthodes d'estérification ont été mentionné en littérature ; la méthode classique de Fischer, la méthode de sel alcalin, la méthode utilisant le chlorure de tosyle et la méthode de Brunner et Hubber<sup>[178]</sup>.

Nous avons adopté l'estérification de Brunner et Hubber, qui permet facilement l'accès aux aminoesters chlorhydrates avec excellents rendements et sans traitements appropriés. Cette réaction est réalisée en ajoutant chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) sur l'aminoacide pour conduire à un intermédiaire instable; Enfin, nous constatons qu'il réagit avec les alcools en formant des esters chlorhydrate d'amine (schéma 38).

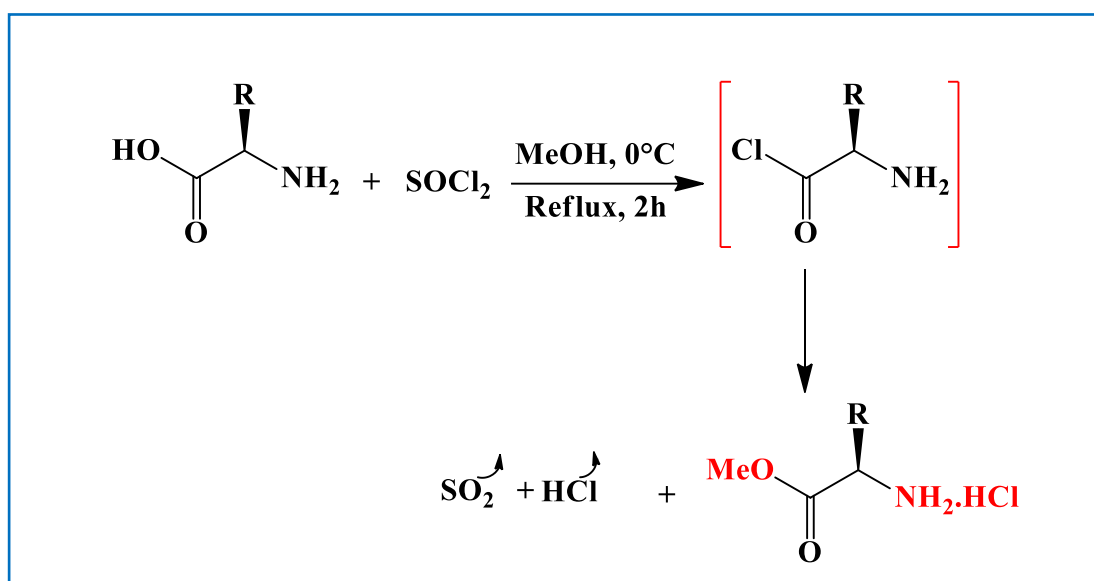


Schéma 38. Protection des acides aminés.

Les aminoesters chlorhydrates synthétisés sont obtenus sous forme de poudre blanche. Sur plaque CCM, ces sels restent au start ( ils n'ont pas un rapport frontal )

Tableau 1. Préparation des aminoesters chlorhydrates **1(a,b)**

Entrée	R	Composé	Rdt %
1	<i>i</i> Bu	1a	95
2	Bn	1b	93

## 2. Synthèse des bis-aminoestersulfones

La synthèse des bis-aminoesters sulfones a été réalisée par une méthode plus récente en utilisant la triéthylamine (NEt<sub>3</sub>) comme base pour la déprotection de l'aminoester chlorhydrate à 0°C pendant 15 min, ensuite l'addition de chlorure de sulfonyle à 0°C durant 45 min, le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 3 heures (Schéma 39) <sup>[179]</sup>.

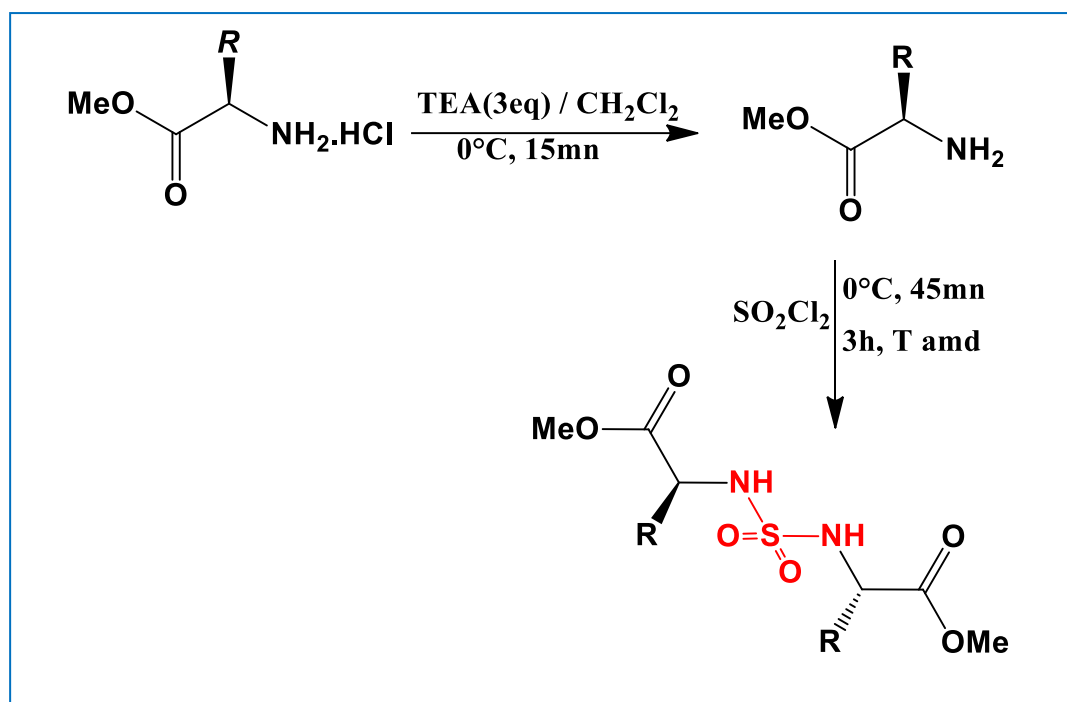


Schéma 39. Synthèse des bis-aminoestersulfones 2(a,b).

Les bis-aminoesters sulfones sont obtenus sous forme de solide blanc soit directement après recristallisation dans l'éther ou après purification par colonne de gel de silice.

Les composés obtenus sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 2: Synthèse des bis-aminoestersulfones 2(a,b).

Entrée	R	Composé	Rdt %
1	<i>i</i> Bu	2a	82
2	Bn	2b	80

En RMN  $^1\text{H}$ , les bis-aminoesters sulfones sont caractérisés par un singulet vers 3.8 ppm de trois protons du groupement méthoxy ( $\text{OCH}_3$ ), le proton du carbone asymétrique résonne sous forme d'un multiplet vers 4 ppm, et un signal sous forme d'un doublet vers 5 ppm correspond au proton NH.

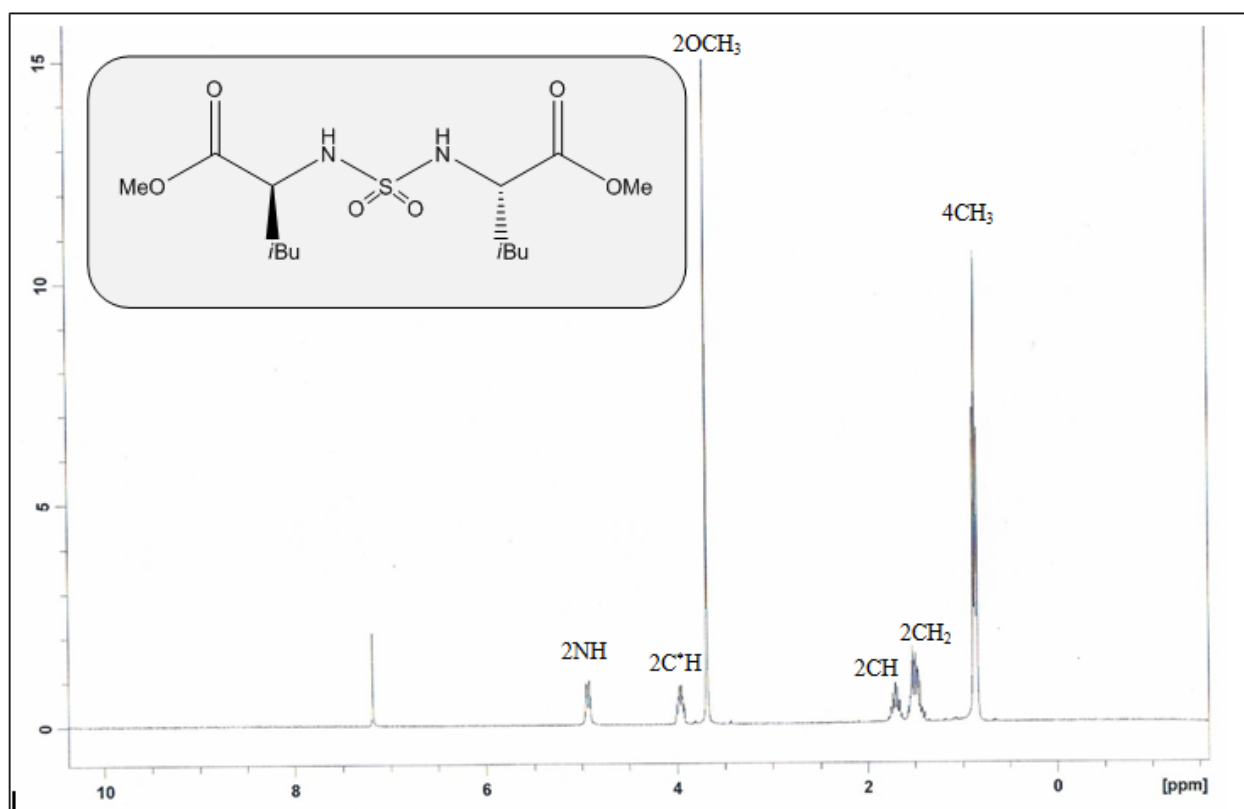


Figure 19. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **2a**.

### 3. Réduction des bis-aminoestersulfone

Nous avons réalisé une réduction des bis-aminoestersulfones en bis-aminoalcoolsulfones correspondants par l'hydrure d'aluminium et de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ), en présence de THF à  $0^\circ\text{C}$ , pour conduire aux dérivés hydroxylés N,N-bis(1-alkyl-2-hydroxyéthyl) sulfamides (Schéma 40)

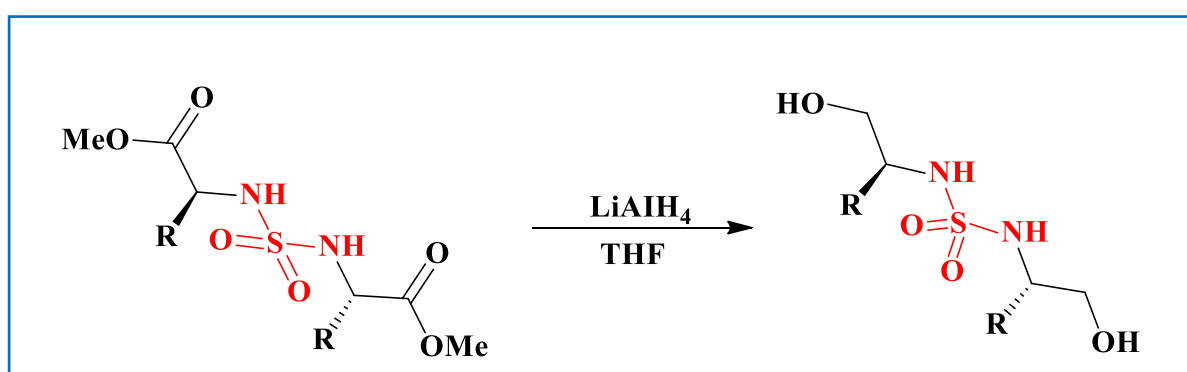


Schéma 40. Synthèse de bisaminoalcool sulfones **3(a,b)**.

L'utilisation d'hydrure de lithium et d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) comme agent réducteur dans le THF anhydre a permis la réduction simultanée des deux fonctions esters des bisaminoesters sulfones **2(a,b)** conduisant aux dérivés hydroxylés ; les bisaminoalcool sulfones **3(a,b)**, sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif.

En IR, on observe l'apparition de la bande d'absorption de la fonction OH vers  $3300\text{ cm}^{-1}$ . En RMN  $^1\text{H}$ , la réduction est élucidée par l'apparition du signal du proton de la fonction OH et la disparition du signal du proton du groupement méthoxy de l'ester ( $\text{OCH}_3$ ). Les bisaminoalcool sulfones **3(a,b)** résultants possèdent, à la fois, une fonction alcool primaire et un hydrogène acide sur les atomes d'azote ; une réaction de condensation avec différents aldéhydes est envisagée pour accéder aux bisoxazolidines.

Après achèvement du processus réactionnel, on obtient les N,N-bis(1-alkyl-2-hydroxyéthyl)sulfamides sous la forme d'un solide blanc, ils sont plus polaires que leurs précurseurs, les bis-aminoestersulfones. Les composés obtenus sont donnés dans le tableau suivant.

