

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-  
ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des sciences  
Département de chimie

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

**APPLICATION DE CATALYSEURS SOLIDES**  
**EN SYNTHÈSE ORGANIQUE**

Option  
Chimie organique appliquée

**BOUGHELOUM-CHAFIKA**

Soutenue le: 10 Décembre 2013

**DIRECTEUR DE THESE:** Abdelrani MESSALHI Professeur U.B.M. Annaba

**Co-DIRECTRICE DE THESE:** Malika BERREDJEM Professeur U.B.M. Annaba

### DEVANT LE JURY

**PRESIDENT:** F. FERKOUS Professeur U.B.M. Annaba

**EXAMINATEURS:** M. ABDAOUI Professeur U. Guelma

A. BOUDJAHM Professeur U. Guelma

N. DUPONT M. C. Université PARIS 13



*A*

*Mes parents*

*Mon mari*

*Mes filles*

*Mes frères*

*Ma sœur*

## Résumé

Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent l'application des hétéropolyanions en synthèse organique. Utilisés pour leur caractère acide, ils montrent des propriétés catalytiques intéressantes. De part leur nature solide et sans danger de manipulation, les hétéropolyanions sont tout indiqués pour une chimie plus verte.

L'élaboration d'une nouvelle méthode de synthèse de molécules bioactives contenant le groupement acylsulfonamide (CO-NHSO<sub>2</sub>) a été mise en place et étudiée. Elle fait intervenir des hétéropolyanions (HPA) de type Dawson comme catalyseurs solides.

Divers sulfamides et sulfonamides secondaires substitués ont pu être acylés avec de bons rendements grâce à cette méthode.

L'acylation d'un des sulfamides préparés a conduit à l'obtention d'un cristal. Nous avons entrepris son étude structurale détaillée, faisant appel aux outils basés sur les surfaces de Hirschfeld pour l'analyse des interactions moléculaires.

Les paramètres thermodynamiques déterminés pour l'hétéropolyanion le plus actif utilisé sont sa capacité et son mode d'adsorption.

**Mots clés:** Hétéropolyanions type Dawson, catalyseur solide, acylsulfamides, N-acylsulfonamides, étude structurale, surface de Hirshfeld, capacité d'adsorption, mode d'adsorption.

## **Abstract**

The study presented in this manuscript deals with the application of heteropolyanions in organic synthesis. Used for their acidic nature, these compounds show interesting catalytic properties. Besides, due to their solid nature and safe handling, the heteropolyanions are ideal for a greener chemistry.

A new method of bioactive molecules synthesis containing acylsulfonamide group (CO-NHSO<sub>2</sub>) has been established and studied. It involves Dawson type heteropolyanions (HPA) such as solid catalysts.

Various sulfamides and secondary substituted sulfonamides have been acylated with good yields owing to this method.

The acylation of an obtained sulfonamide has led to a crystal. We have undertaken a detailed structural study, using tools based on Hirshfeld surfaces for molecular interactions analysis.

The thermodynamic parameters determined for the most active heteropolyanion used are its capacity and adsorption mode.

**Keywords:** Dawson type heteropolyanion, solid catalyst, acylsulfamides, N-acylsulfonamides, structural study, Hirshfeld surface, adsorption capacity, adsorption mode.

## ملخص :

العمل المقدم في هذه الدراسة يخص تطبيق متعدد الأنبيونات المشبعة من نوع داوسون في الكيمياء العضوية . المستخدمة لخصائصها الحمضية، فإنها تظهر خصائص تحفيزية هامة إضافة لطبيعتها الصلبة والتعامل الآمن لهذه المركبات فهي تعد مثالية لكيمياء أكثر اخضراراً.

لقد تم تطوير و دراسة طريقة جديدة لتصنيع سلسلة جديدة من جزيئات النشطة بيولوجيا و التي تحتوي على مجموعة اسيل السلفوناميد (CO- NHSO<sub>2</sub>)، وذلك باستخدام متعدد الأنبيونات المشبعة من نوع داوسون كمحفزات صلبة .

باستعمال هذه الطريقة، تم أسيلة مختلف السلفاميدات و السلفوناميدات الثانوية بقيم جيدة المردود .

وقد سمحت أسيلة إحدى السلفاميدات المحضرة الحصول على بلور. لقد قمنا بدراسة بنيته المفصلة التي تنطوي على استخدام الادوات المستندة على اسطح هيرشفيلد لتحليل التفاعلات الجزيئية.

المعلومات الحرارية المحددة لمتعدد الأنبيونات المستخدم الأكثر نشاطا هي قدرته ووضع الامتزاز.

**الكلمات الدالة :** متعدد الأنبيونات من نوع داوسون، اسيل السلفاميد ، اسيل السلفوناميد ، محفز صلب، دراسة الهيكلية، سطح هيرشفيلد، قدرات الإمتزاز ، وضع الامتزاز .

---

*« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. »*

*Albert Einstein (Physicien américain, Nobel de physique 1921)*

---

## **REMERCIEMENTS**

*Mes premiers éloges vont à mon mari, et mes filles qui ont su tolérer mes lubies et qui malgré mes imperfections et déconvenues, ont continué à me soutenir dans les moments les plus difficiles.*

*Je tiens d'abord à exprimer toute reconnaissance à Monsieur **Abdelrani MESSALHI**, Professeur à l'Université d'Annaba, qui a dirigé ce travail. Je le remercie de m'avoir permis de développer mon sens de l'autonomie en me laissant la liberté de choisir et de mettre en œuvre mon sujet de recherche.*

*Je remercie Mademoiselle **Malika BERREDJEM**, Professeur à l'Université d'Annaba, qui a co-dirigé ce travail. Sa disponibilité, son analyse critique et son sens des responsabilités, ont facilité la réalisation de mon travail.*

*Je remercie tout particulièrement Messieurs: **Noureddine AOUF**, Professeur à l'Université d'Annaba et **Marc LECOUBEY**, Professeur à l'Université Paris 13, qui m'ont acceptée dans leurs Laboratoires respectifs. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.*

*Je souhaite exprimer ma reconnaissance à Mesdames: **Nathalie DUPONT** et **Carole BARBEY**, Maitres de Conférences à l'Université Paris 13, pour le soutien dont elles m'ont fait bénéficier lors de mes passages répétés à Paris. Leur contribution a été déterminante pour la finalisation de notre travail.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur **Fouad FERKOUS** qui a accepté de présider le jury de thèse.*

*Mes plus sincères remerciements vont également à Messieurs **Mohamed ABDAOUI** et **Abdelghani BOUDJAHM**, Professeurs à l'Université de Guelma pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie également Madame **Ouassila FERDJANI-SELAIMIA** et Madame **Robila BELGHICHE** qui ont apporté leur aimable contribution à la réalisation de ce travail.*

*J'adresse mes remerciements aux maitres de conférences et aux doctorants du Laboratoire cspbat Paris 13, pour leur amabilité et pour l'enthousiasme avec lequel ils m'ont toujours accueillie.*

