

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



Faculté des sciences
Département de chimie

Année 2016

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT en science
Option: Synthèse Organique et Bioorganique

SYNTHESE DE NOUVEAUX N-SULFONYLIMINES ET N- ACYLSULFONAMIDES MODIFIES. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTITUMORALE.

Présenté par : **M^{me} GRIB Ismahene**

Devant le jury :

Président:

Mr Zeineddine DJEGHABA

Professeur

Université Badji-Mokhtar-Annaba

Directrice de thèse :

M^{me} Malika BERREDJEM

Professeur

Université Badji-Mokhtar-Annaba

Examineurs :

Mr Zine REGAINIA

Professeur

Université Cherif Messadia-Souk Ahras

Mr Abdelhafid DJEROUROU

Professeur

Université Badji-Mokhtar-Annaba

Mr Abdelkrim GOUASMIA

Professeur

Université L'Arbi Tébessi-Tébessa

Mr Mekki KADRI

Professeur

Université 8 Mai 1945-Guelma

Remerciements

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

J'adresse un grand remerciement de manière très particulièrement et à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur **Malika BERREDJEM**, ma directrice de thèse pour la qualité de son encadrement grâce auquel j'ai progressé et acquis la rigueur nécessaire pour appréhender ce travail. Je la remercie pour le soutien et la confiance qu'elle m'a accordée, ainsi que pour les conseils avisés qu'elle a su me prodiguer au cours de la discussion qui a été toujours fructueuse. J'apprécie fortement ses hautes qualités scientifiques et valeurs humaines.

Je tiens également à remercier le Professeur **Nour Eddine AOUF** directeur de laboratoire, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir donné les moyens de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie vivement **Mr Zeineddine DJEGHABA** professeur à l'université de Annaba pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury.

Je tiens aussi à remercier vivement Mr. **Zine REGAINIA** professeur à l'université de Souk Ahras pour m'avoir accordé un peu de son temps précieux en acceptant de juger ce travail.

J'adresse mes vifs remerciements à Mr. **Abdelkrim GOUSMIA** Professeur à l'Université de Tébessa d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également le professeur **Abdelhafid DJEROUROU** de l'université d'Annaba pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury.

Mes remerciements vont également à Mr. **Mekki KADRI** Professeur à l'Université de Guelma d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Dr. **Hadjira BERREDJEM**, Dr. **Seif Eddine DJAOUAD** et Dr. **Imène BECHEKER**, pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats obtenus.

Ma profonde gratitude va également aux Professeur **Marc Le Borgne**, Docteur **Zouhair BOUAZIZ** de l'université de Lyon 1 et Professeur **Jacques LEBRETON** de l'université de Nantes, pour les analyses spectrales (RMN et masse).

Je remercie aussi Monsieur **Carlos Afonso**, Professeur à l'université de Lisbonne (Portugal) pour les analyses spectrales.

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

Dédicace

A ma mère

A mon père

A mon mari

A mes enfants Youcef et Anis

A ma sœur et mes frères

A mon beau père

A ma belle mère

A mes belles sœurs et beau frère

A tous mes amis

Résumé

Aux cours de ce travail, nous avons développé la synthèse de trois nouvelles familles de biomolécules; sulfonamides, *N*-sulfonylimines et *N*-sulfonylphtalimides.

Dans un premier temps, nous avons préparé les sulfonamides dérivés d'aminoesters et d'amines primaires ou secondaires en trois étapes successives ; carbamoylation et sulfamoylation à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, suivie par la déprotection du groupement *Boc* dans l'eau à reflux pour obtenir les sulfonamides.

Les sulfonamides obtenus ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de nouveaux *N*-sulfonylimines, par la condensation avec le benzaldéhyde. Ces derniers ont été obtenus par une nouvelle méthode verte qui utilise les irradiations ultrasoniques en absence de solvant et de catalyseur.

Dans un deuxième temps, nous avons développé la synthèse d'une nouvelle famille de *N*-sulfonylphtalimides de la famille des *N*-acylsulfonamides modifiés par deux méthodes ; classique et sous irradiation ultrasonique à partir de sulfonamides correspondants et l'anhydride phtalique.

Nous avons également synthétisé les *bis* alkylsulfamides à partir des amines primaires par l'utilisation des ultrasons.

L'activité antibactérienne de quelques sulfonamides synthétisés dans ce travail, a été évaluée *in vitro*. Les résultats obtenus ont montré un effet significatif sur des souches bactériennes. Des tests anticancéreux sur certains dérivés synthétisés ont été réalisés *in vivo*. D'après les résultats obtenus, ces derniers ont présenté un effet significatif vis-à-vis les cellules tumorales testés.

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

Mots Clés: Sulfonamides, *N*-sulfonylimine, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylphtalimides, *N, N'*-bis alkylsulfamides, ultrason.

Abstract

In this work, we have developed the synthesis of three novel families of biomolecules; sulfonamides, *N*-sulfonylimines, and *N*-sulfonylphtalimides.

Initially, we have prepared the sulfonamide derived from amino esters and primary or secondary amines in three successive steps; carbamoylation and sulfamoylation from chlorosulfonyl isocyanate, followed by deprotection of the Boc group in water at reflux to obtain sulfonamides.

The obtained sulfonamides were used as precursors for the synthesis of novel *N*-sulfonylimines, by condensation with benzaldehyde. These compounds were obtained by a new green method using ultrasonic irradiation in the absence of solvent and catalyst.

Secondly, we have developed the synthesis of a new family of *N*-sulfonylphtalimides which are the derivatives of modified *N*-acylsulfonamides by two methods; classical and under ultrasonic irradiation starting from corresponding sulfonamides and phthalic anhydride.

We also synthesized the bis alkylsulfamides from primary amines under ultrasound irradiation.

The antibacterial activity of some sulfonamides synthesized in this work was evaluated *in vitro*. The results showed a significant effect on bacterial strains. Anticancer testing on some derivatives synthesized was performed *in vivo*. According to the results, they presented a significant effect toward the tested tumor cells.

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

Keywords:

Ultrasound irradiation, sulfonamides, *N*-sulfonylimine, *N*-acylsulfonamides, *N*-sulfonylphtalimides, *N, N'*-bis alkylsulfamides.

خلال هذا
ذات جزيئات حيوية وهي: لفوناميد N - سلفونيل
يمين N - سولفونيل فتاليميد.

البداية
الاستر الاميني و الامينات الاولية و الثانوية
السولفوناميدات
متتالية
لعمولاسيد
غليان
 Boc
السلفوناميدات.

السلفوناميدات المتحصل عليها تستعمل كمادة أساسية لتركيب سلسلة جديدة من سلفونيل امين
السلفوناميدات مع الالدهيد با
الموجات فوق الصوتية دون إضافة المحفزات أو
المذيبات.

ثانياً، قمنا بانتاج عائلة جديدة من N -سلفونيل فتاليميد
قمنا بتعريضها موجات فوق الصوتية انطلاقاً من السلفوناميدات الموافقة لها مع هيدريد فتاليك.
الصوتية
تطبيقها
الكيل سولفاميد.

أظهرت الدراسة البيولوجية لبعض السلفوناميدات المصطنعة نشاط محفز مضاد للبكتيريا إزاء
أجريت على بعض المشتقات
ان هذه السولفاميدات لها تأثير كبير
الخلايا السرطانية التي تم اختبارها .

جميع المركبات المتحصل عليها تم التأكد من بنيتها بواسطة طرق التحليل الطيفية المتعددة: الرنين
(IR) و طيف الكتلة
(C 13 , H 1)

لفوناميد N -اسيل سلفوناميد N - سلفونيل امين N سلفونيل فتاليميد
فوق الصوتية.

SOMMAIRE

Liste des figures	4
Liste des schémas	6
Liste des tableaux	7
Abréviations	8
Introduction générale	11

CHAPITRE 1

Aperçu Bibliographique sur les Sulfonamides et N-Acylsulfonamides

1.1. Intérêt pharmacologique des sulfonamides et N-acylsulfonamides	17
1.1.1. Les sulfonamides antibactériens	18
1.1.2. Les sulfonamides antidiabétiques	19
1.1.3. Les sulfonamides diurétiques	20
1.2. Relation structure-activité des sulfonamides et N-acylsulfonamides	21
1.3. Méthodes d'accès aux sulfonamides et N-acylsulfonamides	23
1.3.1. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	23
1.3.2. Par oxydation de thiol	24
1.3.3. A partir de chlorure de tosyle TsCl	25
1.4. Réactivité des sulfonamides et N-acylsulfonamides	26
Conclusion	28

CHAPITRE 2

Aperçu Bibliographique sur les N-Sulfonylimine

2.1. Méthodes d'accès aux N-sulfonylimines	30
2.1.1. Méthodes classiques	30
2.1.2. Méthodes catalytiques et vertes	33
2.2. Réactivité des N-sulfonylimines	34
Conclusion	35

CHAPITRE 3
les Ultrasons : Revue Bibliographique

3.1. Les ultrasons	37
3.1.1. Phénomène de cavitation	38
3.1.2. Domaines d'application	39
3.1.3. La sonochimie	40
3.1.4. Sonoréacteurs	41
3.2. Réactions activées par irradiation ultrasonique en synthèse organique	41
Conclusion	44

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 4
Synthèse des Sulfonamides, N-Sulfonylimines et N-Sulfonylphtalimide

4.1. Synthèse des N-Sulfonamides à partir isocyanate de chlorosulfonyle (ICS)	47
4.1.1. Synthèse des aminoesters	47
4.1.2. Synthèse des carboxylsulfamides	48
4.1.2.1. Réaction de carbamoylation	48
4.1.2.2. Réaction de sulfamoylation	48
4.1.2.3. Déprotection des carboxylsulfamides	49
4.2. Essai de synthèse de sulfahydantiones	53
4.3. Synthèse d'une série N-sulfonylimines sous ultrason	55
4.4. Synthèse des N-Acylsulfonamides (N-sulfonylphtalimides)	63
4.5. Synthèse des sulfamides symétrique à partir de SO ₂ Cl ₂ sous ultrason	75
Conclusion	78

CHAPITRE 5
Evaluation Biologique

5.1. Evaluation de l'activité antibactérienne	80
5.1.1. Evaluation de l'activité antibactérienne des sulfonamides (5b, 5e, 5f, 5g, 5h)	80
5.1.1.1. Matériel biologique	80
5.1.1.2. Matériel chimique	81

5.1.2. Méthodes	82
5.1.2.1. Détermination des zones d'inhibition_.....	82
5.1.2.1.1. Méthode de diffusion sur milieu gélosé Mueller-Hinton.....	82
5.1.2.2. Détermination de la CMI	83
5.1.2.3. Protocole expérimental	83
5.1.2.4. Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide)	83
5.1.3. <i>Résultats</i>	83
5.1.3.1. Détermination des zones d'inhibition des sulfonamides (DZI)	83
5.1.3.2. Détermination de la CMI	85
5.1.3.3. Détermination de la CMB.....	86
5.1.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des <i>N</i> -sulfonylphtalimides	87
5.1.2.1. Détermination des zones d'inhibition des <i>N</i> -sulfonylphtalimides (DZI)	88
5.1.2.2. Détermination des CMI des différents <i>N</i> -sulfonylphtalimides.....	90
5.2. Evaluation anti-tumorale.....	91
5.2.1. Principe.....	91
5.2.2. Procédure.....	92
5.2.2.1. Lignées cellulaires et conditions de culture.....	92
Conclusion	93

CHAPITRE 6

Protocoles Expérimentaux

Conditions générales.....	95
6.1. Préparation des carboxylsulfamides	97
6.2. Déprotection des carboxylsulfamides	100
6.3. Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines	103
6.4. Synthèse des <i>N</i> -sulfonylphtalimides.....	107
6.5. Synthèse des sulfamides symétriques.....	110
Conclusion générale.....	113

LISTE DES FIGURES

Figures	Titre	Page
1	Structures chimiques des composés contenant le motif sulfonamide.	11
2	Nouvelle série des sulfonamides et <i>N</i> -sulfonylimines.	12
3	L'addition nucléophile sur la double liaison de <i>N</i> -sulfonylimine	12
4	Nouvelle série de <i>N</i> -Acylsulfonamides à une activité antibactérienne.	13
5	Structures chimiques des composés contenant le motif phtalimide	14
6	Structures de principes actifs comportant un groupement sulfonamide	17
7	Mode d'action des sulfonamides	18
8	Analogie structurale entre le PABA et les sulfamides antibactériens	18
9	Les interactions entre sulfonamide et acides aminés	19
10	Représentation schématique de cellule β -pancréatique et mécanisme d'action des sulfonylurées	19
11	Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide	20
12	Structure de chlorothiazide analogue de diazoxide	21
13	Structure de carbutamide analogue de tolbutamide	21
14	Structure chimique de gliclazide et glibenclamide	22
15	Structures chimiques de JNJ-7706621 et son dérivé acylé	22
16	Domaines du son en fonction de la fréquence	37
17	Principe de cavitation	39
18	Structures des molécules synthétisées.	47
19	Spectre RMN ^1H du composé 5b	52
20	Spectre RMN ^{13}C du composé 5b	52
21	Spectre RMN ^1H du composé 5h	53
22	Spectre RMN ^1H du composé 81a	58
23	Spectre RMN ^{13}C du composé 81a	58
24	Spectre de masse du composé 81a	59
25	Spectre IR du composé 81a	59
26	Spectre RMN ^1H du composé 81b	60
27	Spectre RMN ^{13}C du composé 81b	60
28	Spectre RMN ^1H du composé 81g	61

29	Spectre RMN ¹³ C du composé 81g	61
30	Spectre de masse du composé 81g	62
31	Spectre IR du composé 81g	62
32	Spectre RMN ¹ H du composé 12a	67
33	Spectre RMN ¹³ C du composé 12a	67
34	Spectre de masse du composé 12a	68
35	Spectre IR du composé 12a	68
36	Spectre de RMN ¹ H du composé 12b	69
37	Spectre RMN ¹³ C du composé 12b	69
38	Spectre de masse du composé 12b	70
39	Spectre RMN ¹ H du composé 12c	70
40	Spectre de masse du composé 12c	71
41	Spectre RMN ¹³ C du composé 12c	71
42	Spectre RMN ¹ H du composé 12d	72
43	Spectre de masse du composé 12d	72
44	Spectre RMN ¹³ C du composé 12d	73
45	Spectre de masse du composé 92	75
46	Spectre RMN ¹ H du composé 86a	77
47	Spectre de masse du composé 86a	77
48	Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif	81
49	Structures chimiques des molécules testées	81
50	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis les sulfonamides 5b, 5e, 5f, 5g et 5h	84
51	Résultats des CMI des sulfonamides 5b, 5e, 5f, 5g et 5h Vis-à-vis des différentes souches bactériennes	86
52	Structures chimiques des <i>N</i> -sulfonylphtalimides testés.	87
53	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des <i>N</i> -sulfonylphtalimides	89
54	Résultats des CMI des <i>N</i> -sulfonylphtalimides 12a, 12b, 12c et 12d Vis-à-vis des différentes souches bactériennes	90
55	Structures chimiques des molécules testées.	91
56	Réduction du MTT en formazan	91

LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse de sulfonamides et <i>N</i> -acylsulfonamides à partir de l'ICS	23
2	Synthèse des <i>N</i> -acylsulfonamides à partir de lactate d'éthyle	24
3	Synthèse d'une série des sulfonamides par oxydation de thiol	24
4	Synthèse des sulfonamides par oxydation de thiol	25
5	Synthèse de sulfonamide dérivé de triazole à partir d'un acide aminé	26
6	Préparation des <i>N</i> -acylsulfonamides contenant le motif phosphonate	26
7	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylcyclourées.	27
8	Synthèse des <i>N</i> -glycosyl sulfonamides	27
9	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines à partir de diéthyl acétal.	31
10	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines en présence d'ATFA	31
11	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines par oxydation des <i>N</i> -sulfinylimines.	31
12	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines en présence de RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	32
13	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines en présence de FeCl ₃	32
14	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines en présence de TBAB	33
15	Synthèse de <i>N,N</i> -bis-(2-chloroethylsulfamoyl) imines	33
16	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines sous irradiations micro-ondes	34
17	Addition sur le <i>N</i> -sulfonylimine en présence de SmI ₂ .	34
18	Synthèse des molécules d'intérêt pharmacologique à partir de <i>N</i> -sulfonylimines	35
19	Synthèse des imines par ultrason.	41
20	<i>N</i> -sulfonylation en présence de catalyseur et activée par ultrason	42
21	Synthèse d'une nouvelle série de α -sulfamidophosphonates sous irradiations ultrasonique	42
22	Synthèse d'une nouvelle série d'oxazaphosphinanes sous irradiations ultrasonique	43
23	Phosphorylation des amidophosphonates par ultrason	43
24	Synthèse des α -ureidophosphonates sous irradiations ultrasoniques	43
25	Estérification des acides aminés.	48
26	Synthèse de carboxylsulfamides	48
27	Déprotection de carboxylsulfamides	49
28	Essai de synthèse de sulfahydantoïne	54

29	Essai de condensation	55
30	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines sous irradiations ultrasoniques	55
31	Mécanisme proposé pour la synthèse des <i>N</i> -sulfonylimines	57
32	Synthèse de <i>N</i> -sulfonylphtalimide	63
33	Synthèse des <i>N</i> -sulfonylphtalimides par deux méthodes classiques et sous ultrason	64
34	Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des <i>N</i> -sulfonylphtalimide	65
35	Mécanisme réactionnel proposé avec les amines primaires	74
36	Synthèse des bis-alkyl sulfamides sous ultrason	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titre	Page
1	Les propriétés physico-chimiques des sulfonamides	50
2	Influence de la température sur la réaction de condensation	54
3	Les propriétés physico-chimiques des <i>N</i> -Sulfonylimine	56
4	Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -sulfonyphtalimides	65
5	Caractéristiques physico-chimiques de phtalimide	74
6	Les propriétés physico-chimiques des sulfamides	76
7	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis cinq sulfonamides	84
8	Résultats de la CMI des cinq sulfonamides vis-à-vis des différentes souches bactériennes.	85
9	Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des quatre <i>N</i> -sulfonylphtalimides.	88
10	Résultats de la CMI des <i>N</i> -sulfonylphtalimides vis-à-vis des différentes souches bactériennes.	90
11	Résultats de l'CI50 des trois sulfonamides vis-à-vis les différentes cellules tumorale.	93

ABRÉVIATIONS

Unités	
°C	Degré Celsius
éq	Nombre d'équivalent gramme
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
ml	Millilitre
mmol	Milimole
Solvants, substituants et composés chimiques	
ATFA	Anhydride trifluoroacétique
<i>m</i> -CPBA	3-chloroperoxybenzoïque
TsCl	4-chlorobenzensulfonyle
Boc	<i>Tert</i> -Butyloxycarbonyle
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthyl formamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle
Et	Ethyle
<i>i</i> -Bu	<i>Iso</i> -butyle
<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyle
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
<i>ter</i> -BuOH	Tertio-Buthanol
TBAB	Bromure de tetra <i>n</i> -butylammonium
TEA	Triéthylamine
THF	Tetrahydrofurane
Autres abréviations	
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Analyse élémentaire
ccm	Chromatographie sur couche mince
Cat	Catalyseur
CI ₅₀	Concentration inhibitrice 50 % de la croissance
CMI	Concentration minimale inhibitrice
US	Ultrason
)))	Irradiations ultrasonore

F	Point de fusion
<i>J</i>	Constante de couplage
IR	Infrarouge
M.O	micro-ondes
PPM	Partie par million
R	Radical
Rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
<i>Réf</i>	Référence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectre de masse
t.a	Température Ambiante

INTRODUCTION GENERALE

La découverte des antibiotiques a constitué une véritable révolution dans le domaine des maladies infectieuses. L'antibiothérapie a sauvé un très grand nombre de vies et l'on a cru que les maladies infectieuses seraient un jour toutes jugulées. D'autre part, la résistance des bactéries aux antibiotiques grâce à des modifications de leurs gènes reste un grand problème. Ceci a stimulé la recherche de nouveaux antibiotiques de différentes familles, parmi les quelles on trouve les sulfonamides qui sont considérés comme point de départ préféré dans la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules.

La chimie des sulfonamides et leurs dérivés nourrit également la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives. Ces dernières années, la lutte contre plusieurs maladies nécessite l'utilisation de certains dérivés de sulfonamides en tant qu'agents diurétiques¹, hypoglycémiques², agents antiviraux³, et comme inhibiteurs de protéase⁴.

Beaucoup de médicaments contenant le motif sulfonamide ont été classés parmi les composés pharmaceutiques tels que: le bendrofluméthiazide⁵ **(1)** utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, le STA⁶ **(2)** (sulfamide analogue de topiramate) inhibiteur du cancer associé à l'anhydrase carbonique isoforme et le *N*-4-hydroxyquinolon-3-benzothiadiazine sulfamide⁷ **(3)** décrit comme inhibiteur de la polymérase de génotype 1 virus de l'hépatite C (VHC) (Figure 1).

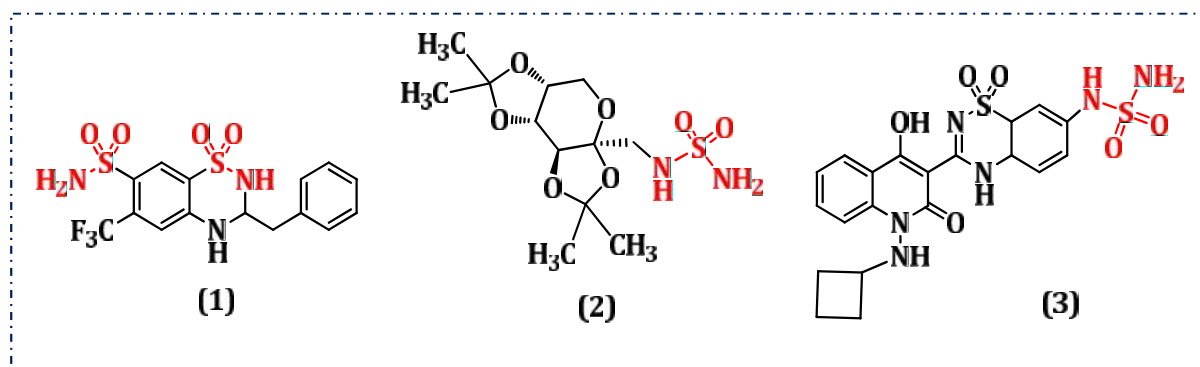


Figure 1. Structures chimiques des molécules contenant le motif sulfonamide

¹ T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

² J. Drew, *Science.* **2000**, 287, 1960.

³ A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran. *Curr Med Chem.* **2003**, 10, 925-53.

⁴ H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. Degraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

⁵ H. Y. Pang, L. L. Yang, M. S. Shuang, C. Dong, M. Thompson, J. *Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

⁶ O. M. Rodriguez, A. Marescab, C. A. Témperaa, R. D. Bravao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.

⁷ A. C. Krueger, D. L. Madigan, W. W. Jiang, W. M. Kati, D. Liu, Y. Liu, J. C. Maring, S. Masse, K. F. Mc. Daniel, T. H. Mo, A. Molla, D. Montgomery, J. K. Pratt, T. W. Rockway, R. Zhang, D. Kempf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3367.

Plusieurs modifications structurales des sulfonamides ont été envisagées dans le but d'améliorer leurs activités antibactériennes.

Récemment, notre groupe a décrit une nouvelle série de sulfonamide⁸ **(4)** qui ont montré une activité antibactérienne supérieure à celle de Triméthoprime/sulfaméthoxazole (*Figure 2*).

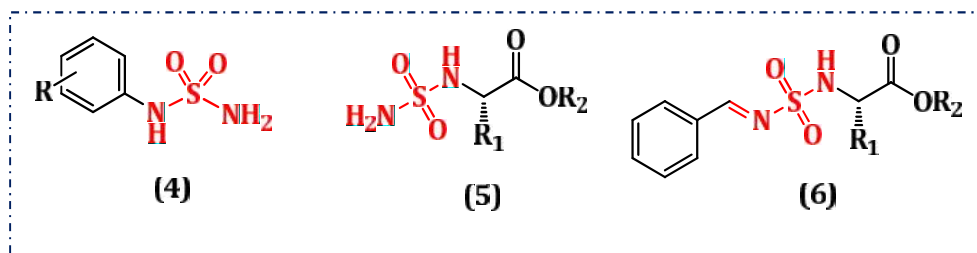


Figure 2. Nouvelle série de sulfonamides et *N*-sulfonylimines.

Dans la continuité de ces recherches développées dans notre laboratoire et au regard de la diversité structurale qui est une source de nombreux défis synthétiques, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail à deux familles de sulfamides; les aminoester-sulfamides **(5)** et les *N*-sulfonylimines **(6)**.

Les *N*-sulfonylimines occupent une classe très importante de sulfonamides, ils sont considérés comme des précurseurs dans la synthèse de nombreux composés optiquement actifs contenant le motif sulfonamide.

La double liaison carbone-azote $C=N$ du *N*-sulfonylimine a beaucoup attiré l'attention des chimistes comme un excellent accepteur de radicaux⁹ (*Figure 3*).

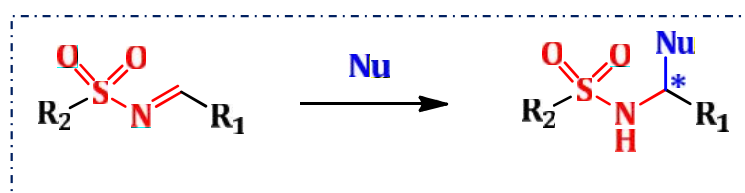


Figure 3. L'addition nucléophile sur la double liaison de *N*-sulfonylimine.

⁸ W. Boufas, N. Dupont, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Bechecker, H. Berredjem, N.-E. Aouf, *J. Mol. Struct.* **2014**, 1074, 180.

⁹ (a) A. Shirai, O. Miyata, N. Tohnai, M. Miyata, D. J. Procter, D. Sucunza, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4464. (b) F. Portela-Cubillo, J. S. Scott, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2008**, 2935. (c) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9373. (d) G. K. Friestad, T. Jiang, A. K. Mathies, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3964. (e) M. Kitamura, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 539.

Parmi les sulfonamides on trouve aussi les *N*-acylsulfonamides substitués, ces molécules ont été généralement appliquées en tant que bioisostères¹⁰ d'acides carboxyliques en chimie médicinale due à leur acidité comparable.

Les *N*-acylsulfonamides ont présenté des activités biologiques diverses, ils sont décrits comme des inhibiteurs antibactériens de synthétase de ARNt¹¹, des précurseurs d'agents thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer¹² et des inhibiteurs de protéase de virus de l'hépatite C (VHC NS3)¹³. Une nouvelle série de *N*-acylsulfonamides a été synthétisée par notre groupe¹⁴ (**7**), ces composés ont montré une activité antibactérienne intéressante (*Figure 4*).

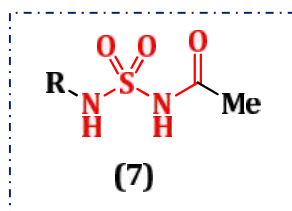


Figure 4. Nouvelle série de *N*-acylsulfonamides à une activité antibactérienne.

Notre travail ayant pour but l'élaboration de nouvelles structures contenant le motif *N*-acylsulfonamide afin d'augmenter l'index thérapeutique.

C'est dans ce contexte que nous avons essayé d'introduire le motif phthalimide sur les sulfonamides pour l'obtention des *N*-acylsulfonamide modifiés ou les *N*-sulfonylphthalimide (**12**). Les analogues phthalimides ont été largement utilisés en chimie médicinale en raison de leur large gamme d'applications comme anti-convulsivant (**8**)¹⁵, anti-tuberculeuse (**9**)¹⁶, anti-inflammatoire (**10**)¹⁷ et anti-cancéreux (**11**)¹⁸.

¹⁰ V. L. Schuster, S. Itoh, S. W. Andrews, R. M. Burk, J. Chen, K. M. Kedzie, D. W. Gil, D. F. Woodward, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 1511.

¹¹ J. D. Downey, S. A. Saleh, T. M. Bridges, R. D. Morrison, J. S. Daniels, C. W. Lindsley, R. M. Breyer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 37.

¹² T. Hasegawa, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 432.

¹³ X. Li, Y. K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, L. Liu, W. Bu, W. M. Kazmierski, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, M. Duan, J. J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z. J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493.

¹⁴ M. Berredjem, F. Bouchareb, S. Ait Kaki, M. Dekhil, N. A. Aouf, DOI: 10.1016/j.arabj. 2013, 01, 016.

¹⁵ K. Kaminski, J. Obniskaa, B. Wiklika, D. Atamanyuk, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4634-4641.

¹⁶ M. Pieroni, A. Lilienkampf, B. Wan, Y. Wang, S.G. Franzblau, A.P. Kosikowski, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6287-6296.

¹⁷ S. P. de Oliveira Assis, M. T. da Silva, R. N. de Oliveira, V. L. de Menezes Lima, *SCI WORLD J.* **2012**, 7.

¹⁸ S. Hon Lung Kok, R. Gambari, C. Hin Chui, M. C. Wah Yuen, E. Lin, R. Siu Ming Wong, F. Yi Lau, G. Y. Ming Cheng, W. Sze Lam, S. H. Chan, K. Hung Lam, C. Hing Cheng, P. B. Shan Lai, M. Wing Yiu Yu, F. Cheung, J. C. On Tanga, A. S. Chi Chana, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3626-3631.

La présence de deux motifs sulfonamide et phtalimide dans la même structure, peut améliorer largement l'activité pharmacologique (Figure 5).

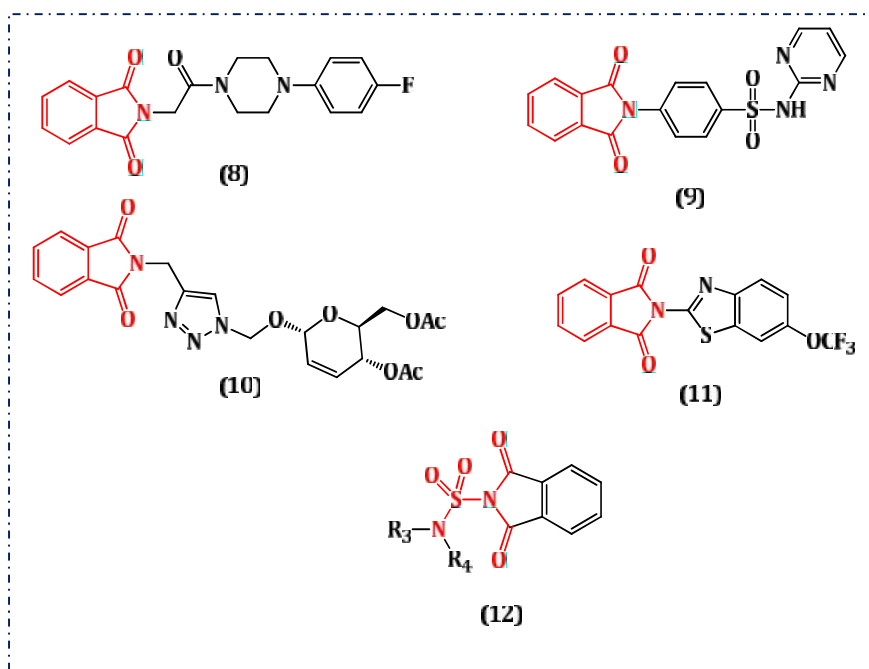


Figure 5. Structures chimiques des composés contenant le motif phtalimide.

Le développement de nouveaux procédés propre et efficaces pour la synthèse des molécules biologiquement actifs élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. L'utilisation des techniques de hautes fréquences a suscité beaucoup d'intérêt, des techniques alternatives sous ultrasons ou « *sonochimie* » contribuent à faire naître les douze principes de la chimie verte¹⁹.

La chimie verte ou « *Green chemistry* » fournit un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions de nouvelles alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes. Ce concept récent a été rendu populaire auprès de la communauté scientifique par les chimistes américains P. Anastas, directeur de « *Green chemistry* », et J. Warner, grâce à la publication en 1998 des 12 principes de la chimie verte lesquels préconisent la réduction, le recyclage, ou l'élimination de substances dangereuses et nocives pour l'homme et l'environnement²⁰.

¹⁹ K. S. Suslick, *Scientific American*. **1989**, 260, 80.

²⁰ a) M. Malacria, J. P. Goddard, C. Ollivier, *Chimie et développement durable, Doc. K 1200, Technique de l'ingénieur*, **2009**, 5. b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, *green chemesty: frontiers in benign chemical syntheses and processes*, Oxford University Press. **1999**.

Au cours de notre travail, il nous a semblé intéressant de mettre au point une méthode originale et verte pour synthétiser les molécules désirées en faisant intervenir des ultrasons en absence de solvant et de catalyseurs.

Le manuscrit est divisé en cinq chapitres :

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

Dans le deuxième chapitre, une mise au point bibliographique sur les sulfonylimines et leur réactivité a été présentée.

Le troisième chapitre concerne une étude bibliographique sur les notions de base des ultrasons et leur application en chimie organique.

Dans le quatrième chapitre, nous aborderons la synthèse et l'étude structurale des sulfonamides, *N*-sulfonylimines, *N*-acylsulfonamides et les bis-sulfamides en faisant intervenir les ultrasons.

Le cinquième chapitre sera consacré à l'évaluation antibactérienne et antitumorale *in vitro* de certaines molécules synthétisé au cours de ce travail.

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation structurale de toutes les molécules obtenues seront rassemblés dans le dernier chapitre.

CHAPITRE 1

Aperçu Bibliographique sur les Sulfonamides et N-Acylsulfonamides

L'introduction des sulfonamides en médecine clinique dans les années **1930** a marqué le début de la chimiothérapie. Ces composés représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique¹. Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents antibactériens², inhibiteurs d'anhydrase carbonique³, agents diurétiques⁴, agents hypoglycémiques⁵, anti-thyroïdes⁶, anti-cancéreux⁷ et comme inhibiteurs de protéase⁸.

1. 1. Intérêt pharmacologique des sulfonamides et N-acylsulfonamides

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

Les études des relations structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie de soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés chimiques qui contiennent le motif sulfonyle, on trouve les sulfonamides¹⁰. Ces derniers appartiennent à trois grandes classes thérapeutiques : les antibactériens **(13)**, les antidiabétiques **(14)** et les diurétiques **(15)** (Figure 6).

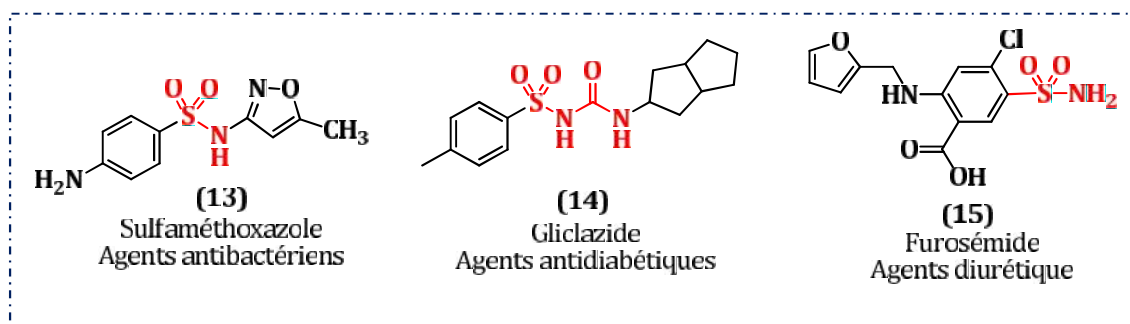


Figure 6. Structures des principes actifs comportant un groupement sulfonamide.

¹ (a) C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor, *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2. (b) E. E. Cannor, *Sulfonamide Antibiotics Prim. Care Update Ob. Gyn.* **1998**, 5, 32. (c) P. R. Hanson, D. A. Probst, R. E. Robinson, M. Yau, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761.

² A.R. Massah, H. Adibi, R. Khodarahmi, R. Abiri, M. B. Majnooni, S. Shahidi, B. Asadi, M. Mehrabi, M. A. Zolfigol, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.

³ J.Y. Winum, A. Innocenti, J. Nasr, J. L. Montéro, A. Scozzafava, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2353

⁴ T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.

⁵ J. Drew, *Science.* **2000**, 287, 1960.

⁶ T.H. Maren, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1976**, 16, 309.

⁷ T. Tite, L. Tomas, T. Docsa, P. Gergely, J. Kovensky, D. Gueyrand, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 959.

⁸ H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. DeGraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

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

¹⁰ I. Nishimori, T. Minakuchi, T. Kohsaki, S. Onishi, H. Takeuchi, D. Vullo, A. Scozzafava, C. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585.

1.1.1. Sulfonamides antibactériens

La découverte des sulfonamides antibactériens remonte à **1935** avec la publication des travaux de G. Domagk¹¹. La plus part des composés actuellement commercialisés sont des analogues du Sulfaméthoxazole. Ils agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases de l'ADN bactérien¹².

Dans les bactéries, les sulfamides agissent comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydroptéroate synthétase **DHPS** (enzyme microbienne), qui catalyse l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque **PABA** à dihydroptéroate, une étape clé dans la synthèse de folate. L'acide folique est nécessaire à la cellule pour synthétiser des acides nucléiques (ADN et de l'ARN) et en son absence, les cellules seront incapables de se diviser (*Figure 7*).

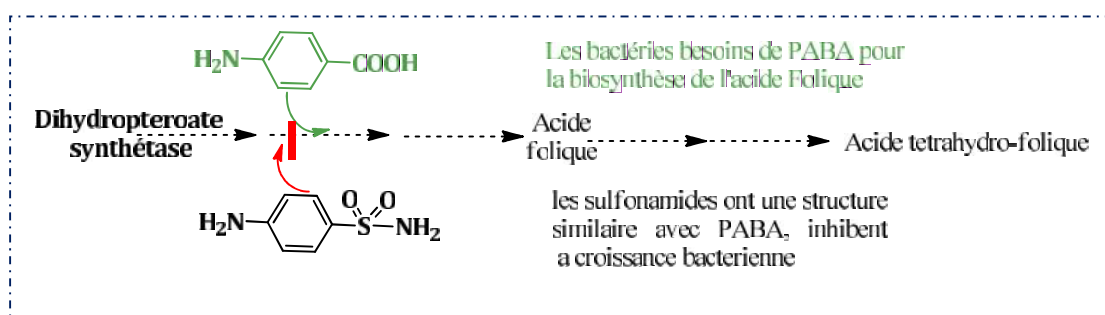


Figure 7. Mode d'action des sulfonamides

L'analogie structurale entre les composés sulfamidés et l'acide para-aminobenzoïque (PABA), substrat de l'enzyme, explique leur activité bactériostatique (*Figure 8*).

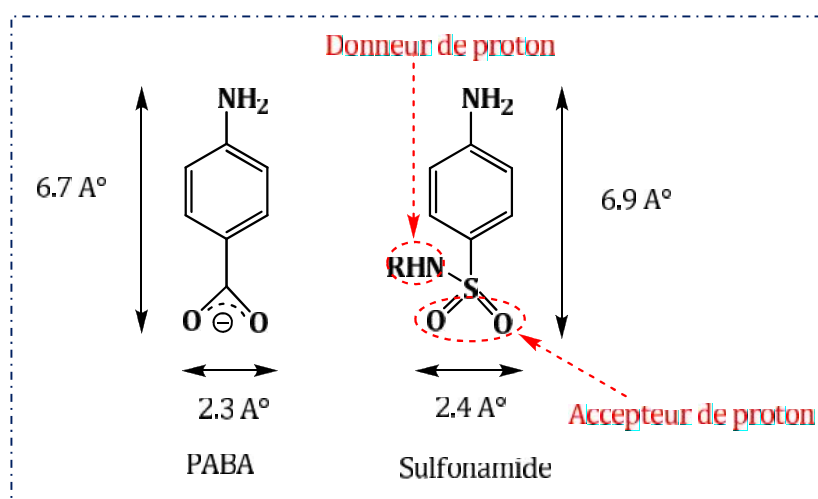


Figure 8. Analogie structurale entre le PABA et les sulfamides antibactériens.

¹¹ G. Domagk, *D. M.W.* **1935**, 61, 250-253.

¹² M.K. Yun, Y. Wu, Z. Li, Y. Zhao, *Science*, **2012**, 335.

Dans de tels composés ayant une activité antibactérienne, un groupe sulfonamide peut fournir une interaction de liaison hydrogène avec un acide aminé spécifique de la chaîne principale de l'enzyme et un groupe aryle qui peut avoir des interactions Van der Waals efficaces avec les sous-sites d'enzyme.