**Tableau 3 : Synthèse de bisaminoalcool sulfones 3**

Entrée	R	Composé	Rdt %
1	<i>i</i> Bu	3a	87
2	Bn	3b	90

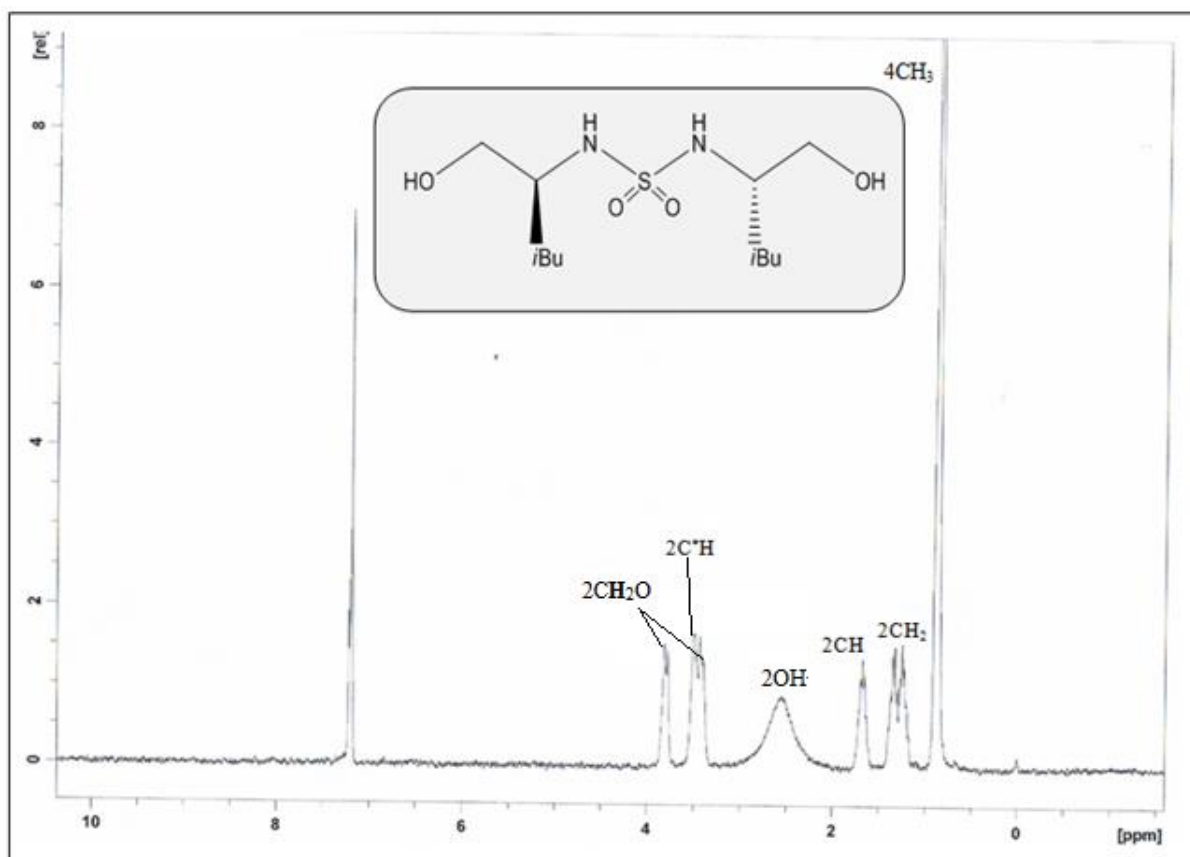


Figure 19. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **3a**.

#### 4. Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidines

La cyclisation des bis-aminoalcoolsulfones avec les aldéhydes a été réalisée en milieu acide dans le chloroforme anhydre, le mélange réactionnel est ensuite maintenu à température ambiante pendant 3 heures (Schéma 41).

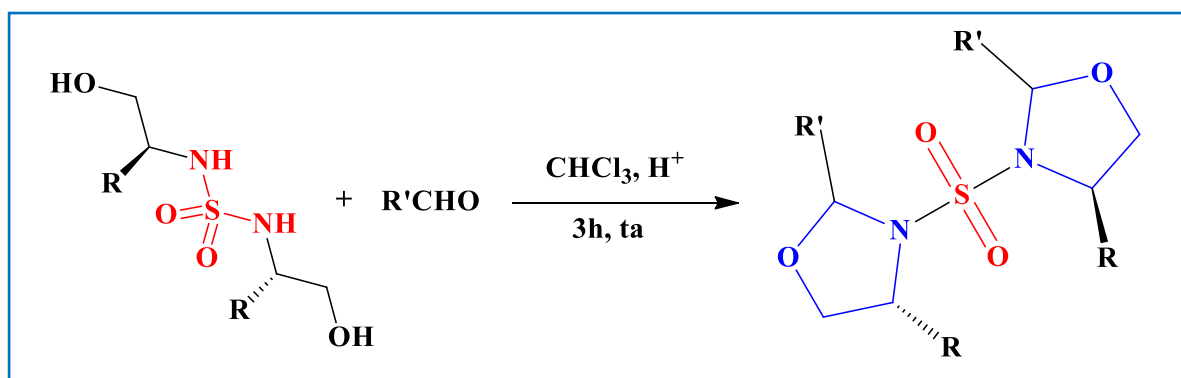


Schéma 41. Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine .

À température ambiante, les bisaminoalcool sulfones **3(a,b)** réagissent avec le paraformaldéhyde dans du  $\text{CHCl}_3$  pour produire un mélange de sulfonylbisoxazolidine et de bicyclo[4.4.1] undécane sulfamide dans un rapport 80/20. Les produits ont été quantifiés immédiatement à partir du mélange réactionnel ; cependant, si la température augmente (Reflux), seules les sulfonyl-bisoxazolidines sont formées (Schéma 42).

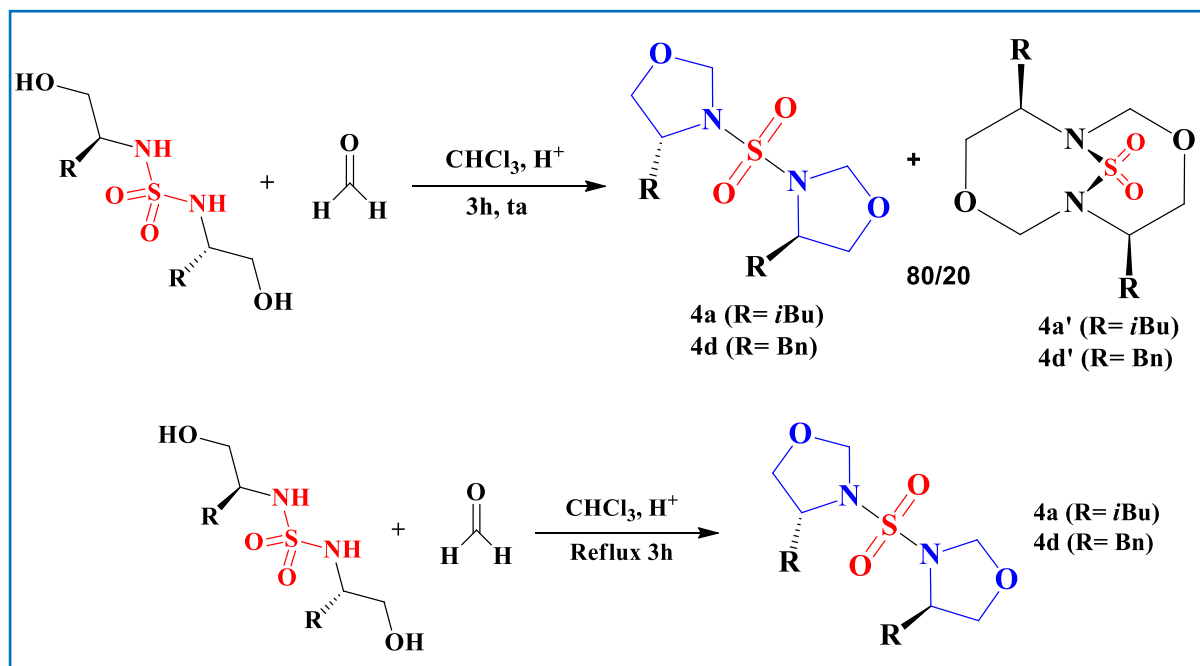


Schéma 42 : synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine **4a** et **4d**

En IR, la cyclisation est confirmée par la disparition des deux bandes d'absorption correspondant aux groupes NH et OH. Les bandes d'élongations symétriques et asymétriques du groupe  $\text{SO}_2$  apparaissent vers  $1350$  et  $1150 \text{ cm}^{-1}$ .

En RMN  $^1\text{H}$ , la cyclisation est élucidée par la disparition des deux signaux attribués aux protons des groupes NH et OH. Un nouveau singulet est également apparu, correspondant au proton du carbone asymétrique apporté par les aldéhydes à environ 6 ppm, excepté pour les composés (**4a**, **4d**) dérivés du paraformaldéhyde.

Les protons ( $\text{N-CH}_2\text{-O}$ ) du carbone apporté par le paraformaldéhyde dans les dérivés **4a** et **4d** résonnent comme un système AB.

Les protons des groupes méthylène ( $\text{CH}_2$  du cycle adjacent au  $\text{C}^*$ ) apparaissent comme un système ABX en raison du couplage vicinal avec l'hydrogène porté par le carbone asymétrique, dont le signal apparaît plus déblindé vers 4 ppm.

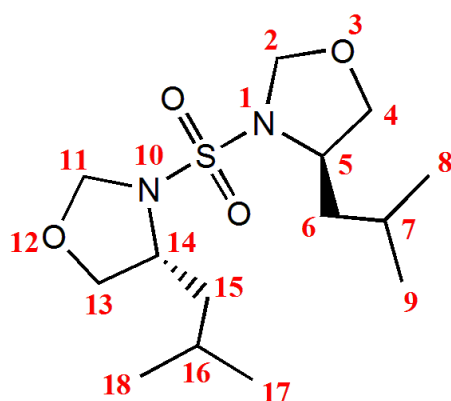
Il est également à noter que le signal des protons benzylméthylène dans les dérivés **4(d-f)** a subi un déplacement chimique vers les champs faibles en raison du couplage vicinal avec l'hydrogène du carbone asymétrique et apparaît comme un système ABX.

Les résultats obtenus des composés **4(a-f)** sont montrés dans le tableau suivant.

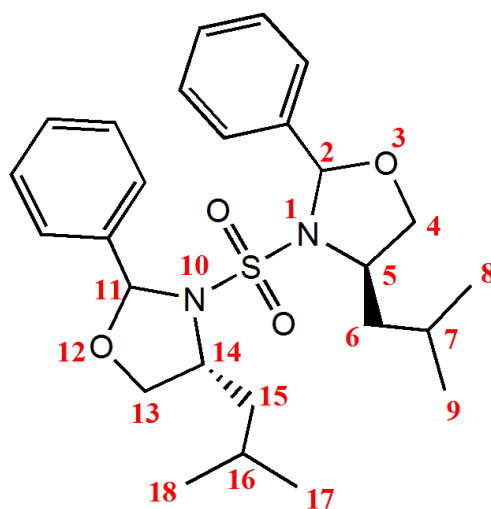
**Tableau 4 : Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine 4(a-f).**

Entrée	R	R'	Composé	Rdt %
1	<i>i</i> Bu	H	4a	71
2	<i>i</i> Bu	Ph	4b	65
3	<i>i</i> Bu	Ph-Cl	4c	67
4	Bn	H	4d	69
5	Bn	Ph	4e	66
6	Bn	Ph-Cl	4f	64

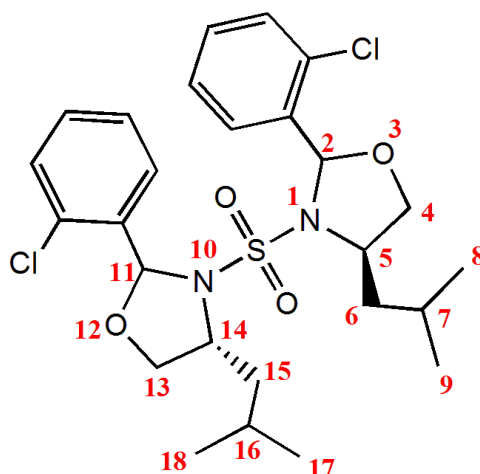
En RMN  $^1\text{H}$ , la condensation est confirmée par la disparition des deux signaux attribués aux protons des groupements NH et OH.

**Tableau 5** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

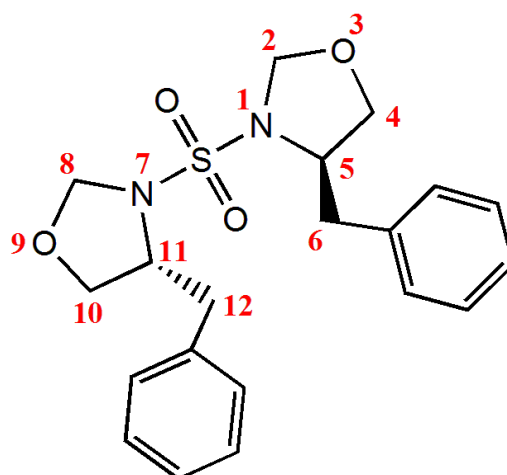
Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-8 H-9 H-17 H-18	0.95	m, 12H	-
H-6 H-15	1.33	t, 4H	-
H-7 H-16	1.68	m, 2H	-
H-4 H-13	3.5 et 4.15	ABX, 4H	8.2, 6.9, 5.2
H-5 H-14	4.05	m, 2H	-
H-2 H-11	4.45 et 5.10	AB, 4H	6.20

**Tableau 6** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

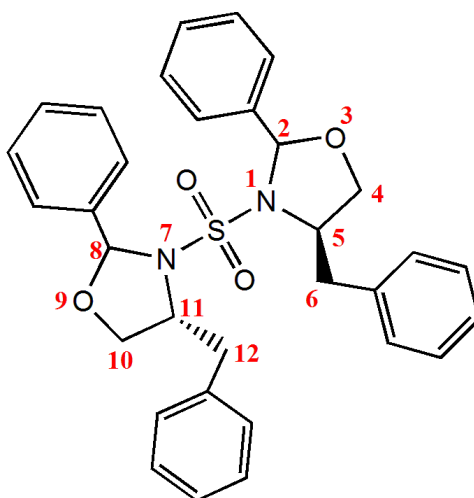
Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-8 H-9 H-17 H-18	0.90	m, 12H	-
H-6 H-15	1.40	t, 4H	-
H-7 H-16	1.88	m, 2H	-
H-5 H-14	3.78	m, 2H	-
H-4 H-13	4.09	m, 4H	-
H-2 H-11	6.10	s, 2H	-
$\text{H}_{\text{Ar}}$	7.30-7.60	m, 10H	-