*Enfin, je remercie tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

**Remerciements**

**Sommaire**

**Abréviations utilisées**

**Liste des figures**

**Liste des schémas**

**Liste des tableaux**

**Introduction générale ..... 1**

**Chapitre I**

**Aperçu Bibliographique sur les sulfonamides et les N-acylsulfonamides..... 9**

**I.1. Intérêt et synthèse de sulfonamides en chimie médicinale..... 10**

**I.1.1. Propriétés biologiques des sulfonamides..... 10**

**I.1.2. Propriétés biologiques des sulfonamides cycliques..... 13**

**I.1.3. Synthèse de sulfonamides..... 13**

**I.1.3.a) Synthèse a partir de l'acide 4-aminonaphthalène-1-sulfonique..... 13**

**I.1.3.b) synthèse à partir de p-acétamidobenzène chlorosulfonyle..... 14**

**I.1.3.c) Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle ..... 15**

**I.1.3.d) Synthèse à partir de réaction d'hydroamination..... 16**

**I.1.3.e) Synthèse à partir d' amines secondaires .....17**

**I.1.3.f) Synthèse à partir d'acide carboxylique..... 17**

**I.2. Intérêts biologiques des N- acylsulfonamides.....18**

**I.2.1. Méthodes d'accès aux N-acylsulfonamides..... 19**

**I.2.1.a) Synthèse à partir d'un acide carboxylique..... 20**

**I.2.1.b) Synthèse à partir du bromobenzothiophène..... 20**

**I.2.1.c) Synthèse à partir d'aminoacides protégés..... 21**

**I.2.1.d) Synthèse des N-acylsulfonamides en milieu acide..... 22**

**❖ En présence d'acide sulfurique  $H_2SO_4$ ..... 22**

**❖ En présence de la montmorillonite K10 dopé au Fer..... 22**

**❖ En présence d'acide de Lewis  $ZnCl_2$ ..... 23**

**❖ En présence de chlorure de titane  $TiCl_4$ ..... 23**

**❖ En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA)..... 23**

Conclusion.....	25
Références.....	26

## Chapitre II

Aperçu Bibliographique sur les sulfamides et les acylsulfamides.....	29
II. 1. Généralités et activité pharmacologiques des sulfamides.....	30
II. 1. a) Inhibiteurs de la protéase du VIH-1.....	31
II. 1. b) Inhibiteurs d'anhydrase carbonique.....	32
II. 2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des sulfamide.....	33
II.2.1. Synthèse à partir d' $\alpha$ -aminoesters.....	33
II.2. 2. Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS).....	34
II.2. 3. Synthèse à partir d'oxazolidinone <i>N</i> -substitué.....	34
II.2.4. Synthèse à partir d'amine.....	35
II.2.5. Synthèse a partir de 2-chloroéthyl chlorosulfonyl-carbamate.....	36
II.2.6. Synthèse à partir de 3,5 bis (trifluorométhyl) aniline.....	36
II.3. Réactivité des sulfamides.....	37
II.3.1. Accès aux bis-aziridines.....	37
II.3.2. Accès aux sulfahydantoïnes.....	38
II.3.3. Accès aux cyclosulfamides a cinq chainons.....	38
II.4. Accès aux acylsulfamides.....	39
II.4.1. Activité pharmacologique.....	39
II.4.2. Methodes de synthèse.....	40
II.4.2.a) Synthèse des acylsulfamides en présence de 3-éthyl, 1-(3 diméthylamino propyl) carbodiimide (EDC) .....	40
II.4.2.b) Synthèse des acylsulfamides à partir d'un acide carboxylique.....	40
II.4.2.c) Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ .....	41
II.4.2.d) Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de CO.....	42
Références .....	43

## Chapitre III

Choix des systèmes hétéropolyanioniques Comme catalyseurs pour l'acylation des sulfonamides.....	46
--	----

III.1. Historique.....	47
III.2. Définition des hétéropolyanions.....	47
III.3. Structure principale des polyoxométallates .....	48
III.3.1. Les Isopolyanions (IPAs).....	48
III.3.2. Les Hétéropolyanions (HPA).....	49
III.3.2.1. Structure de <i>Keggin</i> .....	50
III.3.2.2. Structures de <i>Dawson</i> ou de <i>Wells Dawson</i> .....	50
III.3.2.3. Structure d' <i>Anderson</i> .....	51
III.4. Nouvelles structures à base de fragments de la série de <i>Keggin</i> ou de la série de Dawson.....	52
III.5. Propriétés des polyoxométallates (POM).....	53
III. 6. Synthèse d'hétéropolyacides (HPA).....	55
III.7. Applications des hétéropolyanions (HPA).....	55
III.8. Quelques synthèses organiques utilisant les HPA comme catalyseurs.....	57
III.8.1. Acylation des alcools, des amines et des phénols.....	57
III.8.2. Synthèse des benzimidazoles.....	58
III.8.4. Synthèse de 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one.....	59
III.8.5. Réaction à trois composants.....	59
III.8.5.1. synthèse de 4-arylaminoquinazolines.....	59
III.8.5.2. Synthèse de $\beta$ -acetamido cétone et esters.....	59
III.8.6. Synthèse de flavones .....	60
III.8.7. Estérification de l'acide levulinique .....	60
III.9. Synthèse et caractérisation spectroscopique des hétéropolyanions.....	61
III.9.1 Synthèse de K <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> , nH <sub>2</sub> O .....	61
III.9.2. Synthèse de K <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> Mo <sub>6</sub> O <sub>62</sub> , nH <sub>2</sub> O.....	62
III.9.3. Préparation des formes acides des hétéropolyanions saturés.....	63
III.9.4. Synthèse de HC <sub>5</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> , 16H <sub>2</sub> O.....	63
III.9.5. Caractérisation.....	63
Références.....	66
 Chapitre IV	
Résultats et discussion .....	71

## **Partie 1**

<b>IV-1- Synthèse des acylsulfamides à partir de l'ICS.....</b>	<b>72</b>
<b>IV-1-1- Synthèse des carboxylsulfamides .....</b>	<b>72</b>
<b>IV-1-2- Déprotection de carboxylsulfamides .....</b>	<b>74</b>
<b>IV-1-3- Synthèse des acylsulfamides .....</b>	<b>75</b>
<b>IV-1-4- Etude cinétique d'acylation du sulfamide 101f .....</b>	<b>77</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>84</b>

## **Partie 2**

<b>IV-2- Synthèse des N-acylsulfonamides à partir de chlorure de tozyle.....</b>	<b>85</b>
<b>IV-2-1- Synthèse des sulfonamides .....</b>	<b>85</b>
<b>IV-2-2- Acylation des sulfonamides .....</b>	<b>86</b>
<b>IV-2-3- Etude cinétique d'acylation du sulfonamide secondaire 103b .....</b>	<b>87</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>91</b>

## **Partie 3**

<b>IV-3- Etude cristallographique.....</b>	<b>92</b>
--	-----------

## **Partie 4**

<b>IV-4- Détermination de la capacité et le mode d'adsorption du catalyseur acide</b>	
<b>H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>6</sub> .....</b>	<b>105</b>

## **Partie 5**

<b>Protocoles expérimentaux.....</b>	<b>120</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>141</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>143</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>But</b>	Butyle
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butyloxy-carbonyle
<b>Bn</b>	Benzyle
<b>BOP</b>	(benzotriazol-1-yloxy) tris (diméthyl-lamino) phosphonium hexafluorophosphate
<b>CDI</b>	1, 1-Carbonyldiimidazole
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>C°</b>	Degré Celsius
<b>DBU</b>	1,8- diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ène
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DMF</b>	Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DEAD</b>	Diéthylazodicarboxylate
<b>DIAD</b>	Diisopropylazodicarboxylate
<b>DMAP</b>	4-diméthylaminopyridine
<b>EDC</b>	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl) Carbodiimide
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Triéthylamine
<b>éq</b>	équivalent
<b>F°</b>	Point de fusion
<b>g</b>	Gramme
<b>HPA</b>	Hétéropolyanion
<b>Hz</b>	Hertz
<b>h</b>	Heure

<b>ICS</b>	Isocyanate de chlorosulfonyle
<b>IR</b>	Infrarouge
<b><i>J</i></b>	(RMN) constante de couplage
<b>K10</b>	Montmorillonite K10
<b>Me</b>	Méthyle
<b>m</b>	(RMN) multiplet ou massif
<b>M</b>	Masse molaire
<b>min</b>	Minute
<b>mol</b>	Mole
<b>MeCN</b>	Acétonitrile
<b>MeOH</b>	Méthanol
<b>MMP</b>	Matrix MetalloProtease
<b>Mo(CO)<sub>6</sub></b>	Molybdène(III) hexacarbonyle
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonate de sodium
<b>n-BuLi</b>	n-Butyllithium
<b>[Pd (OAc) (P(O-tolyl)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]</b>	Palladiumsurtris-2-tolylphosphine Acétate
<b>POM</b>	Polyoxométallates
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Ph</b>	Phényle
<b>Pr</b>	Propyle
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b><i>R<sub>f</sub></i></b>	(CCM) rapport frontal
<b>SM</b>	Spectroscopie de masse
<b>SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	chlorure de sulfuryle
<b>s</b>	(RMN) singulet