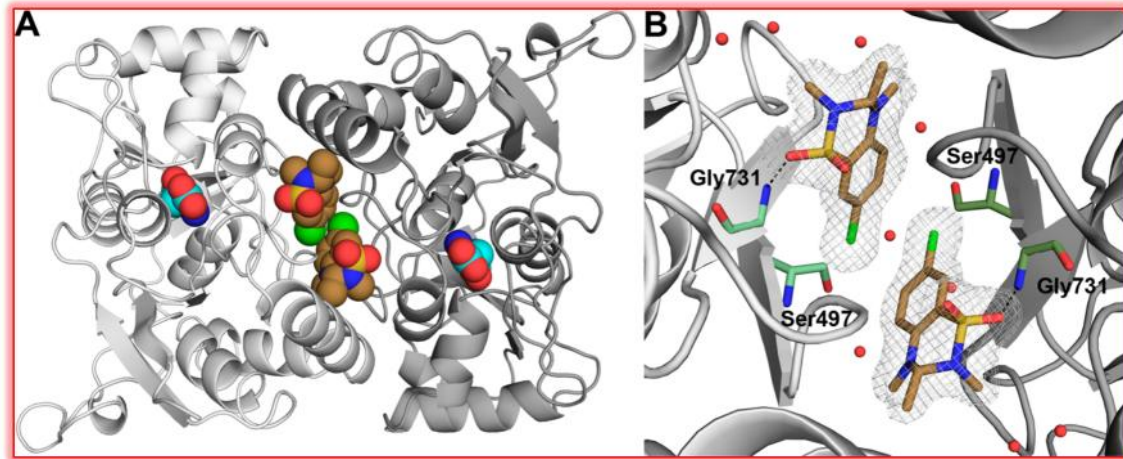


Figure 9. Les interactions entre sulfonamide et acides aminés

1.1.2. Sulfonamides antidiabétiques

Les sulfonamides hypoglycémiant ont la particularité de posséder un enchaînement sulfonylurée, $-SO_2-NH-CO-NH-$, leur permettant *via* une liaison hydrogène d'interagir avec un récepteur pancréatique, engendrant in fine la **libération d'insuline** (Figure 10).

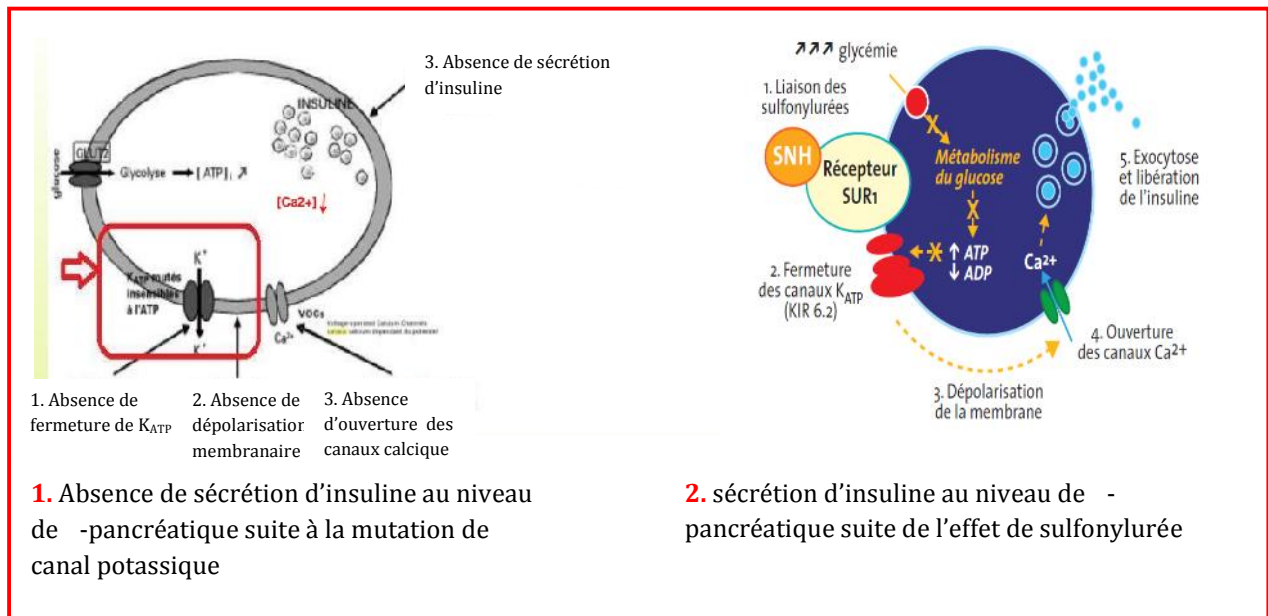


Figure 10. Représentation schématique de cellule β -pancréatique et mécanisme d'action des sulfonylurées

1.1.3. Sulfonamides diurétiques

Les sulfonamides diurétiques sont nés de l'observation des cliniciens au cours de traitements par certains sulfamides antibactériens qui augmentaient légèrement la diurèse. Tous les composés à activité diurétique sur le marché possèdent un groupement SO_2NH_2 sans substituant sur l'azote. Selon le noyau sur lequel est fixée la fonction sulfonamide, les composés n'agissent pas au même niveau sur le néphron et engendrent une diurèse plus ou moins importante.

Beaucoup d'autres drogues contenant le motif sulfonamide ont été classées parmi les composés pharmaceutiques tels que: le Célécoxib¹³ (anti-inflammatoire) (16), le Doripenem¹⁴ (antibiotique) (17), l'Amprénavir¹⁵ (anti-VIH) (18), Bendrofluméthiazide¹⁶ (pour traiter l'hypertension artérielle) (19) (Figure 11).

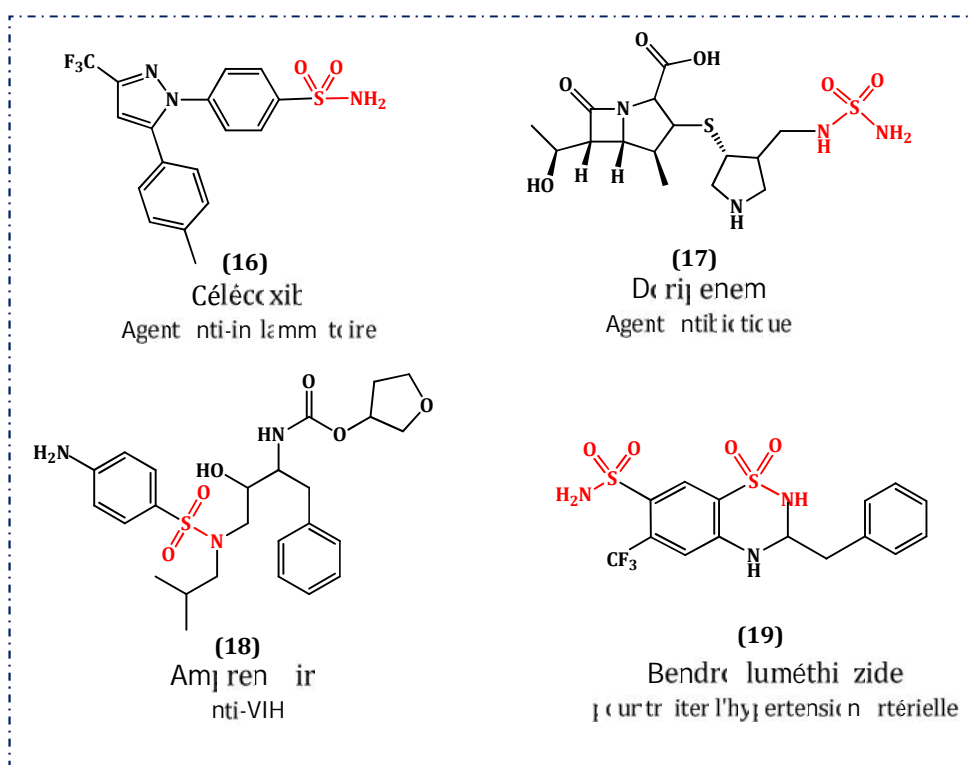


Figure 11. Structures des composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide

¹³ D. T. Penning, J. J. Talley, R. S. Bertenshaw, S. J. Carter, W. P. Collins, S. Docter, J. M. Graneto, F. L. Lee, W. J. Malecha, M. J. Miyashiro, S. R. Rogers, J. D. Rogier, S. S. Yu, D. G. Anderson, G. E. Burton, N. J. Cogburn, A. S. Gregory, M. C. Koboldt, E. W. Perkins, K. Seibert, W. A. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, C. P. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

¹⁴ S. D.; Brown, M. M. J. Traczewski, *Antimicrob. Chemother.* **2005**, 55, 944.

¹⁵ C. T. Supuran, *Expert Opin. Investig. Drugs.* **2003**, 12, 283.

¹⁶ H. Y. Pang, L. L. Yang, M. S. Shuang, C. Dong, M. Thompson, *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

Les sulfonamides et les N-acylsulfonamides constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, sont appelés anti-métabolites ou analogues structuraux car ils agissent par inhibition compétitive avec les métabolites normaux de la cellule¹⁷.

1.2. Relation structure-activité des sulfonamides et N-acylsulfonamides

Des observations cliniques montrent que les modifications structurales des sulfonamides donnent des activités multiples ou des améliorations sur le plan activité biologique.

Le chlorothiazide (**20**) est un agent antihypertension avec un fort effet diurétique (augmentation de l'excrétion d'urine), le remplacement du groupe sulfonamide (**-SO₂NH₂**) par un groupe chloro (**-Cl**) donne le diazoxide (**21**) représentable comme agent antihypertension sans effet diurétique (Figure 12).

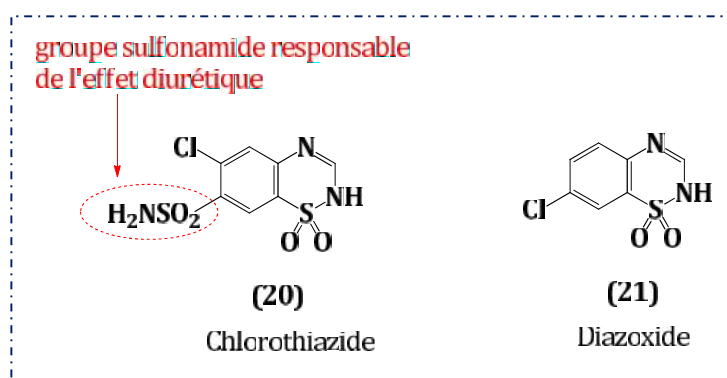


Figure 12. Structures de chlorothiazide et diazoxide

Un autre exemple qui concerne le carbutamide (**22**), ce dernier est un agent antibiotique avec un effet secondaire antidiabétique, le remplacement du groupe amino (**-NH₂**) par un groupe méthyle (**-CH₃**) a donné lieu à la formation de son analogue le tolbutamide (**23**), un médicament antidiabétique sans activité antibiotique (Figure 13).

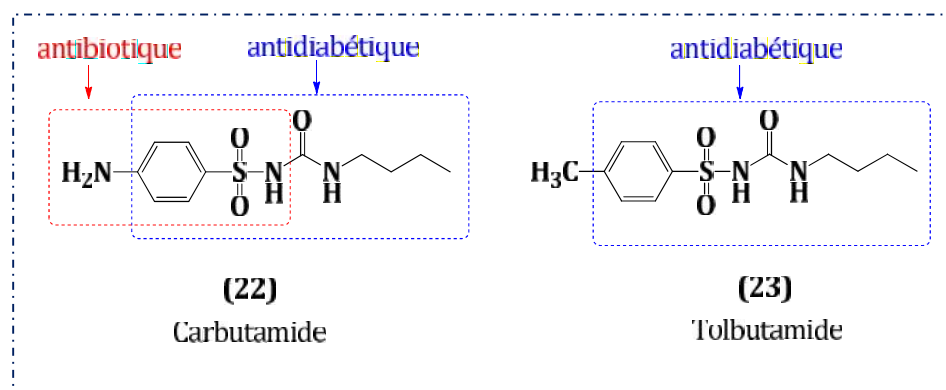


Figure 13. Structures de carbutamide et tolbutamide

¹⁷ E. J. H. Chu, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2243.

Les sulfamides hypoglycémiants de la première génération, dont il ne reste plus qu'un représentant (Glicazide DIAMICRON) **(25)**, possèdent un substituant R peu encombrant tel qu'un méthyle, alors que les produits de seconde génération, 100 à 500 fois plus actifs, comme le Glibenclamide **(24)**, comportent tous une chaîne R lipophile avec une fonction amide. C'est l'azote de cette fonction qui permet d'établir une seconde liaison hydrogène avec le récepteur pancréatique (Figure 14).

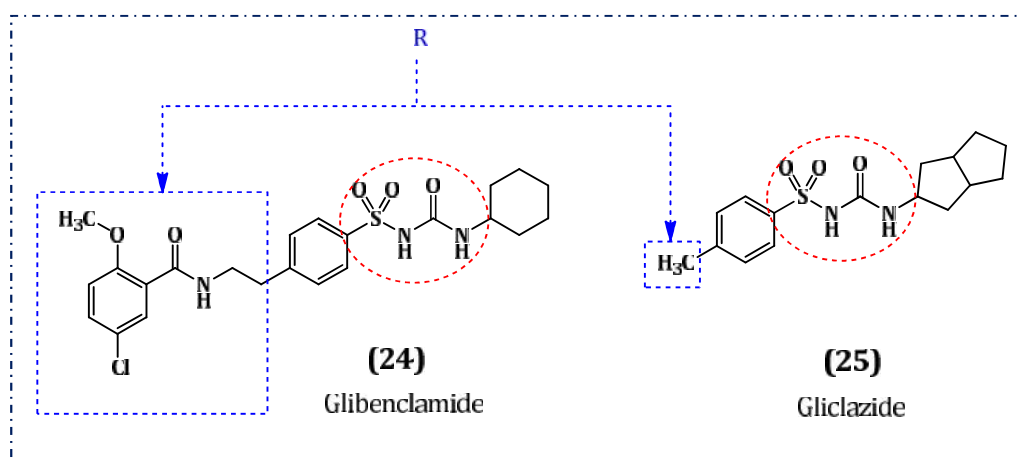


Figure 14. Structures chimiques de gliclazide et glibenclamide.

Un sulfonamide nommé JNJ-7706621 **(26)** présente une activité antiproliférative contre de diverses cellules humaines de tumeur. Pour améliorer l'effet antitumoral de cette molécule, S. Huang et *al.*¹⁸ ont réalisé une acylation sur le motif sulfonamide dans le but d'augmenter la lipophilité de la molécule (Figure 15).

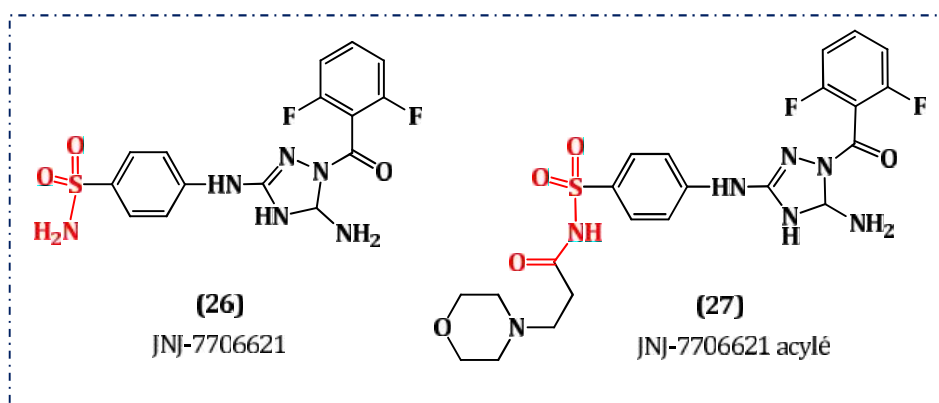


Figure 15. Structures chimiques de JNJ-7706621 et son dérivé acylé.

¹⁸ S. Huang, P. J. Connolly, R. Lin, S. Emanuel, S. A. Middleton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3639.

Vu la grande activité biologique annoncée pour les *N*-acylsulfonamides, notre attention a été dirigée vers la préparation de nouveaux dérivés de cette famille.

1.3. Méthodes d'accès aux sulfonamides et *N*-acylsulfonamides

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des sulfonamides et des *N*-acylsulfonamides qui ont été décrites dans la littérature parmi lesquelles on peut citer les exemples suivants:

1.3.1. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle

Les sulfonamides (**28**) ont été synthétisés selon une procédure standard par la condensation d'isocyanate de chlorosulfonyle, *tertio*-butanol et amine primaire ou secondaire correspondant, dans le dichlorométhane à 0°C en présence triéthylamine, la réaction est suivie par une déprotection¹⁹ du groupement *Boc* dans l'eau à 100°C.

La réaction d'acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle en présence d'un catalyseur SnCl_4 , a été réalisée par Bouchareb et *al.*²⁰ Les nouveaux analogues des *N*-acylsulfonamides ont été obtenus avec de bons rendements (*Schéma 1*).

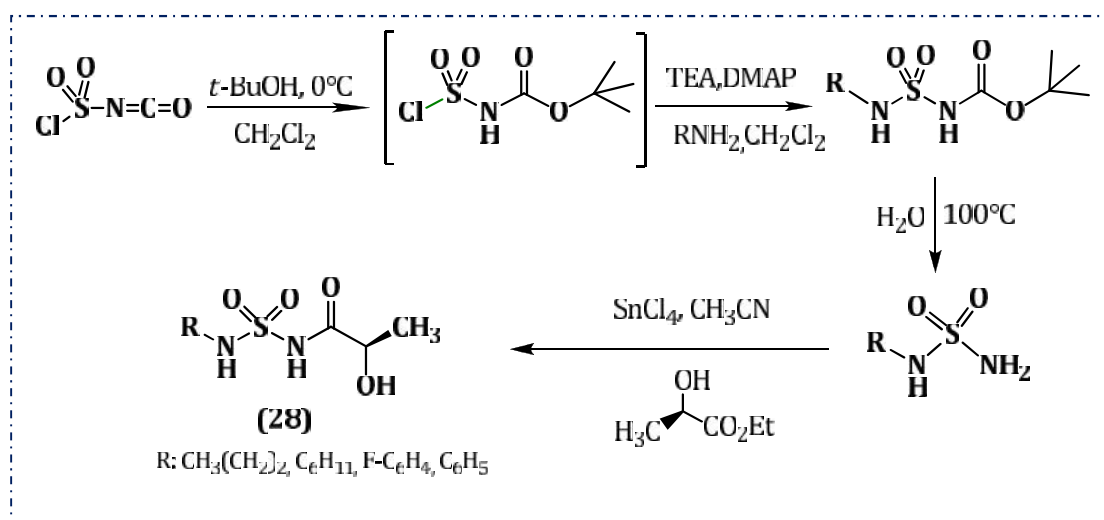


Schéma 1. Synthèse de sulfonamides et *N*-acylsulfonamides à partir de l'ICS.

¹⁹ Z. Cheraïet, S. Ouarna, J. Zoubir, M. Berredjem, N. E. Aouf, *International Journal of Chemistry*, **2012**, 4, 3, 73-79.

²⁰ F. Bouchareb, W. Boufas, H. Cheloufi, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2014**, 189, 587.

Une autre méthode d'accès aux N-acylsulfonamides a été réalisée par cheloufi et *al.*²¹ basée sur l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl, en deux étapes successives, commençant par l'addition du -hydroxyester sur l'ICS. Le carbamate de chlorosulfonyl (**29**) ainsi formé subit une réaction de sulfamoylation avec une série d'amines primaires ou secondaires en présence de triéthylamine pour former le dérivé N-acylsulfonamide (**30**) (Schéma 2).

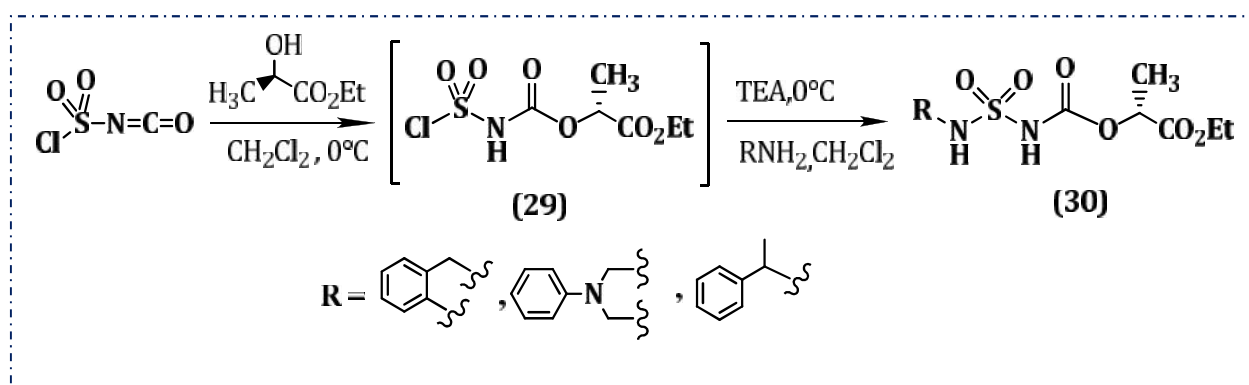


Schéma 2. Synthèse des N-acylsulfonamides à partir de lactate d'éthyle.

1.3.2. Par oxydation de thiol

Bahrami et *al.*²² ont décrit la préparation de sulfonamide (**32**) en deux étapes; l'oxydation de thiol dans l'acétonitrile en présence de l'eau oxygénée et le chlorure de thionyl à température ambiante pendant une minute, le chlorure de sulfonyl (**31**) obtenu est engagé dans la sulfamoylation. Ce dernier est réalisé avec une série des amines primaires en présence de la pyridine, pendant 2 à 4 minutes. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 3).

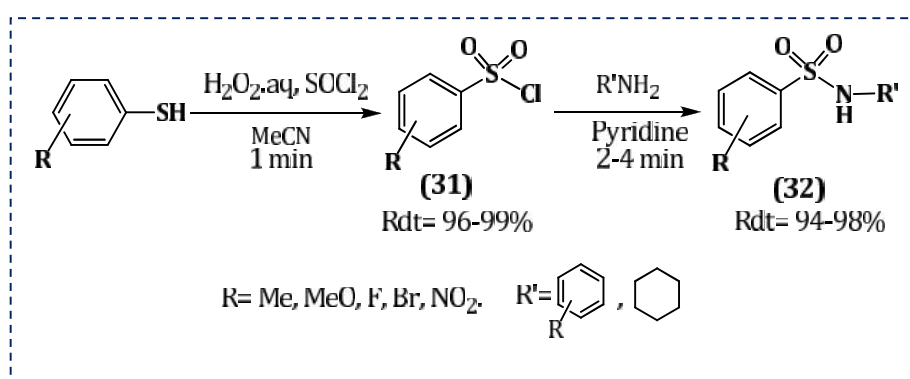


Schéma 3. Synthèse d'une série des sulfonamides par oxydation de thiol.

²¹ H. Cheloufi, M. Berredjem, W. Boufas, F. Bouchareb, A. Djahoudi, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, **2014**, 189, 1396.

²²**a)** K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilzad, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9287. **b)** K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilzad, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4843.

Un autre exemple innovateur de la synthèse des sulfonamides **(35)** possédant une activité antivirale et antitumorale, a été illustrée par Revankar *et al.*²³ Les conditions de la réaction sont douces et sélectives, l'oxydation a été réalisée par quatre équivalents de l'acide métachloroperbenzoïque dans un mélange éthanol-eau, pendant 15 heures. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de 81% (Schéma 4).

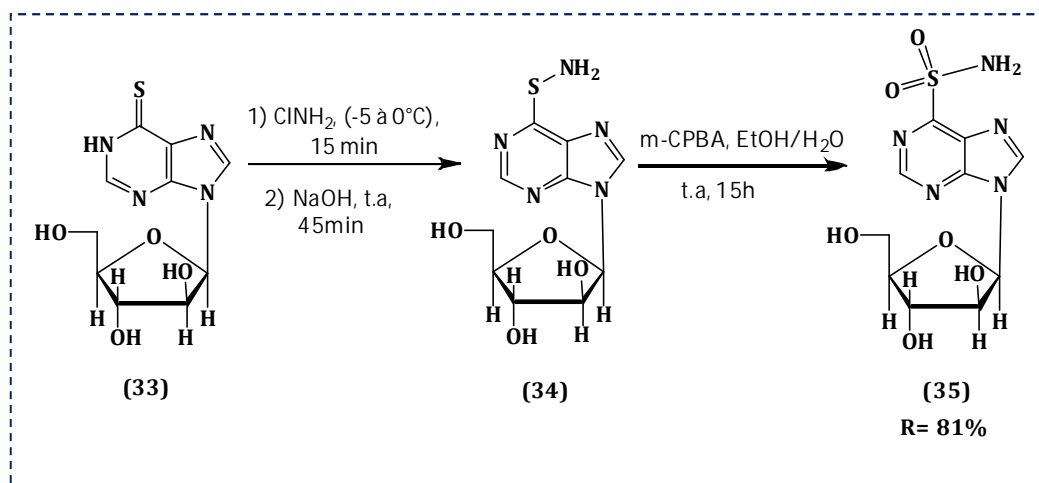


Schéma 4. Synthèse des sulfonamides par oxydation de thiol.

1.3.3. A partir de chlorure de tosylo TsCl

Edward J. Hennessy *et al.*²⁴ ont synthétisé une nouvelle classe d'hétérocycles dérivés de triazole contenant le motif sulfonamide. La synthèse a été réalisée en six étapes successives, à partir d'acide aminé. Une réaction de *N*-sulfonylation a été effectuée par l'action de chlorure de 4-chlorobenzensulfonyle en présence de NaHCO_3 dans l'eau à température ambiante, suivie par une estérification de la fonction acide.

Le composé résultant **(36)** est ensuite transformé à un dérivé d'hydrazine **(37)**, en utilisant l'hydrazine hydraté. Le traitement de ce dérivé par l'acide formique sous irradiations micro-ondes a permis la formation du composé **(38)**. Ce dernier subit ensuite une réaction de déshydratation par l'action de trichlorure de phosphoryle (POCl_3) dans l'acétonitrile à reflux. La dernière étape de cette synthèse consiste en un réarrangement au niveau d'hétérocycle d'oxadiazole qui a permis d'aboutir avec succès le composé souhaité **(40)**. (Schéma 5).

²³ G. R. Revankar, N. B. Hanna, K. Ramasamy, S. B. Larson, D. F. Smee, R. A. Finch, T. L. Avery, R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 909.

²⁴ E. J. Hennessy, G. Grewal, K. Byth, V.M. Kamhi, D. Li, P. Lyne, V. Oza, L. Ronco, M.T. Rooney, J.C. Saeh, Q. Su, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2041.

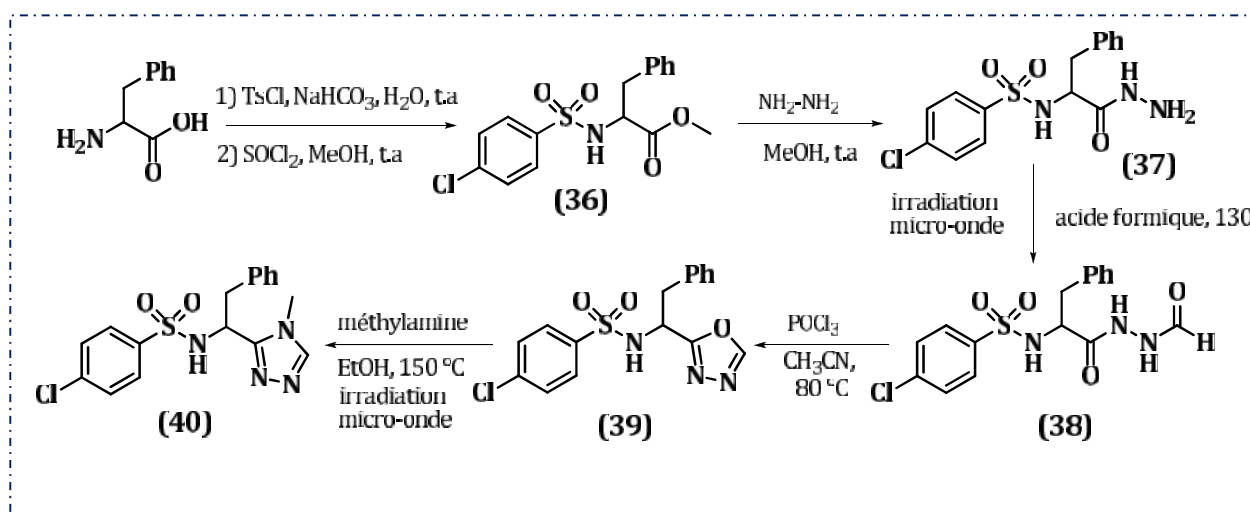


Schéma 5. Synthèse de sulfonamide dérivé de triazole à partir d'un acide aminé.

1. 4. Réactivité des sulfonamides et *N*-acylsulfonamides

La réactivité des sulfamides et *N*-acylsulfonamides a été étudiée par notre équipe vis-à-vis divers réactifs chimiques pour conduire à de nouvelles molécules à potentiel chimique et biologique.

L'introduction du motif phosphonate qui possède des propriétés chimiques et biologiques différentes sur les *N*-sulfonamides acylés a été réalisée par Boufas et *al.*²⁵ La réaction est commencée par l'acylation des sulfonamides préparé précédemment avec le chlorure de chloroacétyle en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis $AlCl_3$. Le produit acylé est traité avec un excès de triméthylphosphite à 150°C en appliquant la réaction de Michaelis-Arbuzov. Les produits souhaités (42) ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 6).

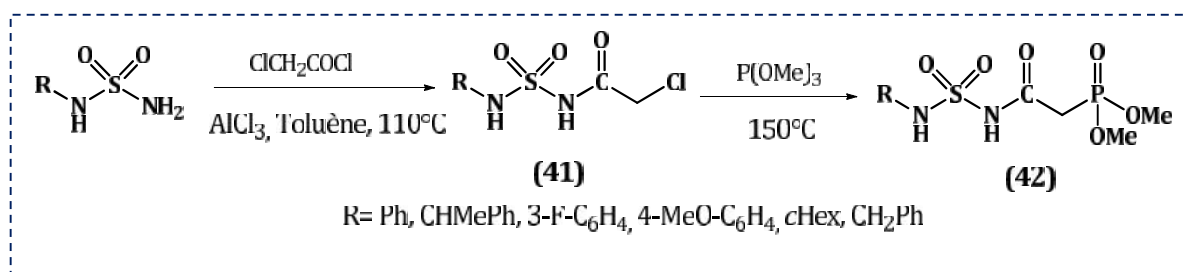


Schéma 6. Préparation des *N*-acylsulfonamides contenant le motif phosphonate.

²⁵ W. Boufas, H. Cheloufi, F. Bouchareb, M. Berredjem, K. Berrezag, I. Bechecker, H. Berredjem, N. E Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 190, 103, 2015

Récemment, une nouvelle série de *N*-sulfonylecyclourée (**45**) a été décrite par Cheloufi et *al.*²⁶ Ces dérivés ont été synthétisés à partir de sulfonamide (**43**) et de la moutarde à l'azote acylé (**44**) dans l'acétonitrile en présence de K₂CO₃. Les molécules désirés sont obtenues avec de bons rendements et ont présenté une activité antitumorale (Schéma 7).

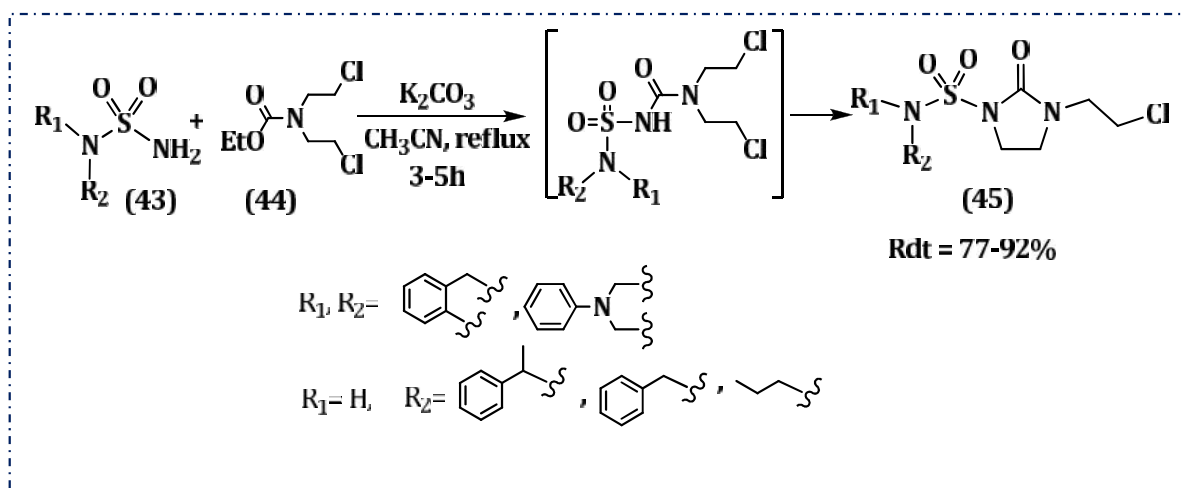


Schéma 7. Synthèse des *N*-sulfonylecyclourée.

R. Crespo et *al.*²⁷ ont synthétisé le *N*-glycosyl sulfonamides (**47**) qui a montré une activité antitumorale. La réaction a été réalisée par action de sulfonamide sur le per-*O*-glycals acétylé (**46**), en présence d'acide fluoroborique immobilisé sur la silice dans l'acétonitrile (Schéma 8).

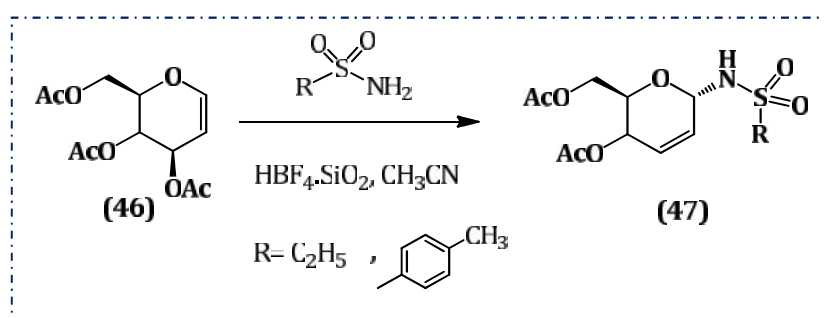


Schéma 8. Synthèse des *N*-glycosyl sulfonamides.

²⁶ H. Cheloufi, B. Belhani, T. S. Ouk, R. Zerrouki, N. E. Aouf, M. Berrredjem, *Mol. Divers.* **2016**, 20, 399–405.

²⁷ R. Crespo, M. G. de Bravo, P. A. Colinas, R. D. Bravo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6469–6471.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté l'essentiel des activités biologiques des sulfonamides et N-acylsulfonamides. Nous avons également fait le point sur les différentes méthodes d'accès aux sulfonamides et N-acylsulfonamides modifiées décrites dans la littérature.

Ces dernières années beaucoup de recherches ont été consacrées à la synthèse de nouveaux dérivés de sulfonamides et N-acylsulfonamides dans le but d'augmenter et élargir l'activité biologique de ces composés.

CHAPITRE 2

Aperçu Bibliographique sur les N-Sulfonylimines

Les *N*-sulfonylimines ont attiré une attention considérable des chimistes organiciens en raison de leur réactivité efficace, qui est bien complétée par leur stabilité et caractéristiques pas facilement trouvées en d'autre imine¹, ils sont considérés comme classe spéciale d'imine contenant le motif sulfonyle², la présence de ce dernier participe à l'activation de la liaison **C=N** dans la molécule, ce qui permet d'atteindre d'excellents rendements avec l'addition³. Les *N*-sulfonylimine ont été largement répandues dans diverses transformations dans la synthèse organique pour accéder aux composés biologiquement actifs⁴.

La réaction idéale conduisant à des *N*-sulfonylimines est évidemment la condensation directe d'un sulfonamide sur un aldéhyde. Cependant, cette réaction requiert souvent des conditions acides dures pour activer le carbonyle à cause de la faible nucléophilie des sulfonamides. Un certain nombre de méthodes alternatives ont ainsi été mises au point pour pallier le manque de réactivité du partenaire azoté et permettre la synthèse d'imines dans des conditions plus neutres.

2.1. Méthodes d'accès aux *N*-sulfonylimines

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

2.1.1. Méthodes classiques

Une des plus anciennes méthodes a été décrite par Albrecht⁵ en 1964, elle consiste à chauffer à 160 °C un mélange de sulfonamide et de diéthyl acétal d'un aldéhyde en distillant l'éthanol formé pendant la réaction, puis le brut est recristallisé pour donner les imines correspondantes (**48**) avec des rendements de l'ordre de 70-90% (Schéma 9).

¹ R. Chawla, A. K. Singh, L. D. S. Yadav, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 3553.

² J. L. G. Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, A. Parra, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 179.

³ S.M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* **1992**, 57, 4777.

⁴ A. Jarrahpour, M. Zarei, *Molecule*, **2006**, 11, 49.

⁵ R. Albrecht, G. Kresze, B. Mlakar, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 32.

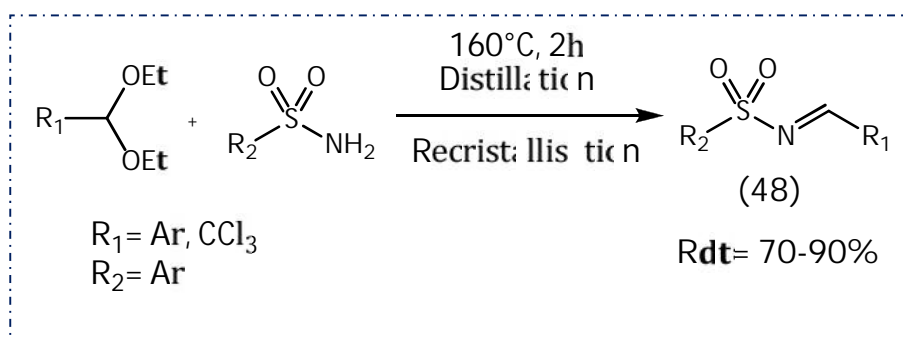


Schéma 9. Synthèse des *N*-sulfonylimines à partir de diéthyl acétal.

Une autre méthode décrite par Lee et *al*⁶, pour la synthèse des *N*-sulfonylimines (**50**). La réaction a été réalisée par la condensation de sulfonamide (**49**) avec les aldéhydes dans le dichlorométhane en présence de l'anhydride trifluoroacétique à reflux (Schéma 10).

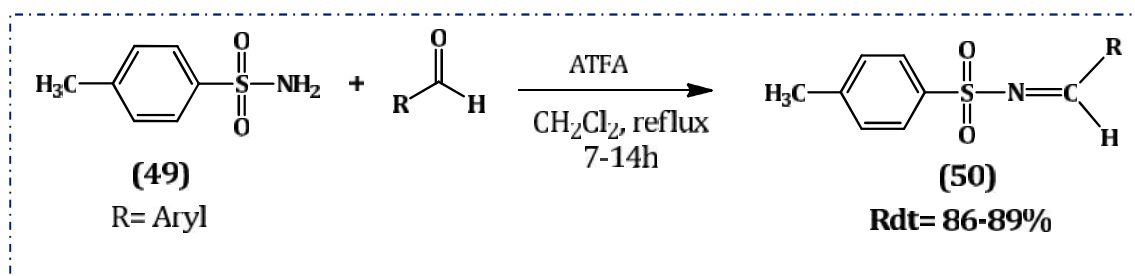


Schéma 10. Synthèse de *N*-sulfonylimines en présence d'ATFA.

Ruano et *al*⁷ ont décrit une autre méthode, qui passe par la formation d'un sulfinylimine (**53**) à partir de sulfonamide (**52**) et d'un aldéhyde ou cétone (**51**) en présence de Ti(OEt)₄, suivie de son oxydation par l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, donnant accès à des *N*-sulfonylimines aromatiques et aliphatiques (**54**) (Schéma 11).

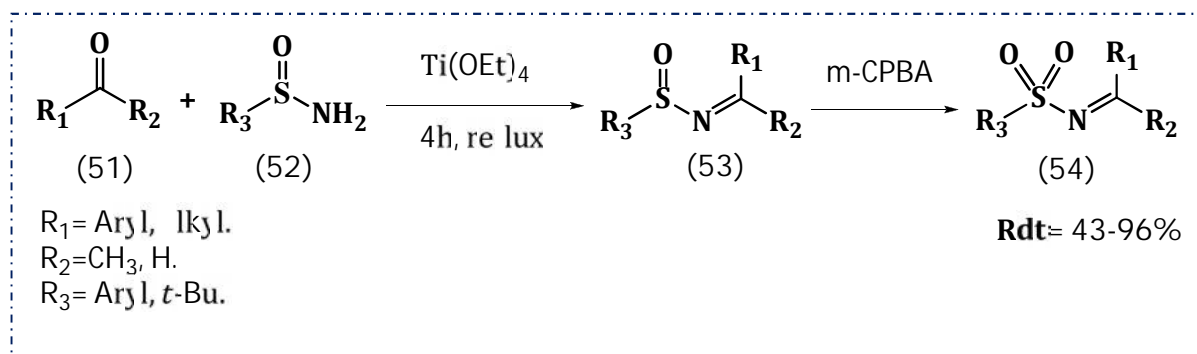


Schéma 11. Synthèse des *N*-sulfonylimines par oxydation des *N*-sulfinylimines.

⁶ K. Y. Lee, C.G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 13, 1231.

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

L'équipe de L. J. Suman⁸ a utilisé un complexe de ruthénium-phosphine pour former des N-sulfonylimines (57) à partir d'aldéhydes aromatiques ou benzyliques (55) et le sulfonamido-phosphine (56) (Schéma 12).