**Tableau 7** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

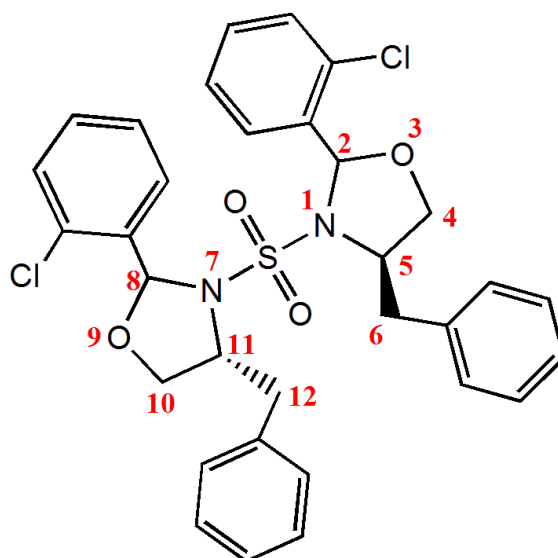
Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-8 H-9 H-17 H-18	1.05	m, 12H	-
H-6 H-15	1.44	t, 4H	-
H-7 H-16	1.80	m, 2H	-
H-4 H-13	3.70 et 3.95	ABX, 4H	8.6, 6.2, 4.8
H-5 H-14	4.15	m, 2H	-
H-2 H-11	6.46	s, 2H	-
H <sub>Ar</sub>	7.25-7.70	m, 8H	-

**Tableau 8** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-6 H-12	2.80 et 3.15	ABX, 4H	8.8, 6.7, 5.1
H-5 H-11	4.20	m, 2H	-
H-2 H-8	4.5 et 5.05	AB, 4H	12.1
H-4 H-10	3.65 et 3.90	ABX, 4H	13.2, 9.10, 6.2
$\text{H}_{\text{Ar}}$	7.30	m, 10H	-

**Tableau 9** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4e** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

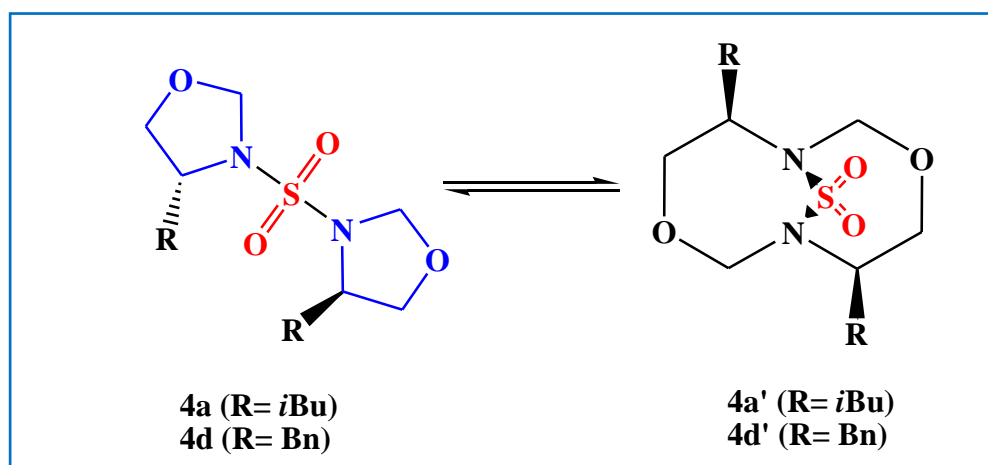
Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-6 H-12	2.85 et 3.32	ABX, 4H	13.2, 12.05, 3.6
H-4 H-10	3.95	m, 4H	-
H-5 H-11	4.22	m, 2H	-
H-2 H-8	6.10	s, 2H	-
H <sub>Ar</sub>	7.00-7.75	m, 20H	-

**Tableau 10** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4f**( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-6 H-12	3.10 et 3.68	ABX, 4H	11.4, 3.2, 1.6
H-4 H-10	3.90	m, 4H	-
H-5 H-11	4.38	m, 2H	-
H-2 H-8	6.55	s, 2H	-
$\text{H}_{\text{Ar}}$	7.20-7.80	m, 18H	-

### 5. Préparation des Bicyclo [4.4.1] undécane sulfamides 4a'et 4d'

La recristallisation progressive des produits **4a** et **4d** dans l'éther les transforment complètement en leurs isomères constitutionnels respectifs **4a'** et **4d'**. Ce processus est appelé la transformation asymétrique d'équilibre. Il se produit lorsque la vitesse de cristallisation est inférieure à la vitesse d'isomérisation ; dans ce cas, un isomère est entièrement converti en la forme cristalline du second, qui est l'isomère thermodynamiquement le moins stable. Ce résultat signifie que **4a** et **4d** sont des produits thermodynamiques, tandis que **4a'** et **4d'** sont des produits cinétiques (schéma 43).

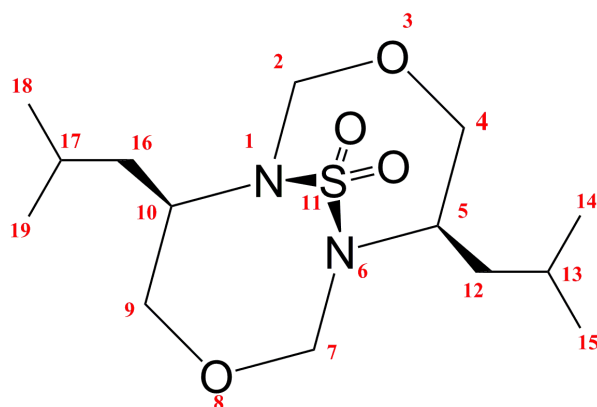


**Schéma 43.** Isomérisation des sulfonylbisoxazolidines en bicyclo[4.4.1]undécane sulfamides.

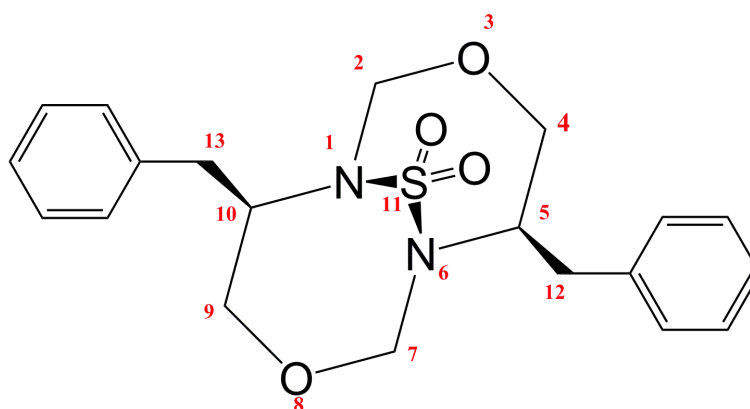
Les résultats obtenus des composés **4a'** et **4d'** sont montrés dans le tableau suivant.

**Tableau 11 : Synthèse des sulfonyl-bisoxazolidine 4(a',d')**

Entrée	R	Composé	Rdt %
1	<i>i</i> Bu	<b>4a'</b>	71
2	Bn	<b>4d'</b>	69

**Tableau 12** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4a'** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-8 H-9 H-17 H-18	0.95	m, 12H	-
H-6 H-15	1.37	t, 4H	-
H-7 H-16	1.67	m, 2H	-
H-4 H-13	3.5 et 4.20	ABX, 4H	8.2, 6.9, 5.2
H-5 H-14	4.00	m, 2H	-
H-2 H-11	4.45 et 5.15	AB, 4H	6.20

**Tableau 13** : Déplacements chimique en RMN  $^1\text{H}$  du composé **4d'** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Protons	$\delta$ (ppm)	Syst. et Int	$J_{\text{H-H}}$ (Hz)
H-6 H-12	2.70	m, 4H	-
H-5 H-11	3.5	m, 2H	-
H-2 H-8	3.80 et 4.65	AB, 4H	12.1
H-4 H-10	4.25	m, 4H	-
H <sub>Ar</sub>	7.25	m, 10H	-

# CONCLUSION ET PERSPECTIVE

---

L'évolution de la synthèse des oxazolidines présente un potentiel prometteur pour le développement de composés bioactifs ainsi que de matériaux fonctionnels. De nombreuses stratégies de synthèse ont été adoptées afin d'accéder à ces structures, telles que la cyclisation de  $\beta$ -aminoalcools par des composés carbonylés.

Dans le cadre de cette étude, une nouvelle série de bisoxazolidines  $C_2$ -symétriques contenant le motif sulfamide a été synthétisée selon cette stratégie.

L'approche adoptée dans cette synthèse repose sur l'utilisation d'acides aminés naturels, à savoir la leucine et la phénylalanine, afin d'introduire la chiralité dans les molécules cibles, ainsi que sur l'emploi de chlorure de sulfuryle ( $SO_2Cl_2$ ) pour incorporer le groupement sulfamide.

La réduction des bisaminoesters sulfamides **2(a,b)**, dérivés d'acides aminés naturels, par l'hydruure de lithium et d'aluminium ( $LiAlH_4$ ), suivie de la condensation des bisaminoalcools sulfamides **3(a,b)** obtenus avec différents aldéhydes, aliphatiques et aromatiques en milieu acide. Ces réactions permettent d'obtenir des sulfonyl-bis-1,3-oxazolidines **4(a-f)** avec des rendements satisfaisants, de 64 à 71 %.

Nous constatons que les dérivés **4a** et **4d** recristallisent complètement dans l'éther, donnant respectivement leurs isomères, les bicyclo [4.4.1] **4a'** et **4d'**. Les structures des produits synthétisés ont été élucidées et confirmées par des méthodes spectroscopiques, notamment la RMN, l'IR et la spectroscopie de masse.

L'enjeu d'une exploitation à une échelle plus vaste des sulfonyl-bisoxazolidines repose tout d'abord sur la nécessité d'une étude théorique approfondie par le biais de docking moléculaire, afin de conduire à une évaluation biologique rigoureuse, suivie de l'optimisation des procédés de synthèse envisagés. Ces éléments de développement viendraient corroborer l'importance de ces molécules dans le contexte du développement durable.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Al-Humaidi, J. Y.; Abouzied, A. S.; Zaki, M. E. A.; Abolibda, T. Z.; Alruwaili, A. H.; Albedair, L. A.; Mukhrish, Y. E.; Gomha, S. M. *J. Mol. Str.* **2025**, 1322, 140288.
- [2] Al-Humaidi, J. Y.; Albedair, L. A.; Maliwal, D.; Zaki, M. E. A.; Al-Hussain, S. A.; Pissurlenkar, R.; Mukhrish, Y. E.; Abolibda, T. Z.; Gomha, S. M. *Chemistry & Biodiversity.* **2025**, 22, e202401766.
- [3] Said, M. A.; Riyadh, S. M.; Al-Kaff, N. S.; Zaki, M. E. A.; Abolibda, T. Z.; Gomha, S. M. *J. Mol. Str.* **2025**, 1322, 140347.
- [4] Mukhrish, Y. E.; Al-Humaidi, J. Y.; Chagaleti, B. K.; Albedair, L. A.; Gomha, S. M.; Saravanan, V.; Kathiravan, M.; Oubella, A. *J. Mol. Str.* **2025**, 1322, 140385.
- [5] Al-Humaidi, J. Y.; Gomha, S. M.; Nayl, A. E. A.; Aly, A. A.; Ibrahim, M. A. A.; Zaki, M. E. A.; Bräse, S.; Haggam, R. A. *Current Organic Synthesis*, **2025**, 22, 79 – 89.
- [6] Al-Humaidi, J. Y.; Gomha, S. M.; Albedair, L. A.; Zaki, M. E. A.; Mukhrish, Y. E.; Mohamed, M. A. *Current Organic Synthesis*, **2025**, 22, 371 – 382.
- [7] Zaki, Y. H.; Gomha, S. M.; Farag, B.; Zaki, M. E. A.; Hussein, A. M. *Results in Chemistry.* **2025**, 13, 101977.
- [8] Abolibda, T. Z.; El-Sayed, A. A.; Farag, B.; Zaki, M. E. A.; Alrehaily, A.; Elbadawy, H. M.; Al-Shahri, A. A.; Alsenani, S. R.; Gomha, S. M. *Results in Chemistry.* **2025**, 13, 102008.
- [9] Al-Humaidi, J. Y.; Riyadh, S. M.; Farag, B.; Zaki, M. E. A.; Abolibda, T. Z.; Gomha, S. M. *Curr. Med. Chem.* **2025**, 32, 1789-1802.
- [10] Cordero, F. M.; Lascialfari, L.; Machetti, F. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2021**, 32, 365–395.
- [11] Bergmann, E. D. *Chem. Rev.* **1953**, 53, 309–352.
- [12] Michalska, K.; Karpiuk, I.; Król, M.; Tyski, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 577-559.
- [13] Branco-Junior, J. F.; Teixeira, D. R. C.; Pereira, M. C.; Pitta, I. R.; Galdino-Pitta, M. R. *Current Bioactive Compounds.* **2017**, 13, 292-304.
- [14] Derevkova, V. A.; Balalaeva, I. V.; Papina, R. I.; Korepin, A. G.; Glushakova, N. M.; Terent'Ev, A. A. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 1166-1171.
- [15] Moreira, R.; Santana, A. B.; Iley, J.; Neres, J.; Douglas, K. T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4861-4870.
- [16] Smorodina, A. A.; Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2024**, 135, 2023–2025.
- [17] Sélambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Roque, J.P.; Pavia, A. A. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 9559–9566.
- [18] Andrés, C.; González, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A.; García-Granda, S.; Salvadó, M. A.; Gómez-Beltrán, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4743–4746.
- [19] Martínez, R. F.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J.C.; Pérez, E. M. S. *European J. Org. Chem.* **2010**, 27, 5263–5273.
- [20] Xu, X.; Song, L.; Feng, H.; Van der Eycken, E. V. *Mol. Catal.* **2022**, 522, 112231.
- [21] Raghavan, S.; Senapati, P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6201–6210.