<b>t.a</b>	température ambiante
<b>t</b>	(RMN) triplet
<b>TsCl</b>	Chlorure de tosyle ou chlorure de <i>para</i> -Toluènesulfonyle
<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>tert</i> -Buthanol
<b><i>t</i>But</b>	<i>tert</i> -Butyl
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>THF</b>	Tetrahydrofurane
<b>VHC</b>	<i>Virus de l'hépatite C</i>
<b>VIH</b>	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>
<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	Chlorure de zinc
<b>Δ</b>	Reflux
<b>δ</b>	(RMN) déplacement chimique
<b>MMP</b>	Inhibiteurs métalloprotéases
<b>NCS</b>	N-chlorosuccinimide
<b>LiOH</b>	Hydroxyde de lithium
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Triphénylphosphine
<b>PCl<sub>3</sub></b>	Trichlorure de phosphore

## LISTE DES FIGURES

Figures	Titre	Page
1	Structures chimiques de quelques sulfonamides commerciales.	3
2	Structures chimique de quelques sulfonamides acylés utilisés en	4
3	clinique. Structure de composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide.	10
4	Inhibiteurs de MMP.	11
5	Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.	11
6	Structures chimiques de quelques sulfonamides utilisés en clinique.	12
7	Analogues de [(2-pyrimidinylthio)acetyl]benzenesulfonamides	12
8	Structures chimiques de quelques sulfonamides cyclique.	13
9	Structures des <i>N</i> -acylsulfonamides utilisés en clinique.	19
10	Structure chimique de Célécoxib acylé.	19
11	Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique.	29
12	Structure des analogues sulfamidiques du DMP 323.	31
13	Sulfamides inhibiteurs d'anhydrases carboniques	32
14	Sulfamides acylés: inhibiteurs d'enzymes.	38
15	Structure de Keggin $[X^{n+}M_{12}O_{40}]^{(8-n)-}$	50
16	Structure de Dawson $[X_2^{n+}M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$	51
17	Structure d'Anderson $[XM_6O_{24}]^{n-}$ .	51
18	HPA de Structure «Sandwich» symétrique	53
19	(a) Structure «Sandwich» dite de type «Banane». (b) Structure dite de type «Couronne».	53
20	Structure de $\alpha P_2W_{12}Mo_6O_{62}$	62
21	Spectres IR des différents hétéropolyanions.	64
22	Spectre RMN $^{31}P$ de $HC_5P_2W_{18}O_{62}$	65
23	Représentation ORTEP d'une unité asymétrique du composé <b>102f</b> .	91
24	Contacts intramoléculaires (avec distances en Å) dans les molécules 102f (a), et 101f (b).	99
25	Représentation graphique colorée des surfaces de Hirshfeld pour les molécules 102f (a) et 101f (b).	100
26	« Empreintes digitales 2D » discriminant les différents types de contacts intermoléculaires pour les structures des composés 102f (a) et 101f (b).	100

27	Organisations locales autour d'une molécule 102f et d'une molécule d'eau co-cristallisée dans la structure cristalline étudiée vis à vis des liaisons hydrogènes (a) et vis à vis des interactions de type $\pi$ -stacking et $\pi$ -edge (b).	101
28	Représentations des structures cristallines des composés 102f (a) et 101f (b) sous la forme de structures sandwich.	102
29	Variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction du temps, masse de $H_6P_2W_{18}O_{62} = 0,2$ g.	112
30	Variation de x/m de l'anhydride acétique en fonction de sa concentration initiale.	113
31	Transformée linéaire de l'isotherme de Langmuir : $1/x/m$ en fonction de $1/C_e$ .	114
32	Transformée linéaire de l'isotherme de Freundlich : $\ln(x/m)$ en fonction de $\ln(C_e)$ .	116

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse des dérivés de naphthalène sulfonamide.	14
2	Synthèse des sulfonamides à partir de p-acétamidobenzène chlorosulfonyle.	15
3	Synthèse des dérivés d'arylsulfonamides.	16
4	Réaction d'hydroamination pour la synthèse de sulfonamides cycliques	16
5	Synthèse des sulfonamides à partir des amines.	17
6	Synthèse de sulfonamides a partir d'acide carboxylique.	18
7	Acylation de sulfonamide JNJ-7706621.	20
8	Acylation de benzothiophène sulfonamide.	21
9	Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonamide à partir d'aminoacides protégés.	21
10	Acylation des sulfonamides en présence d'acide sulfurique H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	22
11	Acylation des sulfonamides en présence de K10/FeO.	22
12	Acylation des sulfonamides en présence d'acide de Lewis ZnCl <sub>2</sub> .	23
13	Acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis TiCl <sub>4</sub> .	23
14	Acylation catalytique de sulfonamide en présence d'acide sulfurique sur silice.	24
15	Synthèse de sulfamide à partir d' $\alpha$ -aminoester	32
16	Synthèse des 2- chloroethylnitrososulfamides (CENS).	33
17	Synthèse des sulfamides à partir d'oxazolidinone	34
18	Synthèse des pyrrolidinyl sulfamides	34
19	Synthèse des sulfamides pyrazolinique	35
20	Synthèse de <i>N</i> -(2-aminocyclohexyl)- <i>N'</i> -[3,5-trifluorométhyl phényl] sulfamide.	36
21	Synthèse des 1,1'-sulfonyl bis-aziridines.	36
22	Synthèse des sulfahydantoinés.	37
23	Synthèse des cyclosulfamides modifiés.	37
24	Synthèse des acylsulfamides en présence de EDC.	39
25	Synthèse des acylsulfamides a partir d'un acide carboxylique.	40
26	Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de Mo(CO) <sub>6</sub> .	40

27	Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de Mo(CO) <sub>6</sub> .	41
28	Acylation des alcools, des amines et des phénols.	58
29	Synthèse des benzimidazoles.	58
30	Synthèse de 1,5 benzodiazepine.	58
31	Synthèse de 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one.	59
32	synthèse des 4-arylaminoquinazolines.	59
33	Synthèse de β-acetamido cétone et esters.	60
34	Synthèse de flavones.	60
35	Synthèse de levulinate d'ethyl.	61
36	Synthèse de carboxylsulfamides.	72
37	Déprotection des carboxylsulfamides avec le TFA.	73
38	Déprotection des carboxylsulfamides avec K10.	73
39	Acylation de sulfamides.	75
40	Acylation de 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide ( <b>101f</b> ) avec l'anhydride acétique.	77
41	Mécanisme réactionnel de la synthèse d'acylsulfamides <b>102f</b> catalysée par H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> (HPA).	82
42	Synthèse des sulfonamides.	84
43	acylation des sulfonamides secondaires en présence de HPA.	85
44	acylation de <i>N</i> -butyl-4-methylbenzenesulfonamide	87