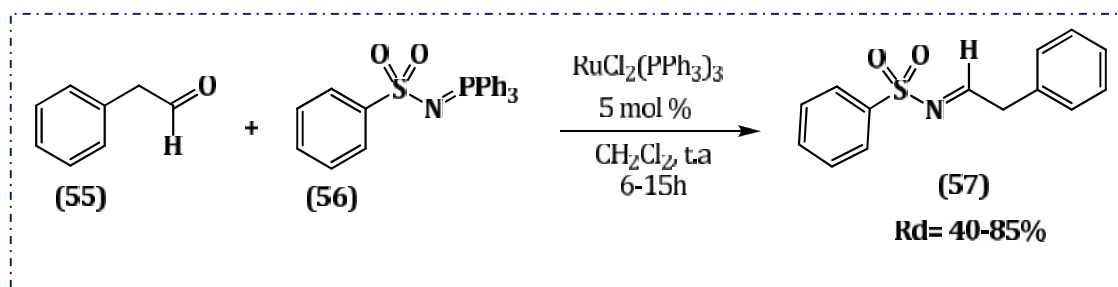


Schéma 12. Synthèse des N-sulfonylimines en présence de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

Une méthode plus simple a été développée par X. F. Wu et al⁹, elle consiste à traiter des aldéhydes par des sulfonamides en présence de trichlorure de fer en quantité catalytique dans le méthanol à température ambiante. Cette procédure n'est efficace qu'avec les aldéhydes aromatiques (Schéma 13).

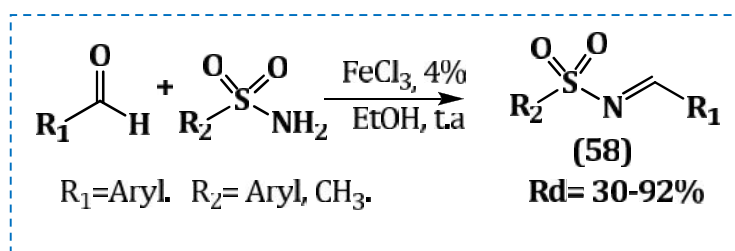


Schéma 13. Synthèse des N-sulfonylimines en présence de FeCl_3 .

La plupart des méthodes rapportées en haut, exige des conditions agressives telles que, les températures plus élevées, le temps de réaction plus long et des quantités stoechiométriques de réactifs. Pour préserver l'environnement d'autres méthodes vertes ont été développées récemment. Nous citerons ci-dessous quelques-unes qui nécessitent des conditions douces.

⁸ L. J. Suman, V. B. Sharma, B. Sain, J. Mol. Cat. A: Chem. 2005, 239, 92-95.

⁹ X. F. Wu, C. Vovard, L. Bechki, C. Darcel, Tetrahedron, 2009, 65, 7380.

2.1.2. Méthodes catalytiques et vertes

Une nouvelle méthode simple et efficace a été réalisée par Boufas et al¹⁰ pour la synthèse des N-sulfonylimines (60) par la condensation du sulfonamide (59) avec un réactif simple et commercial (4-méthoxybenzaldéhyde) en présence d'un catalyseur TBAB à 100°C (Schéma 14).

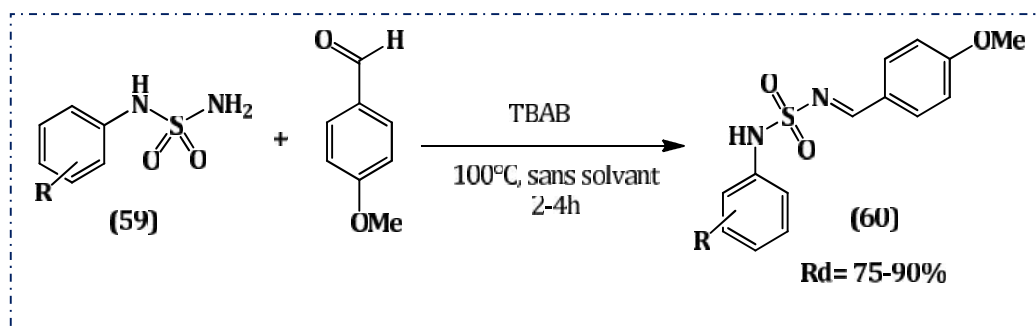


Schéma 14. Synthèse des N-sulfonylimines en présence de TBAB.

A. Djemili et al¹¹ ont mis au point une méthode de synthèse simple d'une série de N,N-bis-(2-chloroéthylsulfamoyl) imines (62) par la condensation des N,N-bis-(2-chloroéthylsulfonamides) (61) avec des aldéhydes aromatiques sans solvant à 100°C (Schéma 15).

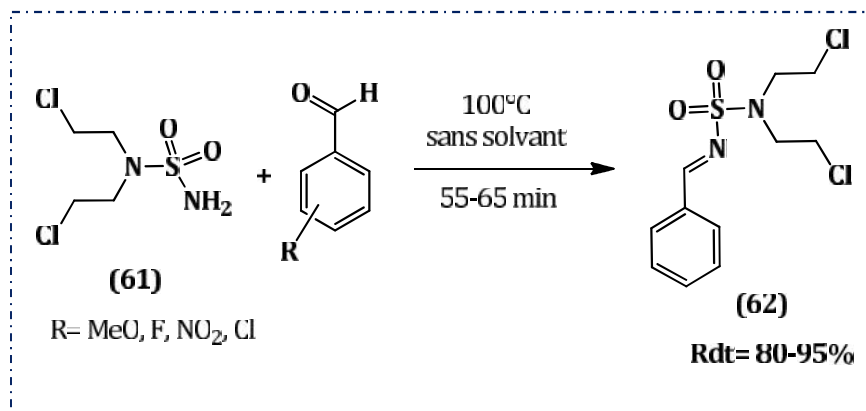


Schéma 15. Synthèse des N,N-bis-(2-chloroéthylsulfamoyl) imines.

Une autre méthode verte décrite par J. Tongshou et al.¹² qui utilise l'irradiations micro-onde pour la synthèse des N-sulfonylimines (63) par la condensation des aldéhydes avec des sulfonamides en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de Zirconium/Peroxydisulfate (ZrO₂/S₂O₈²⁻) (Schéma 16).

¹⁰ W. Boufas, B. Belhane, H. Cheloufi, H. K'tir, N.E. Aouf, M. Berredjem, J. Chem. Pharm. Res. 2014, 6,10, 876-881.

¹¹ A. Djemili, S. Lakrouf, Z. Cheraïet, M. Berredjem, N. E. Aouf, Green Chem. Lett. Rev. 2015, 8, 48-53.

¹² J. Tongshou, F. Guoliang, Y. Mina, L. Tongshuang, synthetic commun. 2004, 34, 7, 1277-1283.

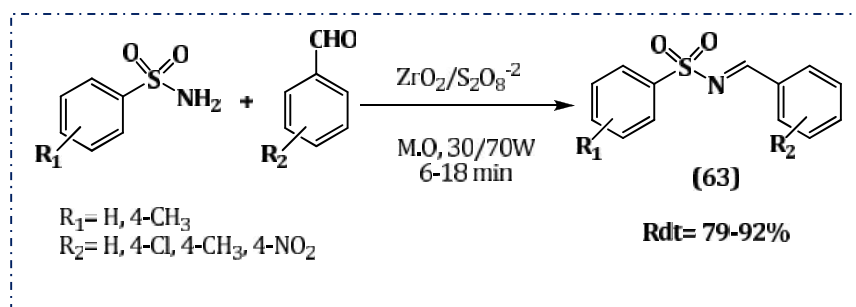


Schéma 16. Synthèse des *N*-sulfonylimines sous irradiation micro-onde.

2.2. Réactivité des *N*-sulfonylimines

Les *N*-sulfonylimines ont reçu une attention considérable pour les chimistes en raison de leurs utilisations en synthèse organique¹³. Ils sont considérés comme intermédiaires pour l'obtention des molécules optiquement actives d'intérêt biologique.

Barbarotto et al.¹⁴ ont synthétisé une nouvelle série de molécules biologiquement actives (67). La synthèse est basée sur l'addition de -bromo- -cétosulfoxyde substitué par un groupement tert-butyle (64) sur divers *N*-sulfonylimines (65). Des meilleurs résultats ont été obtenus en présence de l'iodure de samarium à -78°C dans le THF pendant 2h (Schéma 17).

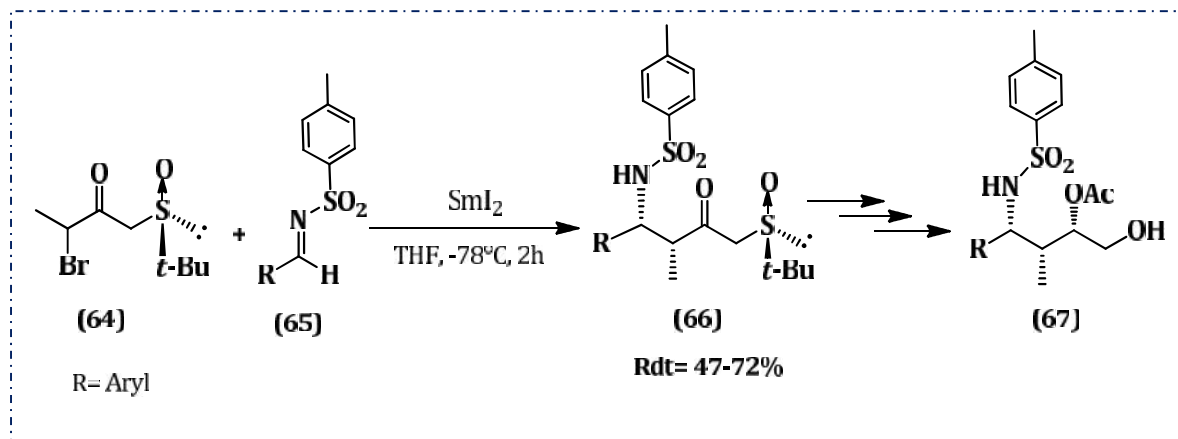


Schéma 17. Condensation de *N*-sulfonylimine avec le bromocétosulfoxyde.

A. Qianjin et al.¹⁵ ont développé une méthode efficace pour la synthèse d'une molécule d'intérêt pharmacologique contenant deux centres stéréogènes, à partir de *N*-

¹³a) S. M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* 1997, 190, 131. b) M. Gohain, *Synlett.* 2003, 2097. c) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 1895.

¹⁴ M. Barbarotto, J. Geist, S. Choppin, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20, 2780-2787.

¹⁵ A. Qianjin, L. Jing, S. Jiefeng, B. Nicholas, L. Delong, L. Yangang, Z. Wanbin, *RSC, Chem. Commun.* 2014, DOI: 10.1039/C4CC07051H

sulfonylimines cyclique (68) avec des aldéhydes α,β -insaturés (69) en présence d'un organocatalyseur asymétrique. Les produits désirés (70) (Schéma 18).

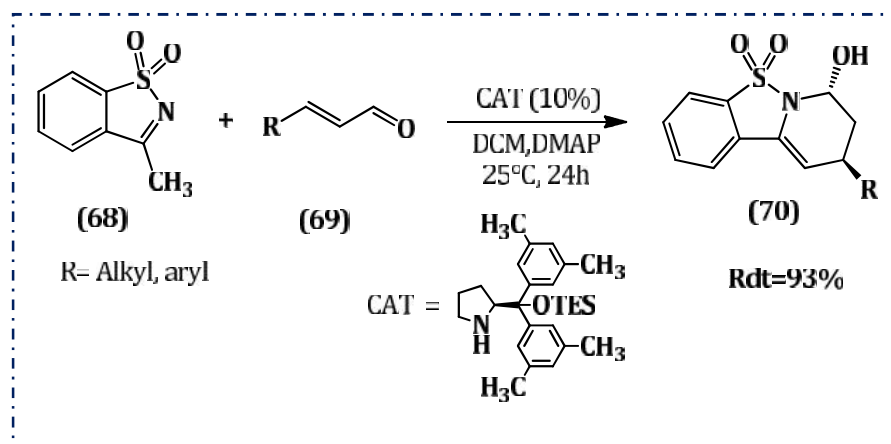


Schéma 18. Condensation de N-sulfonylimine avec un aldéhyde α,β -insaturés.

Conclusion

Lors de ce chapitre, nous nous sommes particulièrement intéressés aux N-sulfonylimines, qui ont une importance considérable sur le plan chimique.

Nous avons également fait le point sur les différentes méthodes d'accès aux N-sulfonylimines ainsi que leurs réactivités.

CHAPITRE 3

Les ultrasons : Revue Bibliographique

La chimie verte représente une réelle rupture entre la chimie du XX^{ème} siècle et celle du XXI^{ème} siècle. Au XX^{ème} siècle, la conception et la mise au point de procédés chimiques étaient essentiellement basées sur un objectif d'optimisation des réactions. Aujourd'hui, les procédés chimiques sont issus d'une conception globale qui tient compte à la fois de la nature et la quantité de matière mis en jeu (matières premières et solvants), la dépense énergétique requise (notion de chimie douce). La quantité de déchets via le recyclage, ainsi que la possibilité d'analyser les matières en jeu à toutes les étapes sur des quantités d'échantillons réduites.

Un grand intérêt est conféré aux techniques alternatives compatibles avec les principes de la chimie verte, visant une performance accrue, un meilleur respect de l'environnement et une diminution de la facture énergétique. Les micro-ondes et les ultrasons ont sans aucun doute contribué à cet enthousiasme¹.

L'utilisation des ultrasons permet, dans des conditions précises, de favoriser des réactions chimiques à haut rendement sans apport de chaleur, de réactifs ou de catalyseurs et minimisent la quantité de déchets.

3.1. Les ultrasons

Les ultrasons sont des ondes acoustiques (mécaniques) sinusoïdales dont la fréquence se situe entre 16 kHz et 10 MHz, c'est-à-dire entre les domaines des sons audibles (16 Hz-16 kHz) et des hyper sons (> 10 MHz) (Figure 16). Il est à noter que les infrasons et les ultrasons sont communément utilisés par les animaux pour communiquer ou pour se diriger. Les deux exemples les plus connus sont les éléphants qui utilisent les infrasons pour communiquer sur de longues distances (parfois > 1 km) et les chauves souris qui se servent des ultrasons comme sonar pour se diriger.

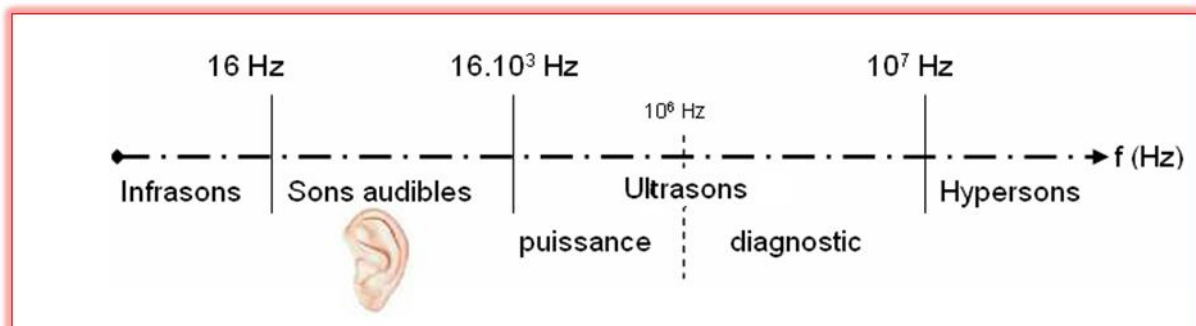


Figure 16. Domaines du son en fonction de la fréquence

¹ M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem Sus Chem.* **2014**, 7, 24.

Étant donné le large spectre de fréquence occupé par les ultrasons (16 kHz-10 MHz) on différencie classiquement deux zones :

- Les ultrasons de diagnostic, faible intensité et haute fréquence, de 1 à 10 MHz.

Dans ce domaine d'application des ultrasons, on ne veut pas que l'onde modifie le milieu traversé. Le but est d'observer l'impact du milieu sur l'onde ultrasonore. L'analyse de ces modifications de l'onde (transmise ou réfléchi) donne des informations sur les caractéristiques du milieu traversé, c'est pour cela qu'ils sont utilisés en détection pour faire des diagnostics.

Cette catégorie d'ultrasons est utilisée entre autres en métallurgie pour la détection de défauts dans les soudures ou la présence d'inclusions, cependant l'application la plus courante est l'échographie en imagerie médicale, dans ce cas la sonde de l'échographe sert alternativement à émettre des impulsions d'onde et à recevoir l'écho de ces impulsions.

- Les ultrasons de puissance, forte intensité et faible fréquence, de 16 à 1000 kHz.

Dans cette gamme de fréquences, l'effet recherché est une modification du milieu par les ultrasons principalement grâce à la cavitation : l'onde modifie le milieu irradié.

Cette modification peut être physique (décapage, dégazage, émulsification) ou chimique (modification du mécanisme réactionnel, production de radicaux libres...).

3.1.1. Phénomène de cavitation

Dans le milieu liquide, l'action des ultrasons repose essentiellement sur le phénomène de cavitation. La cavitation est définie comme une perturbation du milieu liquide continu sous l'effet de contrainte excessive, accompagnée par la formation, l'expansion et finalement l'implosion violente de bulles créées par cette perturbation.

La cavitation décrit l'oscillation non linéaire d'une bulle de gaz et/ou de vapeur dans un liquide (*Figure 17*).

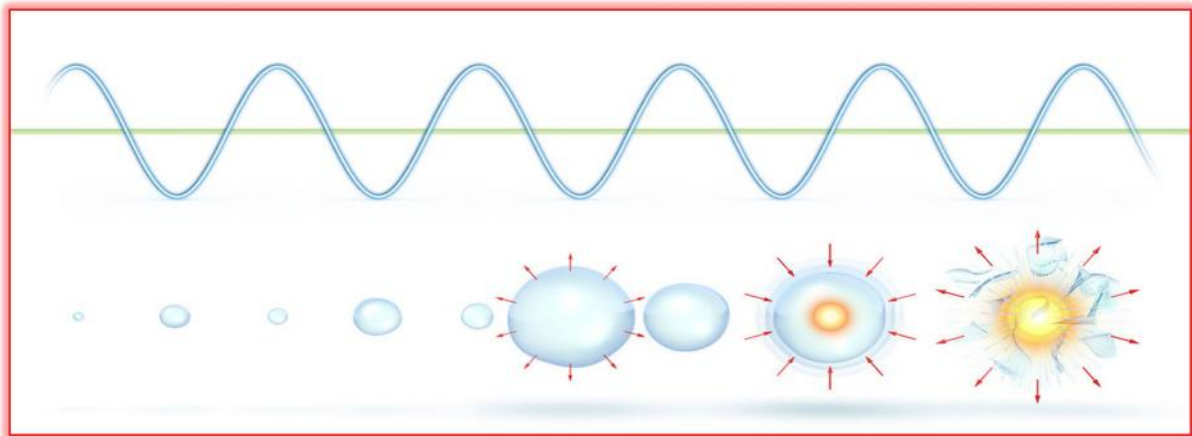


Figure 17. Principe de cavitation

La variation de pression responsable de la croissance de la bulle peut être provoquée par un champ acoustique de forte puissance. On parle dans ce cas de cavitation acoustique², En s'effondrant sur elles-mêmes, ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale, de très haute pression, des ondes de choc, des microcourants acoustiques et des microjets³.

3.1.2. Domaines d'application

Il suffit de parcourir la littérature pour se rendre compte rapidement de l'importance croissante que prennent les ultrasons dans divers domaines.

En industrie, le nettoyage par ultrasons a été une des premières applications, pour les lentilles photographiques, instruments médicaux, et de pièces de moteur, un des atouts majeurs des ultrasons est la possibilité de réaliser des nettoyages de pièces de géométrie très complexe ou comportant de nombreuses aspérités, qui semblent très difficiles voire impossibles par d'autres techniques.

En alimentation, pour la découpe des fromages, pâtes, viandes, poissons, gâteaux à très haute vitesse et sans pertes, et à la stérilisation de certains liquides, notamment du lait.

En médecine, de nombreuses applications ont été développées en utilisant les ultrasons, les deux les plus connues sont le détartrage dentaire et la lithotripsie, en imagerie médicale dans l'échographie et la thérapie par ultrasons focalisés, dans le traitement des névralgies, et aussi pour la détermination de lésions localisées de certains organes ou tissus.

² M. Draye, J. Estager, J. P. Goddard, C. Ollivier, M. Malacria, *Techniques de l'ingénieur*, **2009**, 112.

³ K. S. Suslick, D. A. Hammerton, D. E. Cline, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5641-5645.

En biotechnologie, l'énergie ultrasonique est nécessaire pour l'activation et la désactivation d'enzymes, pour la manipulation et la séparation de cellules biologiques, elle constitue aussi un produit de remplacement écologique prouvé au lieu de solvants chlorés et d'agents désinfectants.

En géologie, en océanographie, et dans la composition des sols.

Ainsi que le domaine d'application le plus répandu est celui de la chimie, appelé la sonochimie.

3.1.3. La Sonochimie

Les premiers effets chimiques ont été observés en 1927 par Richards et Loomis⁴ qui ont mis en évidence l'oxydation des ions iodure en iode sous l'effet d'ondes ultrasonores.

À partir de 1930, Dognon et al⁵ ont été intéressés à leurs actions biologiques ; après 1940, les recherches sur les ultrasons et leurs effets physiques, chimiques et biologiques ont été développées, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets chimiques de la cavitation ultrasonore pour tenter d'étudier son mode d'action. Plusieurs théories s'opposent encore et de nombreux phénomènes restent inexplicables⁶.

L'utilisation des ultrasons de puissance en chimie organique est appelée **sonochimie** organique, ce terme est noté généralement US ou représentés schématiquement par quatre parenthèse «)))) ». Les effets des ultrasons sont liés directement au phénomène de cavitation qui correspond à la formation, à la croissance et à l'implosion de microbulles de gaz dans les liquides.

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

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

⁴ W. T. Richards, A. L. Loomis, *Chem Soc.* **1927**. 49, 3086.

⁵ A. Dognon, *Collection La Science Vivante*, **1953**.

⁶ L. Hallez, *Caractérisation de transducteurs ultrasonores focalisés (HIFU) dédiés à la sonochimie: application à l'irradiation de polymères*, Université de Franche-Comté, **2009**.

- Augmentation de la réactivité des produits de départ
- Amélioration de la synthèse de particules

3.1.4. Sonoréacteurs

Un dispositif produisant des ultrasons est communément appelé transducteur. Ce dernier est généralement basé sur des générateurs électriques qui font appel à l'effet piézo-électrique assuré par des matériaux appropriés pour convertir l'énergie électrique en énergie mécanique ultrasonore.

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

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

- Une sonde à ultrasons est beaucoup plus puissante en raison de l'intensité ultrasonore délivrée sur une petite surface par rapport au bain à ultrasons. La pointe de la sonde est immergée directement dans la solution contenant les réactifs.

3.2. Réactions activées par ultrason en synthèse organique

L'application de la sonochimie a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature, nous citerons quelques exemples:

P.K Guzen et *al.*⁷ ont synthétisé une série d'imines (**72**) par la condensation des aldéhydes avec le 4-méthoxyaniline (**71**) sous irradiation ultrasonique, en utilisant la silice comme instigateur dans l'éthanol. Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements (*Schéma 19*).

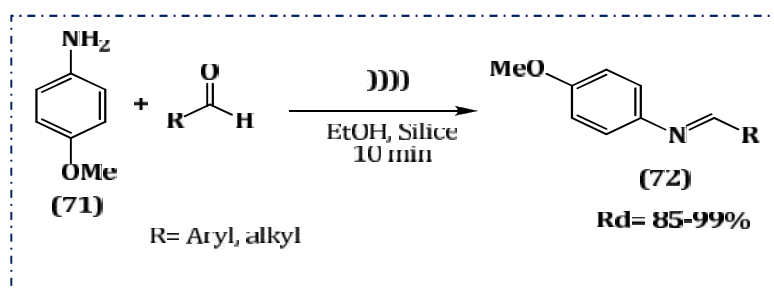


Schéma 19. Synthèse des imines assistée par ultrason.

⁷ K.P. Guzen, A. S. Guarezemini, A. T. G. Orfao, R. Cella, C. M. P. Pereira, H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1845-1848.

Le groupe de M. Nasrollahzadeh⁸ a mis au point une méthode alternative pour la synthèse des sulfonamides (**75**) à partir de chlorure de tosylate avec des amines primaires et secondaires en utilisant un catalyseur dérivé de zéolite (*Schéma 20*).

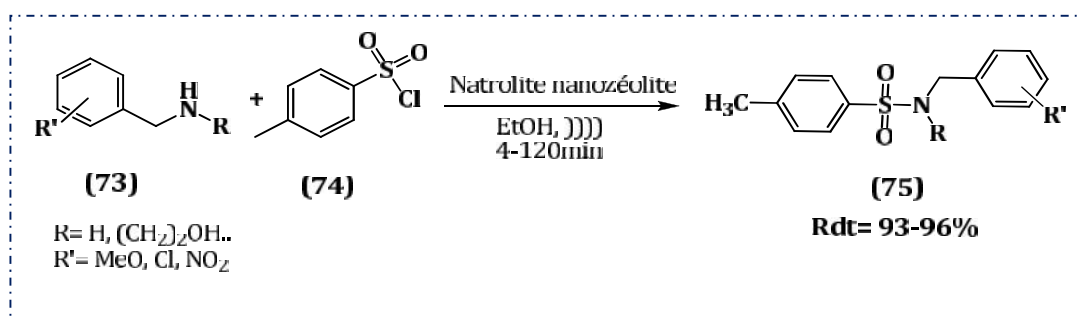


Schéma 20. N-Sulfonylation en présence de catalyseur et activée par ultrason.

Des travaux récents ont été réalisés par notre groupe en utilisant l'irradiation ultrasonique. Cette technique vise principalement la résolution des problèmes classiques des rendements et des temps de réaction.

B. Belhani et *al.*⁹ ont synthétisé une nouvelle série de α -sulfamidophosphonates (**77**) via une réaction multi-composante à partir du triéthylphosphite, benzaldehyde et diverses sulfonamides (**76**), sous irradiations ultrasoniques et sans solvant. Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements pendant 2-3 heures (*Schéma 21*).

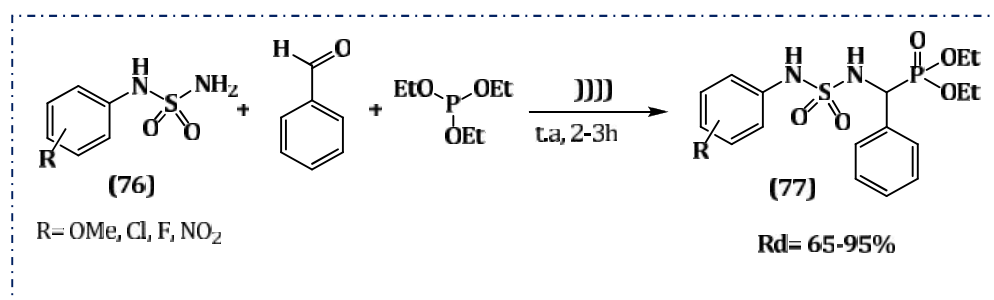


Schéma 21. Synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates sous irradiation ultrasonique.

Un autre travail réalisé par B. Belhani et *al.*¹⁰ qui consiste à préparer une nouvelle série d'oxazaphosphinanes (**79**) par une réaction multicomposante sous irradiation ultrasonique et sans solvant à partir d'aminoalcools (**78**), triéthylphosphite et le benzaldehyde. Les produits désirés sont obtenus après 30-90 minutes (*Schéma 22*).

⁸ M. Nasrollahzadeh, A. Ehsani, A. Rostami-Vartouni, *Ultrason Sonochem.* **2014**, 21, 275-282.

⁹ B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N. E. Aouf, *RSC Adv.* **2015**, 5, 39324-39329.

¹⁰ B. Belhani, A. Ouzina, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Monatsh Chem.* **2015**, 146, 1871-1875.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur l'ultrason qui est une nouvelle technique qui permet d'améliorer les modes opératoires par rapport aux méthodes classiques. L'usage grandissant des ultrasons dans l'industrie, la médecine, et la chimie ; nous amène à s'intéresser à leur application en synthèse organique. Où ils sont exploités pour la réalisation de certaines réactions qui ont été impossibles sous des conditions conventionnelles.

Nous avons rapporté en particulier quelques exemples sur des contributions antérieures de notre équipe qui ont réalisé des réactions sous irradiation ultrasonique.

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 4

Synthèse des Sulfonamides, N-Sulfonylimines et N-Sulfonylephthalimides

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de nouveaux composés élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique.

Ainsi ces dernières années, l'application des ultrasons a gagné un essor très important en chimie organique synthétique. La sonochimie offre une voie plus souple et plus facile pour une grande variété de synthèse par rapport aux méthodes classiques, elle peut aussi améliorer les rendements et réduire le temps des réactions¹.

Dans ce chapitre nous allons développer la stratégie d'accès aux sulfonamides (5), *N*-sulfonylimines (6) et *N*-sulfonylphtalimides (*N*-acylsulfonamides) (12), qui ont été préparés sous irradiations ultrasoniques.

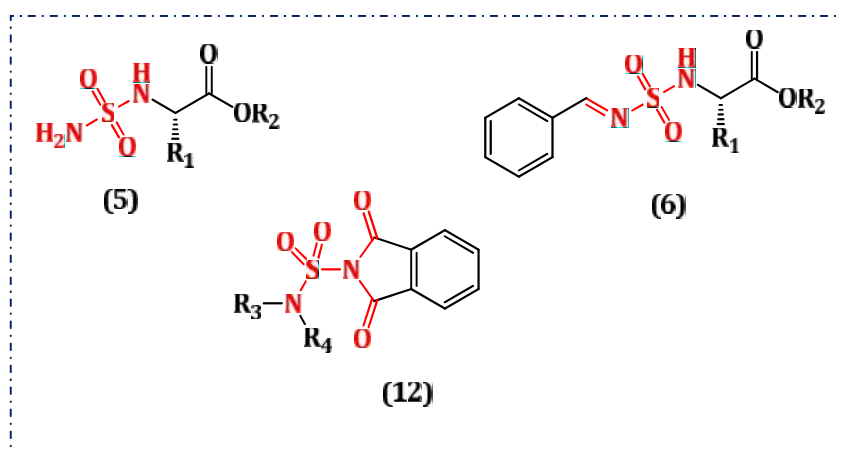


Figure 18. Structures des molécules synthétisées.

4.1. Synthèse des sulfonamides à partir d'isocyanate de chlorosulfonyle

Les sulfonamides sont obtenus en trois étapes ; carbamoylation, sulfamoylation et déprotection à partir d'amines ou d'ainoesters en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle, qui est le réactif de base pour introduire le groupement sulfonyle.

4.1.1. Synthèse des aminoesters

Plusieurs méthodes d'estérification d'ainoacides sont décrites dans la littérature, comme la méthode classique de Fischer et la méthode de Brunner et Hubber. Notre choix s'est porté sur le procédé de Brunner et Hubber², il permet d'accéder facilement aux aminoesters chlorhydrates sans traitements appropriés et avec des rendements quantitatifs. Cette réaction est effectuée par action du chlorure de thionyle sur

¹ S. J. Yadav, B. V. S. Reddy, K. B. Reddy, K. R. Raj, A. R. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 1, 1939.

² Brunner, Hubber, *M.W Hlev. Chim.Acta.* **1953**, 36, 1114.

l'acide aminé qui donne un intermédiaire instable, ce dernier réagit avec les alcools pour conduire aux aminoesters sous forme de poudre (Schéma 25).

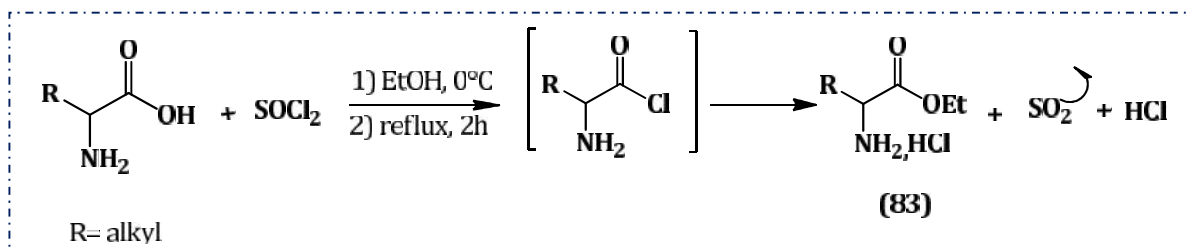


Schéma 25. Estérification des acides aminés.

4.1.2. Synthèse des carboxylsulfamides

4.1.2.1. Réaction de carbamoylation

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

4.1.2.2. Réaction de sulfamoylation

La sulfamoylation se traduit par l'addition d'ainoester ou d'amine (primaire ou secondaire) sur le carbamate de chlorosulfonyle en présence de triéthylamine à 0 °C, pour former le carboxylsulfamide correspondant (84) (Schéma 26).

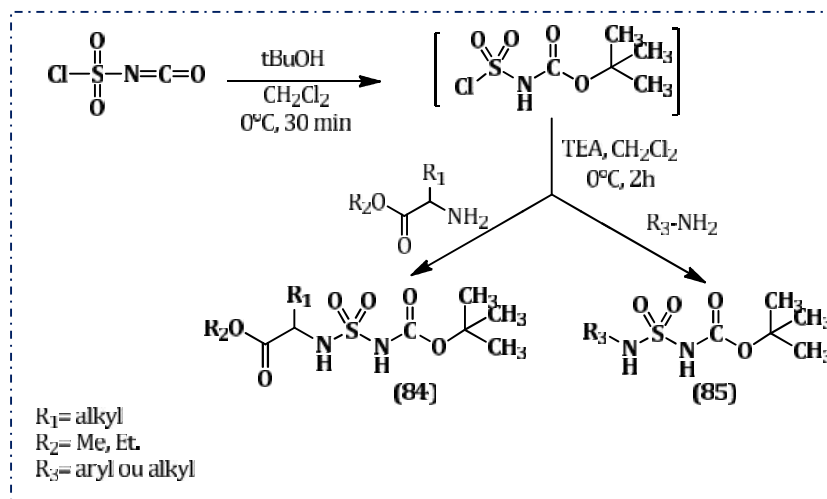


Schéma 26. Synthèse des carboxylsulfamides

Etude structurale

- En RMN ^1H , les structures des carboxylsulfamides (84) et (85) ont été caractérisées par l'apparition d'un singulet entre [7-8] ppm qui correspond au proton porté par l'azote carbamique. Les neuf protons du groupement *Boc* résonnent sous forme d'un singulet entre [1.37-1.48] ppm.
- En RMN ^{13}C , le signal du groupement $\text{C}=\text{O}(\text{Boc})$ est observé entre [149.5-175.6] ppm.
L'apparition de deux signaux de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ situés respectivement dans l'intervalle [78.2-79.7] ppm et [27.61-28.4] ppm.
- En infrarouge les structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes entre [3268-3482] cm^{-1} de groupement NH, une bande d'absorption entre [1698-1718] cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{C}=\text{O}(\text{Boc})$ et deux bandes intenses entre [1342-1358.2] et [1135-1162] cm^{-1} qui correspondent au groupement SO_2 .

4.1.2.3. Déprotection des carboxylsulfamides

La déprotection des carboxylsulfamides est réalisée dans l'eau distillée à reflux pendant 30 minutes³. L'évolution de la réaction est suivie par ccm, qui montre la formation d'un produit plus polaire révélé à la ninhydrine (Schéma27).

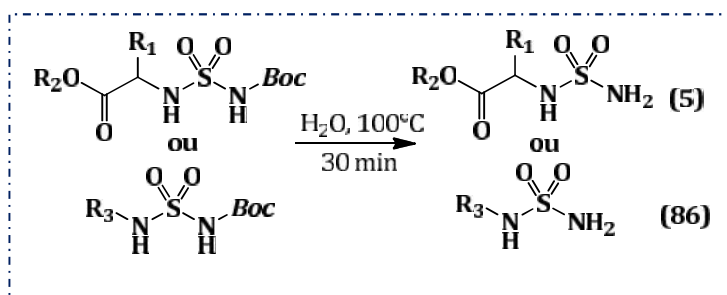
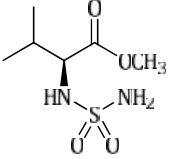
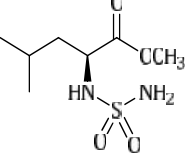
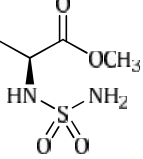
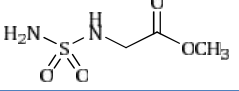
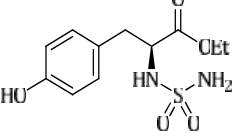
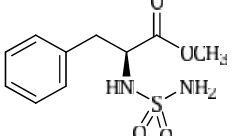
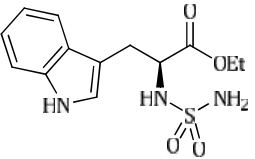
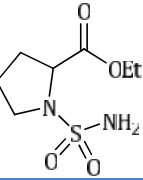
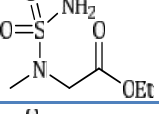
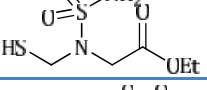
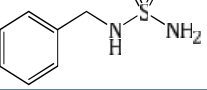


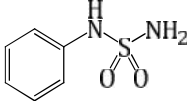
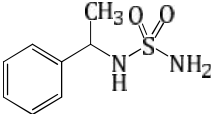
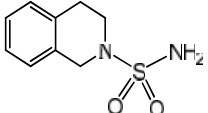
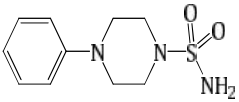
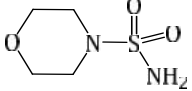
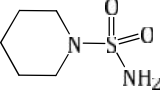
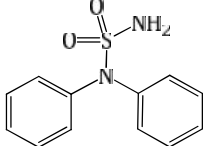
Schéma 27. Déprotection des carboxylsulfamides.

Après la déprotection, l'extraction avec l'acétate d'éthyle mène aux produits désirés. Les sulfonamides sont obtenus avec de bons rendements (Tableau1).

³ Z. Cheraïet, S. Hessainia, S. Ouarna, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Green Chem Lett Rev.* **2013**, 6, 211.

Tableau 1: Les propriétés physico-chimiques des sulfonamides.

Réf	Molécule	Formule brute	M (g/mol)	F (°C)	R _f *	Rdt (%)
5a		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	210	52-54	0.46	92
5b		C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	224	58-60	0.45	95
5c		C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	182	huile	0.45	97
5d		C ₃ H ₈ N ₂ O ₄ S	168	61-63	0.45	96
5e		C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	288	71-73	0.39	96
5f		C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	258	64-65	0.53	95
5g		C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	311	huile	0.49	96
5h		C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	222	70-72	0.46	97
5i		C ₅ H ₁₃ N ₂ O ₄ S	197	huile	0.51	98
5j		C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	228	huile	0.42	67
86a		C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	186	97-99	0.48	88

86b		C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S	172	96-98	0.55	89
86c		C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	200	100-102	0.58	92
86d		C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	212	169-171	0.53	90
86e		C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	240	179-180	0.50	89
86f		C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	166	150-151	0.42	89
86g		C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	164	149-151	0.43	90
86h		C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	248	191-193	0.40	70

* (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)

Etude structurale

La structure des produits synthétisés a été établie sur la base des données spectroscopiques usuelles, **IR**, **RMN ¹H** et **RMN ¹³C**.

- En **RMN¹H**, les structures des sulfonamides sont caractérisées par la disparition du singulet des protons de groupement *Boc* et l'apparition d'un singulet entre 2.25-5.04 ppm de NH₂.
- En **RMN ¹³C**, la disparition de signal du groupement C=O et de (C(CH₃)₃) de groupement *Boc*.
- En **infrarouge IR**, une bande apparait vers 3282-3451 cm⁻¹ correspond au groupement NH₂.

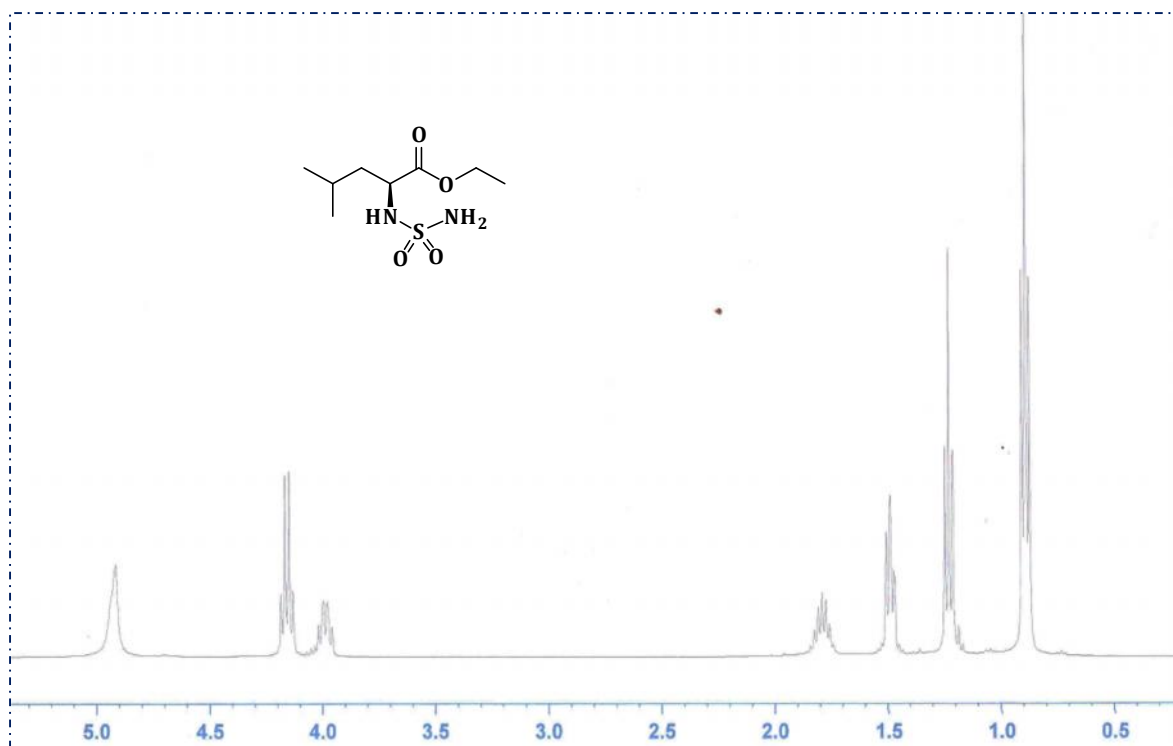


Figure 19. Spectre RMN ¹H du composé 5b.