- [22] Saiz, C., Wipf, P.; Mahler, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5738–5746.
- [23] Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C. Y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 641–644.
- [24] O'Brien, P.; Warren, S. *Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, *7*, 3431–3444.
- [25] Arai, T.; Ogino, Y.; Sato, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7776–7778.
- [26] Sato, T.; Arai, T. *SYNLETT.* **2014**, *25*, 349–354.
- [27] Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996–10997.
- [28] Wolf, C.; Moskowitz, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6372–6376.
- [29] Xu, H.; Wolf, C.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 12249–12252.
- [30] Panda, A.; Wood, C. R.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 21, 15927–15934.
- [31] Carter, N.G.; *Europ Coatings J.* **2012**, *06*, 18-21.
- [32] Yamauchi, T.; Higashiyama, K.; Kubo, H.; Ohmiya, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3003–3015.
- [33] Yuan, L.; Qiang, P.; Gao, J.; Shi, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* **2018**, *135*, 1–10.
- [34] Ming, S.; Hong, C.; Jun, G.; Jingxin, L. *J. Adhes. Sci. Technol.* **2016**, *30*, 1340–1353.
- [35] Andreu, R.; Lligadas, G.; Ronda, J. C.; Galià, M.; Cádiz, V. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry.* **2007**, *45*, 4965–4973.
- [36] Leiske, M. N.; Hartlieb, M.; Sobotta, F. H.; Paulus, R. M.; Görls, H.; Bellstedt, P.; Schubert, U. S. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4924–4936.
- [37] Verma, S. K.; Rangappa, S.; Verma, R.; Xue, F.; Verma, S.; Sharath Kumar, K. S.; Rangappa, K. S. *Bioorganic Chemistry.* **2024**, *145*, 107241.
- [38] Verma, S. K.; Verma, R.; Xue, F.; Thakur, P. K.; Girish, Y. R.; Rakesh, K. P. *Bioorganic Chemistry.* **2020**, 105104400.
- [39] Cheng, H.; Wang, W. Q.; Huang, L.; Cui, P.; Wu, Q. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1065–1072.
- [40] Cheng, D.J.; Huang, B.; Li, M.T. *J. Anhui Norm. Univ. (Nat.Sci.)* **2014**, *37*, 252–255.
- [41] Iwan, D.; Kamińska, K.; Denel-Bobrowska, M.; Olejniczak, A. B.; Wojaczyńska, E. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* **2022**, *153*, 113473.
- [42] Azzam, R.A.; Elsayed, R. E.; Elgemeie, G. H. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 26182–26194.
- [43] Danish, M.; Liaquat, T.; Ashraf, F.; Zaman, S. *Front. Chem.* **2024**, *12*, 1413850.
- [44] Manzoor, S.; angeli, A.; Zara, S.; Carradori, S.; Rahman, M. A.; Raza, M.K.; Supuran, C.T.; Hoda, N.; *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2022**, *243*, 114793.
- [45] Xu, J.; Wei, M. X.; Li, G. M.; Li, X. Q. *Chem. J. Chin. Univ.* **2015**, *36*, 919–926.
- [46] Wei, M. X.; Gao, X. H.; Zhang, H.; Li, X. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 439–445.

- [47] Yıldırım, A.; Atmaca, U.; Şahin, E.; Taslimi, P.; Taskin-Tok, T.; Çelik, M.; Gülçin, İ. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **2025**, 43, 1052-1067.
- [48] Mansouri, R.; Bouzina, A.; Sekiou, O.; Aouf, Z.; Zerrouki, R.; Ibrahim-ouali, M.; Aouf, N. E. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **2023**, 41, 10999-11016.
- [49] Karaman, N.; Adil Zainel, R.; Kapkaç, H.A.; Karaca Gençer, H.; İlgin, S.; Karaduman, A.B.; Karaküçük-İyidoğan, A.; Oruç-Emre, E. E.; Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2018**, 351, 1–15.
- [50] Kim, S. J.; Jung, M. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H.; Oh, C. H.; *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5815-5818.
- [51] Kalinin, S.; Valtari, A.; Ruponen, M.; Toropainen, E.; Kovalenko, A.; Nocentini, A.; Gureev, M.; Dar'in, D.; Urtti, A.; Supuran, C. T.; Krasavin, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, 27, 115086.
- [52] Sisco, E.; Barnes, K. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, 12, 1030–1037.
- [53] Kadaiahgari, C. S.; Saha, M.; Ravuri, S.; Nandigama, S.; Das Saha, K.; Banerji, B. *ChemistrySelect*. **2021**, 6, 1082–1087.
- [54] Angeli, A.; Paoletti, N.; Supuran, C. T. *Molecules*. **2023**, 28, 3220.
- [55] Dewynter, G.; Abdaoui, M.; Regainia, Z.; Montero, J.L. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 14217-14224.
- [56] Berredjem, M.; Regainia, Z.; Dewynter, G.; Montero, J. L.; Aouf; N. E. *Heteroatom Chemistry*. **2006**, 17, 61-65.
- [57] Salas-Coronado, R.; Galvez-Ruiz, J. C.; Guadarrama-Perez, C.; Flores-Parra, A. *Heterocycles*. **2003**, 60, 1123-1133.
- [58] Kuwajima, I.; Tanino, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4661–4670. DOI: 10.1021/cr040636z.
- [59] Jørgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. *Science*. **2013**, 341, 878–882.
- [60] Liu, J.; Wu, J.; Fan, J.H.; Yan, X.; Mei, G.; Li, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5365–5369.
- [61] Du, L.; Zhu, T.; Fang, Y.; Gu, Q.; Zhu, W. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1343–1351.
- [62] Amagata, T.; Amagata, A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4393–4396.
- [63] Min, L.; Liu, X.; Li, C. C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 3, 703–718.
- [64] Yang, L. C.; Wang, Y. N.; Liu, R.; Luo, Y.; Ng, X. Q.; Yang, B.; Rong, Z. Q.; Lan, Y.; Shao, Z.; Zhao, Y. *Nature Chemistry*. **2020**, 12, 860-868.
- [65] Bateman, R.; Rauh, D.; Shokat, K. M. *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2007**, 5, 3363-3367.
- [66] Zheng, X.; Zhang, T.; Li, J.; Zhang, G.; Chen, H.; Cao, S.; Li, C.; Jin, G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2023**, 62, 5792–5803.
- [67] Khadse, S.; Chaudhari, P. *CTAIJ*. **2015**, 10, 132-135
- [68] Fu, Y. ; Chen, W. G.; Hou, Y. W.; Wang, B.; Zhao, L. X.; Ye, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 1660-1664.
- [69] Kondoh, A.; Odaira, K.; Terada, M. *Angew.Chem.Int. Ed.* **2015**, 54,11240 –11244.

- [70] a) Shaghafi, M. B., Grote, R. E.; Jarvo, E. R. *Org.lett.* **2011**, 13, 5188–5191. b) Qin, S.; He, Q.; Wang J.; Zhou M. D. *Journal of Saudi Chemical Society.* **2020**, 24, 445–450.
- [71] Sato, K.; Yamada, Y.; Hanamoto, T. *Journal of Fluorine Chemistry.* **2020**, 237, 109599-109604.
- [72] Kang, B.; Miller, A. W.; Goyal, S.; Nguyen, S.T. *Chem. Commun.* **2009**, 26, 3928–3930.
- [73] Teranishi, S.; Maeda, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2593–2596.
- [74] Ghosal, N. C.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Hajra, A.; Majee, A. *Tetrahedron Letters.* **2016**, 57, 3551-3555.
- [75] Wu, X.; Zhu, Z. H.; He, H.; Ren, L.; Zhu, C. F.; Li, Y. G. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6216–6224.
- [76] Santes, V.; Gómez, E.; Zárate, V.; Santillan R, Farfána, N.; Rojas-Lima, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, 12, 241–247
- [77] Peera, A. A.; Tomlinson, I. A. *J.Heterocyclic Chem.* **2015**, 52, 603-606.
- [78] Bolm, C.; Chuang, T. H.; Raabe, G.; Fang, J. M. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 43-51.
- [79] Sélambarom, J.; Carré, F.; Fruchier, A.; Roque, J. P.; Pivia, A.A. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 4439-4444.
- [80] Tsuno, T.; Kato, D.; Brunner, H.; Ike, H. *Inorganica Chimica Acta.* **2012**, 392, 331–334.
- [81] Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 16, 2965–2968.
- [82] Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4724–4727.
- [83] Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1831–1834.
- [84] Xu, H.; Wolf, C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8026-8028.
- [85] Xu, H.; C. Wolf, *Synlett.* **2010**, 18, 2765-2770.
- [86] Wolf, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 760-766.
- [87] Strong, E. T. J.; Cardile, S. A.; Brazeau, A. L.; Jennings, M. C.; McDonald, R.; Jones, N. D. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 10575-10586.
- [88] Tuo, S. X.; Li, Y.; He, P.; Zhou, J. L.; Yan, J. *Inorganica Chimica Acta.* **2024**, 568, 122075-122081.
- [89] Xu, X.; Feng, H.; Zhang, X.; Song, L.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, J.; Harvey, J. N.; Van der Eycken, E.V. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1232–1236.
- [90] Pastore, V.; Sabatier, L.; Enrique, A.; Marder, M.; Bruno-Blanch, L. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 841-846.
- [91] Wong, M. G.; Defina, J.; Andrews, P. R. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 562-572.
- [92] Macdonald, R. L.; Kelly, K. M. *Epilepsia.* **1995**, 36, 2-16.
- [93] Barton, M. E.; Eberle, E. L.; Shannon, H. E. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, 521, 79-85.
- [94] Follett, J.; Darlow, B.; Wong, M.B.; Goodwin, J.; Pountney, D. L. *Neurotox. Res.* **2013**, 23, 378-392.

- [95] Rcom-H'cheo-Gauthier, A.; Goodwin, J.; Pountney, D. L. *Biomolecules*, **2014**, 4, 795-811.
- [96] Bonnycastle, D. D.; Giarman, N. J.; Paasonen, M. K. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12(2), 228-231.
- [97] Peroutka, S. J.; Sleight, A. J.; Mccarthy, B. G.; Pierce, P.A.; Schmidt, A. W.; Hekmatpanah, C.R. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* **1989**, 1, 253-262.
- [98] Welsh, J. P.; Placantonakis, D. G.; Warsetsy, S. I.; Marquez, R. G.; Bernstein, L; Aicher, S. A. *Adv. Neurol.* **2002**, 89, 307-329.
- [99] Dhanawat, M.; Das, N.; Shrivastava, S. K. *Drug .Discov. Ther.* **2011**, 5, 227-237.
- [100] Dhanawat, M.; Banerjee, A. G.; Shrivastava, S. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 2807-2822.
- [101] Dinakaran, V. S.; Perumal, P.; Kaitheri, S. K. *J. Pharm. Res.* **2010**, 3, 1308-1311.
- [102] Solomon, G. D.; Cady, R. K.; Klapper, J. A.; Earl, N. L.; Saper, J. R.; Ramadan, N. M. *Neurology.* **1997**, 49, 1219-1225.
- [103] Lionetto, L.; Casolla, B.; Mastropietri, F.; D'Alonzo, L.; Negro, A.; Simmaco, M.; Martelletti, P. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2012**, 8, 1043-1050.
- [104] Bird, S.; Derry, S.; Moore, R.A. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD008616.
- [105] Ford, C. W.; Hamel, J.C.; Stapert, D.; Moerman, J. K.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Zurenko, G. E. *Trends Microbiol.* **1997**, 5, 196-200.
- [106] Moellering, R. C. Jr. *Ann. Intern. Med.* **1999**, 130, 155-157.
- [107] Rodríguez, J. C.; Ruiz, M.; López, M.; Royo, G. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2002**, 20, 464-467.
- [108] Pandit, N.; Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, 2012, 1-24.
- [109] Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Lancet.* **2001**, 358, 1975-1982.
- [110] Zurenko, G. E.; Gibson, J. K.; Shinabarger, D. L; Aristoff, P. A.; Ford, C. W.; Tarpley, W. G. *Curr. Opin. Pharm.* **2001**, 1, 470-476.
- [111] Fung, H. B.; Kirschenbaum, H. L.; Ojofeitimi, B. O. *Clin. Ther.* **2001**, 23, 356-391.
- [112] Renslo, A. R. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **2010**, 8, 565-574.
- [113] Gerding, D. N.; Cornely, O. A.; Grill, S.; Kracker, H.; Marrast, A. C.; Nord, C. E.; Talbot, G. H.; Buitrago, M.; Diaconescu, I. G.; de Oliveira, C. M.; Preotescu, L.; Pullman, J.; Louie, T. J.; Wilcox, M. H. *Lancet Infect Dis.* **2019**, 19, 265-274.
- [114] Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2010-2023.
- [115] Paget, S. D.; Boggs, C. M.; Foleno, B. D.; Goldschmidt, R. M.; Hlasta, D. J.; Weidner-Wells, M. A.; Werblood, H. M.; Bush, K.; Macielag, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4537-4542.
- [116] Gravestock, M. B.; Acton, D. G.; Betts, M. J.; Dennis, M.; Hatter, G.; Mcgregor, A.; Swain, M. L. R.; Wilson, G.; Woods, L.; Wookey, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4179-4186.
- [117] Ippolito, J. A.; Kanyo, Z. F.; Wang, D.; Franceschi, F. J.; Moore, P. B.; Steitz, T. A.; Duffy, E. M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3353-3356

- [118] Shiau, T. P.; Turtle, E. D.; Francavilla, C.; Alvarez, N. J.; Zuck, M.; Friedman, L.; O'mahony, D. J. R.; Low, E.; Anderson, M. B.; Najafi, R.; Jain, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3025-3028.
- [119] Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953-970.
- [120] Renslo, A. R.; Luehr, G. W.; Lam, S.; Westlund, N. E.; Gómez, M.; Hackbarth, C. J.; Patel, D. V.; Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3475-3478.
- [121] Lemaire, S.; Tulkens, P. M.; Bambeke, F. V. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 2540-2548.
- [122] Baldoni, D.; Gutierrez, M.; Timmer, W.; Dingemans, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, 69, 2540-2548.
- [123] Mallocci, G.; Vargiu, A. V.; Serra, G.; Bosin, A.; Ruggerone, P.; Ceccarelli, M. *Molecules*, **2015**, 20, 13997-14021.
- [124] Shankarananth, V.; Ranganayakulu, D.; Sridhar, C.; Rajasekhar, K. K. *Int. J. Pharm. Arch.* **2012**, 47-51
- [125] Kamal, A.; Shetti, R. V.; Azeeza, S.; Swapna, P.; Naseer, M.; Khan, A.; Khan, I. A.; Sharma, S.; Abdullah, S. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 893-900.
- [126] Kamal, A.; Swapna, P.; Shetti, R. V.; Shaik, A. B.; Rao, N. M.; Sultana, F.; Khan, I. A.; Sharma, S.; Kalia, N. P.; Sunil, K.; Chandrakant, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64, 239-251.
- [127] Kamal, A.; Swapna, P.; Shetti, R. V.; Shaik, A. B.; Rao, M. P. N.; Gupta, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 661-669.
- [128] Khim, N.; Andrianaranjaka, V.; Popovici, J.; Kim, S.; Ratsimbao, A.; Benedet, C.; Barnadas, C.; Durand, R.; Thellier, M.; Legrand, E.; Musset, L.; Menegon, M.; Severini, C.; Nour, B. Y.; Tichit, M.; Bouchier, C.; Mercereau-Puijalon, O.; Ménard, D. *Emerg. Infect. Dis.* **2014**, 20, 2-9.
- [129] Gonçalves, R. S. B.; Kaiser, C. R.; Lourenço, M. C. S.; Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Silva, A. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6095-6100.
- [130] Gonçalves, R. S. B.; Kaiser, C. R.; Lourenço, M. C. S.; Bezerra, F. A. F. M.; Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Henriques, M. G. M. O.; Costa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 243-248.
- [131] Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 118-129.
- [132] Naresh, A.; Rao, M. V.; Kotapalli, S. S.; Ummanni, R.; Rao, B. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 295-307.
- [133] Poirier, D. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 453-477.
- [134] Harada, K.; Kubo, H.; Abe, J.; Haneta, M.; Conception, A.; Inoue, S.; Okada, S.; Nishioka, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3242-3254.
- [135] Harada, K.; Kubo, H.; Tanaka, A.; Nishioka, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 504-507.
- [136] Pitta, I.R. Novos derivados 2-tioxo-oxazolidínicos potencialmente úteis na terapia anticâncer. BR. Patent 20150160607 July 07, **2015**.