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
1	Fréquences de vibration en IR des composés $\alpha$ $K_6P_2W_{18}O_{62}$ , $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$ et $HCs_5P_2W_{18}O_{62}$	65
2	Caractéristiques physico-chimiques des carboxylosulfamides 100a-g.	72
3	Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides 101a-g.	74
4	Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides acylés 102a-g.	75
5	Effet Catalytique du $H_6P_2W_{18}O_{62}$ dans la N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide(101f) (Schéma 40) avec l'anhydride acétique.	77
6	N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2- sulfonamide 101f (Schéma40) en présence de l'anhydride acétique dans différent solvants utilisant le $H_6P_2W_{18}O_{62}$ (1 mmol %) comme catalyseur	78
7	N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide 101f (Schéma 40) avec l' anhydride acétique dans différents catalyseurs acides dans $CH_3CN$ comme solvant.	79
8	N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2- sulfonamide 101f en présence de différent agents acylants utilisant le $H_6P_2W_{18}O_{62}$ (1 mmol %) comme catalyseur.	79
9	Synthèse des acyles sulfamides utilisant le $H_6P_2W_{18}O_{62}$ comme catalyseur.	81
10	Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides	85
11	Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides acylés.	86
12	Synthèse de N-butyl-N-tosylacetamide 104b catalysée par $H_6P_2W_{18}O_{62}$ sous différentes conditions.	88
13	Synthèse des N-acylsulfonamides utilisant $H_6P_2W_{18}O_{62}$ comme catalyseur.	89
14	Données cristallographiques et conditions d'enregistrement.	92
15	Valeurs expérimentales de x/m et de $C_e$ de l'anhydride acétique, en fonction de sa concentration initiale ; masse du solide = 0,2 g.	113
16	Valeurs de $1/C_e$ (L /mg) et $1/x/m$ (g/mg) à 20°C.	115

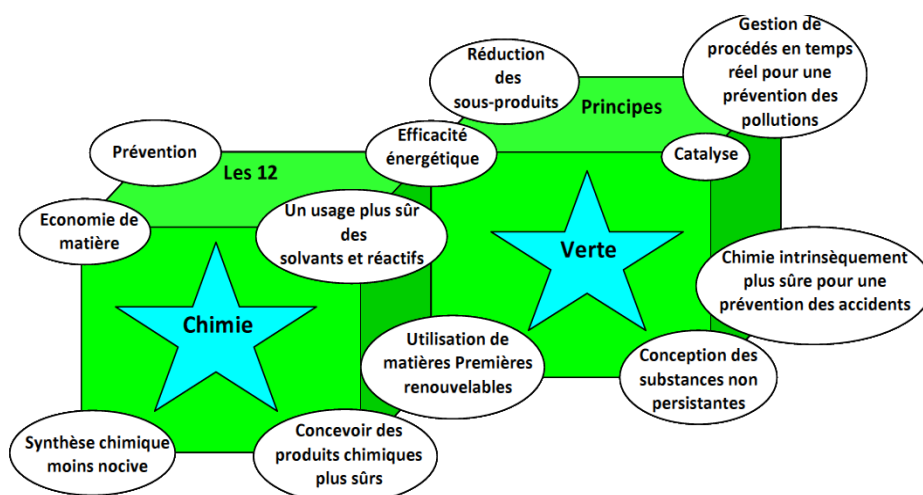
*Introduction générale*

## Introduction

La problématique environnementale suscite depuis quelques années un intérêt croissant chez les industriels auxquels la législation impose des normes antipollution de plus en plus contraignantes. Le respect de ces normes a souvent nécessité un effort d'investissement important et un effort de recherche visant à optimiser au mieux les possibilités de synthèse en chimie organique.

Les nouveaux principes émergents de la chimie verte comme: les concepts de catalyse, de prévention, d'usage plus sûr des substances dangereuses et /ou toxiques et d'économie d'atomes sont devenus une nécessité à la fois économique et environnementale. Ils prennent aujourd'hui une place importante parmi les stratégies de recherche dans les différents domaines de la chimie.

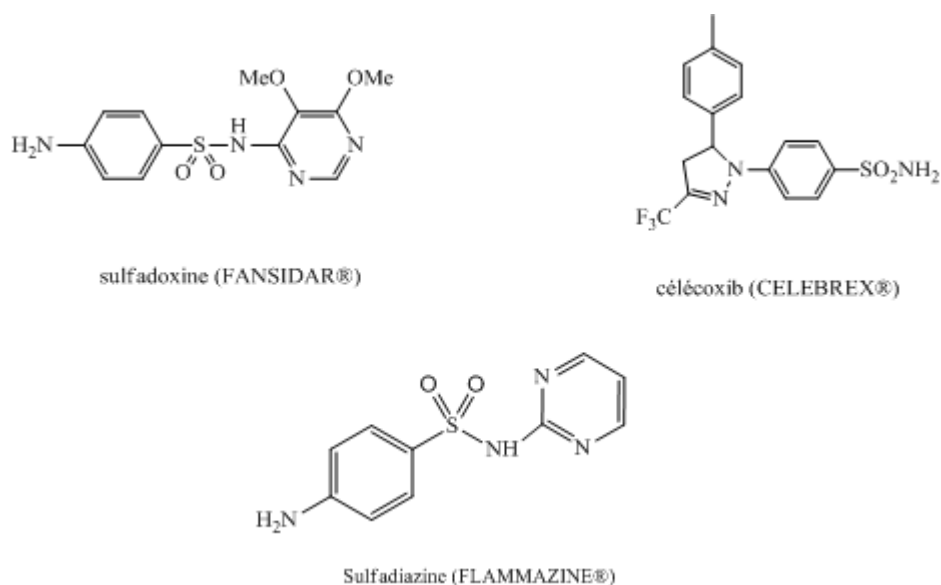
Actuellement, le recours à ces nouveaux principes intervient dans une évolution inéluctable des moyens à mettre en œuvre pour une chimie propre ou chimie verte.



L'objectif de notre travail, s'inscrit dans cet effort général. Le protocole expérimental utilisé est un processus catalytique, faisant intervenir en phase hétérogène, des catalyseurs solides aux propriétés acides. En effet, nous avons tenté de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse de composés organiques contenant le motif sulfonamide ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) et possédant un intérêt certain pour des applications en chimie médicinale.

L'intérêt porté aux **sulfonamides**, est dû principalement au développement important des **sulfamides** en chimie thérapeutique et ce, dès les années 1940 avec le développement des sulfamides antibactériens.

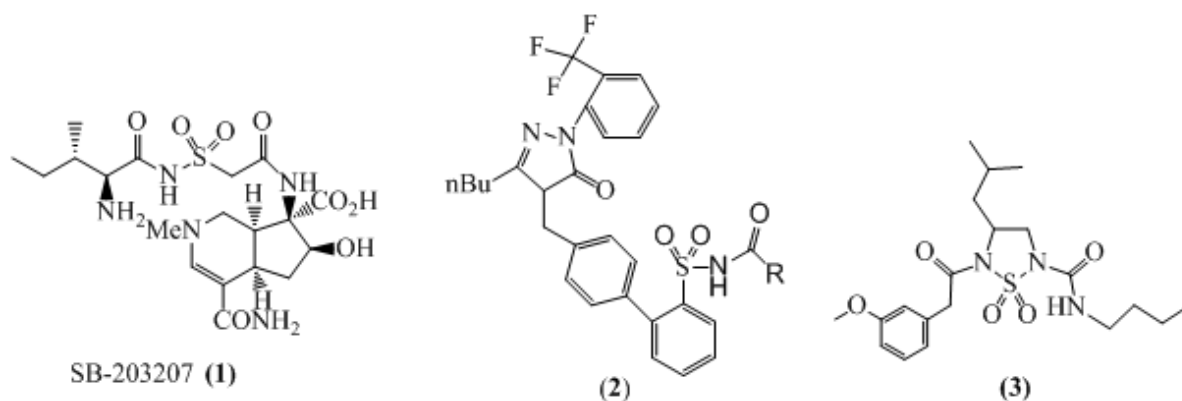
Parmi les composés actifs utilisés, on peut citer la sulfadoxine <sup>1</sup> (anti-parasitaire), le célécoxib <sup>2</sup> (anti-inflammatoire) et la sulfadiazine (antibiotique) <sup>3</sup>.



**Figure 1:** Structures chimiques de quelques sulfonamides commerciales.

Les sulfonamides sont décrits dans la littérature comme des inhibiteurs des métalloprotéases MMP <sup>4,5</sup> et des inhibiteurs d'anhydrases carboniques <sup>6,7</sup>. Leur synthèse intéresse beaucoup de chercheurs organiciens et pharmacologues.