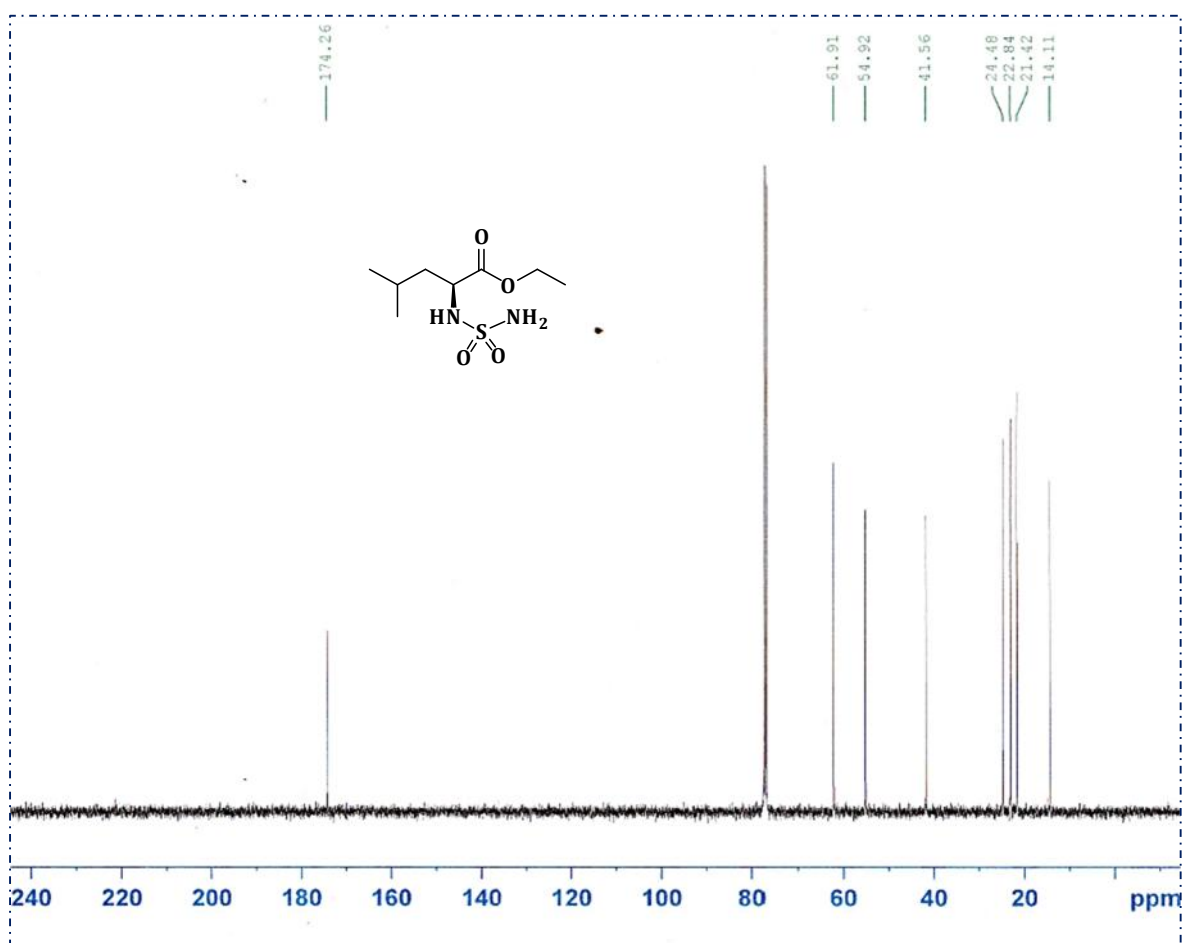


Figure 20. Spectre RMN ¹³C du composé 5b.

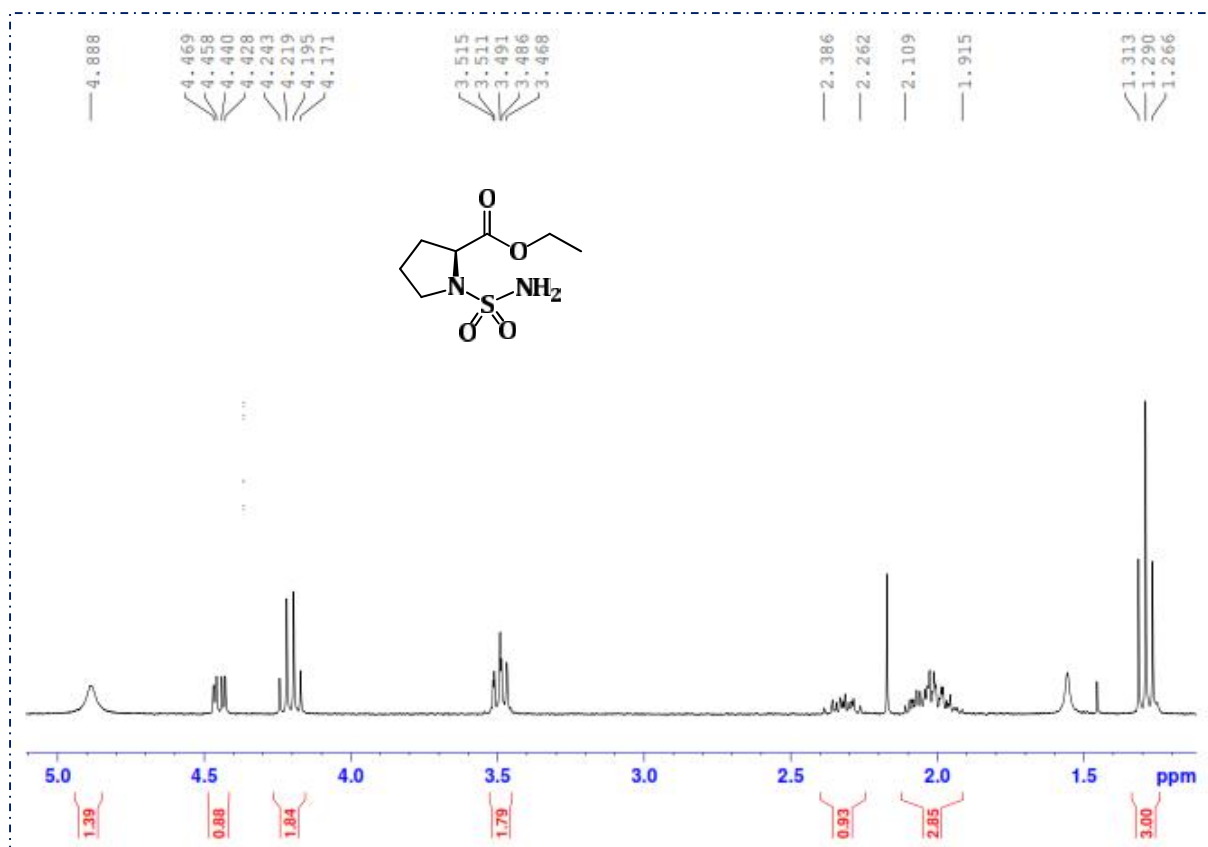


Figure 21. Spectre RMN ^1H du composé **5h**.

4. 2. Essai de synthèse de sulfahydantoïnes

Un travail antérieur réalisé par B. Belhani et *al.*⁴ qui décrit la synthèse d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates via une réaction multicomposante sous irradiations ultrasoniques à partir de triéthylphosphite, benzaldéhyde et des sulfonamides dérivés d'amines primaires et secondaires. La réaction est menée à température ambiante, sans solvant ni catalyseur.

Sur la base de ces travaux, nous avons tenté de réaliser la même réaction, en utilisant des sulfonamides dérivés d'aminoesters pour parvenir aux sulfahydantoïnes contenant le motif phosphonate (*schéma 28*). Malheureusement ces essais n'ont pas abouti aux produits désirés, seulement le sulfonamide a réagi avec le benzaldéhyde pour former les N-sulfonylimines et le triéthylphosphite n'a pas réagi.

⁴ B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N. E. Aouf, *RSC Adv*, **2015**, 5, 39324-39329.

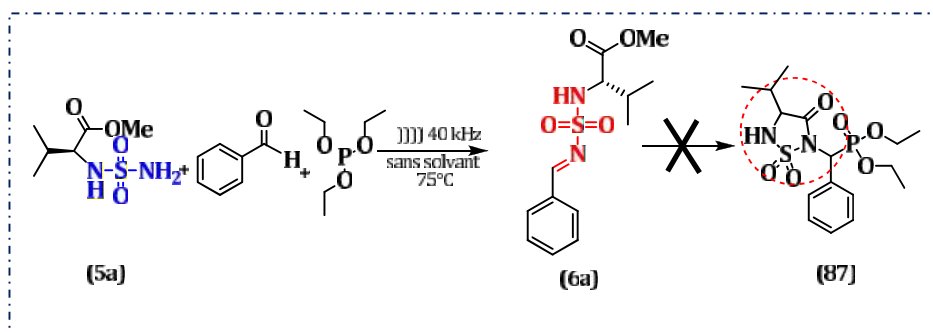


Schéma 28. Essai de synthèse de sulfahydantoïne

Aucun résultat n'a été observé à des températures inférieures à 50°C, Nous avons augmenté la température jusqu'à 75°C, la réaction n'est guère plus efficace pour l'obtention du produit désiré, où le *N*-sulfonylimine **(6a)** est largement présent dans le milieu réactionnel. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2: Influence de la température sur la réaction de condensation

N°	T°C	T (min)	Rdt (%)
1	25	120	0
2	30	120	0
3	40	120	trace
4	50	90	35
5	60	90	48
6	75	40	90

L'analyse par RMN de proton montre l'apparition d'un singulet entre [10.0-10.2] ppm qui correspond au proton du **HC=N**. la spectroscopie de masse montre un pic moléculaire avec une abondance relative de 100% qui correspond à $[M+1]^+$.

Après avoir ces résultats indésirables, nous avons essayé de condensé le *N*-sulfonylimine formé avec le triéthylphosphite, en présence des catalyseurs disponibles au niveau de notre laboratoire ($AlCl_3$, TiO_2 , $SnCl_4$, TBAB), malheureusement cette solution n'a pas été efficace, aucun avancement n'était observée à des températures différentes.

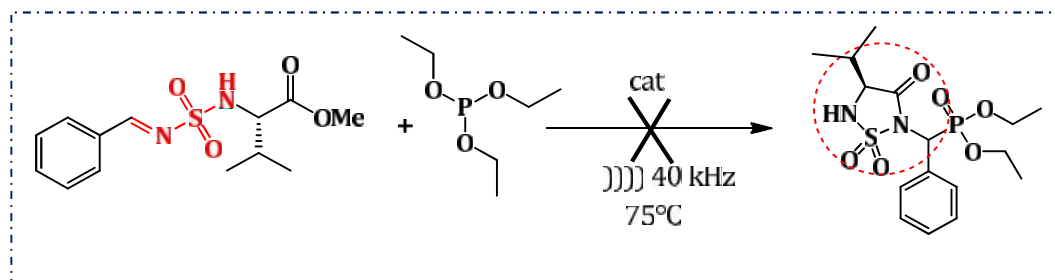


Schéma 29. Essai de condensation

Nous avons supposé que la présence du groupement ester sur les sulfonamides semble gênant pour la réaction multicomposante.

Vu la forte stabilité des *N*-sulfonylimines formés, nous avons synthétisé une série de ces dérivés en utilisant divers aminoesters.

4. 3. Synthèse d'une série des *N*-sulfonylimines sous ultrason

Les *N*-sulfonylimines sont des intermédiaires utilisés dans la préparation de nombreuses molécules biologiquement actives. Il était intéressant d'avoir une méthode rapide et efficace pour en préparer un grand nombre en un minimum de temps. Après avoir passé en revue les voies de synthèses classiques vers ce type de composés, nous avons imaginé une méthode plus simple et plus facile, sans solvant ni catalyseur pour former efficacement les *N*-sulfonylimines.

La préparation des *N*-sulfonylimines a été réalisée facilement à partir de sulfonamide et benzaldéhyde, sans solvant et sans catalyseur à 75°C sous irradiations ultrasoniques de puissance 40 kHz.

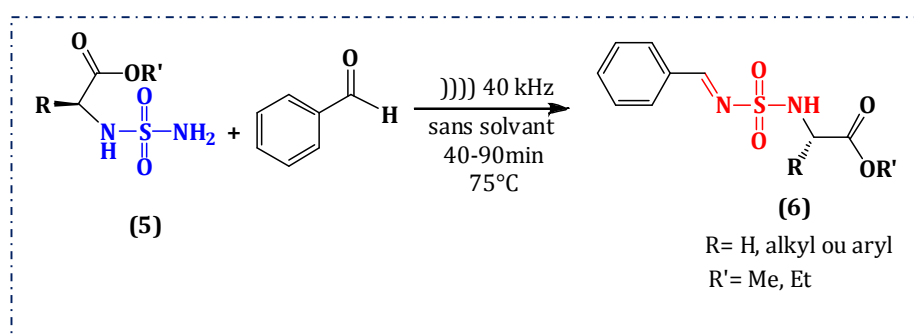
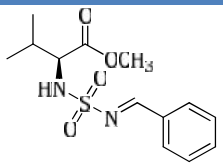
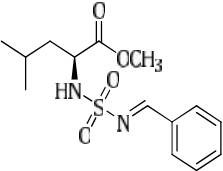
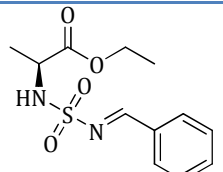
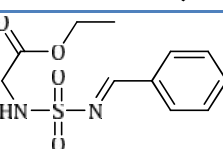
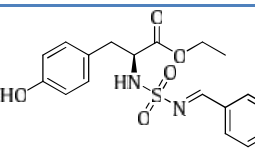
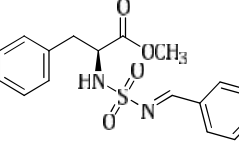
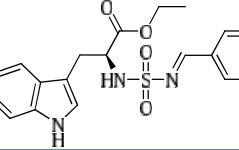
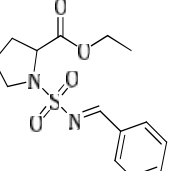
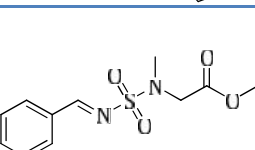
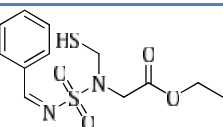


Schéma 30. Synthèse des *N*-sulfonylimines sous irradiations ultrasoniques.

Les produits résultants ont été obtenus avec de bons rendements après 40-90 minutes (Tableau 3).

Tableau 3: Les propriétés physico-chimiques des *N*-sulfonylimines.

Réf	Molécule	Formule brute	M (g/mol)	R _f *	F (°C)	Rdt(%)
6a		C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	298,10	0.71	149-151	90
6b		C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	312,11	0.71	138-140	82
6c		C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	284,08	0.70	huile	84
6d		C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	270,07	0.70	huile	82
6e		C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	376,115	0.60	huile	96
6f		C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	346,10	0.72	huile	78
6g		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	399,13	0.69	huile	86
6h		C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	310,10	0.71	141-143	82
6i		C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	284,08	0.61	huile	87
6j		C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	316,06	0.52	huile	81

 *(CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

□ Mécanisme proposé

Le mécanisme possible pour la synthèse de *N*-sulfonylimines sous ultrason est présenté dans le schéma 31. L'implosion violente des bulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale, de très haute pression. Ce qui génère une vibration des molécules dans le milieu réactionnel qui conduit à la facilité d'attaque nucléophile (NH_2) sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde.

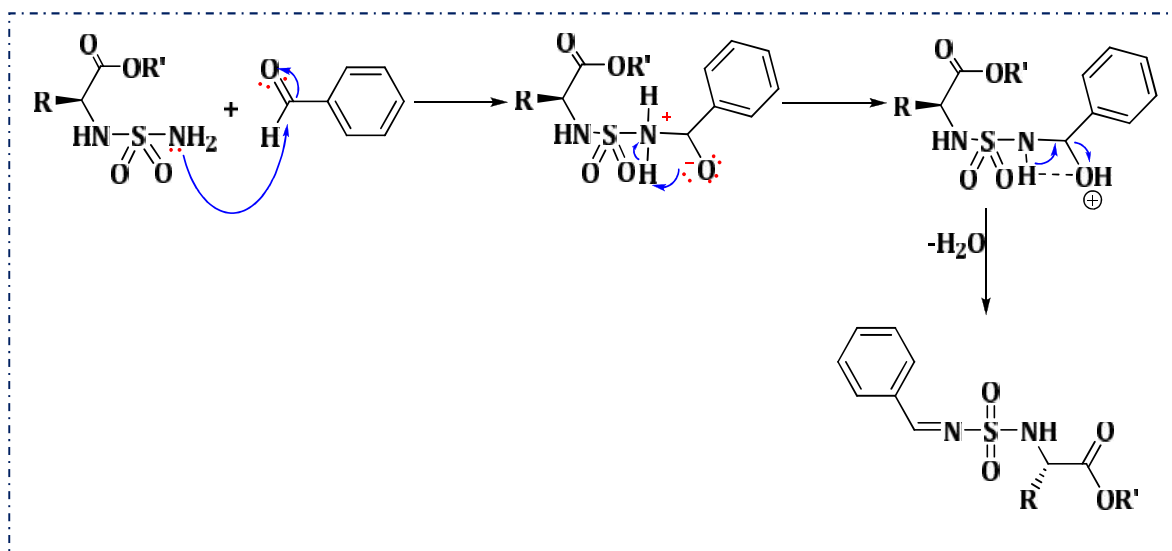


Schéma 31. Mécanisme proposé pour la synthèse des *N*-sulfonylimines.

□ Etude structurale

L'étude structurale par RMN de proton¹H montre que le produit isolé existe en mélange des diastéromères; **E** et **Z**. Dans la littérature⁵ l'isomère le plus stable et le majoritaire c'est l'isomère **E**, cela peut être confirmé par la RMN ¹H; le proton porté par l'imine **HC=N** d'isomère **Z** apparaît au champ inférieur à celle de l'isomère **E**, dans notre cas l'isomère **Z** apparaît entre 8.88-9.2 ppm et l'isomère **E** entre 10.00-10.2 ppm.

- En RMN ¹H, la structure de sulfonylimine (**6**) a été caractérisée par l'apparition d'un singulet entre [10.0-10,2]ppm qui correspond au proton porté par **H-C=N**.
- En RMN ¹³C, le signal du groupement **H-C=N** est observé entre [172.7-192.6] ppm.
- En infrarouge Ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: une bande entre [3257-3408] de groupement NH, et une autre entre [1449.86–1653.43] cm⁻¹ du groupement (**C=N**), et deux bandes intenses entre [1340-1360] et [1127-1160] cm⁻¹ qui correspondent au groupement SO₂.

⁵ S. A. Hashemi, G. Khalili, *Monatsh Chem*, **2015**, 146, 965–968.

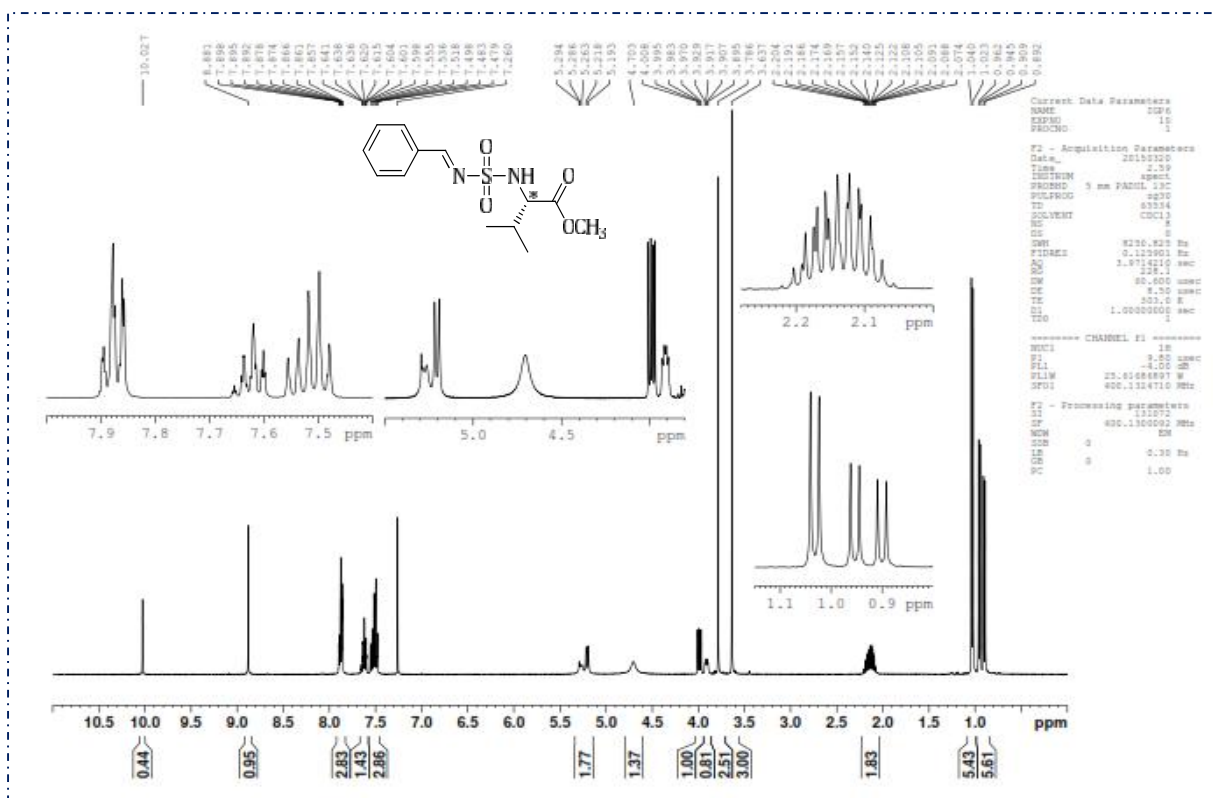


Figure 22. Spectre RMN ¹H du composé 81a

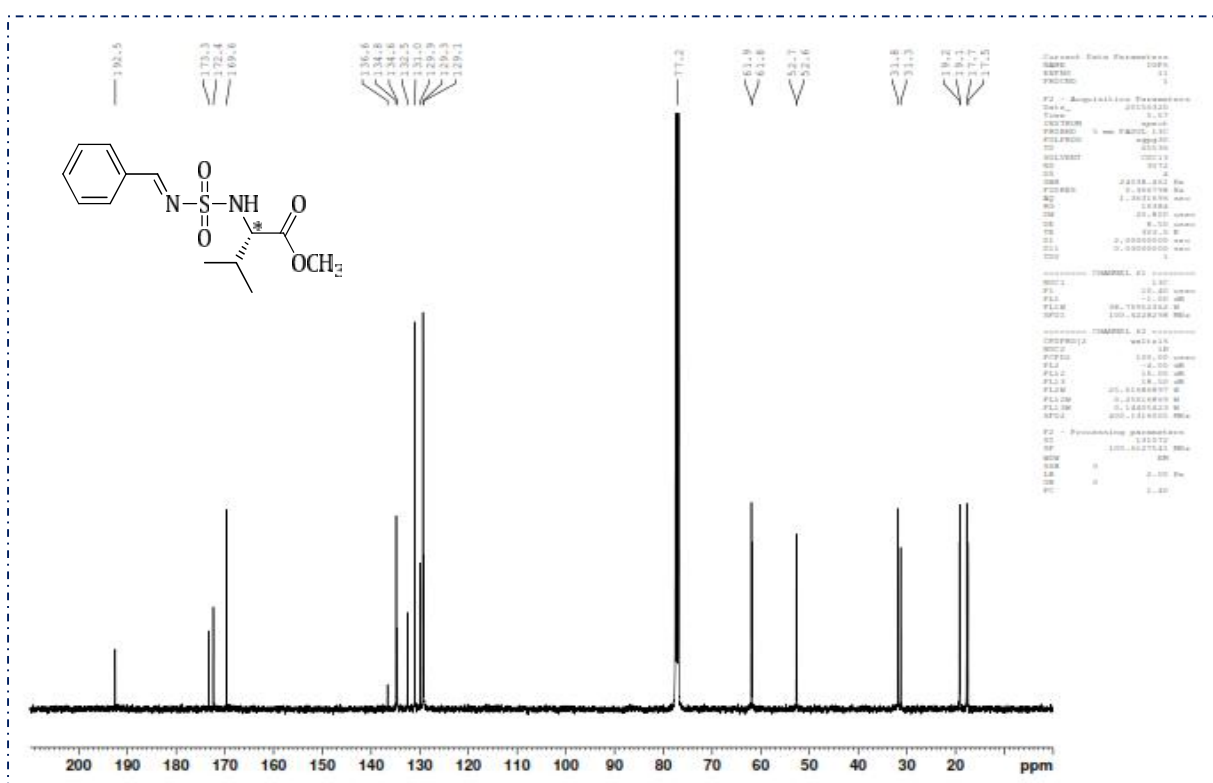


Figure 23. Spectre RMN ¹³C du composé 81a

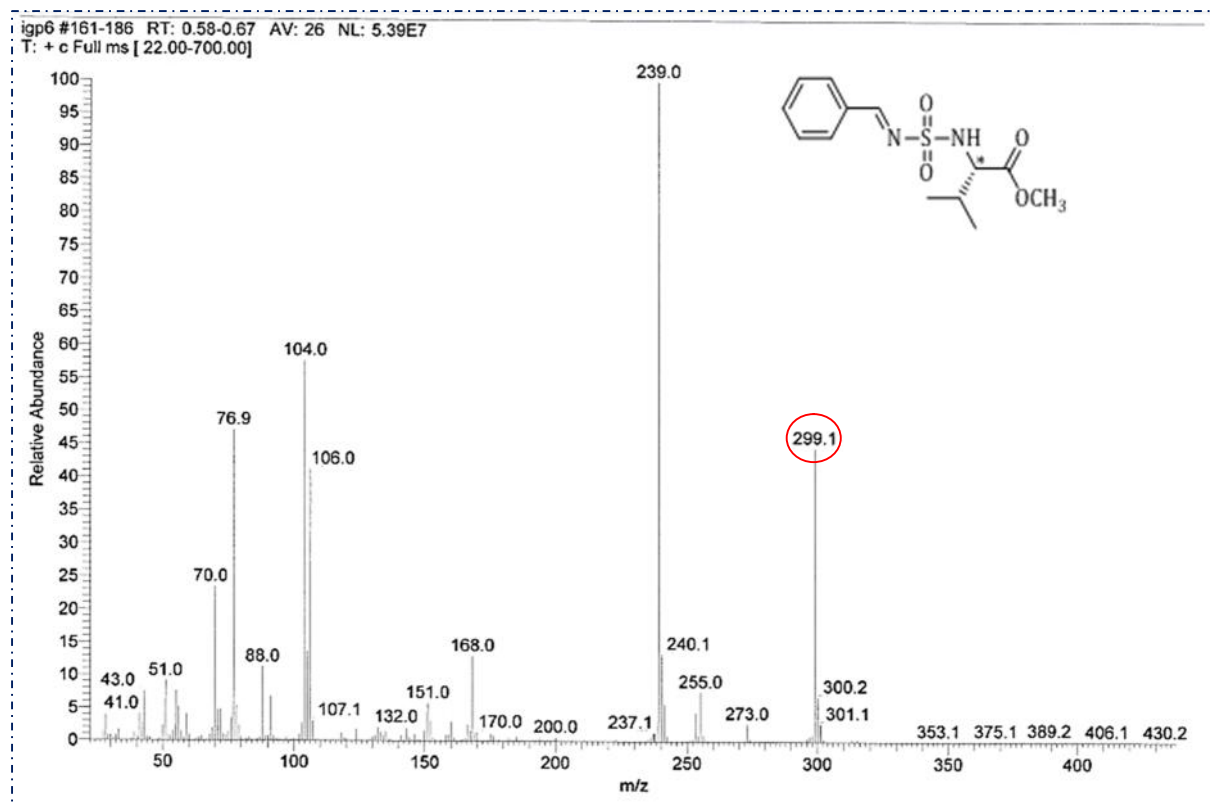


Figure 24. Spectre de masse du composé 81a

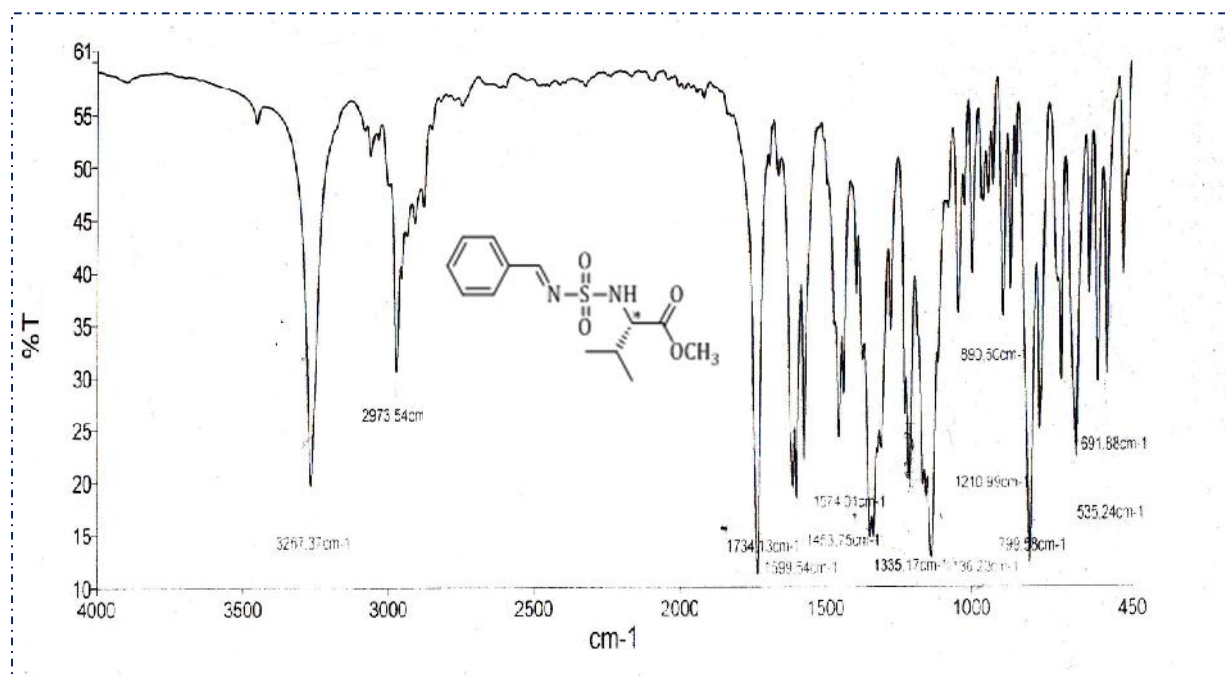
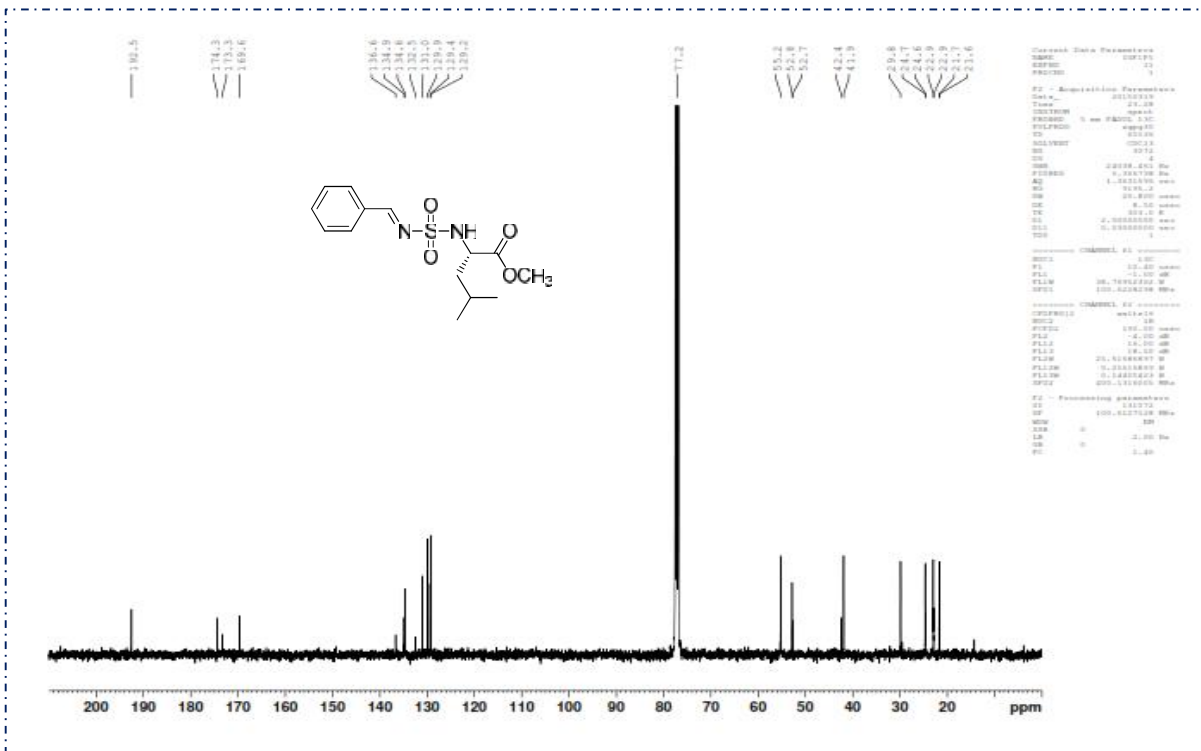
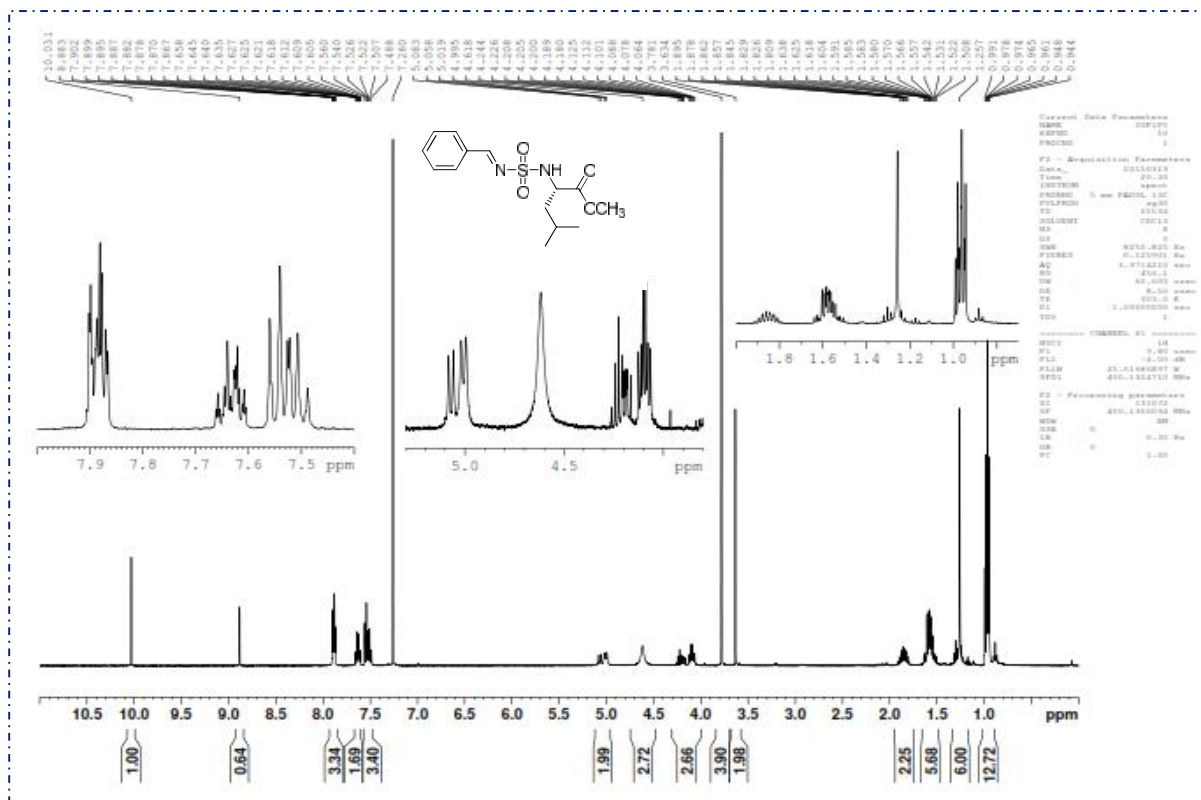


Figure 25. Spectre IR du composé (81a)



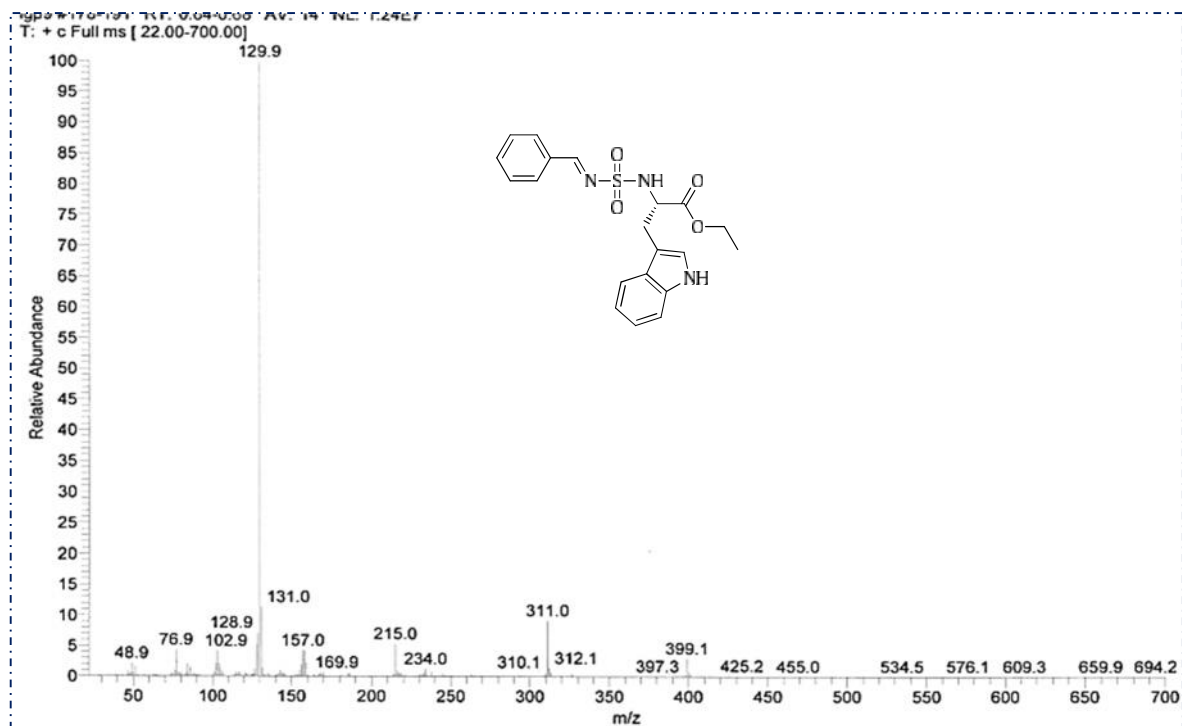


Figure 30. Spectre de masse du composé **81g**

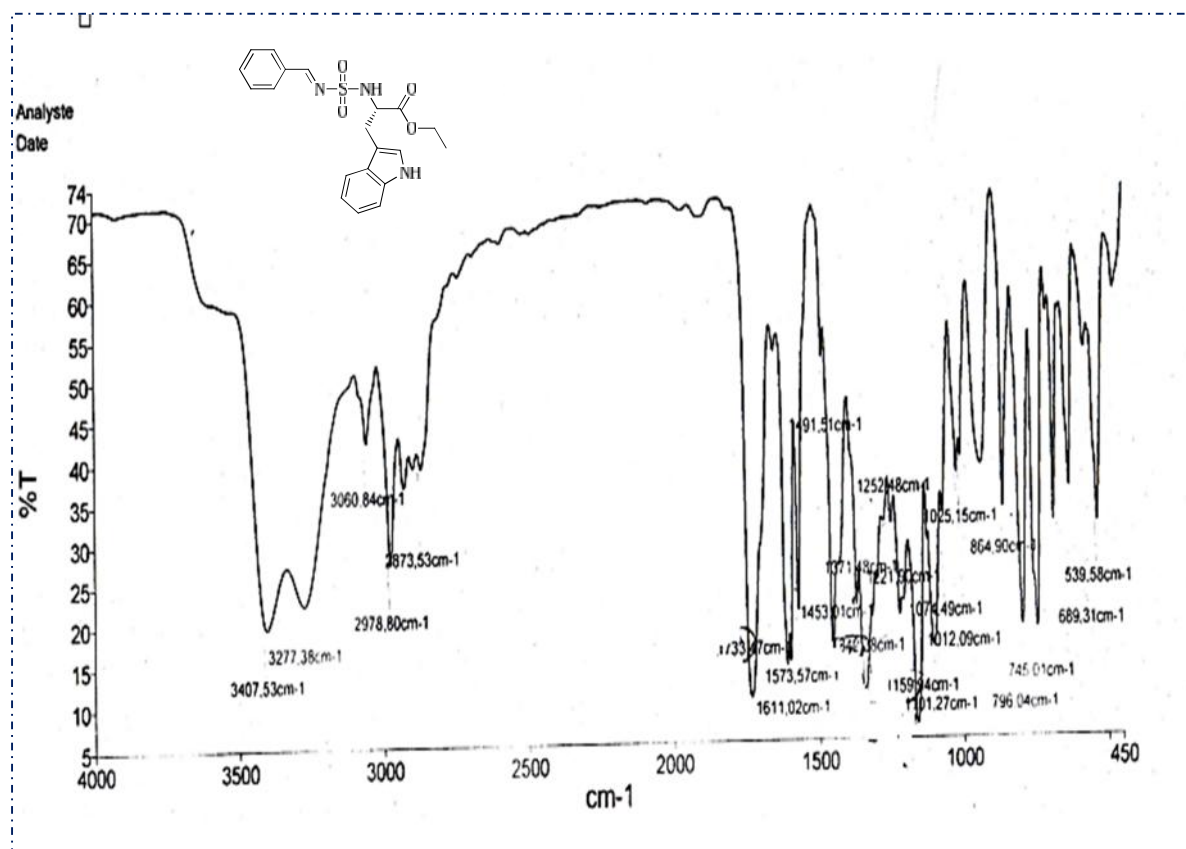


Figure 31. Spectre IR du composé **81g**

4. 4. Synthèse des N-sulfonylphtalimides (N-Acylsulfonamides)

Les analogues de phtalimide ont été largement utilisés en chimie médicinale en raison de leur large gamme d'applications comme anti-convulsivant, anti-tuberculeuse, anti-inflammatoire, anti-acétylcholinestérase et anti-cancéreux⁶.