- [137] Rodrigues, F. A. R.; Bomfim, I. S.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Goncalves, R. S. B.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Souza, M. V. N. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 83, 126-131.
- [138] Sarkar, A.; Bhattacharyya, S.; Dey, S. K.; Karmakar, S.; Mukherjee, A. *New. J. Chem.* **2014**, 38, 817-826.
- [139] Hawkey, C. J. *Res. Clin. Gastroent.* **2001**, 15, 801-820.
- [140] Michelin, A. F.; Ferreira, A. A. P.; Bitar, V. G.; Lopes, L. C. *Rev. Cienc. Med.* **2012**, 15, 321-332.
- [141] Mateos, J. M. *Drugs Today.* **2010**, 46, 1-25.
- [142] Welstead Jr, W. J.; Helsley, G. C.; Taylor, C.R.; Turnbull, L. B.; Da Vanzo, J. P.; Funderburk, W. H.; Alphin, R. S. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1129-1132.
- [143] Zarghi, A.; Arefi, H.; Dadrass, O. G.; Torabi, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 782-793.
- [144] Shankarananth, V.; Ranganayakulu, D.; Sridhar, C.; Rajasekhar, K. K.; Bhaskar, S. *Int. J. Pharm. Arch.* **2011**, 4, 3821-3823.
- [145] Shankarananth, V.; Ranganayakulu, D.; Sridhar, C.; Rajasekhar, K. K. *J. Pharm. Res.* **2012**, 5, 1633-1635.
- [146] Lucas, S.D.; Costa, E.; Guedes, R.C.; Moreira, R. Targeting COPD: Advances on low-molecular-weight inhibitors of human neutrophil elastase. *Med. Res. Rev.*, 2012, 33, 1-29.
- [147] Korkmaz, B; Horwitz, M.S.; Jenne, D.E.; Gauthier, F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol. Rev.*, 2010, 62(4), 726-759.
- [148] Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, O. D.; James, K. E. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4639-750.
- [149] Santana, A. B.; Lucas, S. D.; Gonçalves, L. M.; Correia, H. F.; Cardote, T. A. F.; Guedes, R. C.; Iley, J.; Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3993-3997.
- [150] Fresno, N.; González, M. M.; Zaguirre, A. T.; Cuevas, M. R.; Camacho, P. S.; Elguero, J.; Pavón, F. J.; Fonseca, F. R.; Goya, P.; Fernández, R. P. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 6639-6652.
- [151] Fresno, N.; Fernandez, R. P.; Goya, P.; Jimeno, M. L.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Taboada, L. M.; Granda, S. G. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 9104-9111.
- [152] Patrick, G. In *An Introduction to Medicinal Chemistry* 2nd ed. \ Oxford university press. **2001**, 375-387.
- [153] <http://armymedical.tpub.com/MD0808/Sulfonamide-preparations-Pharmacology-V-51.htm>. 25/05/2025
- [154] Yan J., Li J., Cheng D. *Synlett.* **2007**, 16, 2501.
- [155] Suparan, C.; Innocenti, A.; Mastrolorenzo, A.; Scozzafava, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 189-200.
- [156] Michel, F. Nécrolyse épidermique toxique chez l'enfant: Maladies rares en réanimation, *Springer.* **2010**, 275-285.
- [157] de Gracia, C. G. *Burns* **2001**, 27, 67-74.

- [158] Podzamczar, D.; Ferrer, J. M.; Ribera, E.; Sirera, G.; Cruceta, A.; Knobel, H.; Domingo, P.; Polo, R.; Leyes, M.; Cosin, J. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2000**, 19, 89-95.
- [159] Branda, R. F.; McCormack, J. J.; Perlmutter, C. A. *Biochem Pharmacology.* **1988**, 37, 4557-4564.
- [160] Casini, A.; Scozzafava, A.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, T. *Current Cancer Drug Targets.* **2002**, 2, 55-75.
- [161] Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1005-1009.
- [162] Supuran, C.; Scozzafava, A.; Menabuoni, L.; Minicione, F.; Briganti, F.; Minicione, G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4542-4551.
- [163] Maier, T. J.; Schilling, K.; Schmidt, R.; Geisslinger, G. *Biochem. Pharm.* **2004**, 67, 1469-1478.
- [164] Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. C.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 775-777.
- [165] Fenton, C.; Keating, G. M.; Wagstaff, A. *Drugs.* **2004**, 64, 1231-1261.
- [166] Fisherman, J. S.; Osborn, B. L.; Chun, H. G.; Plowman, J.; Smith, A.; Christian, M. *Investigational New Drugs.* **1993**, 11, 1-9.
- [167] Yoshino, H.; Ueda, N.; Niiijima, J.; Sugumi, H.; Kotake, Y.; Koyanagi, N.; Yoshimatsu, K.; Asada, M.; Watanabe, T. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2496-2497.
- [168] Yoshimatsu, K.; Yamaguchi, A.; Yoshino, H.; Koyanagi, N.; Kitoh, K. *Cancer Research* **1997**, 57, 3208-3213.
- [169] Ozawa, Y.; Sugi, N. H.; Owa, T.; Watanabe, T.; Koyanagi, N.; Yoshino, H.; Kitoh, K.; Yoshimatsu, K. *Eur. J. Cancer* **2001**, 37, 2275-2282.
- [170] Dittrich, C.; Zandvliet, A. S.; Gneist, M.; Huitema, A. D.; King, A. A.; Wanders, J. *British J. Cancer* **2007**, 96, 559-566.
- [171] Roush, W. R.; Gwaltney, S. L.; Cheng, J.; Scheidt, K.; McKerrow, J. H.; Hansell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10994-10995.
- [172] (a) Palmer, J. T.; Rasnick, D.; Klaus, J. L.; Bromme, D. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3193-3196. (b) Engel, J. C.; Doyle, P. S.; Hsieh, I.; McKerrow, J. H. *J. Exp. Med.* **1998**, 188, 725-734. (c) McKerrow, J. H.; Engel, J. C.; Caffrey, C. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 7, 639-644.
- [173] Roush, W. R.; Cheng, J. M.; Knapp-Reed, B.; Alvarez-Hernandez, A.; McKerrow, J. H.; Hansell, E.; Engel, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2759-2762.
- [174] Supuran, C.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 535-558.
- [175] (a) Gottlieb, S. S.; Khatta, M.; Wentworth, D.; Roffman, D.; Fisher, M.; Kramer, W. *Am. J. Med.* **1998**, 104, 533-538. (b) MacFadyen, R. J.; Gorski, C.; Brater, C.; Struthers, A. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2003**, 57, 622-631.
- [176] (a) Abbink, E. J.; Pickkers, P.; Lutterman, J. A.; Tack, C. *J. Clinical Science* **2002**, 102, 307-314. (b) *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 835-847.
- [177] Lee, H. S.; Lee, G. K.; Kim, G. C.; Oh, G. H.; Jang, Y. M.; Kim, M. H. *Korean Journal of Food Science and Technology.* **2011**, 43, 675-682
- [178] Brenner, M.; Huber, W. *Helv. Chim. Acta.* **1953**, 36, 1109-1115.

- [179] Dougherty, J. M.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Moore, J. D.; Klein, T. A.; Snelgrove, K. A.; Hanson, P. R. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 9781–9790.

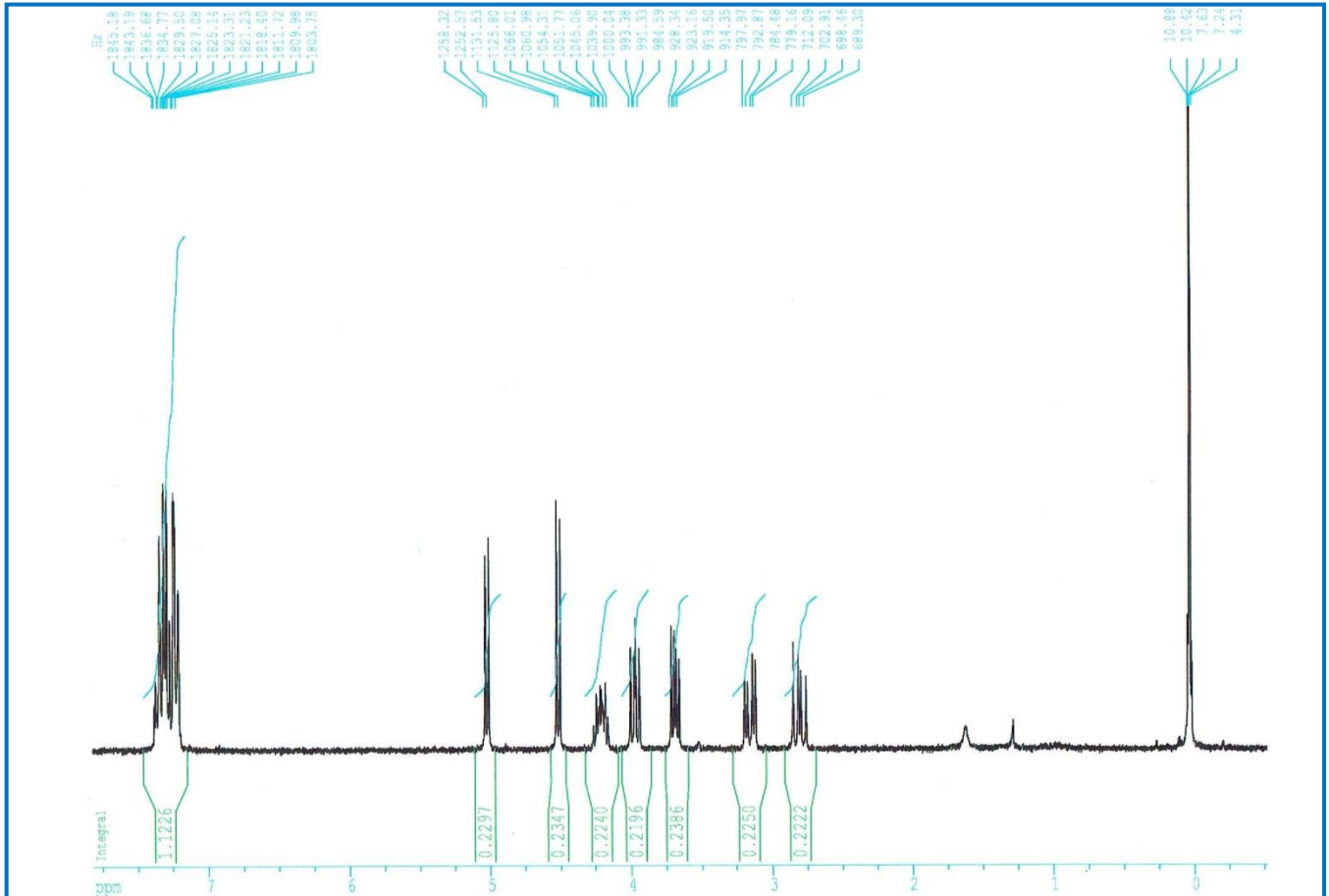
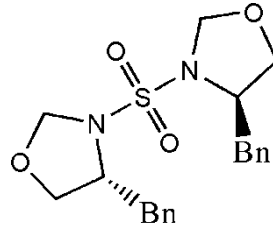
# ANNEXES