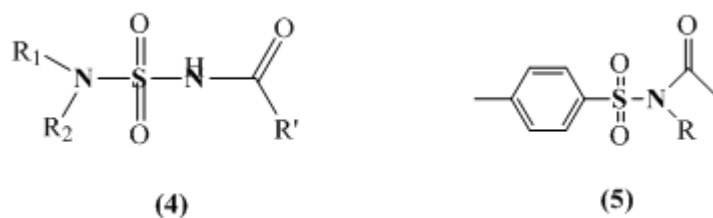
Au cours des dernières années, un nombre important de brevets a révélé l'énorme intérêt de l'acylation des sulfonamides, agents thérapeutiques potentiels avec diverses activités biologiques <sup>8</sup>. Ces composés acylés ont été généralement appliqués en chimie médicinale en tant qu'inhibiteurs antibactériens de synthèse de tARN <sup>9</sup> (1), des précurseurs d'agents thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer <sup>10</sup>, des antagonistes pour l'angiotensine II <sup>11</sup>(2) et des inhibiteurs de la sérine protéase (3) <sup>12</sup>.



**Figure 2:** Structures chimiques de quelques sulfonamides acylés utilisés en clinique.

Sur le plan chimique, les sulfonamides acylés sont des bioisostères d'acides carboxyliques du fait de leur acidité comparable et suscitent beaucoup d'intérêt pour leur réactivité.

Dans notre travail, nous avons fait appel aux hétéropolyanions (**HPA**) de type Dawson en tant que catalyseurs pour la synthèse des molécules bioactives: les acylsulfamides (**4**) et les N-acylsulfonamides (**5**).



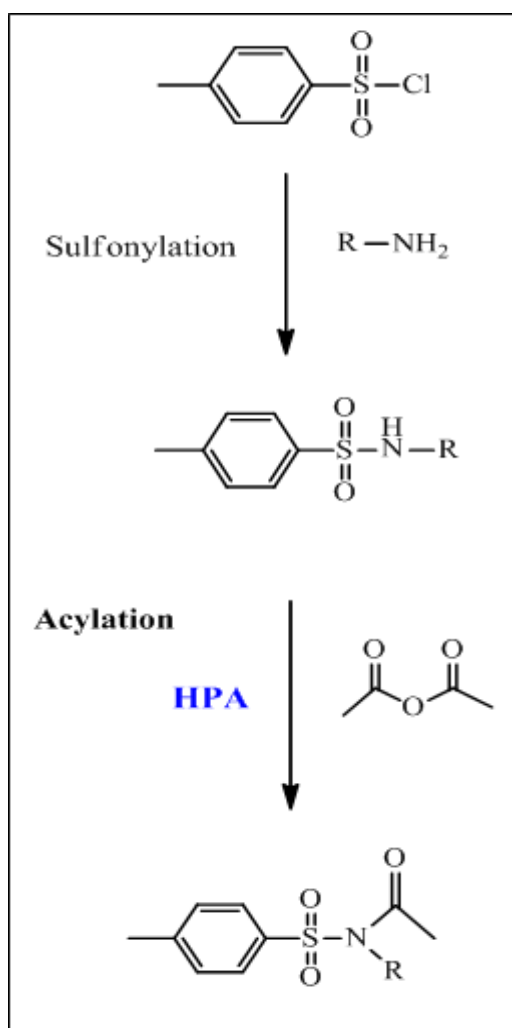
Les hétéropolyanions **HPA**, sont des oxydes moléculaires aux propriétés nombreuses et variées, aussi bien en phase homogène qu'en phase hétérogène. Ce sont des composés, entièrement minéraux, faciles à synthétiser à partir de réactifs simples et peu polluants. Par ailleurs, ils peuvent stocker et restituer réversiblement un nombre important d'électrons sans changer de structure. Il en résulte que les hétéropolyanions **HPA** constituent des catalyseurs <sup>13</sup> qui ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses

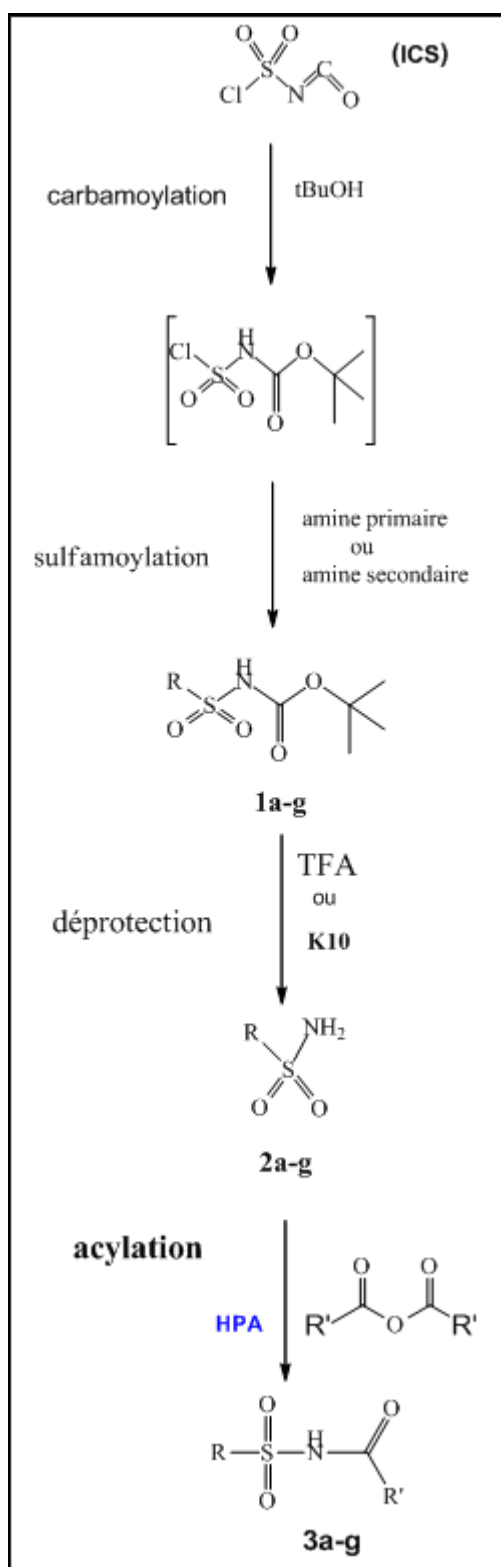
réactions (déshydrogénation <sup>14</sup>, oxydation <sup>15</sup> et catalyse acide: alkylation, acylation, déprotection <sup>16-18</sup>).

De nombreux avantages ont pu être mis en avant au cours de ce travail, notamment la facilité de mise en œuvre et du traitement du catalyseur et les rendements intéressants qui leur sont associés. Cette voie catalytique en milieu hétérogène ouverte en synthèse organique, permet l'obtention sans difficulté des sulfonamides acylés, et permet d'allier les concepts de chimie verte avec les notions de recyclage et d'économie d'atomes.

Nous présentons ci-dessous, sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisées.

### Schéma Synoptique 1



**Schéma Synoptique 2**

Ce travail est divisé en quatre chapitres avec une introduction et une conclusion.

Dans le chapitre I, nous passons en revue quelques rappels bibliographiques sur les propriétés conférées aux sulfonamides ( $R-SO_2-N$ ) et leurs dérivés acylés avant d'aborder ensuite leurs différentes méthodes de synthèse.

Nous présenterons dans le chapitre II, les différentes méthodes de synthèse des sulfamides et leurs composés acylés, homologues des sulfonamides et ayant le groupement ( $-SO_2-N$ ) en commun.

Dans le chapitre III, nous rappelons de façon concise la découverte et l'utilisation des hétéropolyanions dans les domaines de la chimie, avec une attention particulière sur leurs différentes propriétés. Suivra ensuite une partie réservée à leurs applications en synthèse organique et leurs méthodes de préparations.