La présence de deux motifs sulfonamide et phtalimide dans la même structure, peut améliorer largement l'activité pharmacologique. Notre présent travail se situe dans le domaine de la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif N-sulfonylphtalimide. Ces derniers ont été obtenus facilement en une seule étape, par la condensation des sulfonamides et d'anhydride phtalique.

Dans la littérature, on trouve très peu de réactions consacrées à la synthèse des N-sulfonylphtalimides, la seule réaction c'est celle qui a été réalisée par M. S. Heller⁷, en 1970, à partir de phtalimide de potassium (**88**) et le chlorure de benzène sulfonyle (**89**) dans le toluène à reflux (135-140°C), le produit désiré (**90**) est obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 32).

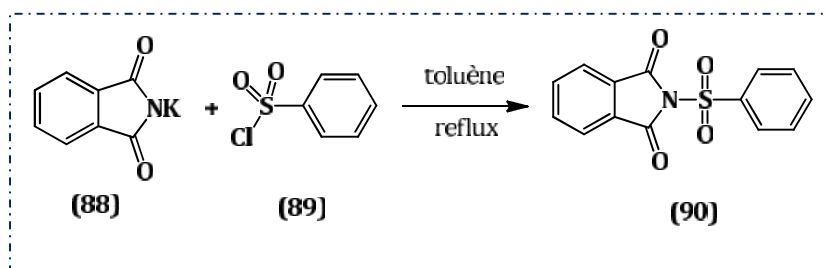


Schéma 32. Synthèse de N-sulfonylphtalimide

⁶ a) S.H.L. Kok, R. Gambari, C.H.Chui, M.C.W. Yuen, E. Lin, R.S.M. Wong, *Bioorg Med Chem*, **2008**, 16, 3626–31. b) Y.J. Yang, Y.N. Yang, J.S. Jiang, Z.M. Feng, H.Y. Liu, X. D. Pan, *Chin Chem Lett*. **2010**, 21, 902–904. c) A.L. Machado, L.M. Lima, J.X. Araújo-Jr, C.A.M. Fraga, V.L.G. Koatzc, E.J. Barreiroa, *Bioorg Med Chem Lett*, **2005**, 15, 1169–1172. d) W. Malgorzata, K. Katarzyna, *Acta Pol Pharm*. **2009**, 3, 249–257. e) N.J. Lee, I. C. Jeong, M.Y. Cho, C.W. Jeon, B.C. Yun, Y.O. Kim, *Eur Polym J*. **2006**, 42, 3352–3359. f) L.M. Lima, F.C.F. Brito, S.D. Souza, A.L.P. Miranda, C.R. Rodrigues, C.A.M. Fraga, *Bioorg Med Chem Lett*, **2002**, 12, 1533–1535. g) J.L. Santos, P.R. Yamasaki, C.M. Chin, C.H. Takashi, F.R. Pavan, C.Q.F. Leite, *Bioorg Med Chem*, **2009**, 17, 3795–3799. h) A. Mohammadi-Farani, A. Ahmadi, H. Nadri, A. Aliabadi, *Daru J Pharm Sci*. **2013**, 21, 47–55. i) A. Foroumadi, A. Mohammadi-Farani, M. Garmsiri Mahvar, A. Aliabadi, *Iran J Basic Med Sci*, **2013**, 10, 16, 1049–1054. j) A. Aliabadi, B. Gholamine, T. Karimi, *Med Chem Res*. **2014**, 23, 2736–2743. k) A. Aliabadi, A. Foroumadi, M. Safavi, Kaboudian S. Ardestani, *J Rep Pharm Sci*. **2012**, 1, 19–22

⁷ M. S. Heller, *J. Chem. Eng. Data*, **1970**, 15, 2, 351–352. Doi: 10.1021/je60045a007.

D'autre part, beaucoup de travaux décrits dans la littérature consacrés à la synthèse des dérivés de phtalimide⁸, nous avons exploité une méthode classique⁹ la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des *N*-sulfonylphtalimides (**12**) à partir de l'anhydride phtalique et les sulfonamides dérivés des amines primaires ou secondaires (**86**). Cette méthode utilise la triéthylamine comme base et le toluène à reflux pendant 1heure.

Dans la continuité de nos recherches développées dans notre groupe sur l'utilisation des ultrasons en synthèse organique, nous avons utilisé cette technique pour réaliser la même réaction en éliminant le solvant, réduire la température (t.a) et dans un temps plus court.

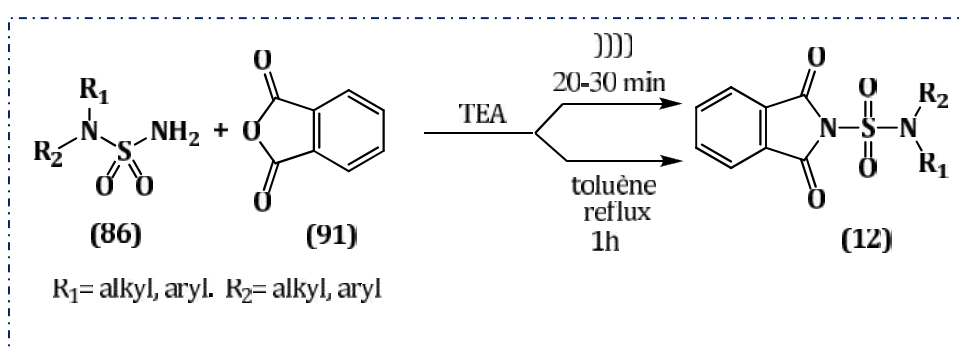


Schéma 33. Synthèse des *N*-sulfonylphtalimides par deux méthodes; classique et sous ultrason.

La réaction par irradiation ultrasonique reste la plus rentable et la plus efficace par rapport à la réaction classique, vu la température élevée de cette dernière, et l'utilisation du solvant.

□ Mécanisme proposé

Le mécanisme réactionnel possible pour la synthèse des *N*-sulfonylphtalimides est présenté dans le schéma 34.

⁸a) A. Aliabadi, A. Mohammadi-Farani, Z. Hosseinzadeh, H. Nadri, A. Moradi, F. Ahmadi, *Daru J Pharm Sci*, **2015**, 23-36. b) J. A. Al-Qaisi, T. M. Alhussainy, N.A. Qinna, K. Z. Matalka, E. N. Al-Kaissi, Z. A. Muhi-Eldeen, *Arab J Chem*, **2014**, 7, 6, 1024-1030.

⁹ a) A. Aliabadi, A. Mohammadi-Farani, Z. Hosseinzadeh, H. Nadri, A. Moradi, F. Ahmadi, *Daru: J. Pharm. Sci*, DOI : 10.1186/s40199-015-0118-5, **2015**. b) S. E. Mallakpour, A. Hajipour, A. Mahdavian, S. Khoee, *J. Appl. Polym. Sci*, **2000**, 76, 240-248.

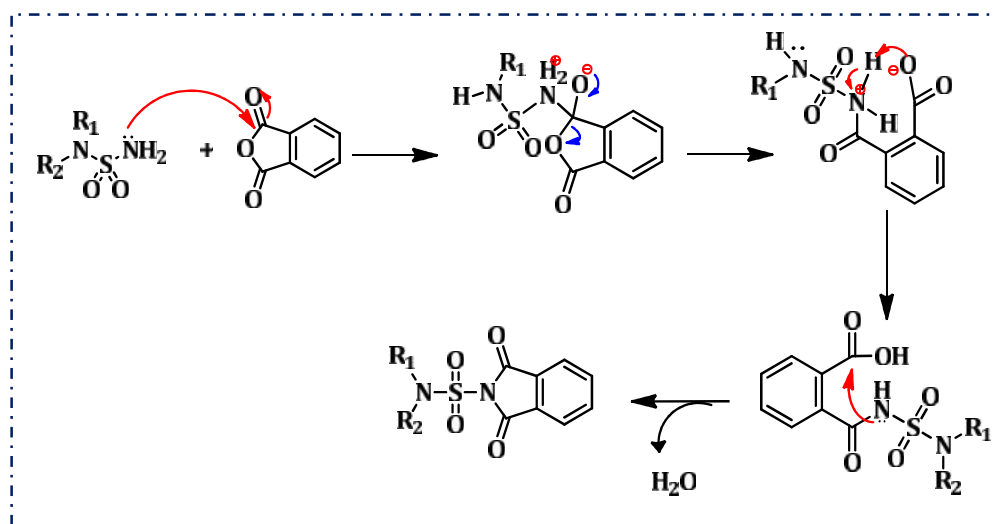


Schéma 34. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des *N*-sulfonylphtalimides.

Les rendements obtenus dans les deux méthodes sont convergents, après traitement et purification sur colonne de gel de silice avec éluant dichlorométhane/méthanol. Le tableau suivant montre les caractéristiques physico-chimiques.

Tableau 4. Caractéristiques physico-chimiques des *N*-sulfonylphtalimides.

Réf	Molécule	Formule brute	M (g/mol)	R _f *	F (°C)	Temps (min)	Rdt(%)
12a		C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	342	0.65	234-236	20	95
12b		C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	371	0.68	237-239	20	92
12c		C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	296	0.61	171-173	25	94
12d		C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	294	0.67	177-179	25	94
12e		C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	378	0.64	235-237	30	91

* (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

□ Etude structurale

La structure des produits synthétisés a été établie sur la base des données spectroscopiques usuelles, **IR, RMN ¹H et RMN ¹³C**.

- En **RMN¹H**, les structures des *N*-sulfonylphtalimide sont caractérisées par la disparition d'un singulet du NH₂ de sulfonamide vers 5.02 ppm.
- En **infrarouge IR**, on remarque l'apparition de deux bandes vers 1730 et 1796 cm⁻¹ correspondent aux deux groupements C=O et deux bandes intenses à 1398 et 1151 cm⁻¹ correspondent au groupement SO₂.
- **En spectre de masse**, La structure est confirmée par l'apparition du pic moléculaire [M+1]⁺.

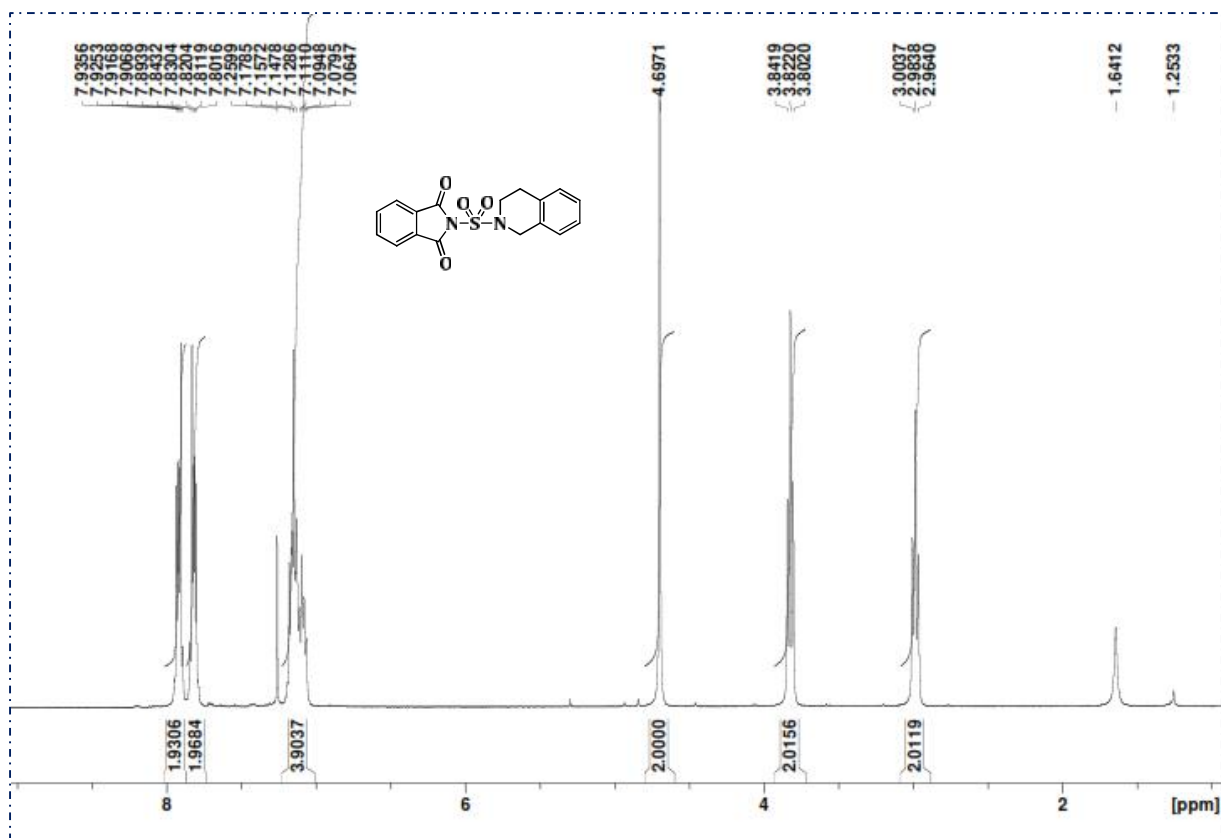


Figure 32. Spectre RMN ^1H du composé 12a.

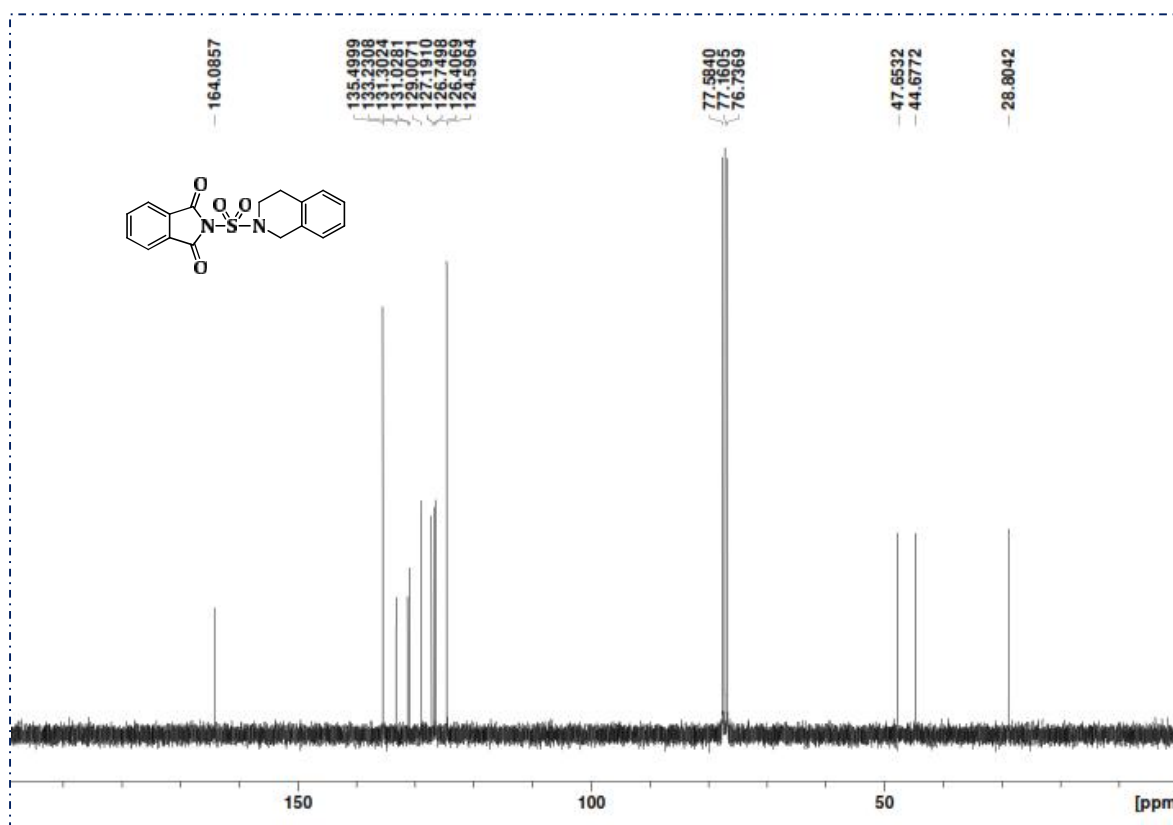


Figure 33. Spectre RMN ^{13}C du composé 12a.

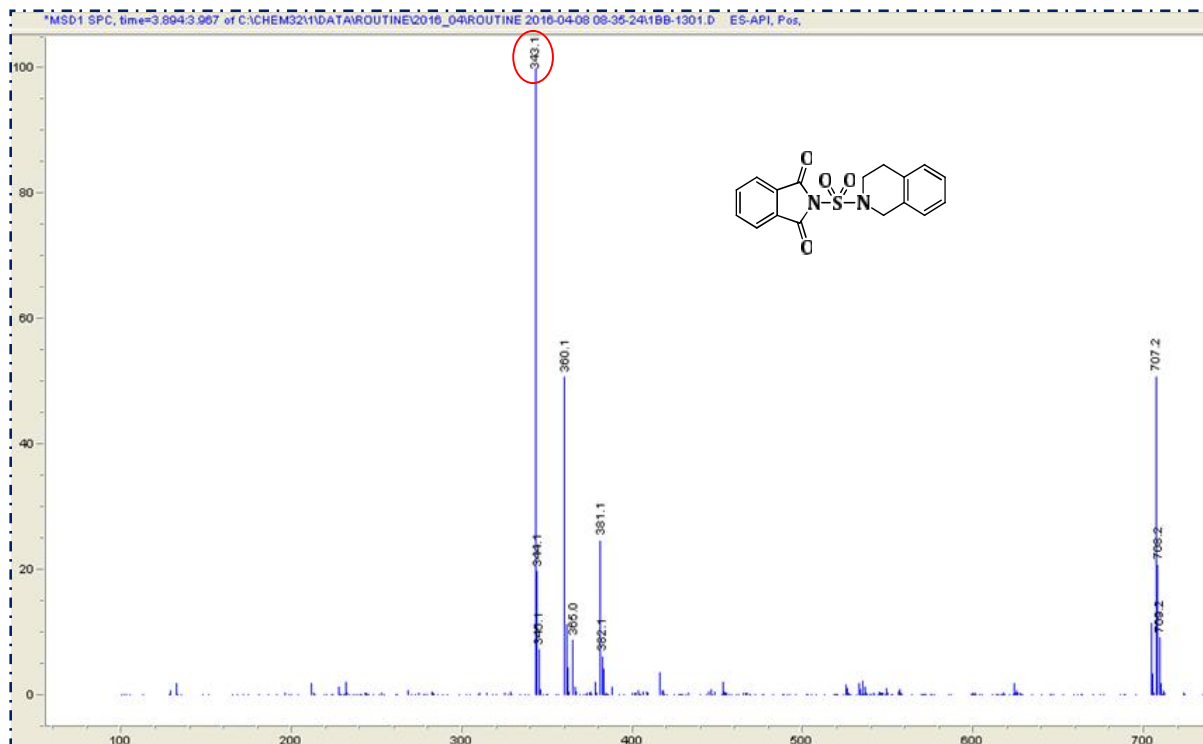


Figure 34. Spectre de masse du composé 12a.

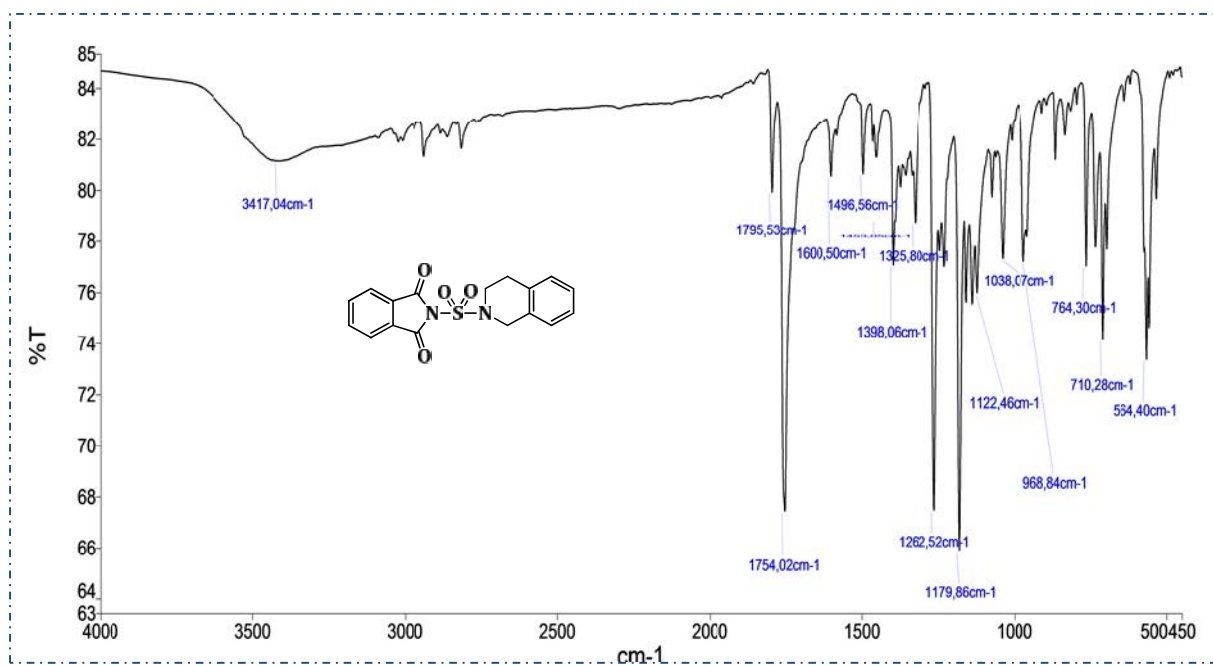


Figure 35. Spectre IR du composé 12a.

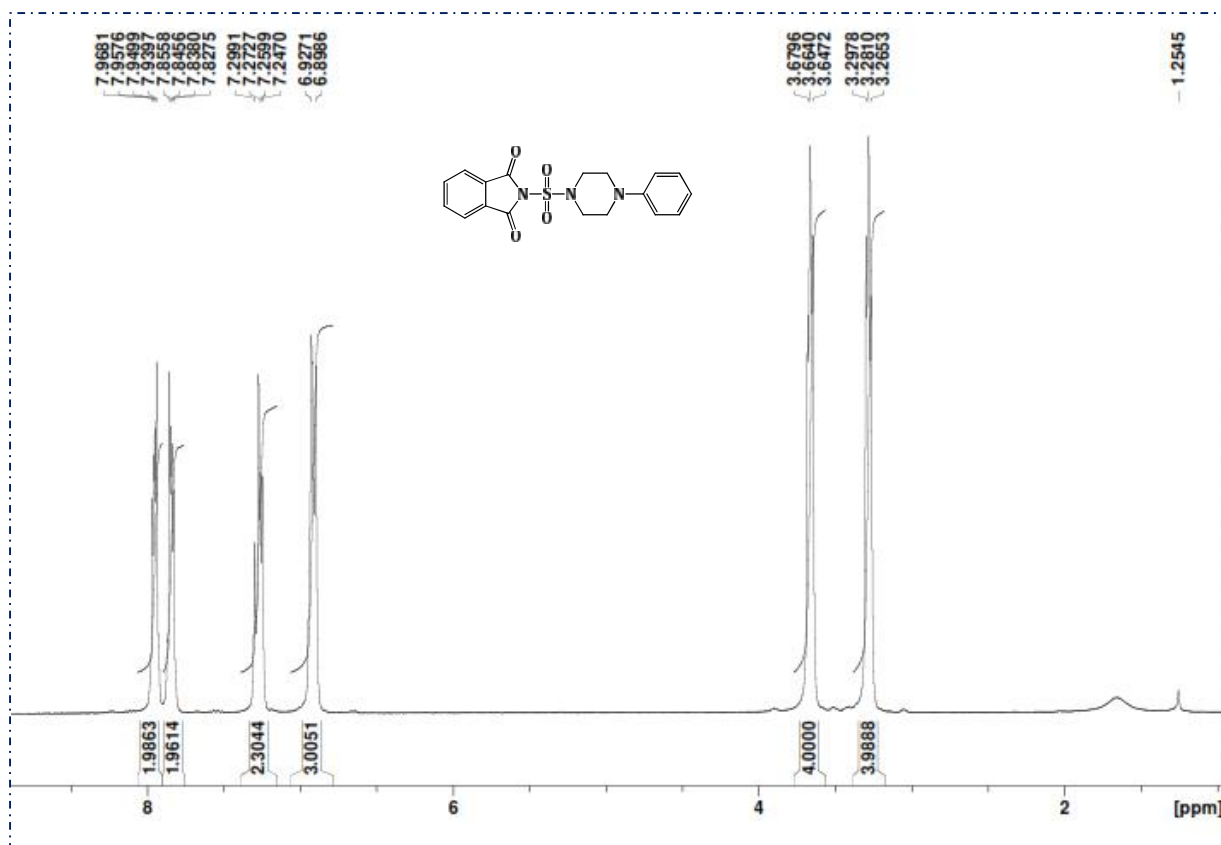


Figure 36. Spectre RMN ^1H du composé 12b.

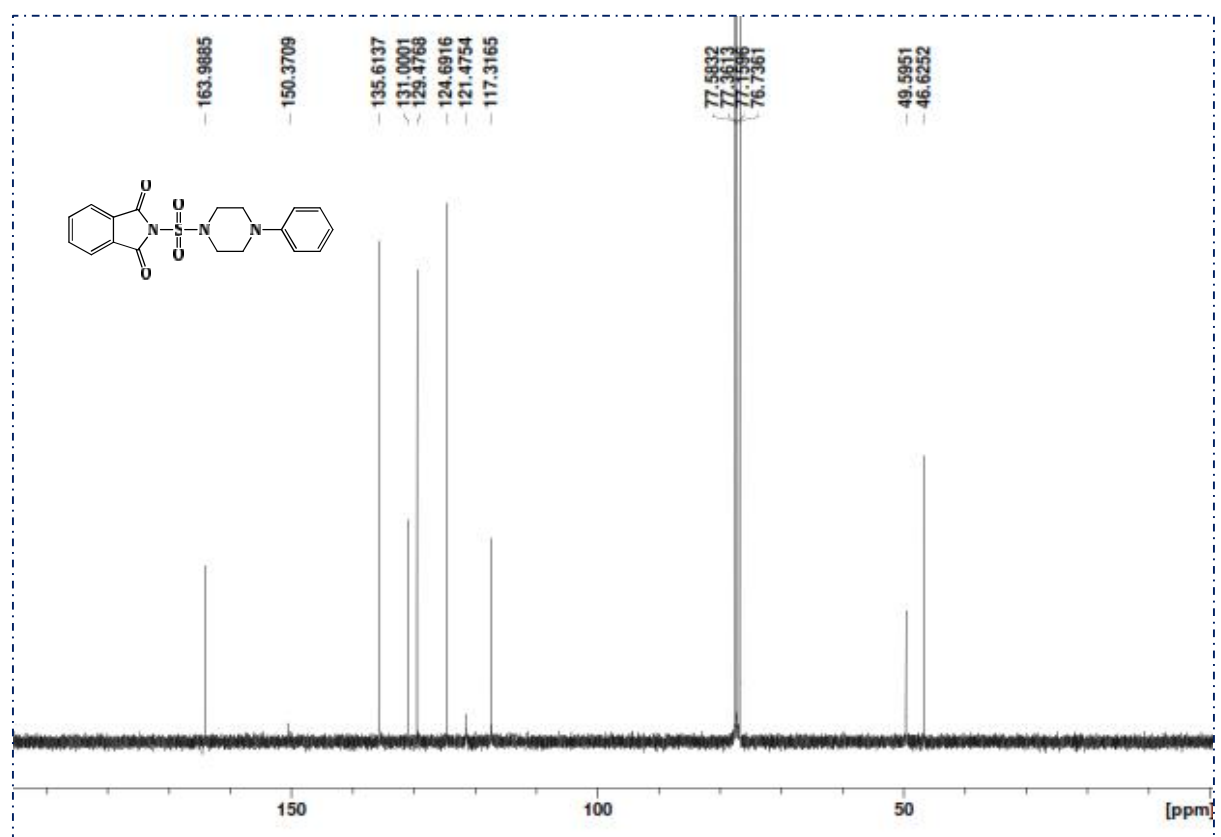


Figure 37. Spectre RMN ^{13}C du composé 12b.

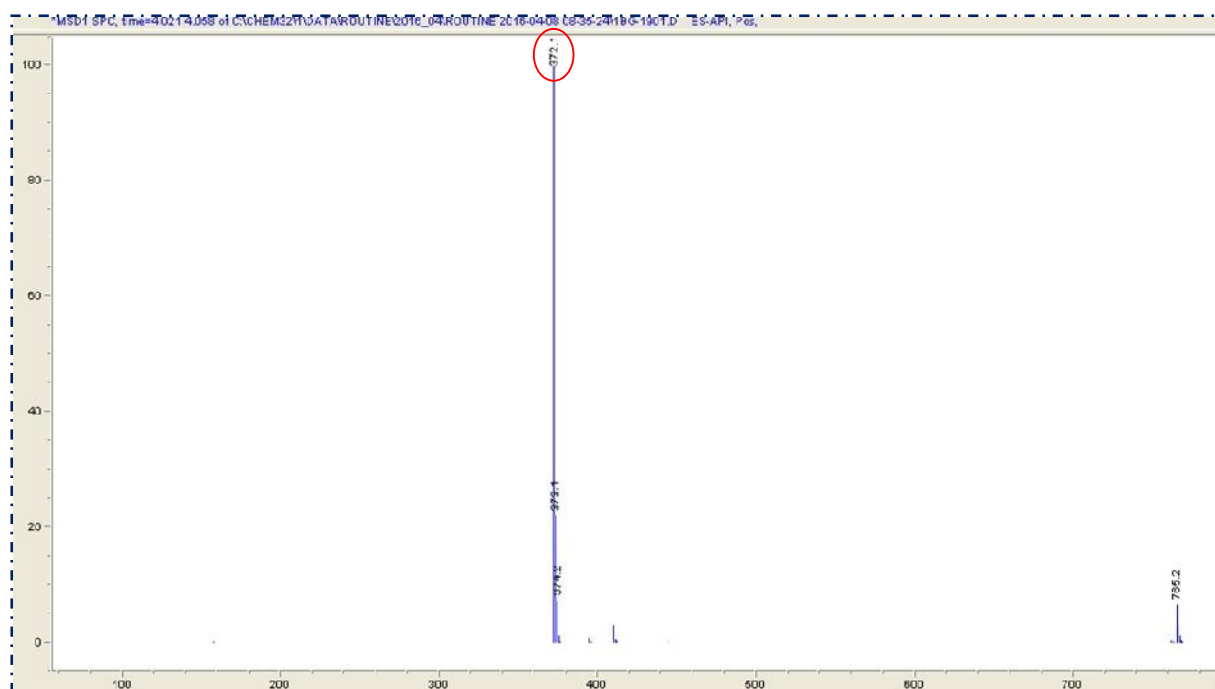


Figure 38. Spectre de masse du composé 12b

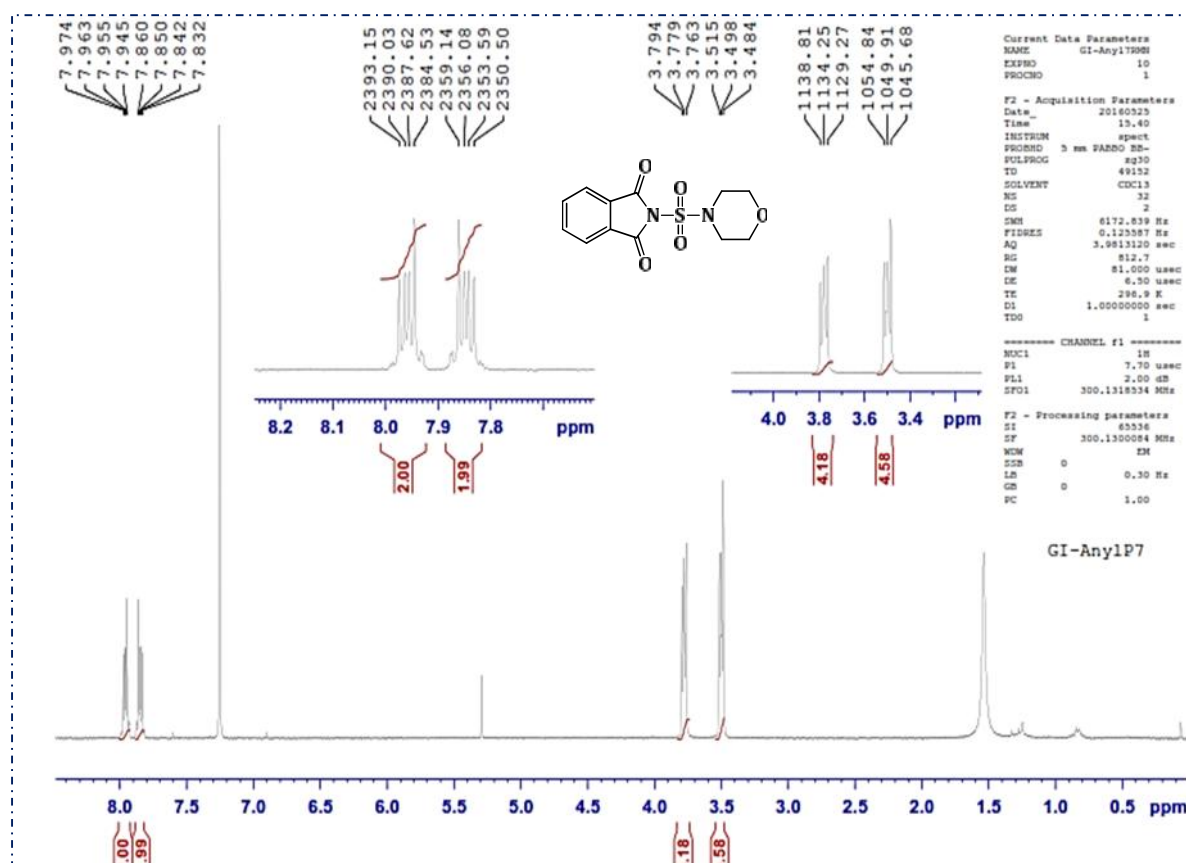


Figure 39. Spectre RMN ¹H du composé 12c.

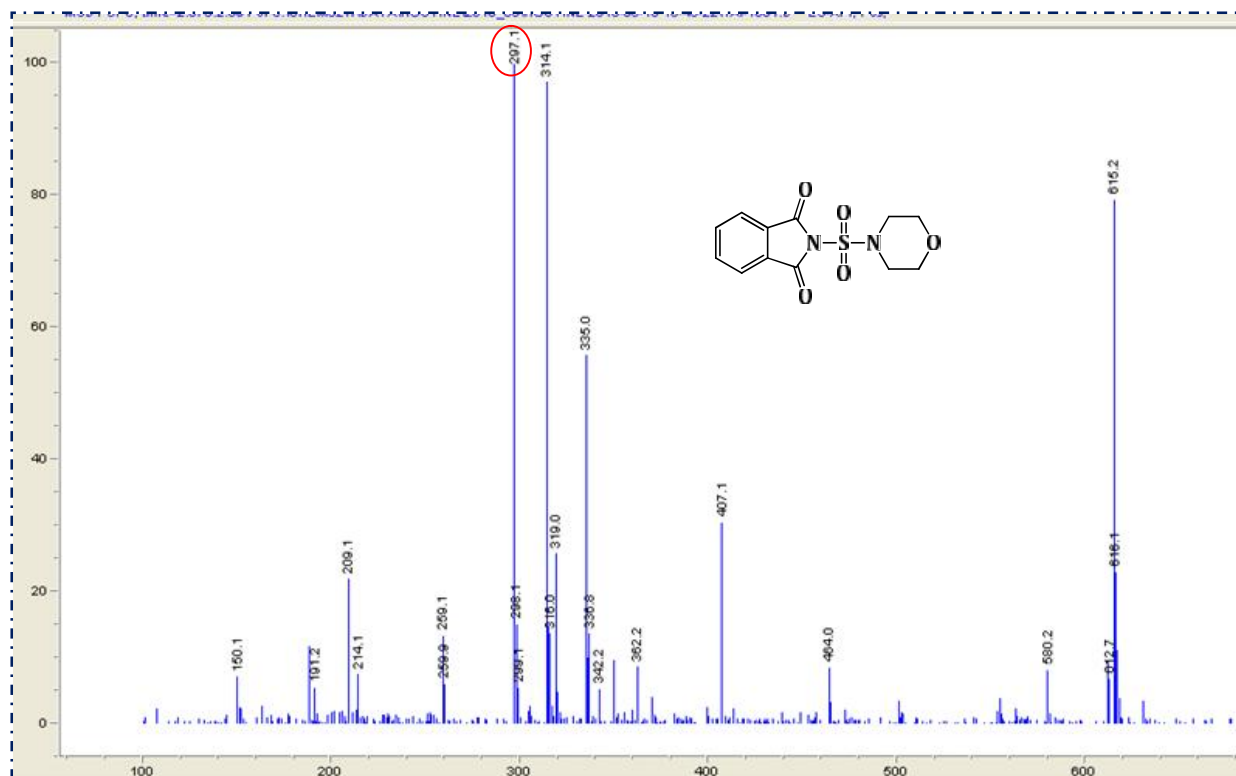


Figure 40. Spectre de masse du composé 12c.

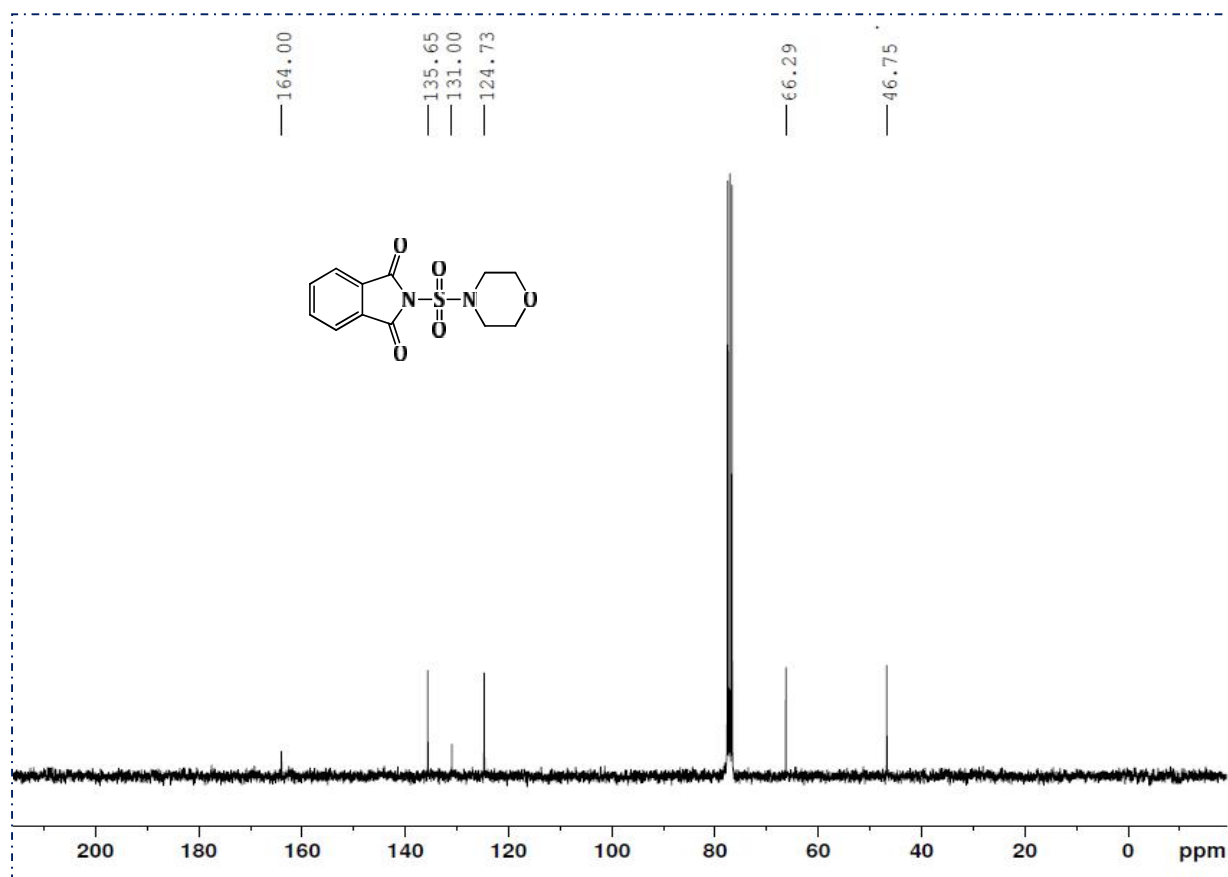


Figure 41. Spectre RMN ¹³C du composé 12c.