---

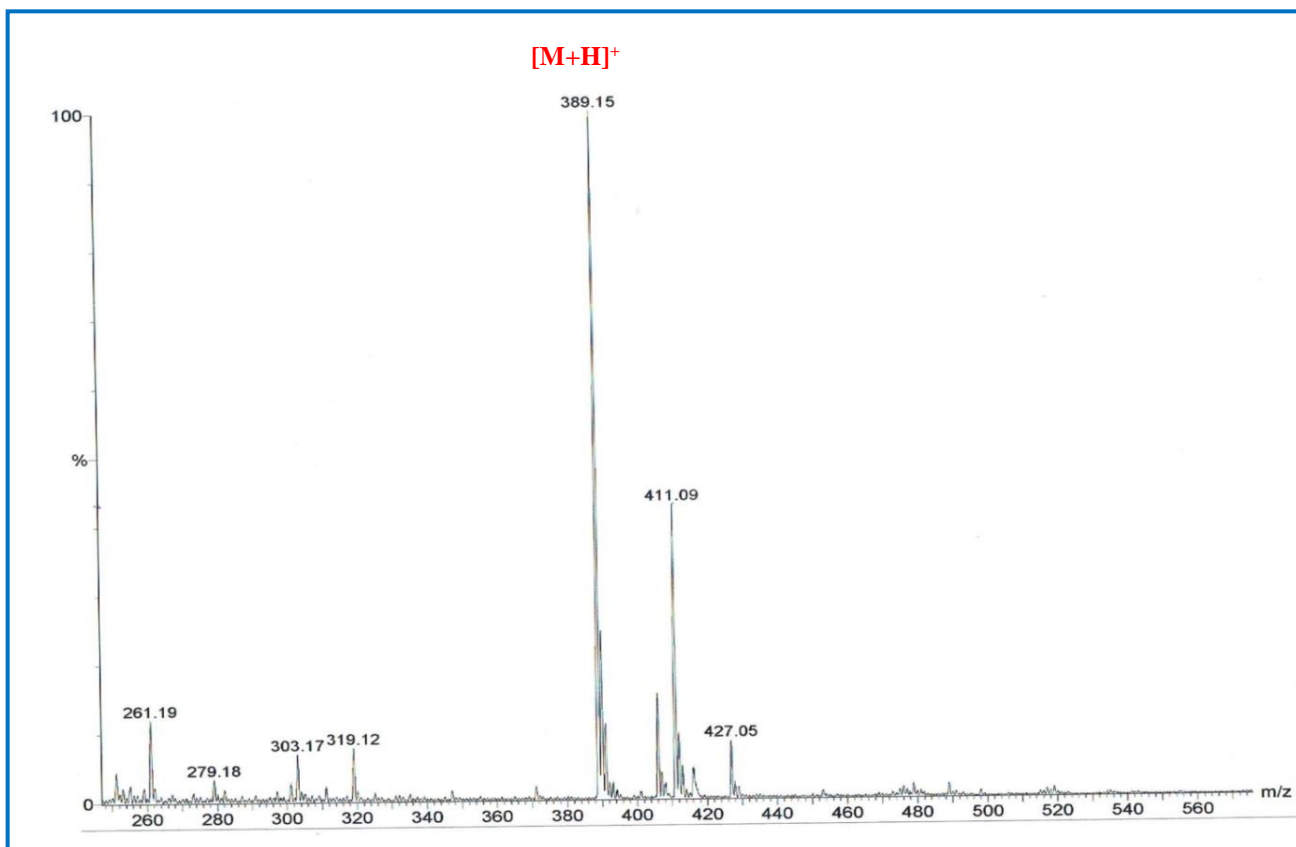
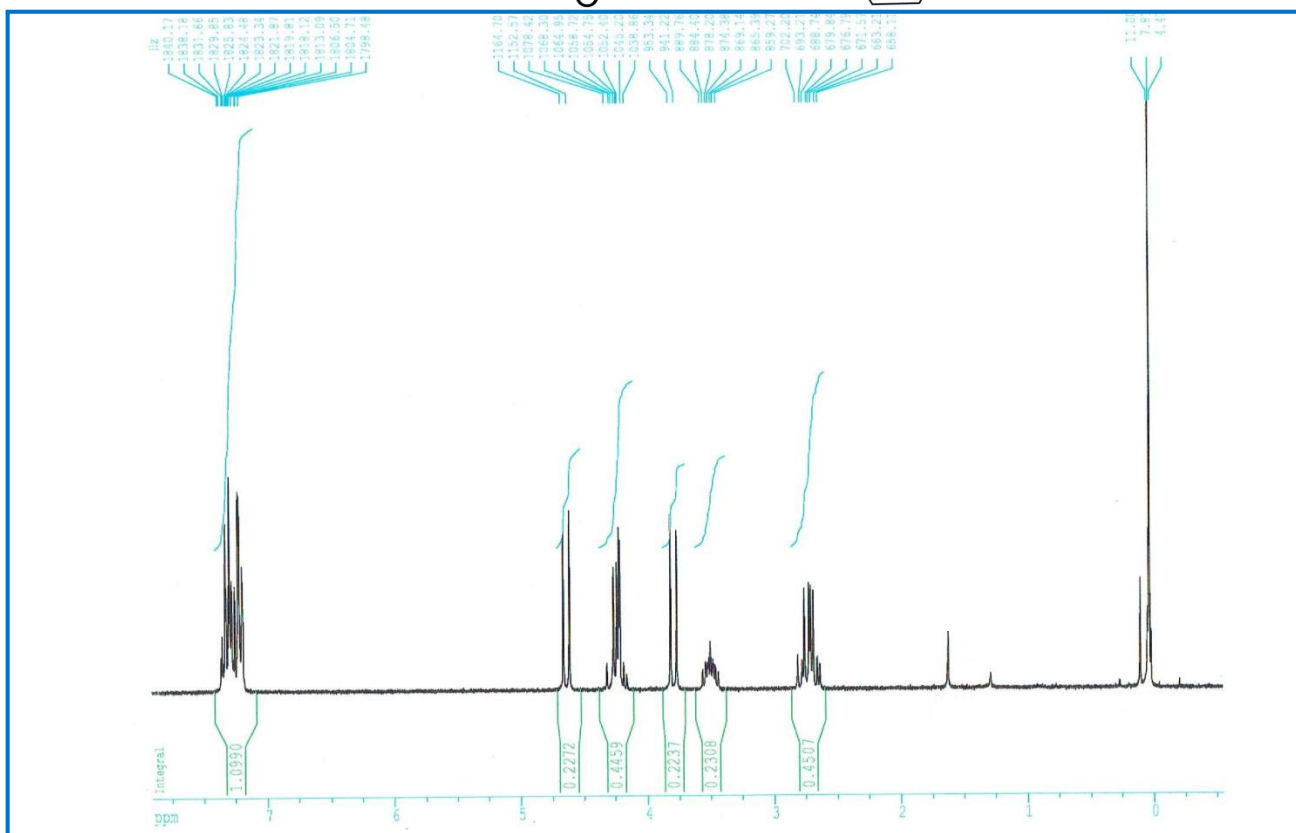
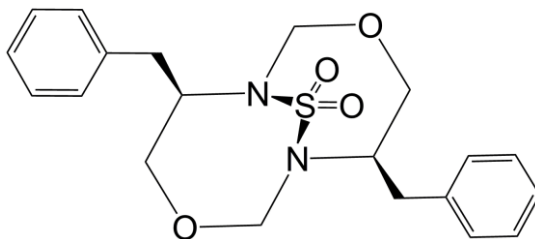
## Annexe

### Spectres RMN $^1\text{H}$ et spectroscopie de masse.

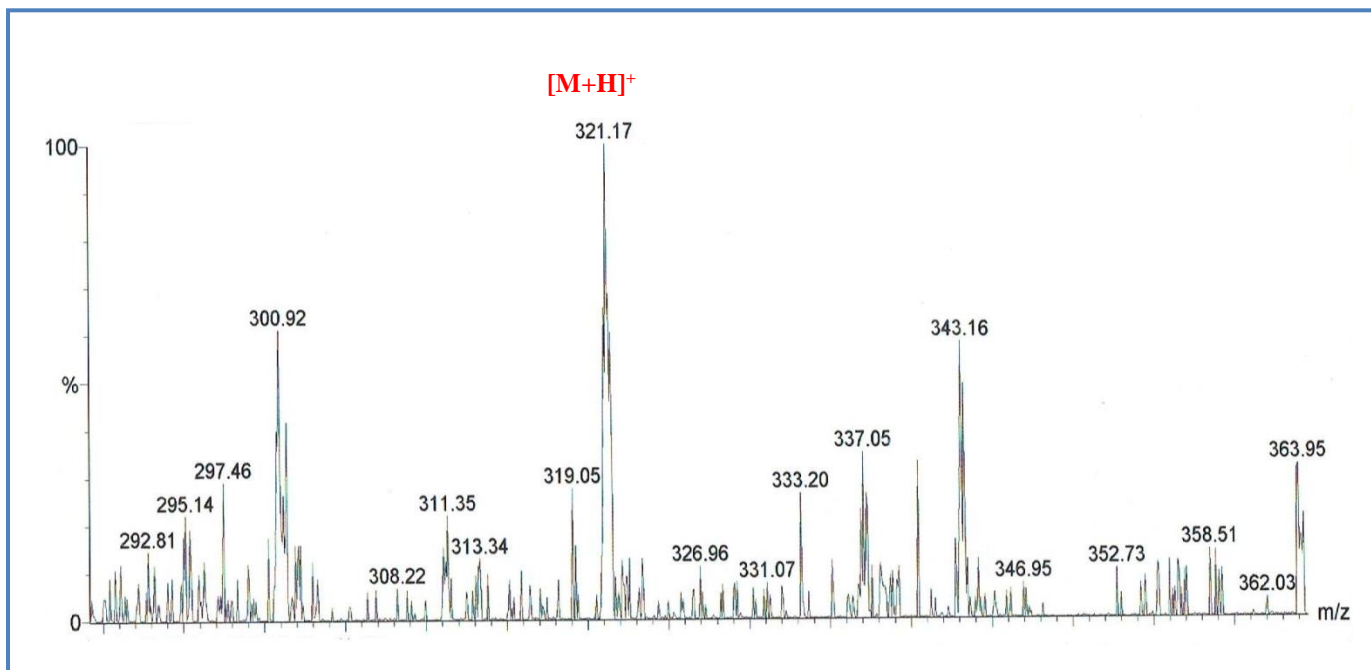
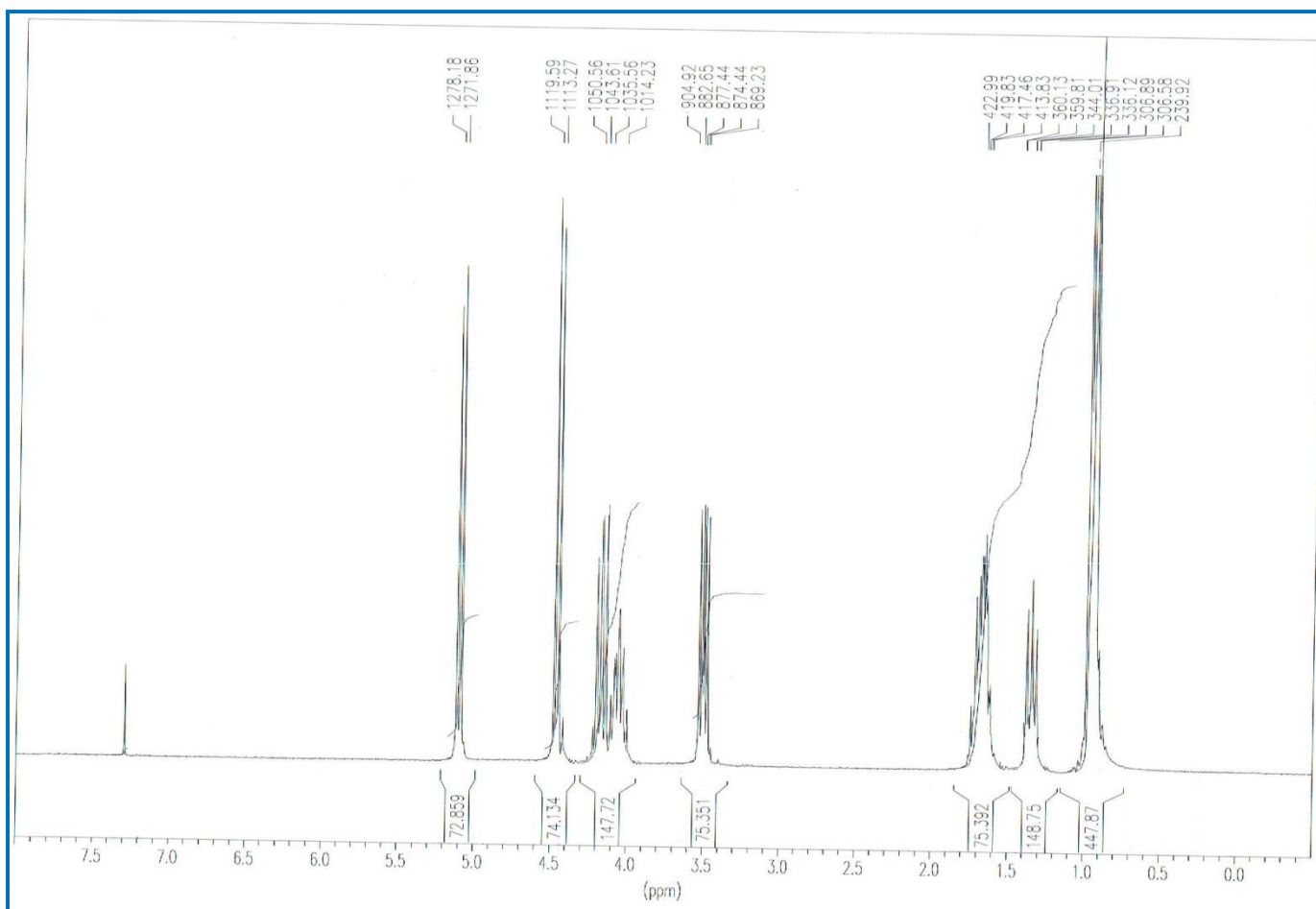
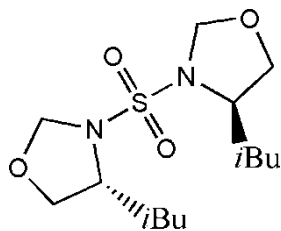
*N,N'*-sulfonyl-4,4'-benzyl-bis-oxazolidine **4d**