Le chapitre IV est divisé en quatre parties où nous sont présentés:

- les résultats obtenus dans la synthèse des sulfamides acylés, utilisant des catalyseurs solides en phase hétérogène. Dans cette partie et après une brève description de la synthèse des intermédiaires clés, nous décrirons les approches réalisées à partir de différents types de catalyseurs et spécialement l'hétéropolyanion de type Dawson dans la synthèse des acylsulfamides. La mise au point de la méthode de synthèse y sera discutée.
  - les résultats obtenus dans la synthèse des sulfonamides acylés, utilisant le même type de catalyseurs. Cette seconde partie, traite de l'utilisation des mêmes catalyseurs dans l'accès à d'autres types de molécules. L'accent sera mis plus particulièrement sur l'acylation des sulfonamides secondaires.
  - l'étude structurale détaillée du cristal obtenu par acylation des sulfamides par voie catalytique.
  - l'étude des propriétés thermodynamiques essentielles de l'hétéropolyanion le plus actif dans la réaction d'acylation. Les paramètres calculés sont: la capacité et le mode d'adsorption.
- Enfin les protocoles expérimentaux seront rassemblés à la fin du chapitre.

## Références :

- <sup>1</sup> Allain, P. *les médicaments*. **1999**, CdM, Edition.
- <sup>2</sup> Penning, D. T. ; Talley, J. J. Et coll. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
- <sup>3</sup> Solensky, R. *Drug hypersensitivity. Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233.
- <sup>4</sup> Marques, S. M.; Nuti, E.; Rossello, A.; Supuran, C. T.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Santos, M. A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7968-7979.
- <sup>5</sup> Rodríguez, O. M.; Marescab, A.; Témperaa, C. A.; Bravao, R. D.; Colinasa, P. A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.
- <sup>6</sup> Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.*, **2003**, 23, 146.
- <sup>7</sup> F.Z. Smaïne , F. Pacchiano, M. Rami, V. Barragan-Montero , D. Vullo, A. Scozzafava, J.Y. Winum, C. T. Supuran. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* . **2008**. 18. 6332.
- <sup>8</sup> Reitz, A. B.; Smith, G. R.; Parker, M. H. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19, 1449.
- <sup>9</sup> Banwell, M. G.; Crasto, C. F.; Easton, C. J.; Forrest, A. K.; Karoli, T.; March, D. R.; Mensah, L.; Nairn, M. R.; O'Hanlon, P. J.; Oldham, M. D.; Yue, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2263.
- <sup>10</sup> Hasegawa, T.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 423.
- <sup>11</sup> L.L. Chang, W.T. Ashton, K.L. Flanagan, T.B. Chen, et al. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**. 4.115.
- <sup>12</sup> Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem and Biophys.* **2008**, 475, 115.
- <sup>13</sup> Pope, M. T.; Müller, A.; (Eds.) in *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Antiretroviral Activity*, Kluwer Academic Publications, Dordrecht, **1994**.
- <sup>14</sup> Kozhevnikov, I.; *Catalysts for Fine Chemical Synthesis, Volume 2, Catalysis by Polyoxometalates*, Wiley ed., England, **2002**..
- <sup>15</sup> Anderson, T. M.; Hardcastle, K. I.; Okun, N.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 6418-6425.
- <sup>16</sup> Allameh, S.; Heravi, M.M.; Hashemi, M.M.; Bamoharram, F.F. *Chinese Chemical Letters* .22, **2011**, 131.
- <sup>17</sup> Heravi, M.; Zadsirjan, V.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. *Catalysis Communications*. **2007**. 8. 315.
- <sup>18</sup> Romanelli, G.; Autino, J.C.; Baronetti, G.; Thomas, H. *Molecules* **2001**, 6, 1006.

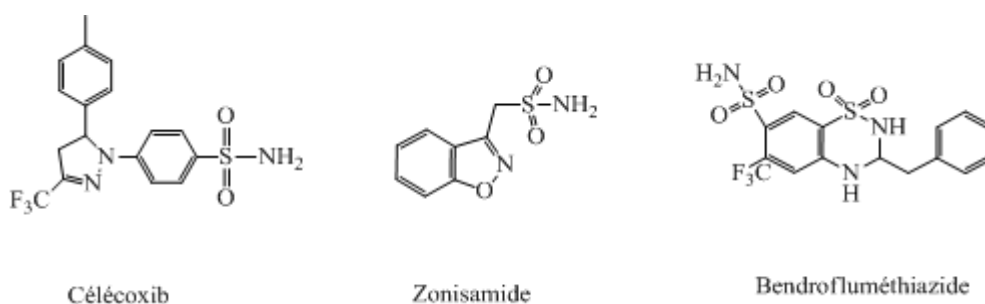
# **CHAPITRE I**

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

## I.1. Intérêt et synthèse des sulfonamides en chimie médicinale

L'introduction de sulfonamides en médecine clinique dans les années 1940 a marqué le début de la chimiothérapie. Ces composés représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique<sup>1</sup>. Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques et hypoglycémiques, agents antiviraux, agents anti-inflammatoires, et comme inhibiteurs de protéase<sup>2</sup>.

Beaucoup de drogues contenant le motif sulfonamide (**R-SO<sub>2</sub>-N**) ont été classé parmi les composés pharmaceutiques tels que : le célécoxib<sup>3</sup> (anti-inflammatoire), zonisamide<sup>4</sup> (antiépileptique) et bendrofluméthiazide<sup>5</sup> (traitement de l'hypertension artérielle) (**Fig. 3**).



**Figure 3 :** Structure de composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide.

### I.1.1. Propriétés biologiques des sulfonamides

De nombreuses études se sont basées sur les motifs sulfonamides comme structures de départ dans la recherche de composés à potentiel biologique. Les cibles de ces études de chimie médicinale, sont principalement les récepteurs agissant au niveau du système nerveux central, les inhibiteurs de métalloprotéases et les inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

A titre d'exemple, nous nous limiterons à la présentation de quelques études.

- **Les inhibiteurs des métalloprotéases**

Les métalloprotéases<sup>6</sup> (MMP ou Matrix MetalloProtease) constituent une famille contenant plus de 20 enzymes qui sont capables de dégrader de nombreux composants

protéiques de la matrice extracellulaire. Ces enzymes sont impliquées dans plusieurs maladies, tels que l'arthrite, certains cancers et la sclérose en plaques.

Les inhibiteurs les plus connus de métalloprotéases présentent dans la majorité des cas, une fonction acide hydroxamique, connue pour son pouvoir chélatant du zinc ( $Zn^{2+}$ ). En 2008, Supuran et ses collaborateurs<sup>7</sup> ont montré que l'introduction du motif benzènesulfonamide permettait d'augmenter l'inhibition des MMP (Fig. 4).

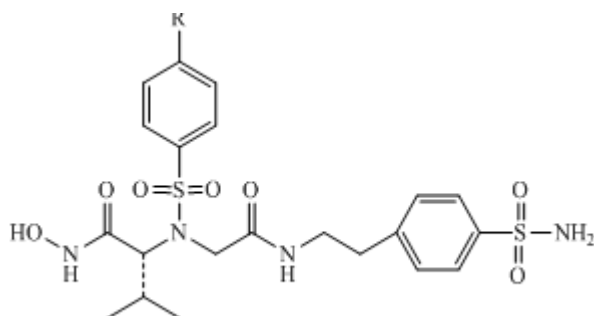


Figure 4: Inhibiteurs de la MMP.

- Les inhibiteurs d'anhydrases carboniques

Les sulfonamides sont également largement utilisés dans le traitement de glaucome par inhibition d'anhydrase carbonique. Parmi ces composés on peut citer : l'acétazolamide, la méthazolamide, l'éthoxzolamide, le dichlorophénamide et le dorzolamide<sup>8</sup> (Fig. 5).