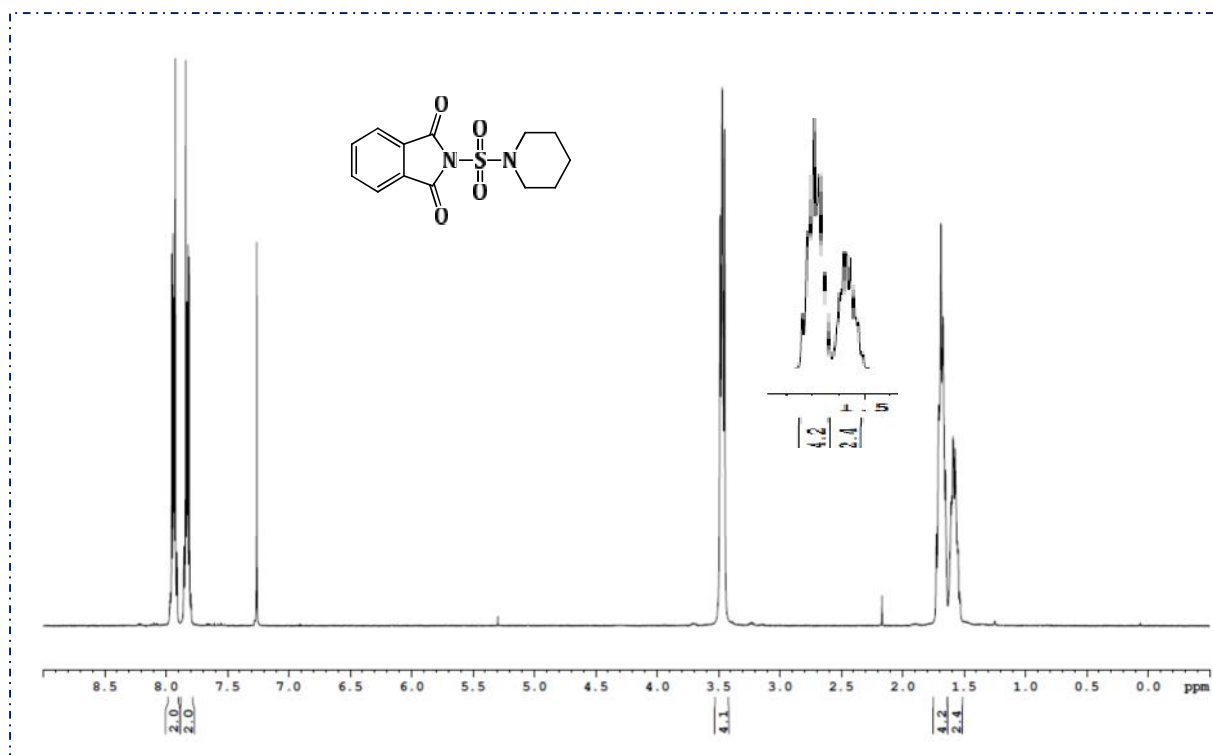


Figure 42. Spectre RMN ^1H du composé 12d.

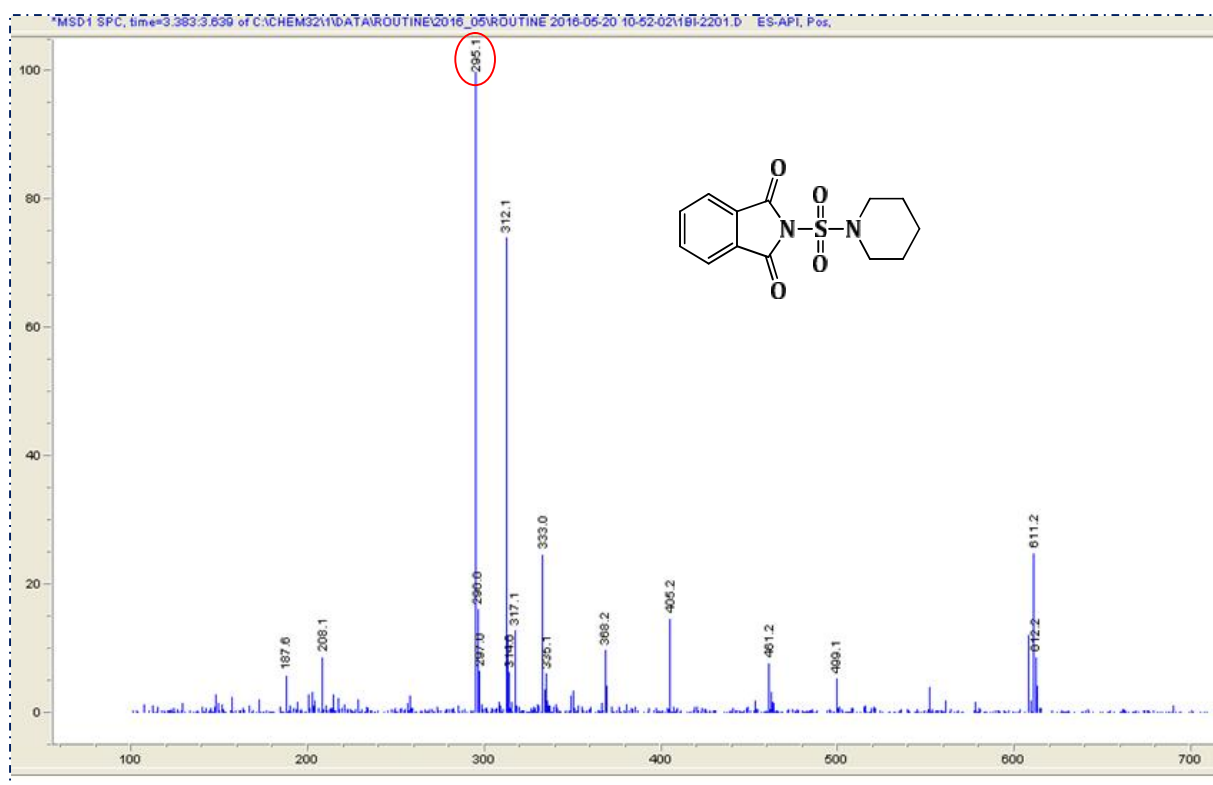


Figure 43. Spectre de masse du composé 12d.

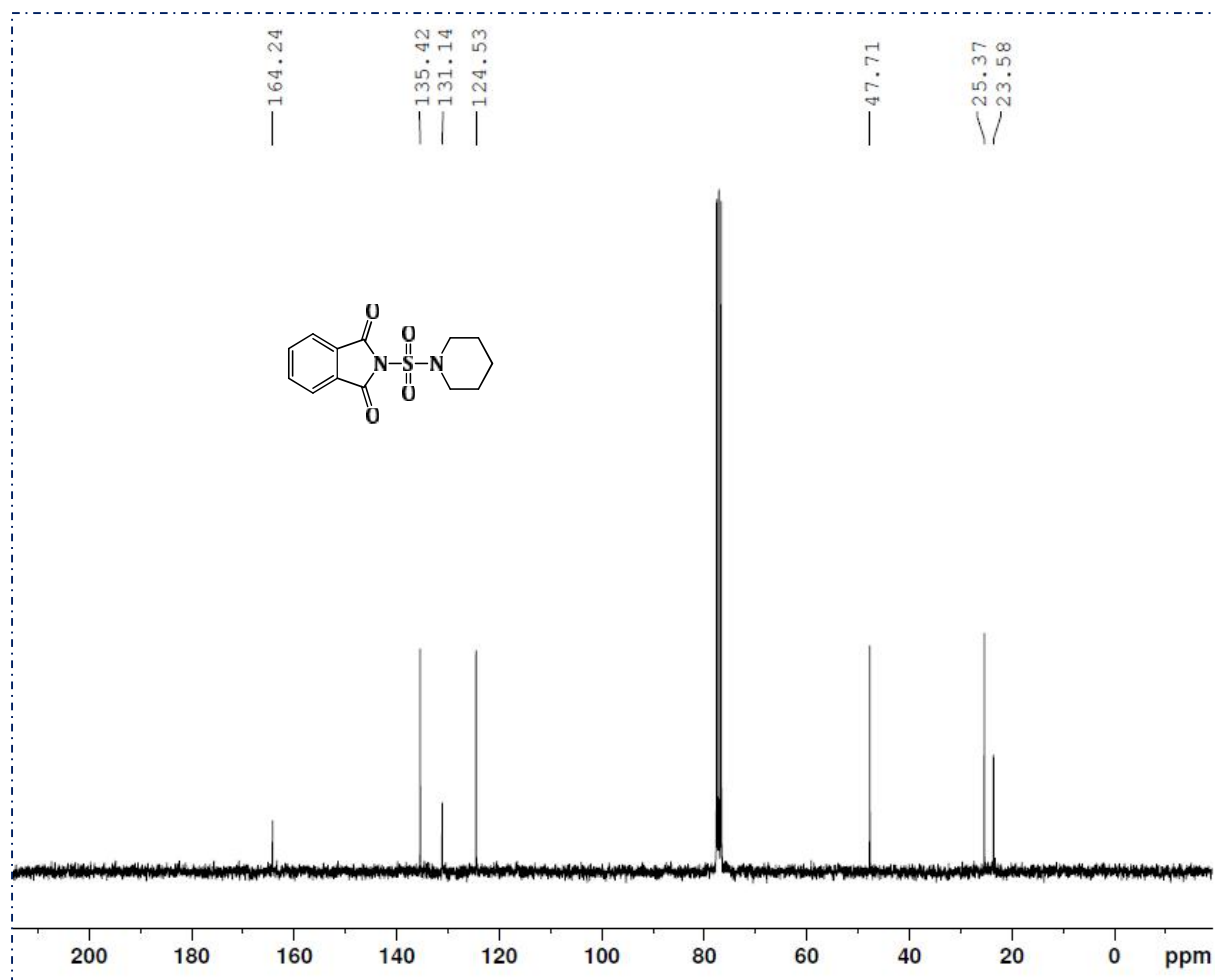


Figure 44. Spectre RMN ^{13}C du composé **12d**.

Les *N*-sulfonylphtalimides ont été obtenus uniquement à partir des amines secondaires, les essais avec les amines primaires ne donnent pas les mêmes dérivés, dans ce cas, on obtient le phtalimide (**92**) et l'amine de départ selon le mécanisme réactionnel proposé ci-dessous (*schéma 35*). Cela peut être expliqué par la présence d'un proton sur l'azote adjacent d'un (SO_2), en présence d'une base ce dernier s'arrache facilement et on obtient un composé instable (**93**).

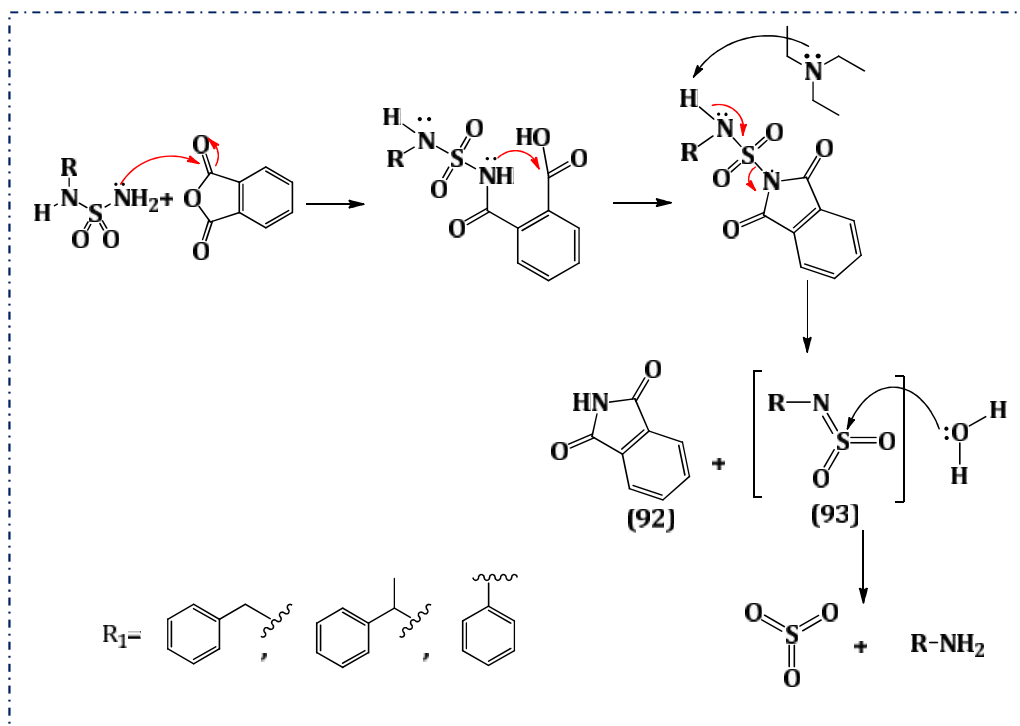


Schéma 35. Mécanisme réactionnel proposé avec les amines primaires

Après recristallisation dans l'éther le phthalimide est obtenu sous forme de poudre blanche avec du bon rendement.

Tableau 5. Caractéristiques physico-chimiques de phtalimide

Formule brute	M (g/mol)	R_f^*	F (°C)	Rdt(%)
$C_8H_5NO_2$ 	147.03	0.255	237-239	90

*($CH_2Cl_2/MeOH$, 9/1)

□ Etude structurale

La structure des produits synthétisés a été établie sur la base des données spectroscopiques usuelles, **IR** et **SM**.

- En RMN 1H , la structure de phtalimide (**92**) a été caractérisée par l'apparition d'un singulet entre [10.0-10,02]ppm qui correspond au proton porté par l'azote.

- **En infrarouge** Ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes: une bande vers $[3435]$ cm^{-1} du groupement NH et une bande d'absorption vers $[1725]$ cm^{-1} caractérise le groupement C=O.
- **En spectre de masse**, La structure est confirmée par l'apparition du pic moléculaire $[M+1]^+$.

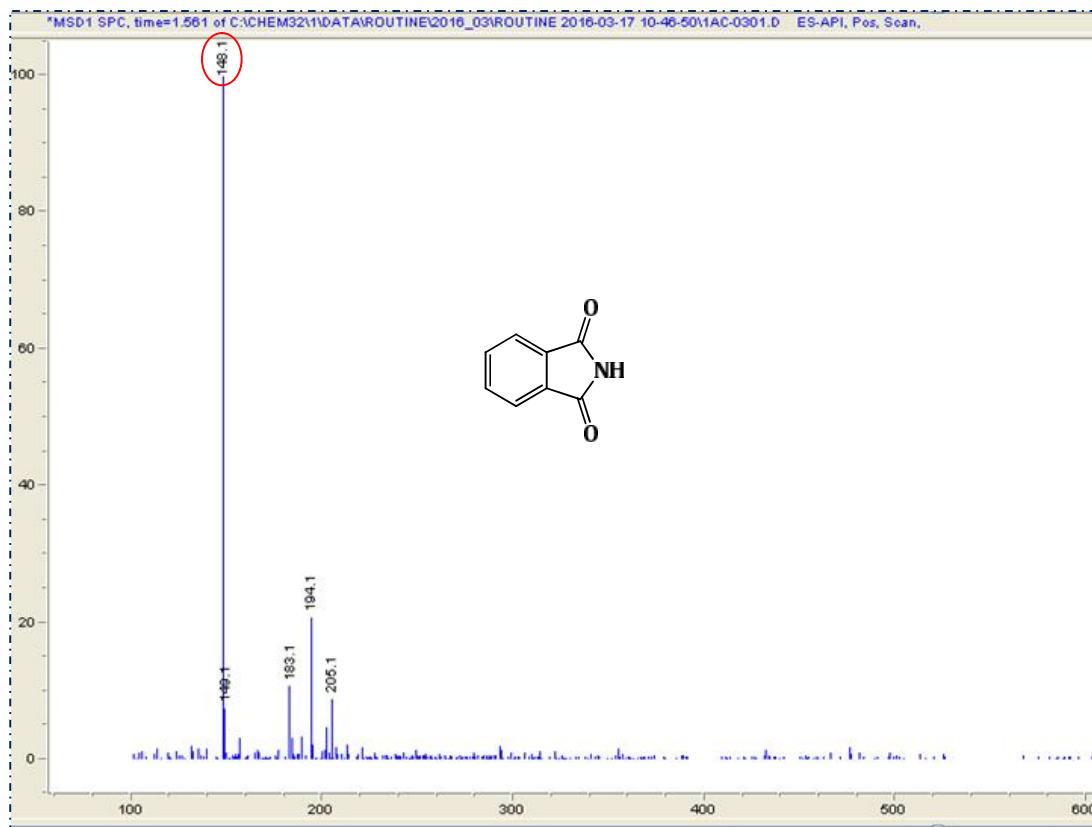


Figure 45. Spectre de masse du composé 92.

4.5. Synthèse des sulfamides symétriques à partir de SO_2Cl_2 sous ultrason

Dans le même contexte, nous avons utilisé l'ultrason dans la synthèse des sulfamides symétriques. Cette réaction a été réalisée dans des conditions classiques par notre équipe¹⁰, à partir des amines primaires et le chlorure de sulfuryle en présence de triéthylamine, à 0°C pendant 3 heures.

Nous avons réussi à les préparer par une méthode verte à partir de deux équivalents des amines primaires et le chlorure de sulfuryle, sans solvant, sans catalyseur et sous

¹⁰ S. Hessainia, F. Bouchareb, H. Cheloufi, M. Berredjem, H. Berredjem, I. Bechecker, N. E. Aouf, *Rasayan J. Chem*, **2013**, 6, 3, 175-182.

irradiations ultrasoniques de puissance 40kHz. Dans les premiers quinze minutes, la réaction déroule à température ambiante après en augmente la température jusqu'à 75°C.

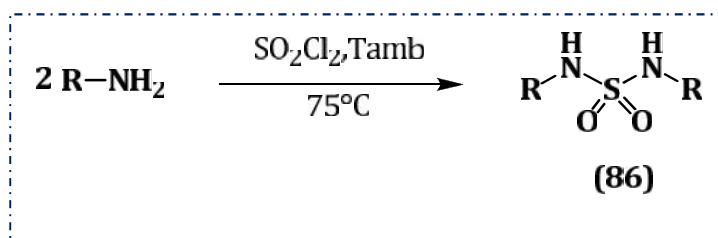
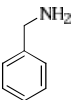
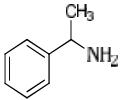
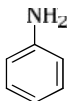


Schéma 36. Synthèse des bis-alkyl sulfamides sous ultrason

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **(86)** sont rassemblées dans le tableau 6

Tableau 6: Les propriétés physico-chimiques des sulfamides.

Réf	Substrat	Formule brute	M (g/mol)	R _f *	F (°C)	Temps (min)	Rdt(%)
86a		C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	276	0.43	181-183	30	90
86b		C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	304	0.45	80-83	35	89
86c		C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	248	0.47	112-115	35	92

* (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)

□ Etude structurale

Les sulfonamides ont été identifiés par les données spectroscopiques IR, RMN¹H et SM

- **En RMN ¹H**, les structures des bis-alkyl sulfamides **(86)** ont été caractérisées par l'apparition d'un pic vers 4.4 ppm qui correspond au proton porté par l'azote.
- **En IR**, les composés **(86)** sont facilement identifiés par la présence d'une bande caractéristique du groupement NH apparaît entre 3500 et 3300 cm⁻¹.
- **En SM**, les structures sont confirmées par l'apparition du pic moléculaire [M+1]⁺.

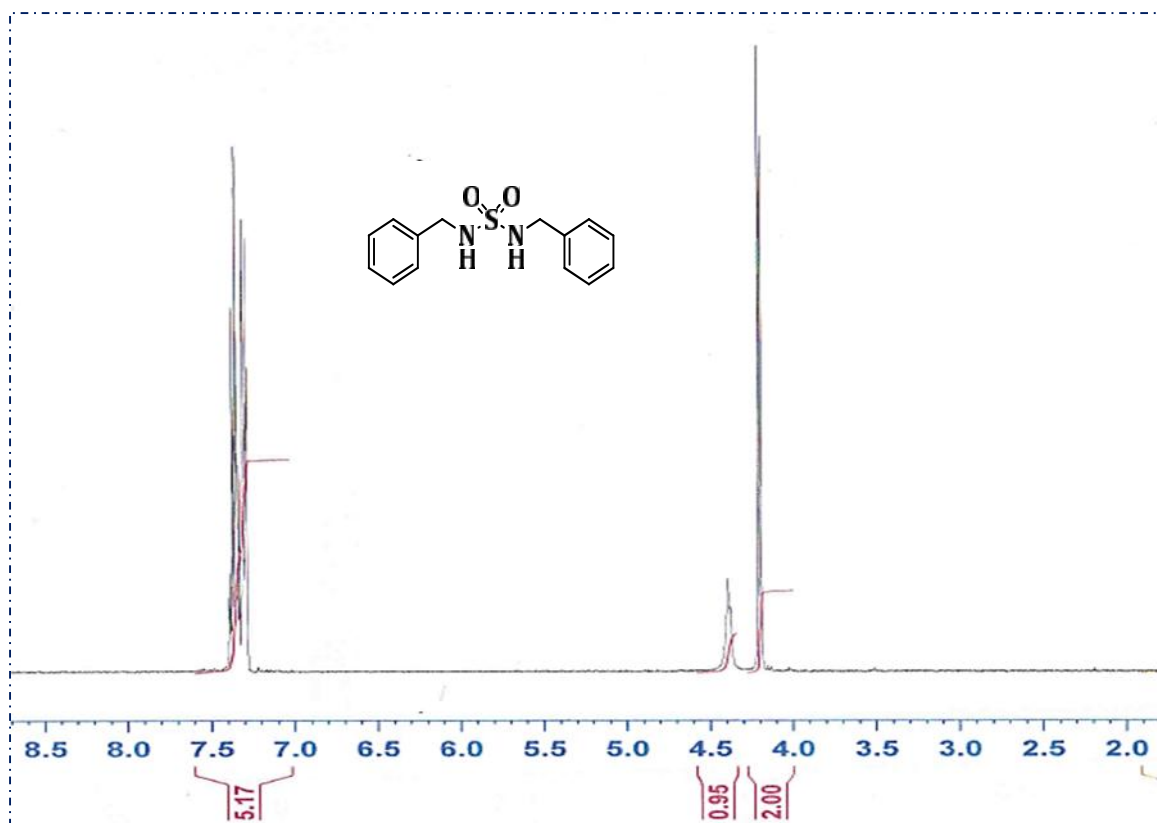


Figure 46. Spectre RMN ¹H du composé 86a.

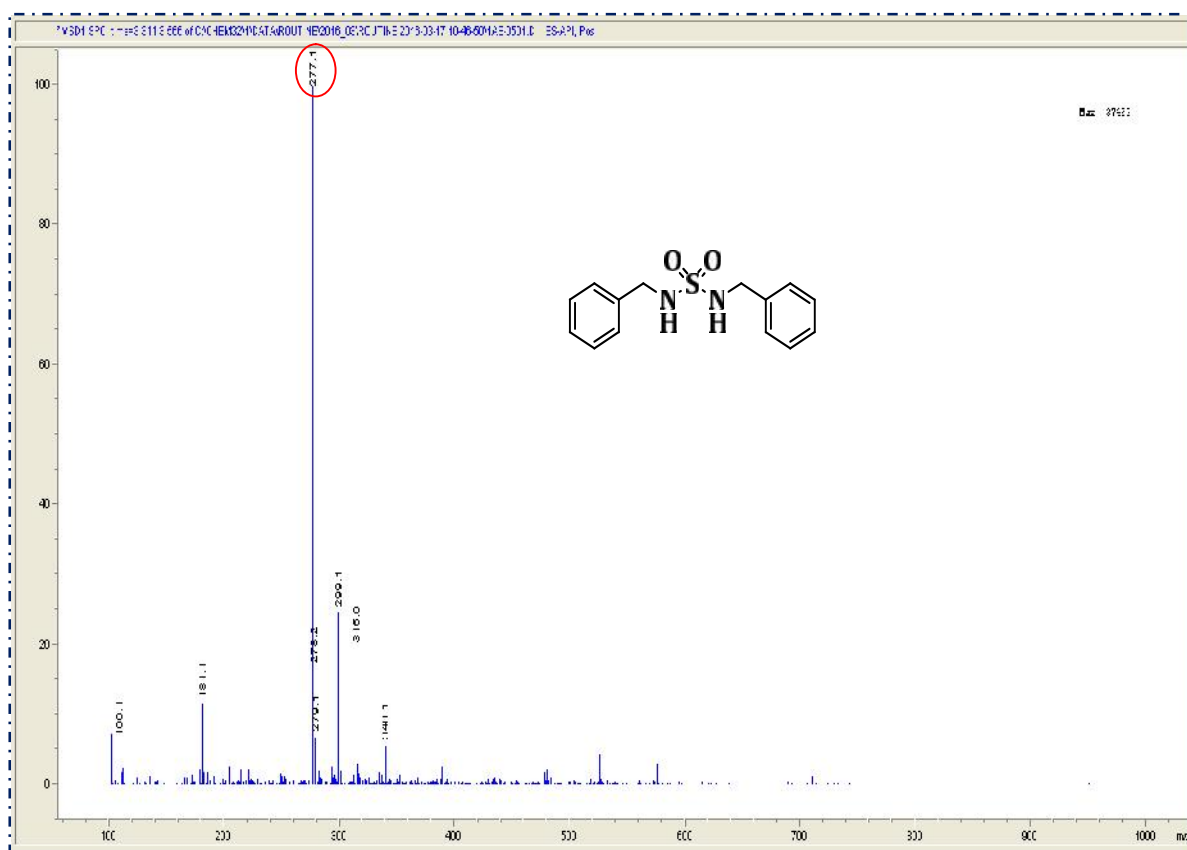


Figure 47. Spectre de masse du composé 86a.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé la synthèse de diverses molécules; les sulfonamides, *N*-sulfonylimines, *N*-sulfonylphtalimide et les bis-alkylsulfamides.

La préparation des sulfonamides utilisés comme précurseur dans la synthèse des *N*-sulfonylimines, et des *N*-sulfonylphtalimides, a été réalisée en trois étapes successives; carbamoylation, sulfamoylation et la déprotection.

Nous avons également développé une nouvelle méthode rapide et simple pour la synthèse des *N*-sulfonylimines, sous irradiation ultrasonique, sans solvant et sans catalyseur.

Les *N*-sulfonylphtalimides ont été synthétisés par deux méthodes ; classique et sous ultrason. Les deux méthodes donnent les mêmes résultats. L'avantage d'ultrason est situé dans la diminution de la température.

Nous avons réussi à préparer les bis-alkylsulfamides par une nouvelle méthode en utilisant les irradiations ultrasonores en absence de catalyseur et de solvant. La synthèse a été effectuée à partir d'amines primaires et du chlorure de sulfuryle.

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

CHAPITRE 5
Evaluation Biologique

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. C'est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal.

De nombreuses infections, comme la pneumonie, la tuberculose et d'autres, sont devenues plus difficiles à traiter face à la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre. La résistance aux antibiotiques est à l'origine d'hospitalisations prolongées et entraîne une augmentation des dépenses médicales et de la mortalité.

Pour cela, la synthèse chimique de nouvelles molécules continue à ce jour à produire de nouveaux agents antibactériens qui peuvent contribuer à la lutte contre la crise des antibiotiques.

Le développement d'un nouveau médicament commence par la fabrication des molécules qui auront l'effet voulu sur ladite cible thérapeutique. Lorsqu'une nouvelle molécule est synthétisée, elle doit subir une panoplie de tests avant de pouvoir être reconnue comme médicament. Ces tests ont pour but de confirmer l'effet recherché sur la cible voulue et de découvrir les caractéristiques chimiques, les réactivités biologiques, les vertus thérapeutiques ainsi que les effets néfastes possibles de cette molécule. Ils comprennent plusieurs analyses précliniques en laboratoire, puis sur des animaux, ensuite, on procède aux essais cliniques chez des humains.

Dans ce travail nous avons réalisé l'évaluation, *in vitro*, de l'activité antibactérienne et anti-tumorale des sulfonamides néosynthétisés.

Ces évaluations ont été réalisées au sein du laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées du département de Biochimie, Université Badji-Mokhtar, Annaba et le laboratoire de virologie-bactériologie, Centre Hospitalo-universitaire Touhami Benflis, Batna.

5.1. Evaluation de l'activité antibactérienne

5.1.1 Evaluation de l'activité antibactérienne des sulfonamides (5b, 5e, 5f, 5g, 5h)

5.1.1.1. Matériel biologique

• Souches bactériennes

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont fréquentes en pathologie humaine. Il s'agit de bactéries à Gram positif et bactéries à Gram négatif (Schéma .49) :

3 souches de référence : Elles sont sensibles aux antibiotiques

- *Escherichia coli* (*E.coli* ATCC 25922).

- *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* ATCC 25923).
- *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* ATCC 27853).

6 souches cliniques isolées à partir de différents types de prélèvements chez des patients atteints d'infection urinaire, pulmonaire et pus cutané:

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

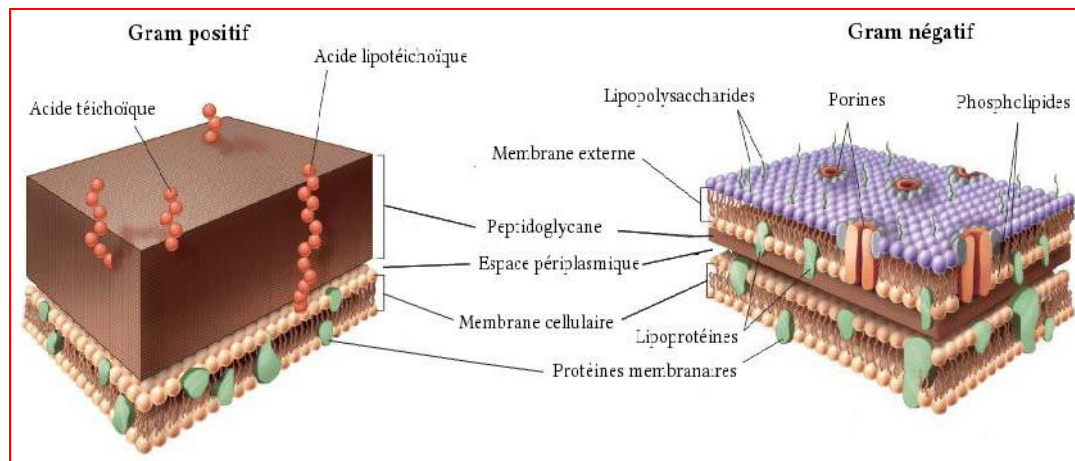


Figure 48. Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

5.1.1.2. Matériel chimique

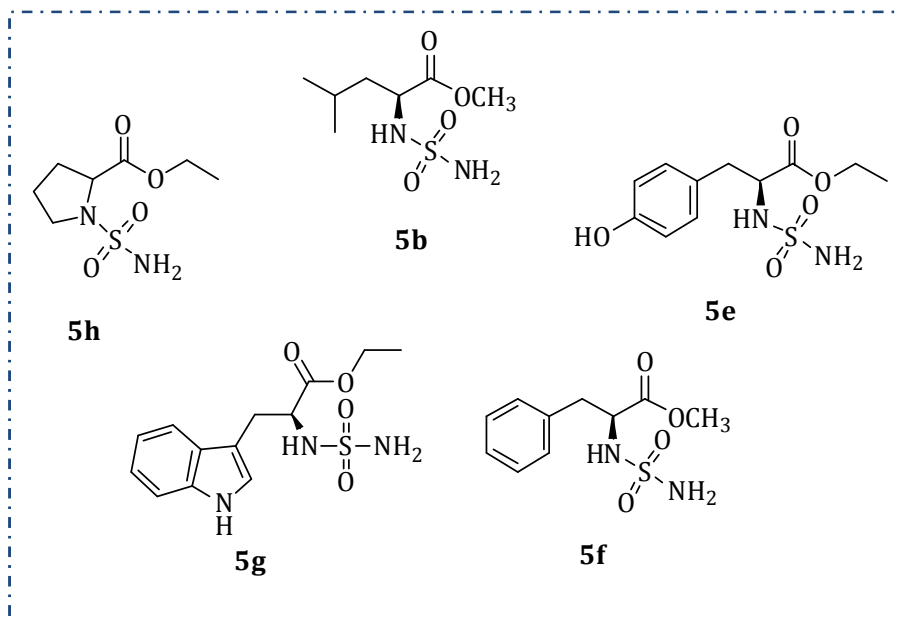


Figure 49. Structures chimiques des molécules testées.

5.1.2. Méthodes

5.1.2.1. Détermination des zones d'inhibition

Nous avons préparé différentes dilutions des sulfonamides à tester à partir du produit diluée dans l'acétone : 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 et 0.5 ($\mu\text{g} / \text{ml}$).

5.1.2.1.1. Méthode de diffusion sur milieu gélosé Mueller-Hinton

• Préparation de l'inoculum

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

• Ensemencement

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage selon les recommandations du CLSI¹:

- Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.
- Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.
- Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.
- Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

• Application des disques

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

- Déposés avec une pince sur la gélose Muller Hinton. Les concentrations sont déposées à raison de 20 μl sur chaque disque.

• Incubation

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

• Lecture

¹ Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 9th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA; **2012** (CLSI publication M7-A9).

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique

- Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition
- Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S), ou résistante (R) à l'antibiotique (CLSI). Les valeurs limites sont ≥ 14 mm.

Un disque de Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT) (25 μ g/ml) (Bio-Rad, France) a été utilisé en tant que témoin positif.

5.1.2.2. Détermination de la CMI

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

5.1.2.3. Protocole expérimental

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

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

5.1.2.4. Détermination de la CMB (Concentration minimale bactéricide)

C'est la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 h de culture à 37° C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

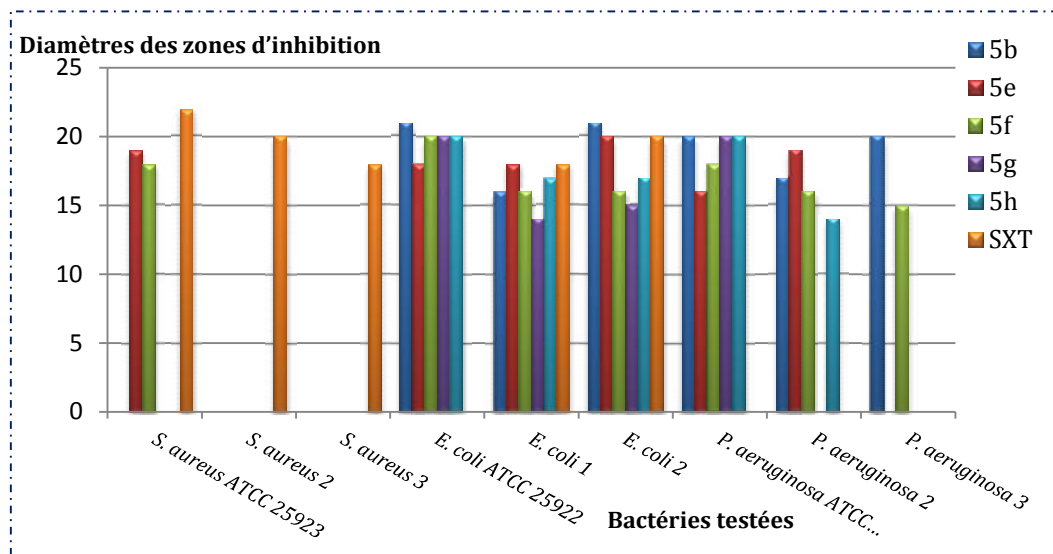
5.1.3. Résultats

5.1.3.1. Détermination des zones d'inhibition des sulfonamides (DZI)

L'activité antibactérienne des sulfonamides s'exprime chez les souches étudiées par l'apparition d'une zone d'inhibition autour des disques.

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

Souches bactériennes	Diamètres des zones d'inhibition (mm)					
	5b	5e	5f	5g	5h	SXT
<i>S. a. ATCC 25923</i>	R	19	18	R	R	22
<i>S. aureus. 1</i>	R	R	R	R	R	20
<i>S. aureus. 2</i>	R	R	R	R	R	18
<i>E. coli ATCC 25922</i>	21	18	20	20	20	R
<i>E. coli. 1</i>	16	18	16	14	17	18
<i>E. coli. 2</i>	21	20	16	15	17	20
<i>P. aureus ATCC 27853</i>	20	16	18	20	20	R
<i>P. aeruginosa. 1</i>	17	19	16	R	14	R
<i>P. aeruginosa. 2</i>	20	R	15	R	R	R

**Figure 50.** Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis les sulfonamides **5b, 5e, 5f, 5g et 5h**.

Les diamètres de ces dernières varient entre 14 et 21 mm. Les souches de *S. aureus* (bactéries à Gram positif) ont montré une résistance aux cinq molécules (**5b, 5e, 5f, 5g et 5h**). Les souches cliniques de *P. aeruginosa* ont également montré une résistance avec le sulfonamide **5g**.

Les diamètres les plus importants ont été obtenus avec les souches de référence ainsi que les souches cliniques d'*E. coli* et *P. aeruginosa* avec la molécule **5b** variant entre 16 et 21mm.

Les diamètres les plus faibles (14 et 15 mm), ont été obtenus avec les souches cliniques d'*E. coli* vis-à-vis du sulfonamide **5g**.

En comparant nos molécules avec le témoin (Trimethoprime/sulfaméthoxazole), les souches de *S. aureus* ont présenté une sensibilité avec des diamètres de zones d'inhibition qui varient entre 18 et 22 mm, contrairement aux souches de référence d'*E. coli* ATCC 25922 et *P. aeruginosa* ainsi que les souches cliniques de *P. aeruginosa* qui ont montré une résistance à ce dernier.

5.1.3.2. Détermination de la CMI

Les résultats obtenus montrent que les nouvelles molécules présentent des CMI intéressantes variant entre 0.5 et 256 µg/ml.

Tableau 8: Résultats de la CMI des cinq sulfonamides vis-à-vis des différentes souches bactériennes.

Souches bactériennes	Concentration minimale inhibitrice CMI (µg/ml)				
	5b	5e	5f	5g	5h
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	R	512	8	R	R
<i>S. aureus. 1</i>	R	R	R	R	R
<i>S. aureus. 2</i>	R	R	R	R	R
<i>E. coli</i> ATCC 25922	8	256	8	4	128
<i>E. coli. 1</i>	256	32	0.5	256	8
<i>E. coli. 2</i>	256	128	64	256	1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8	128	0.5	2	8
<i>P. aeruginosa. 1</i>	128	0.5	0.5	R	2
<i>P. aeruginosa. 2</i>	1	R	1	1	R

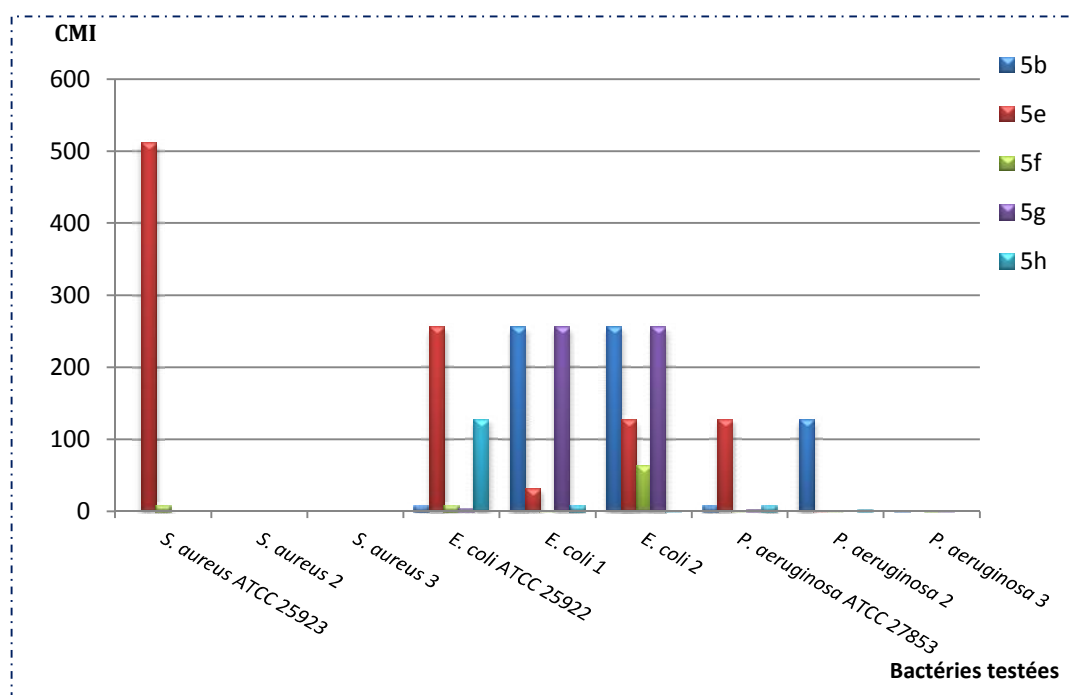


Figure 51. Résultats des CMI des sulfonamides **5b**, **5e**, **5f**, **5g** et **5h** Vis-à-vis des différentes souches bactériennes.