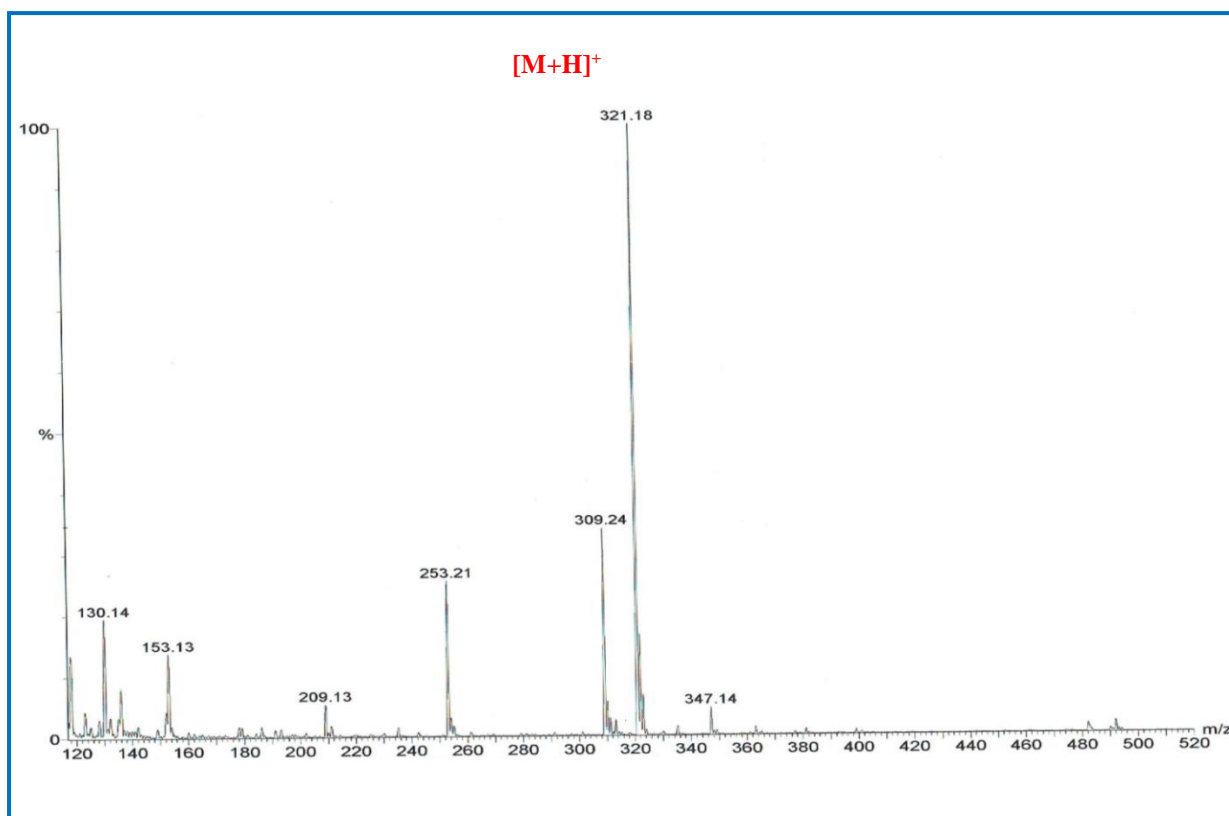
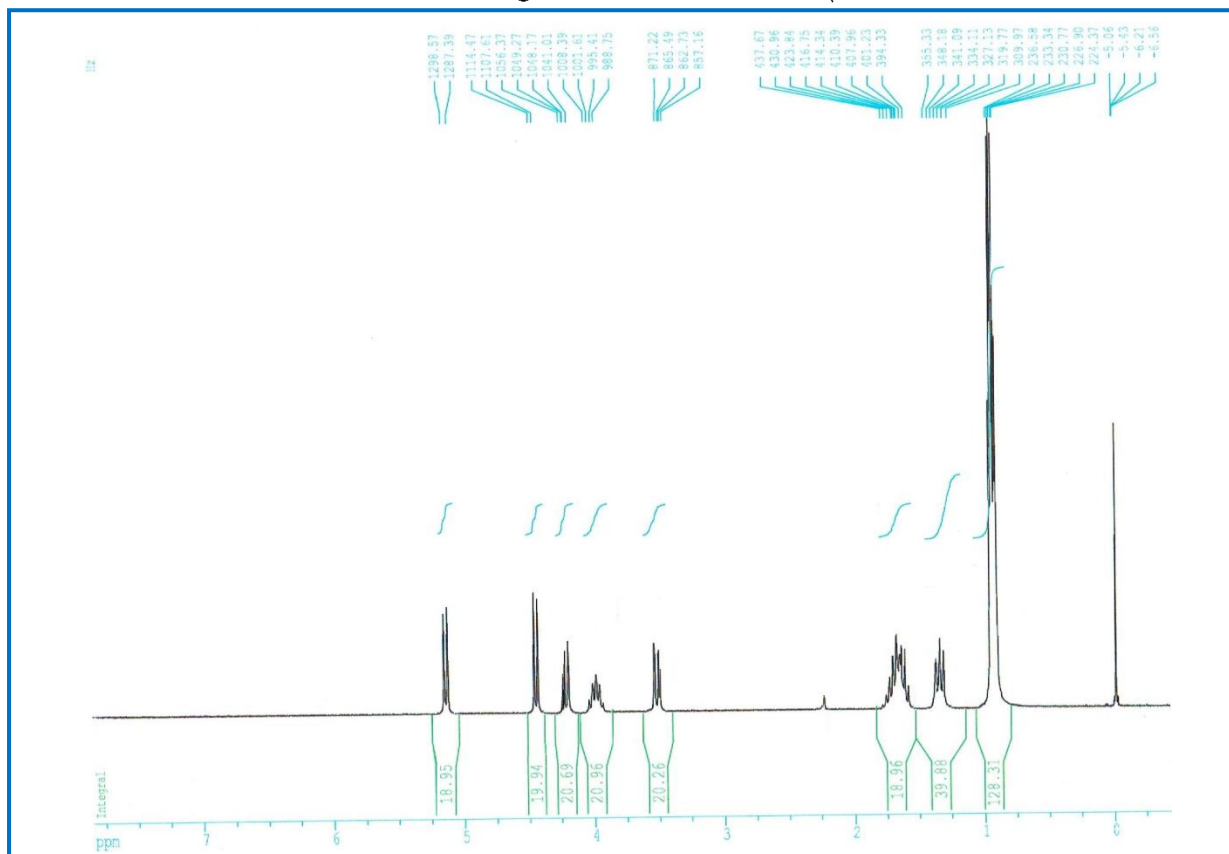
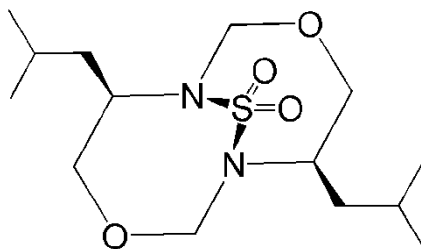
1,6-diaza-5,10-dibenzyl-3,8-dioxabicyclo[4.4.1]undec-11-sulfonamide **4d'**



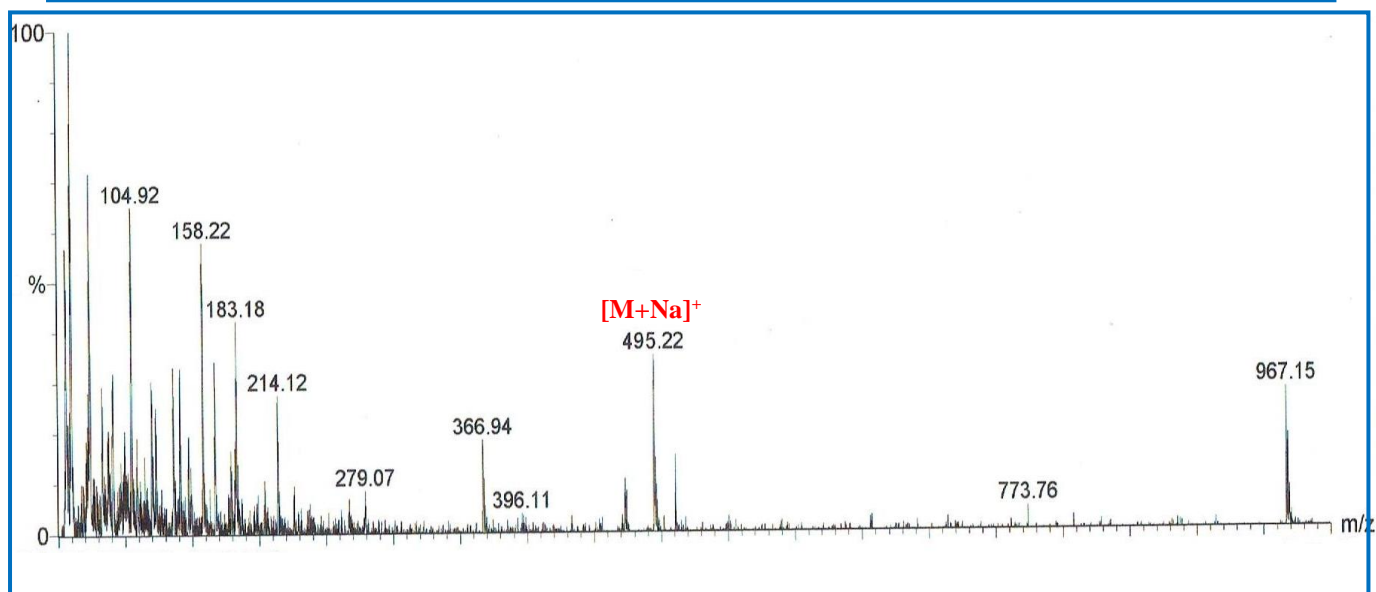
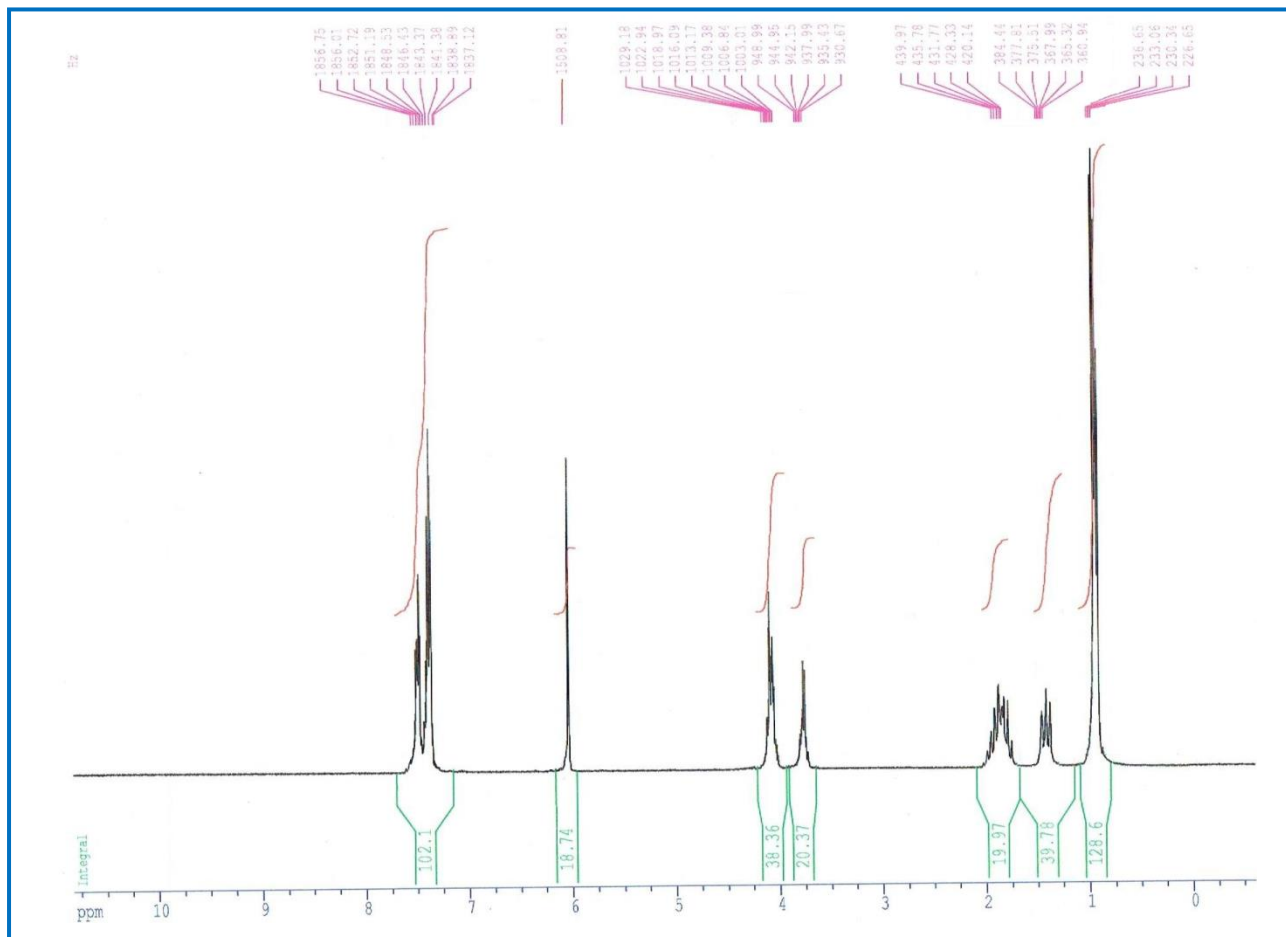
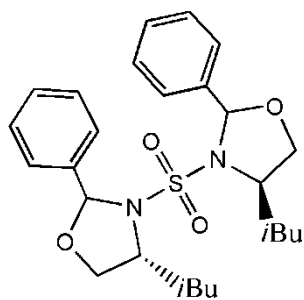
*N,N'*-sulfonyl-4,4'-isobutyl-bis-oxazolidine **4a**