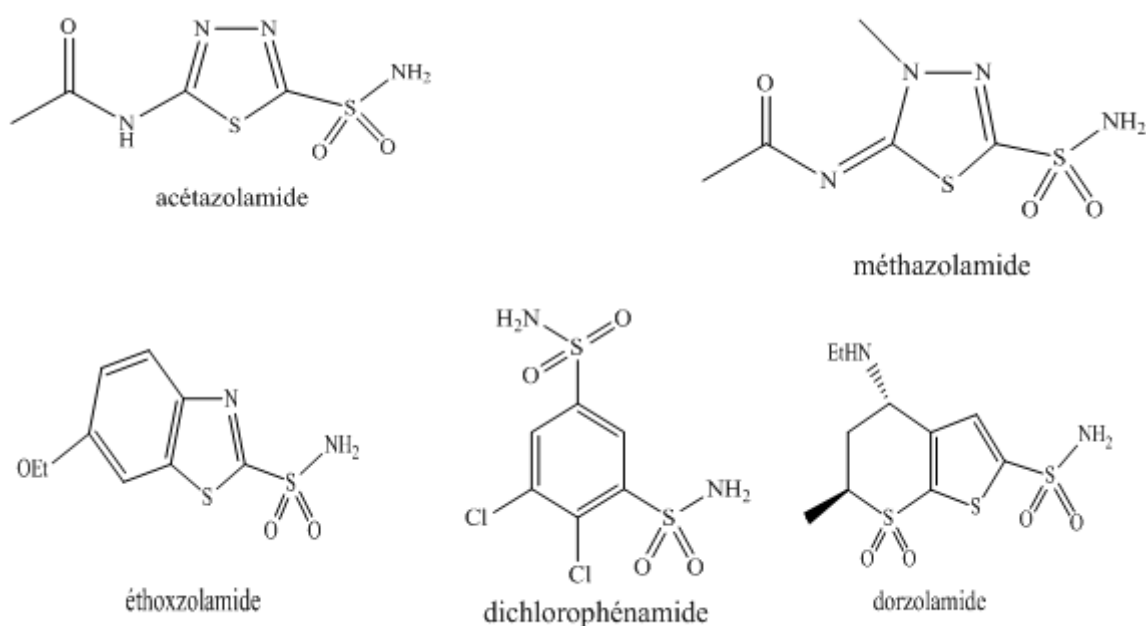
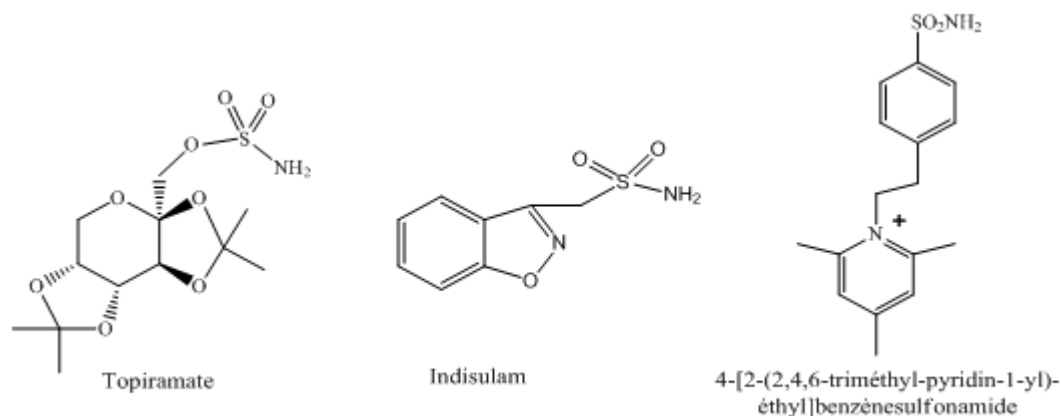


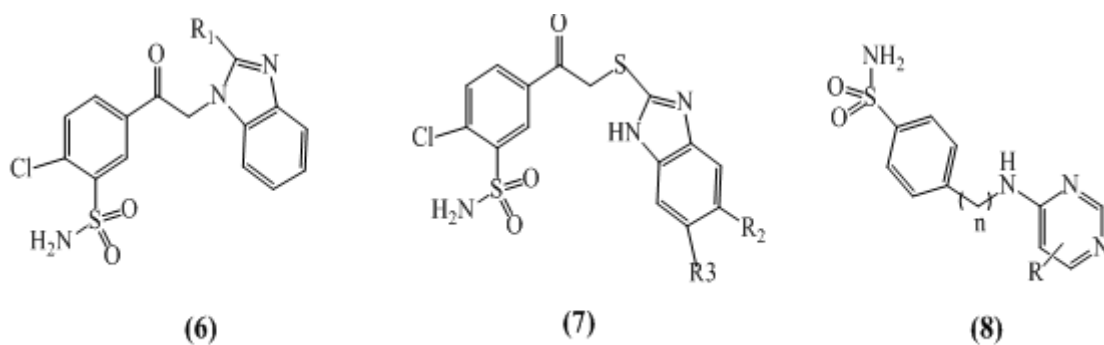
Figure 5: Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

De nombreuses études ont montré que ces enzymes à zinc ( $Zn^{2+}$ ) peuvent devenir des cibles intéressantes dans le traitement de maladies telles que : l'obésité (Topiramate), le cancer (Indisulam), l'ostéoporose (4-[2-(2,4,6-triméthyl-pyridin-1-yl)-éthyl]- benzènesulfonamide)<sup>9</sup> (Fig. 6).



**Figure 6 :** Structures chimiques de quelques sulfonamides utilisés en clinique.

Récemment Edita Capkauskaitė et ses collaborateurs<sup>10</sup> ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de [(2-pyrimidinylthio)acetyl]benzènesulfonamides (6), (7), (8) en tant qu'inhibiteurs d'anhydrases carboniques (Fig. 7).



**Figure 7 :** Analogues de [(2-pyrimidinylthio)acetyl]benzènesulfonamides

Les composés biologiquement actifs contenant des fonctions sulfonamides aromatiques sont nombreux et leurs homologues cycliques, ont également été largement développés en chimie médicinale.

### I.1.2. Propriétés biologiques des sulfonamides cycliques

Parmi les sulfonamides cycliques biologiquement actifs, on peut citer le brinzolamide (traitement de glaucome), le piroxicam (inhibiteurs de COX (cyclo-oxygénase)) et le 1,1-dioxyde-benzoxathiazépine (activateur de glucokinase (diabète de type II)) et de nouveaux composés de type dioxyde de benzodithiazine (activité antivirale et anticancéreuse)<sup>11</sup> (Fig. 8).

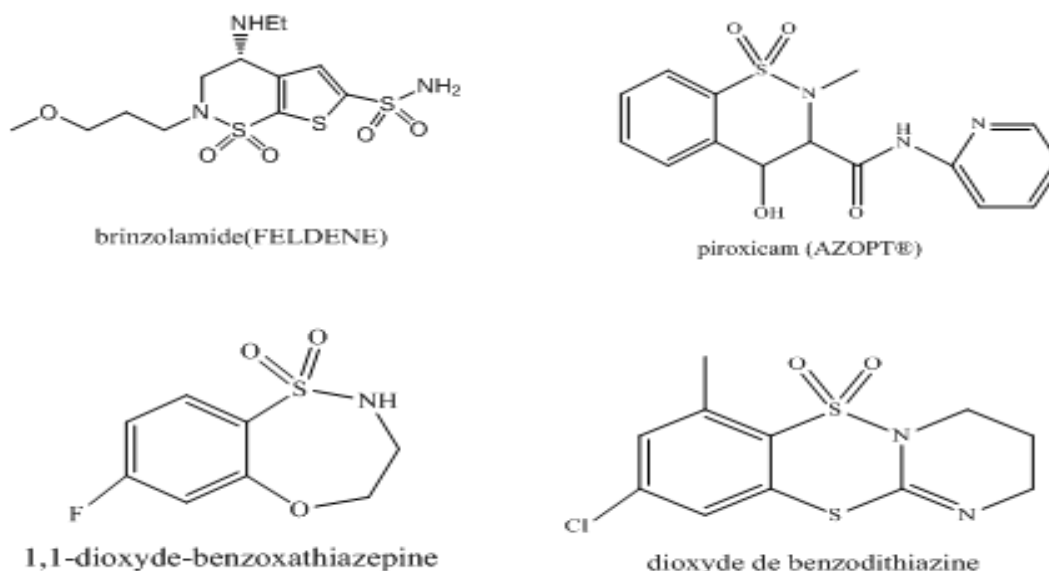


Figure 8 : Structures chimiques de quelques sulfonamides cyclique.