Les CMI les plus faibles ont été obtenus avec les souches de *P. aeruginosa* avec la molécule **5f** variant entre 0,5 et 1 µg/ml.

Les souches cliniques ainsi que la souche de référence d'*E. coli* ont montré les CMI les plus élevées avec les cinq molécules de sulfonamides, variant entre 4 et 256 µg/ml.

5.1.3.3. Détermination de la CMB

La comparaison des dénombrements bactériens effectué après incubation en présence des molécules a permis de déterminer un nombre supérieur à 10^2 UFC (unité formant colonie)/ml dans toutes les boîtes ce qui correspond à un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que ces molécules possèdent une action bactériostatique et non bactéricide.

En résumé ;

- Les études effectuées, *in vitro*, ont permis de mettre en évidence une activité antibactérienne de type bactériostatique des cinq molécules **5b**, **5e**, **5f**, **5g** et **5h**. Toutefois, la molécule **5f** a montré de meilleurs résultats ; cette molécule est active à de faibles concentrations sur la plupart des souches testées.

- contrairement à la molécule **5h** qui a montré une résistance vis-à-vis de la majorité des souches testées et une CMI élevée 512 µg/ml.
- Les sulfonamides synthétisés au cours de ce travail présentent une activité bactériostatique à large spectre efficace contre la majorité des souches cliniques testées. contrairement au sulfonamide commercial (SXT) qui reste inactif sur ces mêmes souches, d'où l'importance de ces molécules originales qui ouvrent des perspectives intéressantes pour la thérapeutique antibactérienne.

Les sulfonamides présentent une bonne solubilité (caractéristique très importante pour le chimiste et le biologiste).

5.1.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des *N*-sulfonylphtalimides (**12a**, **12b**, **12c**, et **12d**)

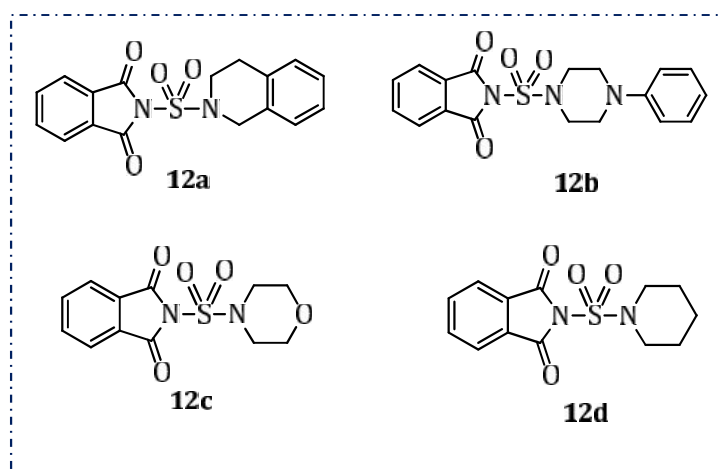


Figure 52. Structures chimiques des *N*-sulfonylphtalimides testés.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des *N*-sulfonylphtalimides **12a**, **12b**, **12c**, et **12d** (Figure. 53) se fait de la même méthode décrite précédemment avec les souches bactériennes suivantes:

3 souches de référence :

- *Escherichia coli* (*E.coli* ATCC 25922).
- *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* ATCC 25923).
- *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* ATCC 27853).

8 souches cliniques réputées pathogène responsable de l'infection nosocomiale

- 3 souches d'*Escherichia coli*.
- 2 souches *Staphylococcus aureus* (à coagulase négative)

- 1 souche de *Morganella morganii*. (*M. morganii*)
- 1 souche *Klebsiella pneumoniae*. (*K. pneumoniae*)

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

Un disque d'Acide nalidixique (NA), céfotaxime (CTX), sulfisoxazole (SSS) a été utilisé en tant que témoin positif.

5.1.2.1. Détermination des zones d'inhibition des N-sulfonylphthalimides (DZI)

Tableau 9. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des quatre N-sulfonylphthalimides.

Souches bactériennes	Diamètres des zones d'inhibition (mm)						
	12a	12b	12c	12d	NA	CTX	SSS
<i>P. aeruginosa</i> ATCC	6	12	6	6	6	22	6
<i>E.coli</i> ATCC	7	7	7	7	28	35	23
<i>E.coli. 1</i> (1979)	6	6	13	6	R	R	R
<i>E.coli.2</i> (1958)	6	6	6	6	R	R	R
<i>E.coli.3</i> (1960)	6	14	6	6	R	R	R
<i>K. pneumoniae</i> 475	9	8	10	9	R	R	R
<i>M. morganii</i> 1954	6	6	6	6	R	R	R
<i>S. aureus</i> ATCC	9	9	10	11	6	31	34
<i>S. aureus. 1</i>	6	10	7	6	R	R	R
<i>S. aureus. 2</i>	6	9	8	6	R	R	R

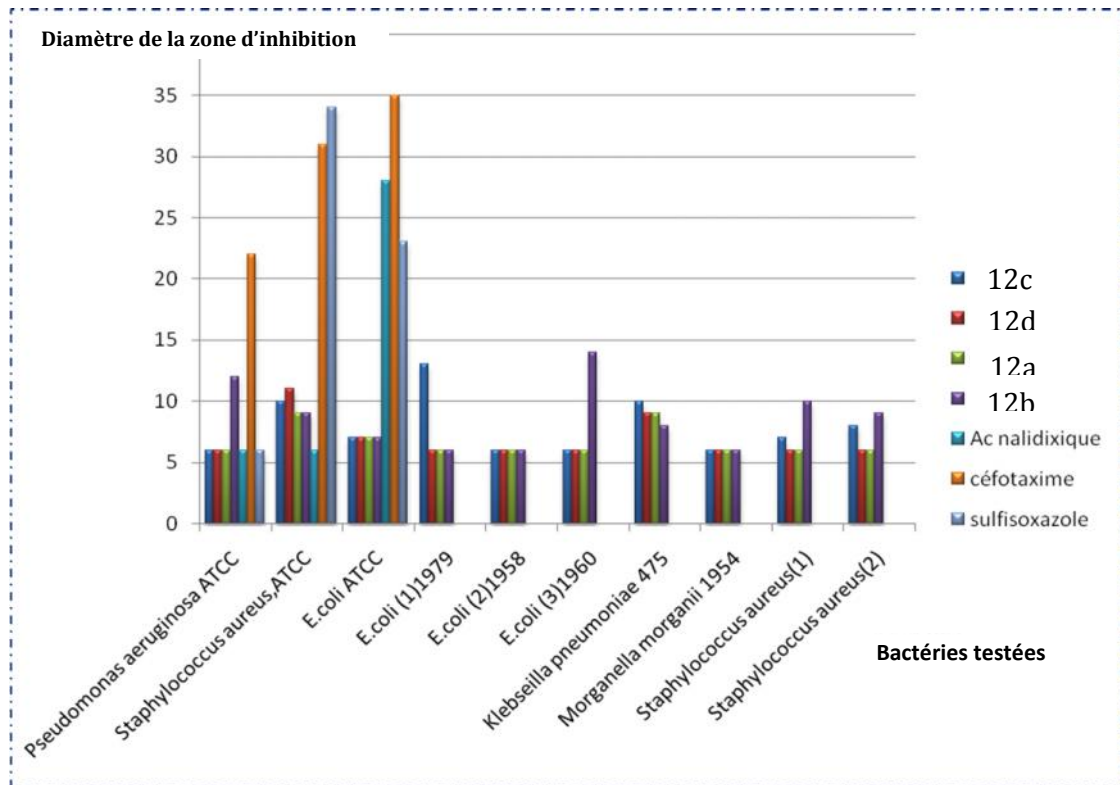


Figure 53. Diamètres des zones d'inhibition des souches bactériennes vis-à-vis des *N*-sulfonylphthalimides.

- **Discussion :**

-Les résultats des zones d'inhibition obtenus par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton) ont montré que la plus part des souches testées ont présenté une résistance vis-à-vis des quatre *N*-sulfonylphthalimides **12a**, **12b**, **12c** et **12d**.

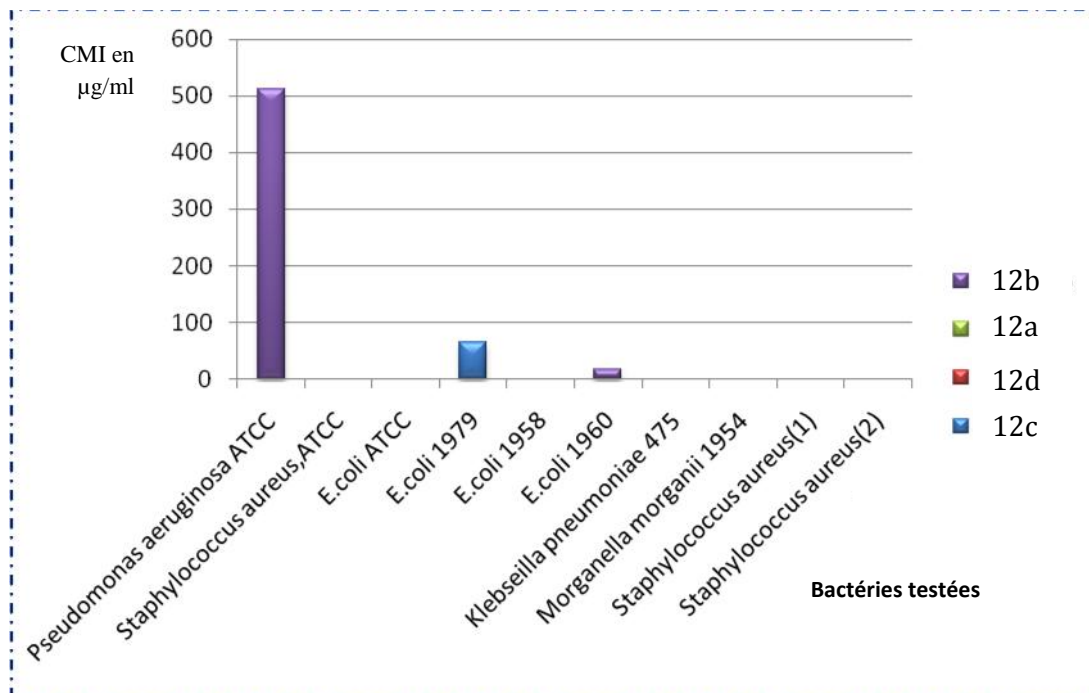
-Le fait que cette faible activité antibactérienne revient au caractère multi-résistant des bactéries

-Le sulfonamide **12b** a présenté une activité antibactérienne moyenne sur Les souches *E.coli*(3) et de *P.aeruginosa* avec un diamètre d'inhibition varie de 12 à 14 mm.

-L'activité antibactérienne moyenne de sulfonamide **12c** sur la souche *E.coli* (1) a présenté par un diamètre d'inhibition de 13 mm.

5.1.2.2. Détermination des CMI des différents *N*-sulfonylphtalimides**Tableau 10 :** Résultats de la CMI des *N*-sulfonylphtalimides vis-à-vis des différentes souches bactériennes.

Souches bactériennes	Concentration minimale inhibitrice CMI ($\mu\text{g/ml}$)			
	12a	12b	12c	12d
<i>P. aeruginosa</i> ATCC	R	512	R	R
<i>S.aureus</i> ATCC	R	R	R	R
<i>E.coli</i> ATCC	R	R	R	R
<i>E.coli</i> 1979	R	R	64	R
<i>E.coli</i> 1958	R	R	R	R
<i>E.coli</i> 1960	R	16	R	R
<i>K. pneumoniae</i> 475	R	R	R	R
<i>M. morgani</i> 1954	R	R	R	R
<i>S.aureus</i> (1)	R	R	R	R
<i>S.aureus</i> (2)	R	R	R	R

**Figure 54.** Résultats des CMI des *N*-sulfonylphtalimides 12a, 12b, 12c et 12d Vis-à-vis des différentes souches bactériennes.

-La détermination de CMI par méthode de dilution en milieu liquide a fourni des très bons résultats sur certaines souches bactériennes avec des CMI allant jusqu'à 16 µg/ml ce qui laisserait envisager la possibilité de l'utilisation dans la mesure du possible, en tant que substituts potentiels des antibiotiques inefficaces contre les germes.

5.2. Evaluation anti-tumorale

Afin d'évaluer l'activité biologique des sulfonamides synthétisés, nous avons choisis les dérivés **5h**, **5e**, **5f** comme un moyen d'inhibition de croissance cellulaire.

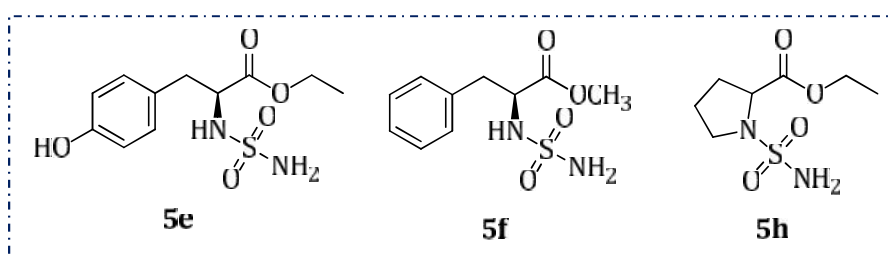


Figure 55. Structures chimiques des molécules testées.

L'objectif est d'évaluer la cytotoxicité des molécules sur quatre lignées tumorales : **Hep2**, **A549**, **MCF-7**, **PC-3**

5.2.1. Principe

Le test MTT est basé sur la réduction du MTT: bromure de [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) - 2, 5- diphenyl tétrazolium bromide (sel de tétrazolium), par déshydrogénases mitochondriales dépendantes du NADH ou du NADPH. Tandis que le MTT est de couleur jaune, le formazan, produit de la réaction, est de couleur violette (*Figure.56*). Les cellules mortes ne produisent pas de cristaux de formazan. L'intensité de la coloration violette est donc fonction de la proportion des cellules vivantes.

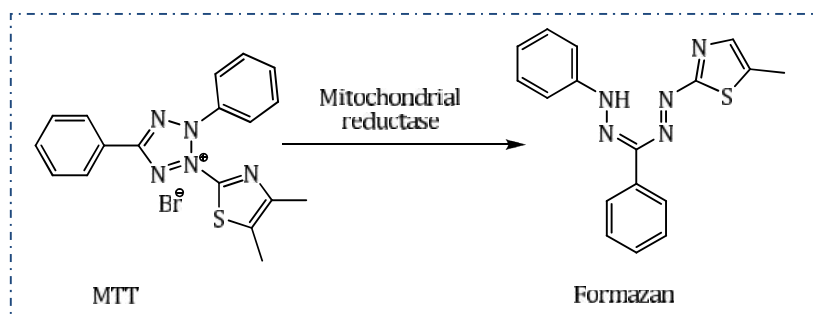


Figure56. Réduction du MTT en formazan

Les cristaux formés sont solubilisés dans l'isopropanol ou le DMSO, et sont ainsi détectables par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 550 nm et 595 nm (lecteur ELISA)².

5.2.2. Procédure

L'activité cytotoxique de certaines molécules synthétisées a été déterminée par le dosage MTT sur différentes lignées cellulaires, **Hep2**, **A549**, **MCF-7**, **PC-3**, qui représentent respectivement les différents cancers : larynx, poumon, sein et prostate. La **Mitomycine C** a été utilisée comme molécule de référence.

5.2.2.1. Lignées cellulaires et conditions de culture

L'étude *in vitro* de la cytotoxicité a été estimée par le test MTT et le test au Bleu Trypan sur des lignées cellulaires tumorales sélectionnées comprenant les cancers suivants : larynx Hep2, poumon A549, sein MCF-7 et prostate PC-3 obtenus à partir de l'American Type Culture Collection. Les cellules tumorales ont été maintenues dans le milieu Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) additionné de 10% de SVF (sérum de veau fœtal), de la pénicilline (100 U / ml) dans une atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂. Le test MTT a été utilisé en tant que mesure de la prolifération de la lignée cellulaire selon la méthode Mosmann. Toutes les cellules en monocouche de lignées de cellules ont été récoltées en phase logarithmique de croissance etensemencées dans des plaques de microtitrage à 96 puits (100 pl / puits) et incubées à 37°C dans 5% de CO₂ et 95% d'humidité pendant 72 heures. Les puits contenant la Mitomycine C ont été considérés comme témoins. Les expériences ont été réalisées en triplicate.

*La concentration requise pour 50% d'inhibition de la viabilité cellulaire (CI₅₀) a été calculée en utilisant le logiciel Origin Pro (Origin Lab, Northampton, USA).

² (a) Mosmann T., *J. Immunol. Meth.*, **1983**, 65, 55, (b) Popiokiewski J., Polkowski K., Skiertski J. S., Mazuerk A. P., *Geistein glycosides*, **2005**, (c) Holst C. M., *Toxicol. In Vitro*, **2005**, 19, 379.

Tableau 11: Résultats de l'CI50 des trois sulfonamides vis-à-vis des différentes cellules tumorale.

composé	CI50 ($\mu\text{g/ml}$)			
	Hep2	A549	MCF-7	PC-3
5h	317,91	409,75	257,33	368,52
5e	254,86	398,26	289,25	312,02
5f	471,34	54739	388,45	613,36
Mitomycine C	102,51	192,36	143,17	175,09

Les résultats montrent que tous les composés testés possèdent une activité cytotoxique contre des lignées de cellules tumorales humaines avec une large gamme d'activité. La concentration inhibitrice des composés testés sur les lignées cellulaires a été estimée à trois voire quatre fois plus supérieurs par rapport au témoin, ce qui confirme la toxicité sélective des molécules vis-à-vis des cellules tumorales.

Parmi les molécules testées, **5e** montre la meilleure valeur IC50 contre toutes les lignées tumorales testées. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.

Le mécanisme de l'activité antitumorale n'a pas été étudié et d'autres études sont nécessaires pour explorer le mécanisme moléculaire de ces composés.

Conclusion

La présence des motifs (sulfonamide et sulfamide) dans les structures synthétisées qui sont intéressants sur plan pharmacologique, nous a encouragé de tester certains dérivés afin d'évaluer leurs propriétés antibactérienne et antitumorale.

L'étude biologique menée sur certains dérivés a confirmé une activité antibactérienne puissante vis-à-vis les souches bactériennes à Gram positif et à Gram négatif.

Les tests antitumoraux sur différentes lignées cellulaires cancéreuses ont donné des résultats encourageants.

CHAPITRE 6

Protocoles Expérimentaux

Conditions générales

• Chromatographie

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couche mince (ccm) sur plaque de silice en aluminium **Merck 60 F₃₅₄ (Art. 5554)**. Selon leur nature les produits ont été révélés par pulvérisation de ninhydrine en solution 5 % dans l'alcool éthylique puis chauffage et à la lumière **UV (254 nm)** pour les composés comportant un ou plusieurs groupement(s) chromophore(s).

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

• Point de fusion

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

• Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil **400 AC Brüker**. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du CDCl₃ fixé à 7.24 ppm ou du DMSO *d*₆ fixé à 2.49 ppm. La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz (Hz).

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

• Infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur L'appareil : **SHIMADZU-FTIR 8400S**, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées (2-4mg) de l'échantillon dans 50-100 mg de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm⁻¹, les lettres F, m et f placés après ces derniers signifient respectivement forte, moyenne et faible.

• Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil **Jeol JMS-DX 102** de haute résolution en mode positif ou négatif sur une Eau MicroMass ZQ par ionisation électronique (30ev).

- **Déshydratation des solvants utilisés**

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

- **Analyse élémentaire**

Les calculs ont été effectués sur un appareil **EURO. 3700**.

- **La sonication** est effectuée dans un bain ultrasonique **FUNGILAB** de fréquence de 40 KHz et de puissance de 250 W.



Bain à ultrasons.

6.1. Préparation des carboxylsulfamides

Mode opératoire général

a) Carbamoylation

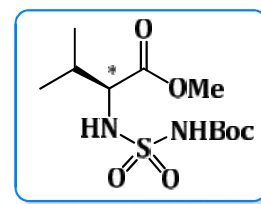
A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans du CH_2Cl_2 anhydre placée dans un Bicol émergé dans un bain de glace, une quantité équimolaire de *ter*-butanol dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium sous argon. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à la même température.

b) Sulfamoylation

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte sur une quantité équivalente d'un aminoester ou d'une amine primaire ou secondaire dans du CH_2Cl_2 anhydre et placée dans un ballon Bicol émergé dans un bain de glace. Deux équivalents de TEA dans le même solvant sont ajoutés en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par ccm, les produits sont révélés à la ninhydrine après chauffage. Le ballon est retiré du bain est abandonné sous agitation à température ambiante. La réaction est terminée au bout de 45 minutes.

Traitement

La solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le produit issue de cette réaction est recueilli directement ou par purification sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 pur ou mélangé avec du méthanol dans les proportions (95 : 5).

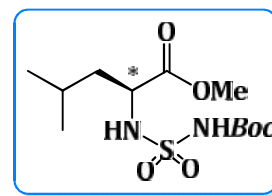
(S)-2-((N-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-3-méthylbutanoate de méthyle (84a)**M (g/mol)** = 310 [C₁₁H₂₂N₂O₆S]**Rdt** = 95%.**R_f** = 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)**F** = 89-90 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.20 (s, H, NH-*Boc*), 5.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.90-3.95 (dd, J = 4.8, J' = 4.8 Hz, 1H, *CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (m, 1H, 3H, CH *iPr*), 0.90 et 1.10 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 18.9, 28.4, 29.34, 51.9, 60.6, 79.2, 157.6, 171.5.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3274 (NH), 1752 (C=O_{ester}), 1697 (C=O_{amide}), 1352 et 1158 (SO₂).

AE: Calculer: C, 42.75; H, 7.14; N, 9.03; S, 10.33. Trouver: C, 42.82; H, 7.17; N, 9.11; S, 10.37

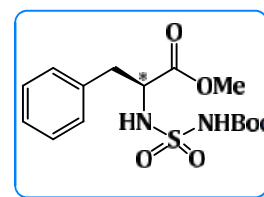
(S)-2-((N-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-4-méthylpentanoate de méthyle (84b)**M (g/mol)** = 324 [C₁₂H₂₄N₂O₆S]**Rdt** = 97%.**R_f** = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)**F** = 67-68 °C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.25 (s, H, NH-*Boc*), 5.20 (s, 1H, NH), 4.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H, *CH); 3.66 (s, 3H, OCH₃), 1.85 (m, 1H, *iPr*), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 0.93 et 0.75 (2d, J = 2.9 Hz, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 22.9, 24.8, 28.4, 39.4, 51.9, 79.7, 157.6, 171.5.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3310 (NH), 1751 (C=O_{ester}), 1698 (C=O_{amide}), 1358 et 1162 (SO₂).

AE: Calculer: C, 44.43; H, 7.46; N, 8.64; S, 9.88. Trouvé: C, 42.73; H, 7.28; N, 9.21; S, 10.41.

(S)-2-((N-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)-3-phénylpropanoate de méthyle (84f)**M (g/mol)** = 358 [C₁₅H₂₂N₂O₆S]**Rdt** = 92%.**R_f** = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)**F** = 131-132 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.10 (s, H, NH-Boc), 5.60 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH_2), 4.40 (dt, $J=5.5$ Hz et $J'=8.8$ Hz, 1H, *CH), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.00 et 3.20 (2dd, $J=5.7$, $J'=7.00$ et $J_{\text{gem}}=13.8$, 2H, CH_2), 1.45 (s, 9H, tBu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 27.61, 35.60, 51.90, 55.90, 79.20, 127.70, 129.80, 129.90, 137.30, 156.10, 173.50.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3312 (NH), 1745 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$), 1338 et 1152 (SO_2).

AE: Calculer: C, 50.27; H, 6.19; N, 7.82; S, 8.95 Trouvé: C, 50.38; H, 6.26; N, 7.91; S, 9.01.

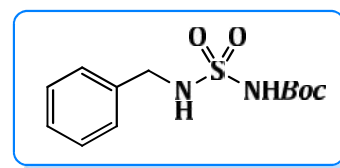
Tert-butyl N-benzylsulfamoylcarbamate (86a)

M (g/mol) =286 [$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$].

Rdt= 89%.

R_f= 0.7 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

F = 123-125 °C.



RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 7.35 (m, 5H, H-Ar) 7.25 (s, H, NH-Boc), 3.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 27.61, 43.75, 78.6, 126.9, 128.5, 141.6, 157.8.

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

AE: Calculer: C, 50.33; H, 6.34; N, 9.78; S, 11.20 Trouvé: C, 50.35; H, 6.29; N, 9.74; S, 11.23

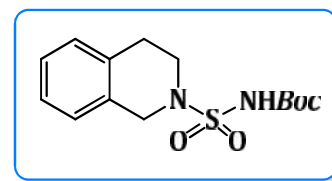
Tert-butyl (3, 4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonylcarbamate (86d)

M (g/mol) =312 [$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$]

Rdt= 90%.

R_f= 0.61 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1)

F= 131-132 °C



RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.89 (s, H, NH-Boc), 7.17-7.47 (m, 4H, Ar-H), 3.81 (s, 2H, CH_2N), 3.02 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.86 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.37 (s, 9H, tBu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 25.31, 28.40, 49.42, 50.60, 79.26, 125.7, 126.3, 126.9, 127.56, 143.11, 143.15, 157.68.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3456 (NH), 1702 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$), 1342 et 1155 (SO_2).

AE: Calculer: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97; S, 10.26 Trouvé: C, 53.83; H, 6.43; N, 8.95; S, 10.28.

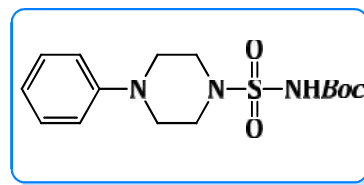
Tert-butyl (4-phénylpiperidin-1-yl)sulfonylcarbamate (**86e**)

M (g/mol) = 340 [C₁₆H₂₄N₂O₄S]

Rdt = 91%.

R_f = 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)

F = 131-132 °C



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.87 (s, H, NH-*Boc*), 6.94-7.27 (m, 5H, Ar-H), 3.19 (t, 2H, CH₂-CH₂), 2.58 (t, 2H, CH₂-CH₂), 1.38 (s, 9H, *t*Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 28.41, 45.92, 52.81, 79.24, 114.31, 121.89, 129.62, 149.56, 157.58.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3449 (NH), 1712 (C=O_{amide}), 1343 et 1135 (SO₂),

AE: Calculer: C, 56.45; H, 7.11; N, 8.23; S, 9.42 Trouvé: C, 56.47; H, 7.09; N, 8.26; S, 9.45.

6.2. Déprotection des carboxylsulfamides

Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL contenant 10mL d'eau distillée, on introduit 1mmol du sulfonamide *N*-protégé. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée à 100 °C. L'évolution de la réaction est suivie par ccm. La phase organique est extraite trois fois par l'acétate d'éthyle, et séchée sur Na₂SO₄, après filtration le solvant est évaporé sous pression réduite. La majorité des produits sont obtenus avec une grande pureté.

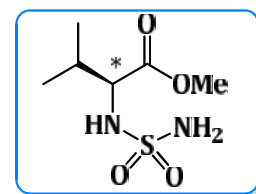
(*S*)-3-méthyl-2-(sulfamoylamino)butanoate de méthyle (**5a**)

M (g/mol) = 210 [C₆H₁₄N₂O₂S].

Rdt = 92%.

R_f = 0.49 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)

F = 52-54 °C



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 5.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.04 (s, 2H, NH₂), 3.90 et 3.95 (dd, *J* = 4.8 et *J'* = 4.8 Hz, 1H, *CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (m, 1H, CH), 0.9 et 1.1 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 19.7, 20.0, 30.3, 56.7, 62.2, 175.6.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3332 (NH_2).1748 ($\text{C}=\text{O}$), 1352 et 1158 (SO_2),

AE: Calculer: C, 34.28; H, 6.71; N, 13.32; S, 15.25. Trouvé: C, 34.34; H, 6.75; N, 13.41; S, 15.34.

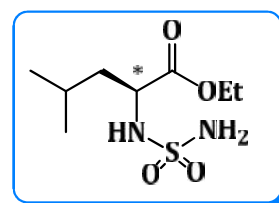
(S)- 4-méthyl-2-(sulfamoylamino)pentanoate de méthyle (**5a**)

M (g/mol) =224 [$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$].

Rdt= 95%.

R_f = 0.47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

F= 58-60 °C



RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.9 (s, 1H, NH_2), 4.25 (q, 2H, OCH_2), 4.00 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 1.8 (m, 1H, $\text{CH } i\text{Pr}$), 1.5 (t, 2H, CH_2), 1.25(t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.25(d, 6H, CH_3 $i\text{Pr}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 21.05, 22.50, 23.50, 41.90, 52.20, 57.4, 172.28.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3282 (NH , NH_2).1751 ($\text{C}=\text{O}$), 1348 et 1154 (SO_2),

AE: Calculer: C, 37.49; H, 7.19; N, 12.49; S, 14.30. Trouver: C, 37.51; H, 7.11; N, 12.53; S, 14.29.

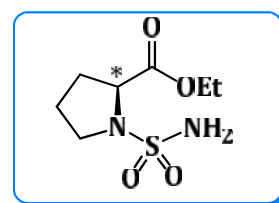
(S)-1-sulfamoylpyrrolidine-2-carboxylate d'éthyle (**5h**)

M (g/mol) =222 [$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$].

Rdt= 97%.

R_f = 0.46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

F= 70-72 °C

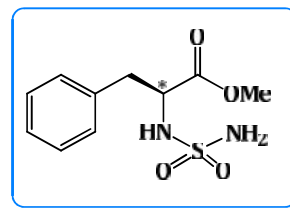


RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 4.88 (s, 1H, NH_2), 4.45 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J'=4.4\text{Hz}$, 1H, $^*\text{CH}$), 4.20 (q, 2H, OCH_2), 3.5 (t, 2H, N-CH_2), 2.3 (m, 2H, $^*\text{CH-CH}_2$), 2.1 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.29(t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 14.10, 21.4, 24.7, 55.2, 60.6, 61.3, 171.5

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3274 (NH_2).1761 ($\text{C}=\text{O}$), 1352 et 1149 (SO_2),

AE: Calculer: C, 37.83; H, 6.35; N, 12.60; S, 14.43 Trouver: C, 37.85; H, 6.37; N, 12.62; S, 14.45.

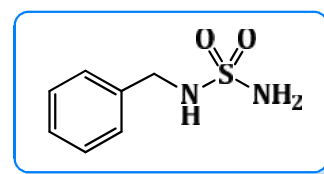
(S)-3-phényl-2-(sulfamoylamino)propanoate de méthyle (5f)**M (g/mol)** = 258 [C₁₀H₁₄N₂O₄S].**Rdt**= 95%.**R_f** = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).**F** = 64-65 °C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz, NH), 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.40 (dt, J = 5.5 Hz, J' = 8.8 Hz, 1H, *CH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.00-3.20 (2dd, (ABX system), J = 5.7, J' = 7.00 et J_{gem} = 13.8 Hz, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 39.5, 52.5, 58.6, 127.7, 129.8, 129.9, 137.3, 173.5.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3482-3261 (NH, NH₂), 1745 (C=O), 1338 and 1152 (SO₂).

AE: Calculer: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41 Trouvé: C, 46.56; H, 5.51; N, 10.91; S, 12.49.

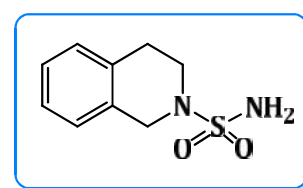
Benzylsulfonamide (86a)**M** = 186 [C₇H₁₀N₂O₂S].**Rdt** = 88%.**R_f** = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH:9/1).**F** = 97-99 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 7.7-7.9 (m, 5H, H-Ar); 4.90 (s, 2H, NH₂), 4.7 (s, 1H, NH); 3.6 (m, 2H, CH₂-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 136.4; 129.5; 126.1; 119.8; 43.6.

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

AE: Calculer: C, 45.15; H, 5.41; N, 15.04; S, 17.22 Trouvé: C, 45.17; H, 5.43; N, 15.02; S, 17.20

3, 4-Dihydroisoquinoline-2(1H)-sulfonamide (86d)**M (g/mol)** = 212 [C₉H₁₂N₂O₂S].**Rdt** = 90%.**R_f** = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).**F** = 169-171 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.17-7.47 (m, 4H, Ar-H), 3.82 (s, 2H, CH_2N), 3.04(t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.87 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.31 (s, 1H, NH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 25.32, 49.70, 50.60, 125.7, 126.3, 126.9, 127.56, 143.11.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3442 (NH_2), 1347 et 1165 (SO_2).

AE: Calculer: C, 50.92; H, 5.70; N, 13.20; S, 15.11 Trouver: C, 50.94; H, 5.72; N, 13.18; S, 15.13.

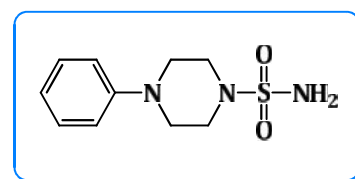
4-phénylpiperidine-1-sulfonamide (**86e**)

M (g/mol) = 240 [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$].

Rdt= 89%.

R_f= 0.50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

F= 179-180 °C



RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 6.94-7.27 (m, 5H, Ar-H), 3.47 (t, $J=5.4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Ar}$), 2.78 (t, $J=5.2$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.25 (s, 1H, NH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 45.92, 52.81, 114.31, 121.89, 129.62, 149.56, 157.58.

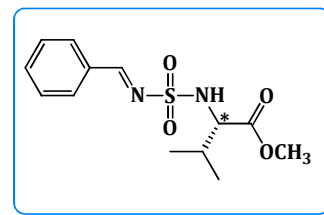
IR (KBr, ν en cm^{-1}): 3451 (NH_2), 1353 et 1137 (SO_2).

AE: Calculer: C, 54.98; H, 6.71; N, 11.66; S, 13.34 Trouver: C, 54.98; H, 6.71; N, 11.66; S, 13.34.

6.3. Synthèse des *N*-sulfonylimines

Mode opératoire général

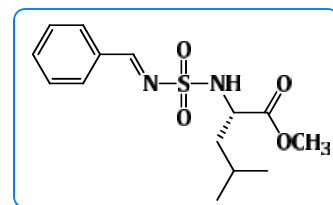
Dans un tube d'ultrason on place 1 équivalent de sulfonamide dérivé d'ainoester et 1 équivalent de benzaldehyde, à température de 75 °C. Le mélange réactionnel est exposé aux irradiations ultrasoniques pendant 40-90 min. L'évolution de la réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire par apport à sulfonamide qui est révélés à la ninhydrine. Une chromathographie sur colonne de gel de silice éluee au dichlorométhane est nécessaire pour purifier le *N*-sulfonylimine.

(S,E)- 2-((N-benzylidenesulfamoyl)amino)-3-méthylbutanoate de méthyle (**6a**)**M (g/mol)** = 298 [C₁₃H₁₈N₂O₄S].**Rdt**= 90%.**R_f** = 0.71 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).**F** = 149-151 °C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 0.98 (d, J = 6.80 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.15-2.20 (m, 1H, CH*i*Pr), 3.78 (s, 3H, CH₃-O), 3.97-4.00 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 10 Hz, 1H, *CH), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H, NH), 7.48-7.90 (m, 5H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH=N),

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 17.70, 19.20, 31.8, 52.70, 61.90, 129.30, 129.90, 132.5, 134.60, 134.80, 136.60, 172.40, 192.50 ppm;

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3257.37(NH), 1734.13 (C=O), 1468.75 (C=N), 1335.17 et 1136.17 (SO₂).

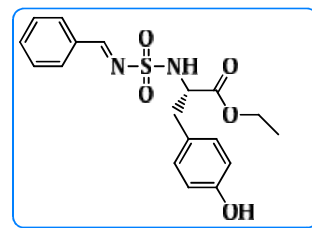
SM (m/z) = 299 [M+1]⁺.**AE:** Calculer: C, 52.33; H, 6.08; N, 9.39 Trouver: C, 52.40; H, 6.03; N, 9.45.*(S,E)*- 2-((N-benzylidenesulfamoyl)amino)-4-méthylpentanoate de méthyle (**6b**)**M (g/mol)** = 312 [C₁₄H₂₀N₂O₄S].**Rdt**= 82%.**R_f** = 0.71 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).**F**=138-140 °C

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.25 (d, J = 6.90 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.26 (d, J = 6.85 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.50-1.60 (m, 2H, CH₂*i*bu), 1.80-1.85 (m, 1H, CH*i*bu), 3.78 (s, 3H, CH₃-O), 4.18-4.32 (m, 1H, *CH), 4.98-5.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H, NH), 7.50-7.90 (m, 5H, H-Ar), 10.03 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 21.70, 22.90, 24.70, 29.80, 42.40, 52.80, 55.20, 129.20, 129.90, 132.50, 134.60, 134.90, 136.60, 174.30, 192.50.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3310.45 (NH), 1712.23 (C=O), 1449.86 (C=N), 1341.27 et 1127.80(SO₂).

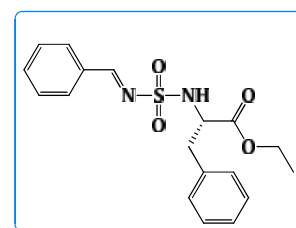
SM (m/z) = 313 [M+1]⁺.**AE:** Calculer: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97. Trouver: C, 53.54; H, 6.52; N, 8.81.

(S, E)-2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-(4-hydroxyphenyl) propanoate d'éthyle (6e)**M (g/mol)** = 376 [C₁₈H₂₀N₂O₅S].**Rdt**= 96%.**R_f**= 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.25 (t, J = 6.12 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 3.02-3.10 (dd, J = 5.52 Hz, J' = 13.8 Hz, 2H, CH₂-*CH), 4.18 (q, J = 7.12 Hz, 2H, CH₂-O), 4.38-4.46 (m, 1H, *CH), 5.32 (d, J = 9.00 Hz, 1H, NH), 6.75 (d, J = 8.16 Hz, 2H_{ortho}, H-Ar), 7.00 (d, J = 3.2 Hz, 2H_{meta}, H-Ar), 7.44-7.68 (m, 9H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14.48, 38.44, 37.56, 63.11, 115.64, 125.79, 126.81, 128.46, 129.03, 129.16, 130.13, 130.73, 130.98, 132.25, 134.55, 136.37, 155.17, 171.32, 192.62

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3320.50 et 3274.16 (NH), 1728.54(C=O), 1552.40 (C=N), 1342.30, 1158.29 (SO₂).

SM (m/z) = 377.1 [M+1]⁺.**AE:** Calculer: C, 57.43; H, 5.36; N, 7.44. Trouver: C, 57.49; H, 5.40; N, 7.40.**(S,E)-2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-phénylpropanoate d'éthyle (6f)****M (g/mol)** = 360 [C₁₈H₂₀N₂O₄S].**Rdt**= 96%.**R_f**= 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.35 (t, J = 6.11 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 3.01-3.09 (dd, J = 5.51 Hz, J' = 13.70 Hz, 2H, CH₂-*CH), 4.28 (q, J = 7.12 Hz, 2H, CH₂-O), 4.28-4.36 (m, 1H, *CH), 5.35 (d, J = 8.99 Hz, 1H, NH), 6.90-7.18 (m, 5H, H-Ar), 7.21-7.63 (m, 5H, H-Ar), 10.00 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14.48, 38.44, 37.56, 63.11, 115.64, 125.79, 126.81, 128.46, 129.03, 129.16, 130.13, 130.73, 130.98, 132.25, 134.55, 136.37, 155.17, 171.32, 192.62.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3352.18 (NH), 1731.77 (C=O), 1599.19 (C=N), 1340.34 et 1160.67 (SO₂).

SM: (m/z) = 361.1 [M+1]⁺.

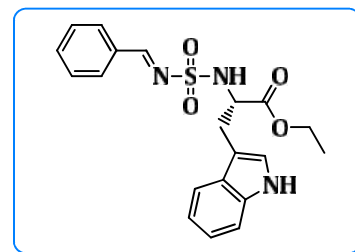
AE: Calculer: C, 59.98; H, 5.59; N, 7.77. Trouver: C, 59.79; H, 5.42; N, 7.86.

(S, E)- 2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate d'éthyle (**6g**)

M (g/mol) = 399 [C₂₀H₂₁N₃O₄S].

Rdt= 96%.