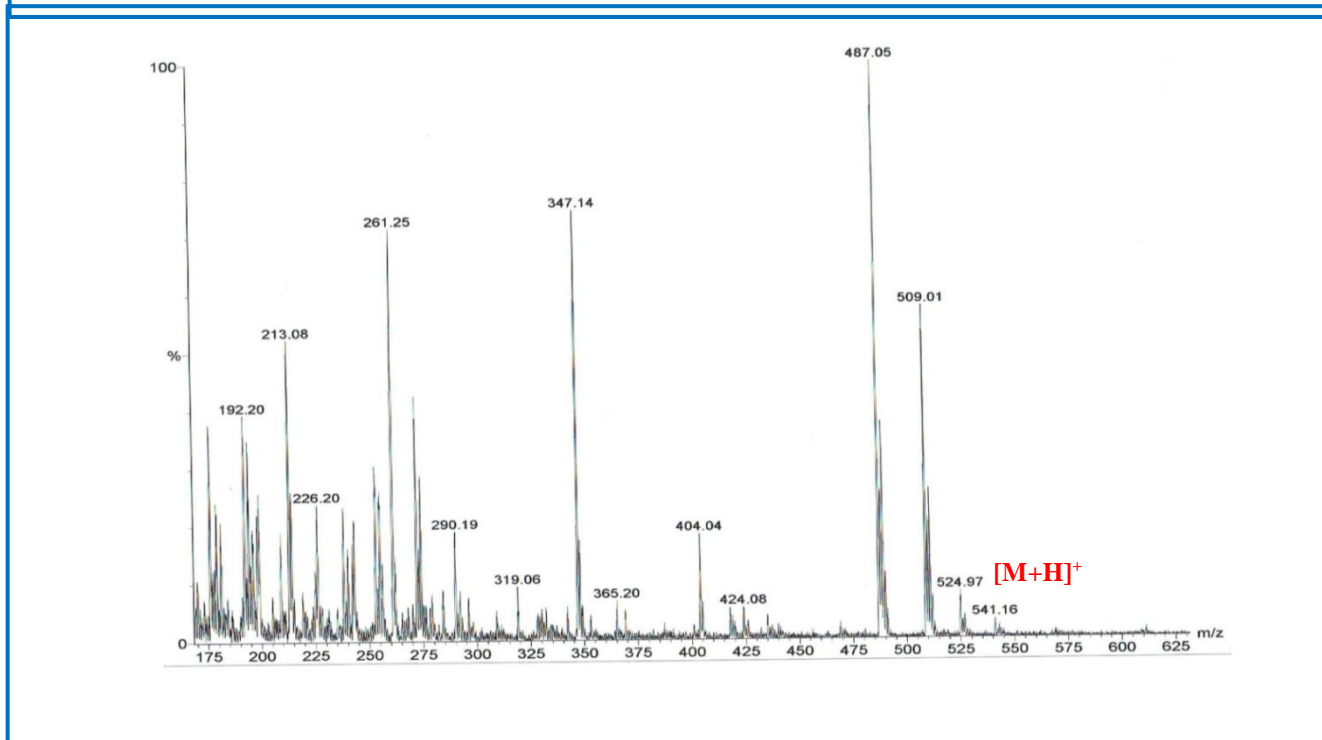
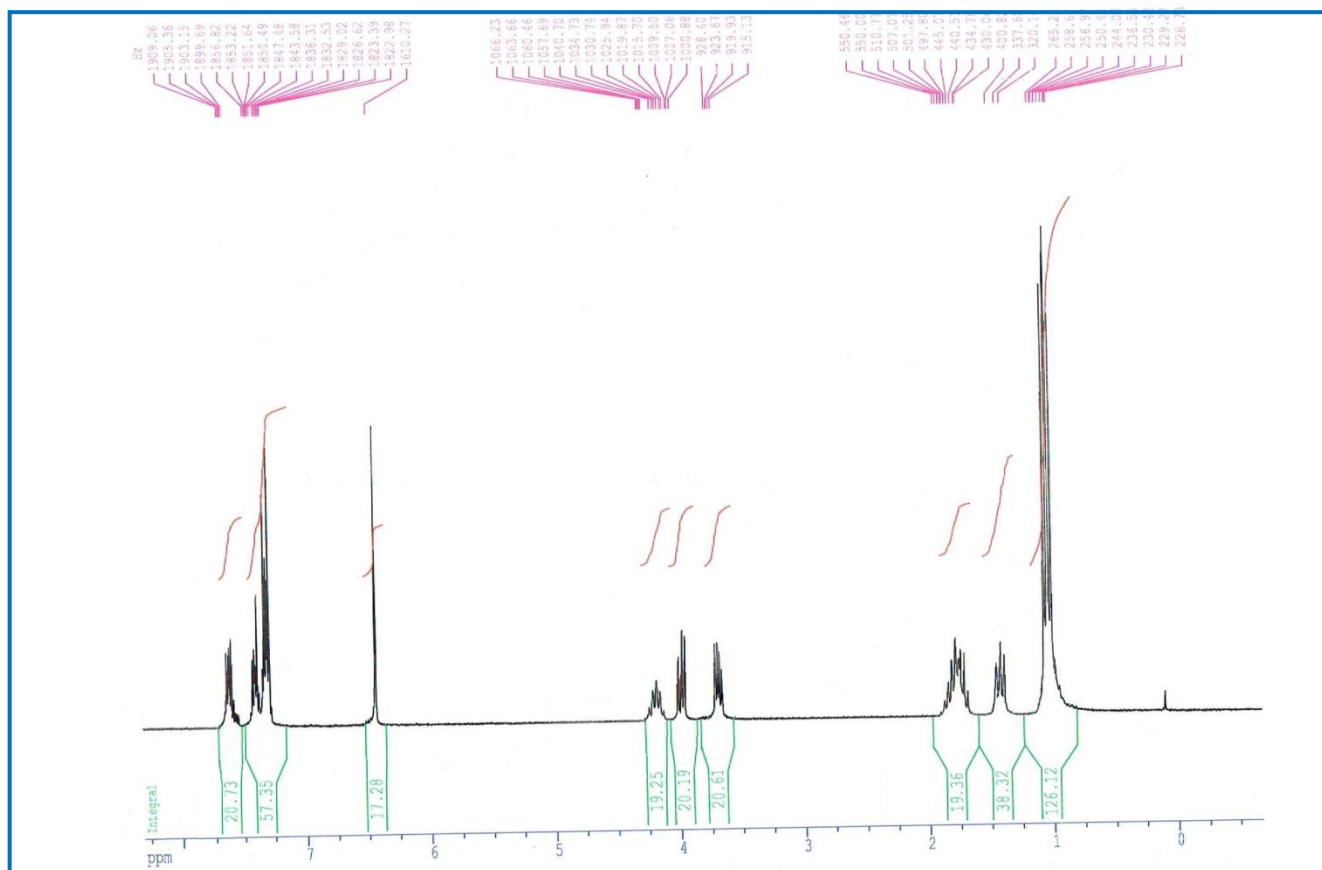
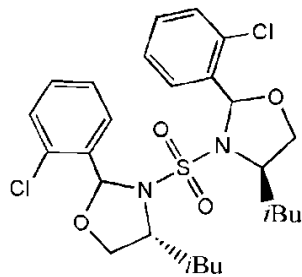
1,6-diaza-5,10-diisopropyl-3,8-dioxabicyclo[4.4.1]undec-11-sulfonamie **4a'**



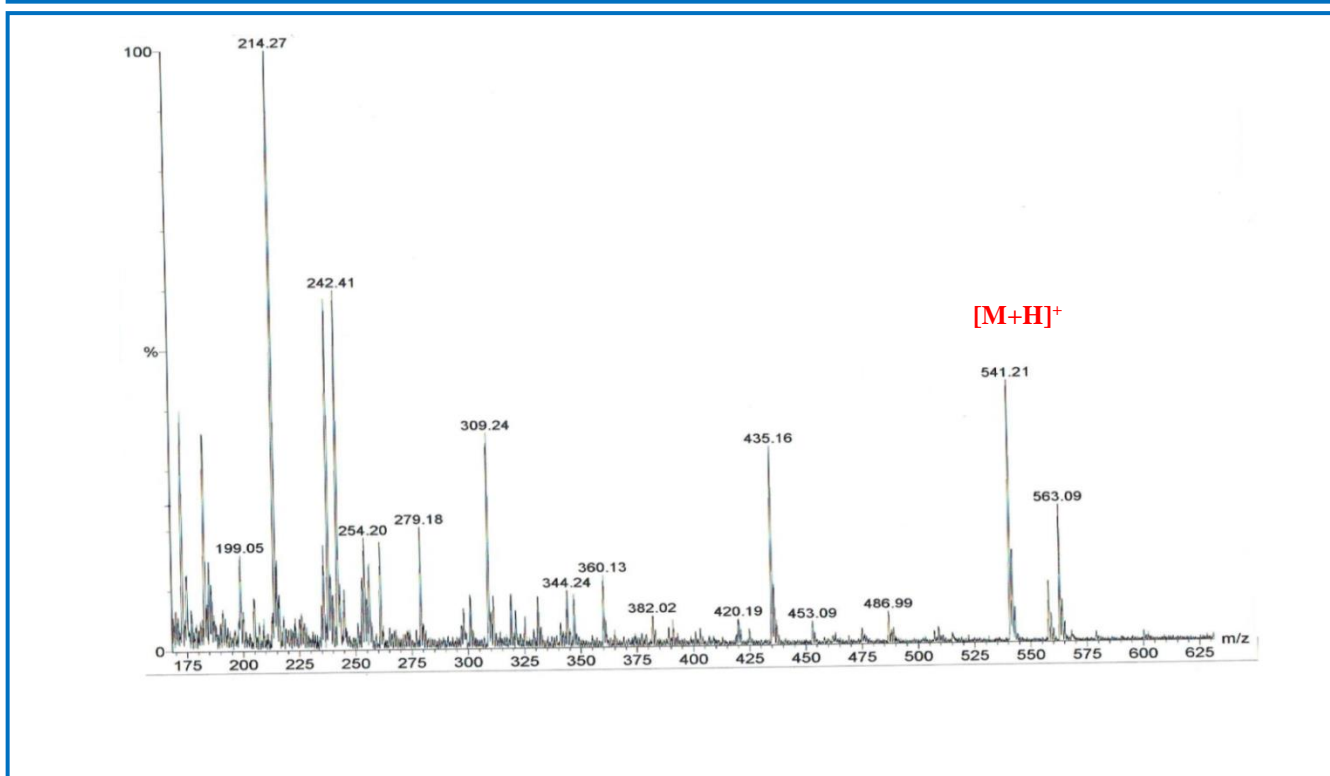
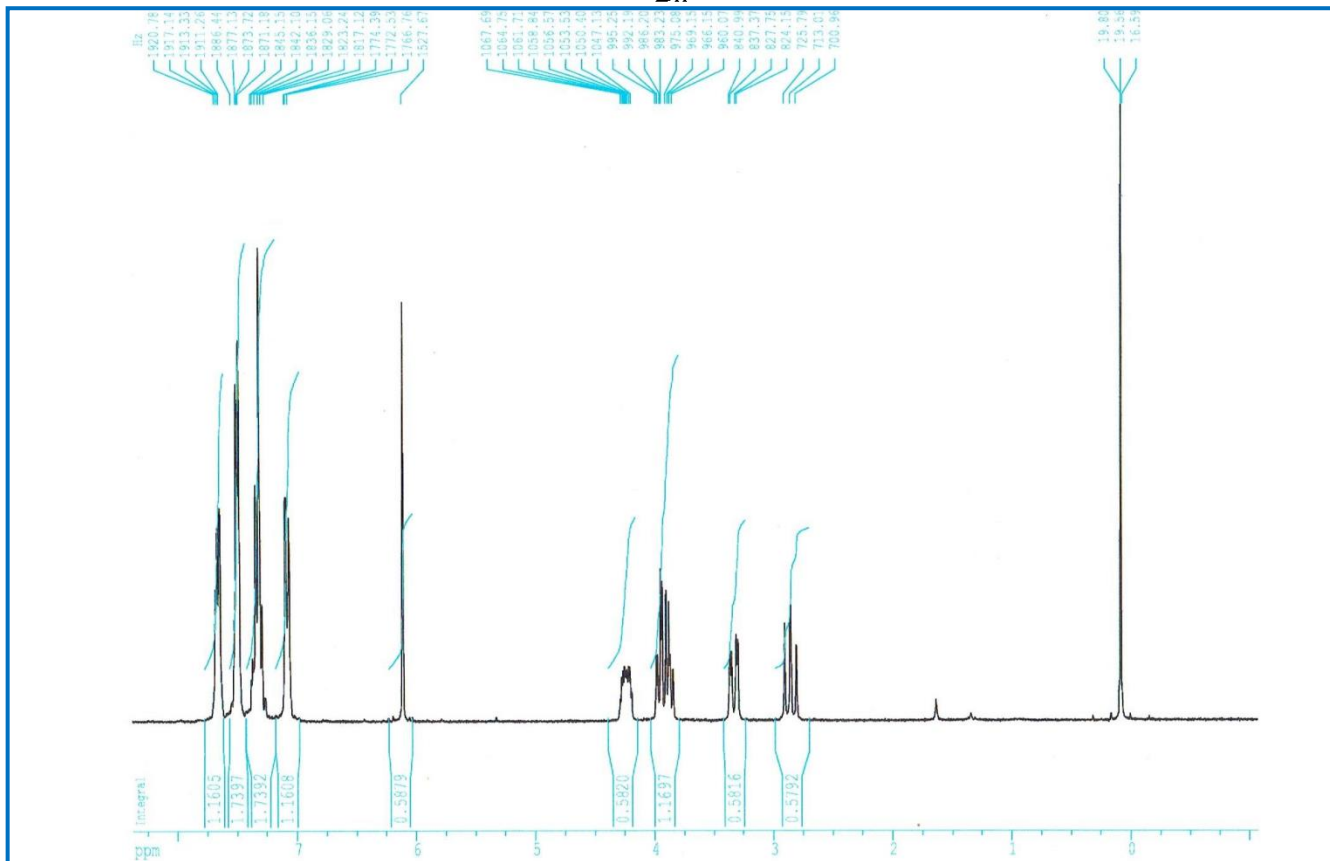
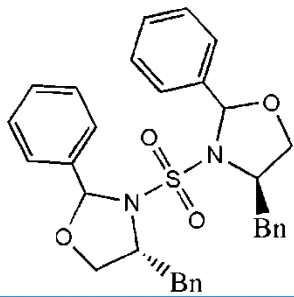
*N,N'*-sulfonyl-2,2'-phenyl-4,4'-isobutyl-bis-oxazolidine **4b**



*N,N'*-sulfonyl-2,2'-*ortho*chlorophenyl-4,4'-*isobutyl*-bis-oxazolidine **4c**



*N,N'*-sulfonyl-2,2'-phenyl-4,4'-benzyl-bis-oxazolidine **4e**



*N,N'*-sulfonyl-2,2'-*ortho*chlorophenyl-4,4'-benzyl-bis-oxazolidine **4f**