R_f = 0.69 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.22 (t, J = 6.90 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 3.25-3.34 (dd, J = 5.2 Hz, J' = 12.80 Hz, 2H, CH₂-*CH), 3.91-4.02 (m, 1H, *CH), 4.13-4.20 (m, 2H, CH₂O), 4.60 (s, 1H, NH), 5.20 (d, J = 8.80 Hz, 1H, NH*CH), 7.05-7.65 (m, 6H, H-Ar), 7.75-8.20 (m, 4H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14.01, 15.39, 29.22, 56.86, 66.00, 111.54, 118.56, 122.30, 127.33, 129.13, 129.90, 131.03, 134.65, 136.14, 136.44, 172.74, 192.74.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3407.53 et 3277.38 (2NH), 1733.47 (C=O), 1653.01(C=N), 1342.36 et 1159.94 (SO₂).

SM (m/z) = 400 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 60.13; H, 5.30; N, 10.52. Trouver: C, 60.09; H, 5.26; N, 10.32.

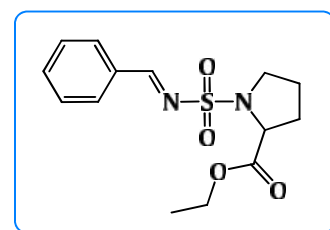
(S, E)- 1-(N-benzylidenesulfamoyl)pyrrolidine-2-carboxylate d'éthyle (**6h**)

M (g/mol) = 310 [C₁₄H₁₈N₂O₄S].

Rdt= 82%.

R_f = 0.71(CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F = 141-143°C



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1.20 (t, J = 7.12 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.26-1.29 (m, 2H, CH₂-CH₂), 1.96-2.01 (m, 2H, CH₂*CH), 2.20-2.32 (m, 1H, *CH), 3.47 (t, J = 7.62 Hz, 2H, CH₂-N), 4.19 (q, J = 5.60 Hz, 2H, CH₂O), 4.42 (d, J = 8.72 Hz, 1H, NH), 7.44-8.11 (m, 5H, H-Ar), 10.1 (s, 1H, CH=N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14.16, 23.91, 30.84, 47.67, 61.88, 62.20, 128.56, 129.52, 130.27, 133.81, 172.05, 192.63.

IR (KBr, ν en cm^{-1}): 1725.42 (C=O), 1611.60 (C=N), 1353.17 et 1134.85 (SO_2).

SM (m/z) = 348.73 $[\text{M}+1]^+$.

AE: Calculer: C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03. Trouver: C, 54.20; H, 5.76; N, 9.10.

6.4. Synthèse des *N*-sulfonylphtalimides

Mode opératoire général

Nous avons réalisé la synthèse des *N*-sulfonylphtalimides par deux méthodes: classique et sous ultrason.

a) Méthode classique

Dans un ballon de 100 mL contenant 10mL de toluène, on introduit 1mmol du sulfonamide déprotégé synthétisé précédemment à partir d'amines primaires et 1mmol d'anhydride phtalique. 1.5 équivalants de triéthylamine sont ajoutés. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, la température du milieu réactionnel est fixée de 130-150 °C, l'évolution de la réaction est suivie par ccm. La réaction est complète après une heure.

Traitement

Après l'évaporation de toluène, La solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, le produit issue par purification sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 .

b) Sous ultrason

Dans un tube on place 1 équivalent de sulfonamide et 1 équivalent d'anhydride phtalique. On ajoute 1.5 équivalents de triéthylamine à température ambiante. Le mélange réactionnel est exposé aux irradiations ultrasoniques sans solvant pendant 20-30 minutes. L'évolution de la réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire par rapport au sulfonamide de départ. Une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane est nécessaire pour purifier le *N*-sulfonylphtalimide.

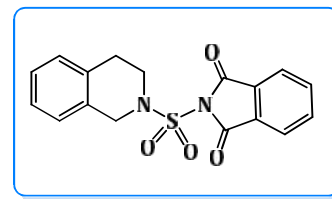
2-((3, 4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl) sulfonyl) isoindoline-1, 3-dione (**12a**)

M (g/mol) = 342 [C₁₇H₁₄N₂O₄S].

Rdt= 95%.

R_f= 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F= 234-236°C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.80-7.93 (m, 4H, H-Ar_{anhy}), 7.06-7.25 (m, 4H, H-Ar_{iso}), 4.69 (s, 2H, CH₂-N), 3.80-3.84 (t, J = 7.96 Hz, 2H, CH₂-CH₂-N), 2.96-3.00 (t, J = 7.96 Hz, 2H, CH₂-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 28.80, 47.65, 47.65, 124.59, 126.40, 126.74, 127.19, 129.00, 131.02, 131.30, 133.23, 135.48, 164.08.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1795.53 et 1754.02 (C=O) 1398.06, 1179.86 (SO₂).

SM (m/z) = 343 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 59.64; H, 4.12; N, 8.18; S, 9.37 Trouver: C, 59.66; H, 4.16; N, 8.15; S, 9.32.

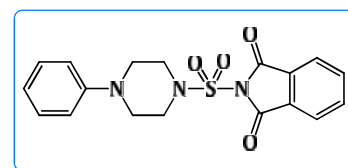
2-((4-Phénylpiperidin-1-yl)sulfonyl)isoindoline-1,3-dione (**12b**)

M (g/mol) = 371 [C₁₉H₁₈N₂O₄S].

Rdt= 92%.

R_f= 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F= 237-239 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.82-7.96 (m, 4H, H-Ar_{anhy}), 6.89-7.29 (m, 4H, H-Ar_{Php}), 3.64-3.67(t, J = 6.72 Hz, 4H, 2CH₂-N-Ar), 3.26-3.39 (t, J = 6.24 Hz, 4H, CH₂-CH₂-NSO₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 46.62, 49.59, 117.31, 121.47, 124.69, 129.47, 131.00, 135.61, 150.37, 163.98.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1735.20 (C=O), 1732.17 (C=O) , 1343.31 et 1160.01 (SO₂).

SM (m/z) = 372 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 58.21; H, 4.61; N, 11.31; S, 8.63. Trouvé: C, 58.25; H, 4.69; N, 11.35; S, 8.66.

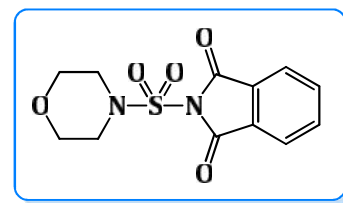
2-(Morpholinosulfonyl)isoindoline-1,3-dione (**12c**)

M (g/mol) = 296 [C₁₂H₁₂N₂O₅S].

Rdt = 94%.

R_f = 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F = 171-173 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.83-7.97 (m, 4H, H-Ar), 3.76-3.79 (J = 4.93 Hz, t, 4H, 2CH₂-O), 3.48-3.51 (J = 4.56 Hz, t, 4H, CH₂-CH₂-N).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 46.75, 66.29, 124.73, 131.00, 135.65, 164.71.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1730.2 (C=O), 1343.85 et 1161.71 (SO₂).

SM (m/z) = 297 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 48.64; H, 4.08; N, 9.45; S, 10.82. Trouver: C, 48.66; H, 4.10; N, 9.48; S, 10.79.

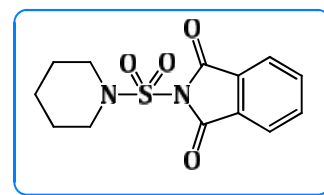
2-(Piperidin-1-ylsulfonyl)isoindoline-1,3-dione (**12d**)

M (g/mol) = 294 [C₁₃H₁₄N₂O₄S].

Rdt = 94%.

R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F = 177-179 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.85-7.98 (m, 4H, H-Ar), 3.5 (t, 4H, 2CH₂-N), 1.7 (t, 4H, 2CH₂-CH₂), 1.55 (t, 2H, CH₂-2CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 23.58, 25.37, 47.71, 124.53, 131.14, 135.42, 164.24.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1735.01 et 1732.17 (C=O), 1344.16 et 1151.11 (SO₂).

SM (m/z) = 295 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 53.05; H, 4.79; N, 9.52; S, 10.89. Trouvé: C, 53.03; H, 4.80; N, 9.56; S, 10.90.

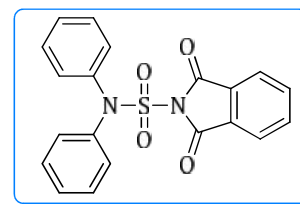
1,3-Dioxo-*N,N*-diphénylisoinoline-2-sulfonamide (**12e**)

M (g/mol) = 378 [C₂₀H₁₄N₂O₄S].

Rdt= 91%.

R_f= 0.64 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F= 235-237 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 6.63-7.88 (m, CH, 3Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 119.10, 121.9, 123.7, 129.6, 132.2, 143.2, 169.9.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 1737.87 et 1737.12 (C=O), 1344.16 et 1151.11 (SO₂).

SM (m/z) = 379 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 63.48; H, 3.73; N, 7.40; S, 8.47 Trouver: C, 63.50; H, 3.74; N, 7.42; S, 8.45

6.5. Synthèse des sulfamides symétriques

Mode opératoire général

Dans un tube on place 2 équivalents d'amine primaire et 1 équivalent de chlorure de sulfuryle, l'addition se fait à 0 °C, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 15 min sous irradiations ultrasoniques, ensuite on augmente la température jusqu'à 75 °C pendant 30-35 min. L'évolution de la réaction est suivie par ccm qui montre l'apparition d'un nouveau produit révélé à la ninhydrine. Une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane est nécessaire pour purifier les sulfamides.

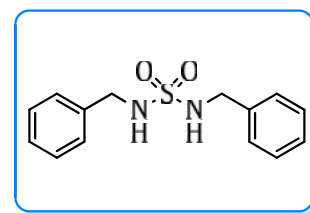
N,N'-bis benzylsulfamide (**86a**)

M (g/mol) = 276 [C₁₄H₁₆N₂O₂S].

Rdt= 90%.

R_f= 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F= 181-183 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.20-7.50 (m, 10H, H-Ar), 4.20 (d, 4H, 2CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 44.00, 126.9, 128.5, 141.6.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3325.1(NH), 1334.16 et 1153.11 (SO₂).

SM (m/z) = 277 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14; S, 11.6 Trouvé: C, 60.86; H, 5.88; N, 10.17; S, 11.5.

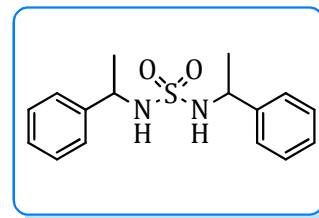
N,N'-bis (phényléthyl)sulfamide (**86b**)

M (g/mol) = 304 [C₁₆H₂₀N₂O₂S].

Rdt= 89%.

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1).

F= 80-83 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7.15-7.31 (m, 10H, H-Ar), 4.4 (m, 4H, NH et *CH), 1.5(d, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 20.3, 47.10, 126.7, 126.9, 128.5, 143.5.

IR (KBr, ν en cm⁻¹): 3309.6 (NH), 1315.4 et 1149.4 (SO₂).

SM (m/z) = 305 [M+1]⁺.

AE: Calculer: C, 63.13; H, 6.62; N, 9.20; S, 10.53 Trouvé: C, 63.15; H, 6.64; N, 9.24; S, 10.52.

CONCLUSION GENERALE

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules contenant le motif sulfonamide, nous avons synthétisé trois nouvelles familles de biomolécules ; sulfonamides dérivés d'ainoesters, sulfonylimines et *N*-sulfonylphtalimides.

Les sulfonamides dérivés d'ainoesters et d'amines primaires ou secondaires ont été préparés en trois étapes successives ; carbamoylation, sulfamoylation à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle et la déprotection du groupement *Boc* des carboxylsulfamides par une méthode verte dans l'eau à reflux.

Les sulfonamides ont réagi d'une manière efficace avec le benzaldéhyde pour former les sulfonylimines avec de bons rendements. Ces derniers ont été obtenus par une nouvelle méthode verte qui utilise les irradiations ultrasoniques en absence de solvant et de catalyseur.

Nous avons également développé la synthèse d'une nouvelle famille de *N*-sulfonylphtalimides par deux méthodes ; classique et sous irradiation ultrasonique à partir de sulfonamides correspondants et l'anhydride phtalique.

Le développement d'une nouvelle méthode pour la synthèse des *N, N*-bis alkyl sulfonamide a été décrite dans ce manuscrit, à partir des amines et de chlorure de sulfonyl sous irradiation ultrasonique.

Le challenge de mettre au point des réactions sous ultrasons est un enjeu majeur pour cette technique dite « non conventionnelle ».

Dans ce travail, nous avons mis en évidence l'effet spécifique des ultrasons sur plusieurs types de réactions dans le but de développer de nouvelles stratégies plus performantes et plus respectueuses de l'environnement pour la préparation des composés biologiquement actif. Les irradiations ultrasoniques est une nouvelle technique qui permet d'améliorer les modes opératoires par rapport aux méthodes classiques.

L'activité antibactérienne de certaines molécules synthétisées a été évaluée *in vitro*. Les résultats obtenus ont montré un effet significatif sur différentes souches bactériennes. Les tests antitumoraux sur certains dérivés synthétisés ont été réalisés *in vitro*. D'après les résultats obtenus, ces derniers ont présenté un effet significatif vis-à-vis des cellules tumorales testées.

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

Perspectives :

- Les *N*-sulfonylimines synthétisés dans ce travail possèdent une double liaison carbone-azote C=N, ils peuvent être utilisés comme précurseurs dans d'autres réactions.
- Les résultats des tests biologiques obtenus avec les sulfonamides ouvrent un axe de recherche pour la réalisation d'autres évaluations biologiques telle que ; l'activité antidiabétique.
- Les *N*-sulfonylphtalimides ont présentés une activité antibactérienne moyenne, on peut effectuer d'autres tests pour connaître leur activité.

ANNEXE

GPSS #1138306, VOL 0, ISS 0

A practical and green approach towards synthesis of new N-sulfonylimines under ultrasound irradiation

Ismahene Grib, Abdeslem Bouzina, Nour-eddine Aouf, and Malika Berredjem

QUERY SHEET

This page lists questions we have about your paper. The numbers displayed at left can be found in the text of the paper for reference. In addition, please review your paper as a whole for correctness.

There are no Editor Queries for this paper.

TABLE OF CONTENTS LISTING

The table of contents for the journal will list your paper exactly as it appears below:

A practical and green approach towards synthesis of new N-sulfonylimines under ultrasound irradiation
Ismahene Grib, Abdeslem Bouzina, Nour-eddine Aouf, and Malika Berredjem

A practical and green approach towards synthesis of new *N*-sulfonylimines under ultrasound irradiation

Ismahene Grib, Abdeslem Bouzina, Nour-eddine Aouf, and Malika Berredjem

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

ABSTRACT

An efficient protocol was developed for the synthesis of *N*-sulfonylimines under environment friendly conditions. Ultrasonic energy was employed to obtain the desired products in excellent yields with high purity under solvent- and catalyst-free conditions. The synthesis of new *N*-sulfonylimines was accomplished from various *N*-sulfonamides and benzaldehyde. The structures of the synthesized compounds are confirmed by elemental analysis as well as by ¹H, ¹³C NMR spectral data, IR and MS.

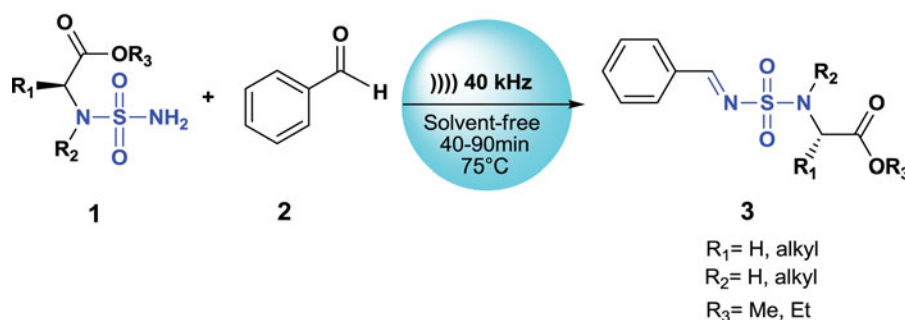
ARTICLE HISTORY

Received 22 September 2015
Accepted 2 January 2016

KEYWORDS

N-sulfonylimines; ultrasound irradiation; catalyst-free; solvent-free; green chemistry

GRAPHICAL ABSTRACT



Introduction

N-Sulfonylimines have received considerable attention from organic chemists because of their potent reactivity, which is well complemented by their stability; characteristics not easily found in other imines.¹ They are considered as an important class of compounds, because they are one of the few types of electron deficient imines that are stable enough to be isolated but reactive enough to undergo addition reactions.² In addition, they are also valuable precursors for the preparation of optically active 2-imidazolines,³ aziridines,^{4,5} and *N*-sulfonyloxaziridines which have utility as chiral oxidants.⁶

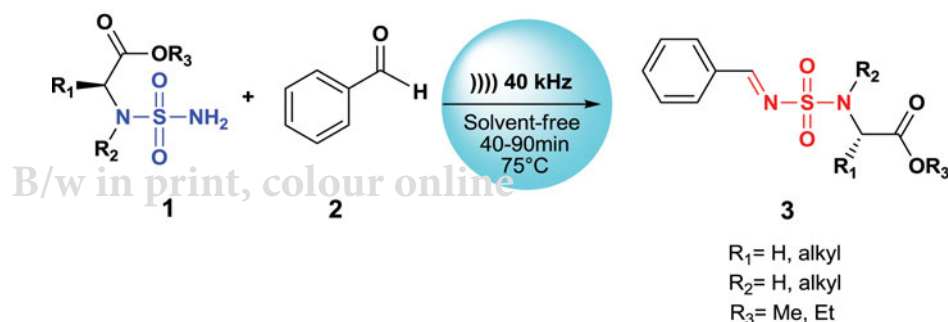
Recently, various methodologies have been developed for the synthesis of sulfonylimines from aldehydes and sulfonamides. Most of the methods reported use expensive catalysts, higher temperatures, longer reaction times and required a stoichiometric amounts of various catalyst such as di-sulfonic acid imidazolium chloroaluminate,⁷ WCl₆,⁸ CeCl₃,⁹ InCl₃,¹⁰ TBAB,¹¹ cyanuric chloride,¹² select fluor,¹³ [Et₃NSO₃H]Cl¹⁴, and 3-methyl-1-sulfonic acid imidazolium chloride.¹⁵

However, the environmental problems of developing synthetic methods that are less polluting, i.e., to design green chemical transformations is one of the major current challenges. Against this background, the use of ultrasonic irradiation to accelerate reactions has proven to be a particularly important tool for meeting the Green Chemistry goals of minimization of waste and reduction of energy requirements,^{16–20}

In continuation of our interest towards the development of useful green synthetic methodologies,^{21–26} we report in this paper the successful and efficient method for the synthesis of *N*-sulfonylimines **3** via the reaction of *N*-sulfonamides **1** with aldehydes **2** under ultrasonic irradiation, solvent- and catalyst-free conditions.

Results and discussion

In theory, the ideal procedure for obtaining *N*-sulfonylimines would involve the condensation of carbonyl compounds with sulfonamides. Many chemical reactions can be conducted



Scheme 1. Novel route for the synthesis of new *N*-sulfonylimines from *N*-sulfonamides.

smoothly by sonication to afford improved yields and increased selectivity. Thus, the ultrasonic irradiation has been established as an important technique in organic synthesis.²⁷ We herein describe the ultrasound promoted procedure for the synthesis of *N*-sulfonylimines **3** by different substituted *N*-sulfonamides, **1** with benzaldehydes **2**, under catalyst- and solvent-free conditions at 75°C (Scheme 1). The rapid kinetics under mild conditions, simple work-up and easy purification are added advantages of this protocol. The obtained results are summarized in (Table 1).[†]

The structures of all products were confirmed by different spectroscopic methods.

These products, which exist as mixture of *E* and *Z* isomers, were investigated by NMR spectroscopy ¹H, ¹³C. Therefore, ¹H and ¹³C chemical shifts of *Z*, *E*-diastereoisomers were different, so they are geometric isomers, and we assign the *E* isomer to the major isomer because is most stable.²⁹ For the resulting compounds, ¹H-NMR spectra showed the shift of the proton corresponding to H-C=N of *Z* isomer appears at lower field from 9.00–9.02 ppm compared to that of *E* isomer 10.00–10.02 ppm. ¹³C NMR data of all new *N*-sulfamoylimines showed a signal between 165 and 175 ppm corresponding to the imine carbon (H-C=N).

In order to investigate the optimum model reaction system, **1a** was chosen as a model substrate. We first examined the influence of the reaction temperature; the reaction of **1a** (1 mol) with benzaldehyde (1.1 mol) was studied under solvent-free and ultrasound irradiation at different temperatures. The results are summarized in (Table 2).

In this case, the benzaldehyde plays the role of reagent and solvent. No reaction was observed at temperatures lower than 50°C.

A possible mechanism for the synthesis of *N*-sulfonylimines is suggested in Scheme 2. Vibrations of molecules generate compressions and rarefactions which give rise to the phenomenon of bubble formation and collapse in the reaction mixture sulfonamides and aldehyde to facilitate the nucleophilic attack of the amino functional on the carbonyl group. During cavitation, the chemical bonds break, and water eliminated for sulfonylimine formation.

Conclusion

This letter describes a new, efficient, and green protocol for the synthesis of *N*-sulfamoylimines by condensation of *N*-sulfonamide derived of amino esters with benzaldehyde under

ultrasound irradiation, catalyst- and solvent-free conditions at 75°C. This process has several advantages, such as high yield, short reaction time, and simple experimental and easy isolation procedure.

Experimental

Materials

The chemicals used in this work were obtained from Fluka and Merck Chemical Company and were used without purification.

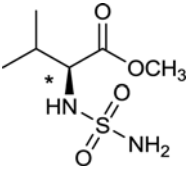
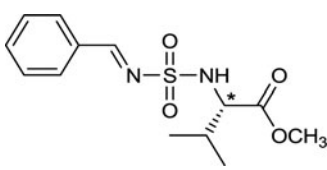
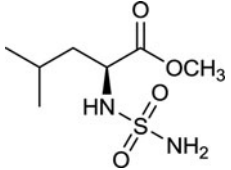
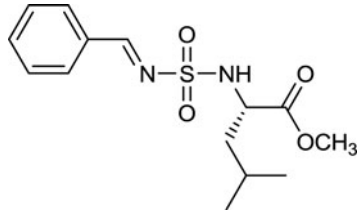
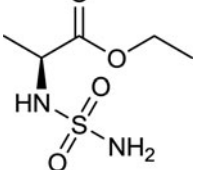
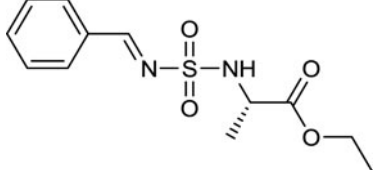
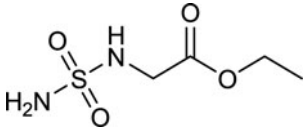
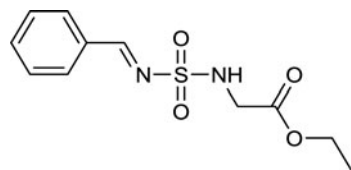
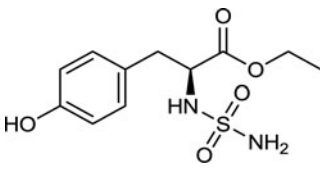
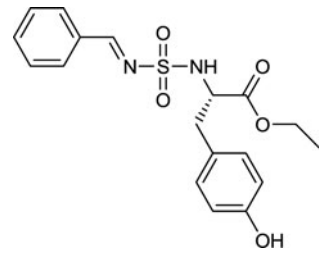
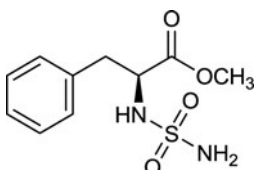
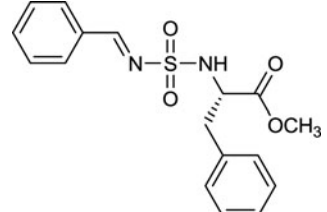
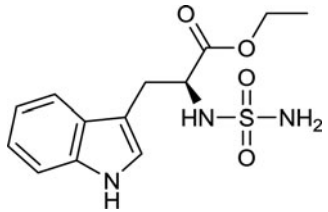
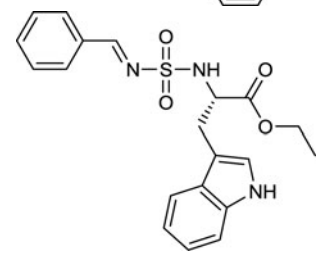
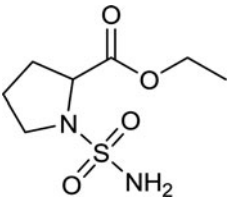
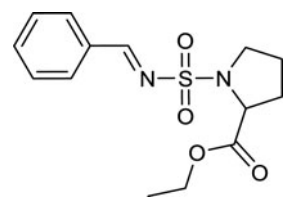
Apparatus

Sonication was performed in a FUNGILAB ultrasonic bath with a frequency of 40 KHz and an output power of 250 W. The reactions were carried out in an open glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 mL) at 75°C. Melting points were uncorrected and measured in open capillary tubes on an Electro thermal apparatus. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were recorded on a Bruker spectrometer (250 or 400 MHz) using TMS as internal standard and CDCl₃ as solvent. Mass spectra were recorded on a Shimadzu QP 1100 Ex mass spectrometer operating at an ionization potential of 70 Ev. IR spectra were recorded as KBr pellets on a Perkin Elmer 600 spectrophotometer and an Impact 400 Nicolet FT-IR spectrophotometer. Elemental analysis was recorded on a EURO E.A 3700.

General procedure for the synthesis of new *N*-sulfonylimines

In a glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 mL) a mixture of *N*-sulfonamide of aminoester derivatives (1 mmol) and benzaldehyde (1 mmol) was taken at 75°C. The reaction mixture was then sonicated by an ultrasonic probe with a frequency of 40 kHz at 75°C from (40-90) min. After completion the reaction mixture was purified by column chromatography over silica gel using a dichloromethane:petroleum ether (80:20) mixture as eluent. A (6:4) mixture of diethyl ether and *n*-hexane was added to the reaction mixture and pure product was crystallized to 6°C overnight. The product was finally filtered and dried. The Supplemental Materials contains sample ¹H, ¹³C and NMR and mass spectra for the new products (Figure S 1 – S 24)

Table 1. Synthesis of new *N*-sulfonylimines under ultrasound irradiation.

Entry	Substrat 1	Compound 3	Time (min)	Yield (%)
a			40	90
b			40	82
c			60	84
d			40	82
e			50	96
f			50	78
g			50	86
h			80	82

(Continued on next page)

Table 1. (Continued)

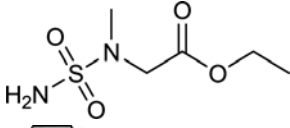
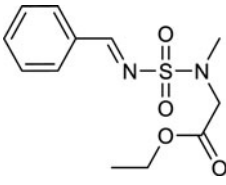
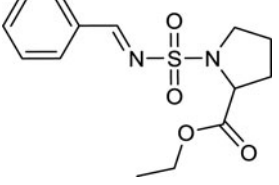
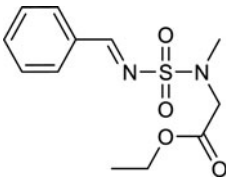
Entry	Substrat 1	Compound 3	Time (min)	Yield (%)
i			80	87
j			90	81

Table 2. Temperature effect on the reaction of *N*-sulfonamide **1a** with benzaldehyde.

Entry	T°C	Time (min)	Yield (%)
1	room temperature	120	0
2	50	90	35
3	75	40	90

Spectral data

(*S,E*)-methyl 2-((*N*-benzylidenesulfamoyl)amino)-3-methylbutanoate: (3a**, C₁₃H₁₈N₂O₄S)**

120 Crystal; 90% yield; mp: 149–151°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH), 2.15–2.20 (m, 1H, CH_{ipr}), 3.78 (s, 3H, CH₃-O), 3.97–4.00 (dd, *J*₁ = 5.2 Hz, *J*₂ = 10 Hz, 1H, CH*), 5.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, NH), 7.48–7.90 (m, 5H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH = N), ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7, 19.2, 31.8, 52.7, 61.9, 129.3, 129.9, 132.5, 134.6, 134.8, 136.6, 172.4, 192.5 ppm; IR (KBr): ν = 3257, 1734, 1453, 1335, 1136 cm⁻¹; MS: (*m/z*) = 299 (M+1); Anal. Calc. for C₁₃H₁₈N₂O₄S: C, 52.33; H, 6.08; N, 9.39 Found: C, 52.40; H, 6.03; N, 9.45.

(*S,E*)-methyl 2-((*N*-benzylidenesulfamoyl)amino)-4-methylpentanoate: (3b**, C₁₄H₂₀N₂O₄S)**

130 Crystal; 82% yield; mp: 138–140°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 6.90 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.26 (d, *J* = 6.85 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.50–1.60 (m, 2H, CH₂ibu), 1.80–1.85 (m, 1H,

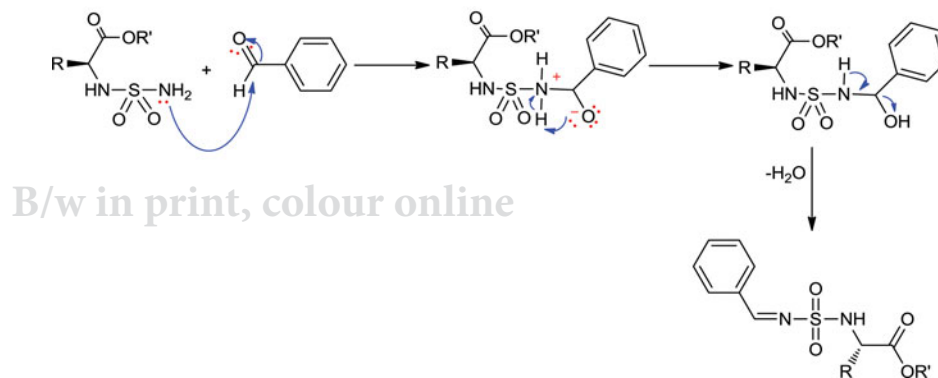
CH_{ibu}), 3.78 (s, 3H, CH₃-O), 4.18–4.32 (m, 1H, CH*), 4.98–5.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, NH), 7.50–7.90 (m, 5H, H-Ar), 10.03 (s, 1H, CH = N), ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.7, 22.9, 24.7, 42.4, 52.8, 55.2, 129.2, 129.9, 132.5, 134.6, 134.9, 136.6, 174.3, 192.5 ppm; IR (KBr): ν = 3310, 1712, 1450, 1341, 1128 cm⁻¹; MS: (*m/z*) = 313 (M+1); Anal. Calc. for C₁₄H₂₀N₂O₄S: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97 Found: C, 53.54; H, 6.52; N, 8.81.

(*S,E*)-ethyl 2-((*N*-benzylidenesulfamoyl)amino)propanoate: (3c**, C₁₂H₁₆N₂O₄S)**

Oil; 84% yield; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, *J* = 7.16 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.50 (d, *J* = 7.32 Hz, 3H, CH₃-CH), 4.10–4.18 (m, 2H, CH₂-CH₃), 4.19–4.33 (m, 1H, CH*), 4.98–5.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, NH), 7.45–8.12 (m, 5H, H-Ar), 10.03 (s, 1H, CH = N), ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.6, 52.3, 62.0, 128.5, 129.2, 129.8, 130.9, 134.7, 136.4, 172.3, 192.5 ppm; IR (KBr): ν = 3271, 1762, 1454, 1392, 1137 cm⁻¹; MS: (*m/z*) = 285.1 (M+1); Anal. Calc. for C₁₂H₁₆N₂O₄S: C, 50.69; H, 5.67; N, 9.85 Found: C, 50.62; H, 5.72; N, 9.81.

(*S,E*)-ethyl 2-((*N*-benzylidenesulfamoyl)amino)acetate: (3d**, C₁₁H₁₄N₂O₄S)**

Oil; 75% yield; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 8.00 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 3.78 (m, 2H, CH₂O), 4.25 (s, 2H, CH₂-NH), 5.26 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H, NH), 7.40–7.81 (m, 5H,

Scheme 2. Mechanistic proposal for the synthesis of new *N*-sulfonylimines.

H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2, 45.1, 62.2, 129.1, 129.3, 131.2, 132.3, 134.6, 134.9, 170.0, 192.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 3284, 1740, 1453, 1340, 1160$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 271.1 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 48.88; H, 5.22; N, 10.36 Found: C, 48.74; H, 5.42; N, 10.30.

(S,E)-ethyl 2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate: (3e, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$)
Oil; 96% yield; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 6.12$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.02-3.10 (dd, $J_1 = 5.52$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}^*$), 4.18 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.38-4.46 (m, 1H, CH^*), 5.32 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H, NH), 6.75 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H ortho, H-Ar), 7.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H meta, H-Ar), 7.44-7.68 (m, 5H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9, 38.4, 37.6, 63.1, 115.6, 125.8, 126.8, 128.5, 129.0, 129.2, 130.1, 130.7, 130.9, 134.6, 136.4, 155.2, 171.3, 192.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 3320, 3274, 1728, 1452, 1342, 1158$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 377.1 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 57.43; H, 5.36; N, 7.44 Found: C, 57.49; H, 5.40; N, 7.40.

(S,E)-ethyl 2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-phenylpropanoate: (3f, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)
Oil; 78% yield; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $J = 6.11$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.01-3.09 (dd, $J_1 = 5.51$ Hz, $J_2 = 13.70$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}^*$), 4.28 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.28-4.36 (m, 1H, CH^*), 5.35 (d, $J = 8.99$ Hz, 1H, NH), 6.90-7.18 (m, 5H, H-Ar), 7.21-7.63 (m, 5H, H-Ar), 9.92 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5, 38.4, 37.6, 63.1, 115.6, 125.8, 126.8, 128.5, 129.0, 129.2, 130.1, 130.7, 130.9, 132.3, 134.5, 136.4, 171.3, 192.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 3352, 1732, 1499, 1340, 1161$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 361.1 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 59.98; H, 5.59; N, 7.77 Found: C, 59.79; H, 5.42; N, 7.86.

(S,E)-ethyl 2-(N-benzylidenesulfamoylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate: (3g, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$)
Oil; 86% yield; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $J = 6.90$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.25-3.34 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 12.80$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}^*$), 3.91-4.02 (m, 1H, CH^*), 4.13-4.20 (m, 2H, CH_2O), 4.60 (s, 1H, NH), 5.20 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H, NHCH^*), 7.05-7.65 (m, 5H, H-Ar), 7.75-8.20 (m, 4H, H-Ar), 10.02 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 15.4, 29.2, 56.9, 66.0, 111.5, 113.9, 118.6, 122.3, 125.8, 127.3, 129.1, 129.9, 131.0, 133.0, 134.7, 136.1, 136.4, 172.7, 192.7$ ppm; IR (KBr): $\nu = 3407, 3277, 1733, 1453, 1342, 1160$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 399.7 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 60.13; H, 5.30; N, 10.52 Found: C, 60.09; H, 5.26; N, 10.32.

(S,E)-ethyl 1-(N-benzylidenesulfamoyl)pyrrolidine-2-carboxylate: (3h, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)
Crystal; 82% yield; mp: 141-143°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (t, $J = 7.12$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.26-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.96-2.01 (m, 2H, CH_2CH^*), 2.20-2.32 (m, 1H, CH^*), 3.47 (t, $J = 7.62$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.19 (q, $J = 5.60$ Hz, 2H, CH_2O), 7.44-8.11 (m, 5H, H-Ar), 9.55 (s, 1H, CH = N), ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 23.9, 25.7, 30.8, 47.6, 61.8, 62.2, 124.6, 128.6, 129.5, 130.3, 133.8, 172.1, 192.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 3320, 1725, 1465, 1353, 1135$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 348.73 (M+K); Anal. Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03 Found: C, 54.20; H, 5.76; N, 9.10.

(S,E)-ethyl 2-(N-benzylidenesulfamoyl(methyl)amino)acetate(3i, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$)

Oil; 87% yield; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $J = 8.20$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 2.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4.24 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.21-7.45 (m, 5H, H-Ar), 9.78 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2, 31.1, 62.2, 65.1, 127.4, 128.2, 129.9, 130.7, 132.6, 133.5, 168.8, 189.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 1742, 1565, 1348, 1155$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 285.1 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 50.69; H, 5.67; N, 9.85 Found: C, 50.75; H, 5.62; N, 9.92.

(S, E)-ethyl 2-(N-benzylidenesulfamoyl(mercaptopmethyl)amino)acetate(3j, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$)

Oil; 81% yield; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.20$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 3.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-SH}$), 4.16 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.11-7.58 (m, 5H, H-Ar), 10.05 (s, 1H, CH = N), ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9, 40.12, 49.56, 62.45, 129.6, 129.9, 130.7, 134.3, 132.6, 134.8, 170.2, 187.6$ ppm; IR (KBr): $\nu = 2623, 1748, 1569, 1350, 1162$ cm^{-1} ; MS: (m/z) = 316.2 (M+1); Anal. Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 45.55; H, 5.10; N, 8.85 Found: C, 45.62; H, 5.16; N, 8.91.

Acknowledgments

We thank Pr. Jacques Lebreton from the University of Nantes and Dr. Zouhair Bouaziz and Pr. Marc Le Borgne from the University Claude Bernard Lyon for their help in the identification for all products in NMR and MS.

Funding

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

References

- Chawla, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3553-3556. 245
- (a) Melnick, M. D.; Freyer, A. J.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 29, 3891-3894. (b) Sisko, J.; Ralbovsky, J. L.; Kinsella, M. A.; Sisko, J.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 573. (c) Alexander, M. D.; Anderson, R. E.; Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2563. (d) Reetz, M. T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hubel, M. *Angew. Chem., Znt. Ed. Engl.* **1991**, 30, 103-106. 250
- Vass, A.; Dudas, J.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4951-4954.
- Hori, R.; Aoayama, T.; Shoiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9455-9458.
- Arini, L. G.; Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockan, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1589-1591. 255
- Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6387-6389.
- Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Noroozizadeh, E.; Khakyzadeh, V.; Zare, A.; Tavasoli, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, 189, 149-156. 260

8. Zolfigol, M. A.; Tavasoli, M.; Moosavi-Zare, A. R.; Arghavani-Hadi, P.; Zare, A.; Khakyzadeh, V. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7692-7696.
9. Zhu, X.; Wei, Y. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 363.
10. Deng, G. S.; Zou, J. Y.; Sun, T. F.; *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 511-514. 265
11. Boufas, W.; Belhani, B.; Cheloufi, H.; K'tir, H.; Aouf, N. E.; Berredjem, M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 876-881.
12. Wu, L.; Yang, X.; Wang, X.; Yan, F. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *31*, 509-513.
13. Wu, L.; Cui, T.; Ma, Wu.; Yan, F. *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 8209-8213. 270
14. Zare, A.; Bahrami, F.; Merajoddin, M.; Bandari, M.; Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Hasaninejad, A.; Shekouhy, M.; Beyzavi, M. H.; Khakyzadeh, V.; Mokhlesi, M.; Asgari, Z. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 211-219.
15. Zolfigol, M. A.; Khazaei, A.; Moosavi-Zare, A. R.; Zare, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 646-651. 275
16. Trost, B. M. *Science.* **1991**, *245*, 1471-1477.
17. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
18. Jenck, J. F.; Agterberg, F.; Droescher, M. J. *Green Chem.* **2004**, *6*, 544-556. 280
19. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. S. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 5333-5336.
20. Mason, T. J.; Peters D. *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood: New York, NY, USA, **1991**. 285
21. Bouzina, A.; Belhani, B.; Aouf, N. E.; Berredjem, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 46272-46275.
22. Belhani, B.; Bouzina, A.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1871-1875.
23. Belhani, B.; Berredjem, M.; Le Borgne, M.; Bouaziz, Z.; Lebreton, J.; Aouf, N. E. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39324-39329. 290
24. (a) Djemilli, A.; Lakrou, S.; Cheraiet, Z.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Green Chem. Lett. Rev.* **2015**, *8*, 48. (b) Mansouri, R.; Z.; Aouf, Z.; Lakrou, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, DOI: 10.5935/0103-5053.20150286. 295
25. Bouzina, A.; Berredjem, M.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Aouf, N. E. *RSC Adv. RSC Adv.* **2015**, *5*, 99775-99780.
26. Sonar, S. S.; Sadaphal, S. A.; Labade, V. B.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *185*, 65.
27. (a) Deshmukh, R. R.; Jarikote, D. V.; Srinivasan, K. V. *Chem. Commun.* **2002**, 616-617. (b) Giancarlo, C.; Pedro, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180-196. 300
28. (a) Berredjem, M.; Bouasla, R.; Aouf, N. E.; Barbey, C.. *X-Ray Struct. Anal. Online.* **2010**, *26*, 13. (b) Bougheloum, C.; Barbey, C.; Berredjem, M.; Messalhi, A.; Dupont, N. *J. Mol. Struct.* **2013**, *10*, 41. (c) Barbey, C.; Bouasla, R.; Berredjem, M.; Dupont, N.; Retailleau, P.; Aouf, N. E.; Lecouvey, M. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 9125-9130. (d) Boufas, W.; Dupont, N.; Berredjem, M.; Berrezag, K.; Bechecker, I.; Berredjem, H.; Aouf, N. E. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1074*, 180-185. 305
29. Hashemi, S. A.; Khalili, G. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 965-968. 310