### I.1.3. Synthèse des sulfonamides

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de sulfonamides est cruciale pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique. Parmi les méthodes décrites dans la littérature, On peut citer :

#### I.1.3.a) Synthèse à partir de l'acide 4-aminonaphtalène-1-sulfonique:

Une synthèse efficace de naphthalène sulfonamide et ses dérivés a été développée par M. Wang et al<sup>12</sup> et utilisés pour les investigations en imagerie médicale. Les composés (12) et (13) ont été préparés par une alkylation de l'acide 4-amino1-naphtalenesulonic avec le chlorure de benzoyle dans la pyridine qui donne les

sulfonates de pyridinium 4-benzamidonaphtalène-1 (**9**) avec un rendement de 53–75%, qui sont convertis en dérivés chlorure de sulfonyl (**10**) en présence de chlorure de thionyl avec 69–78% de rendement. Le couplage de ces derniers avec le 4-benzyloxyaniline ou p-anisidine en présence  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  favorisent la formation des sulfonamides (**11**) et (**12**). La debenzoylation du composé (**11**) a été effectué par une hydrogénation catalytique avec 10% Pd/C dans le THF et MeOH pour fournir les naphthalènes sulfonamides correspondants (**13**) (schéma 1).

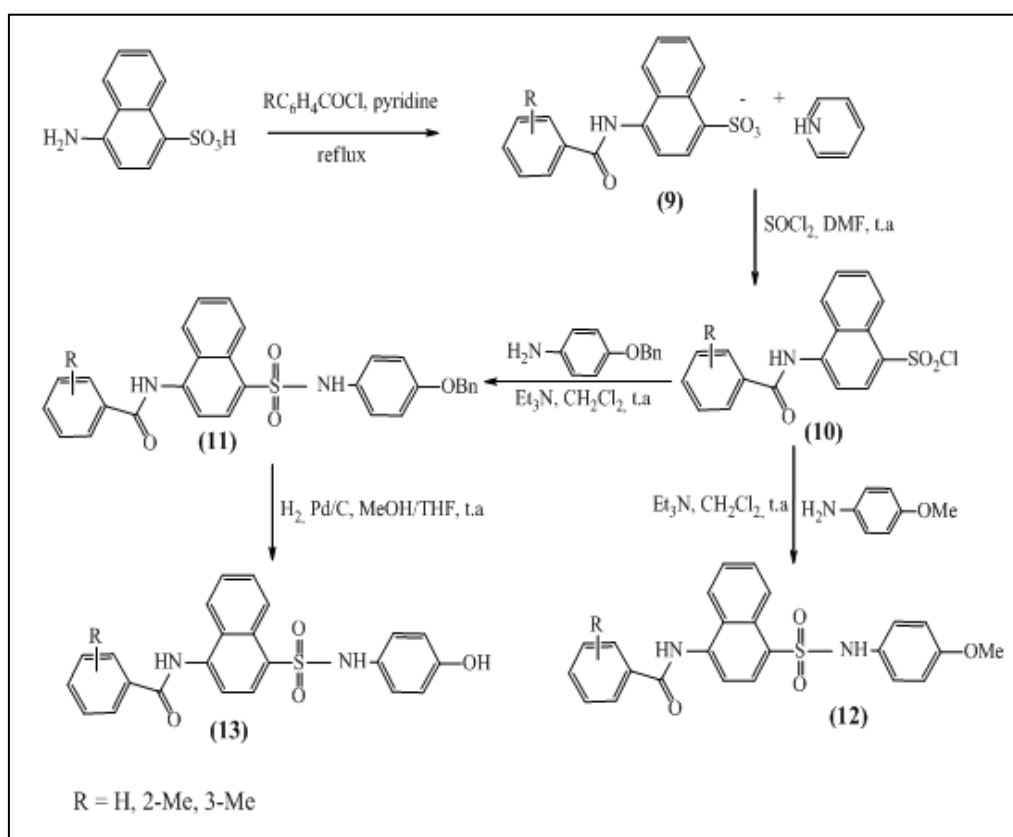


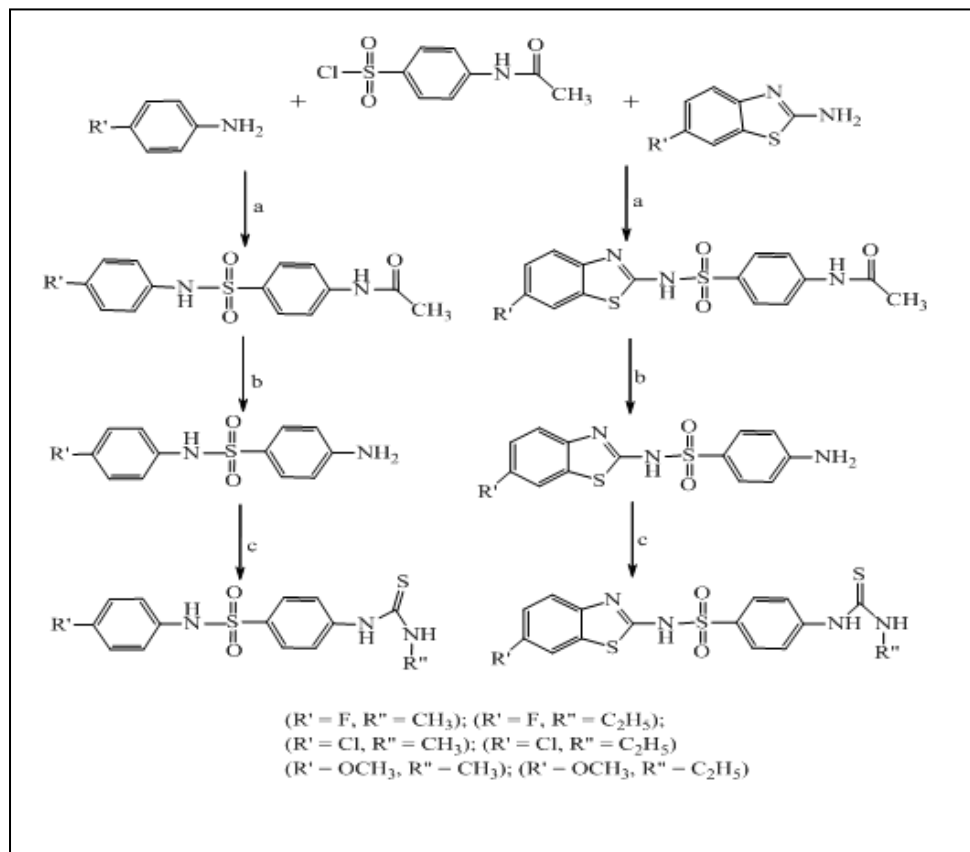
Schéma 1: Synthèse des dérivés de naphthalène sulfonamide.

### I.1.3.b) Synthèse à partir de p-acétamidobenzène chlorosulfonyl:

Siddiqui et al<sup>13</sup> ont mis au point une méthode de synthèse simple d'une série de sulfonamide substituée par des noyaux aromatiques.

Les molécules de cette série ressemblent à un dérivé de sulfonamide appelé Zonisamide<sup>14</sup>. Dans le but d'augmenter le caractère lipophile de ces dérivés de sulfonamides, les auteurs ont choisi le phényle et le benzothiazole en tant qu'anneaux

aryliques hydrophobes. La majorité des composés synthétisés ont été actifs dans les essais biologiques réalisés (**schéma 2**).

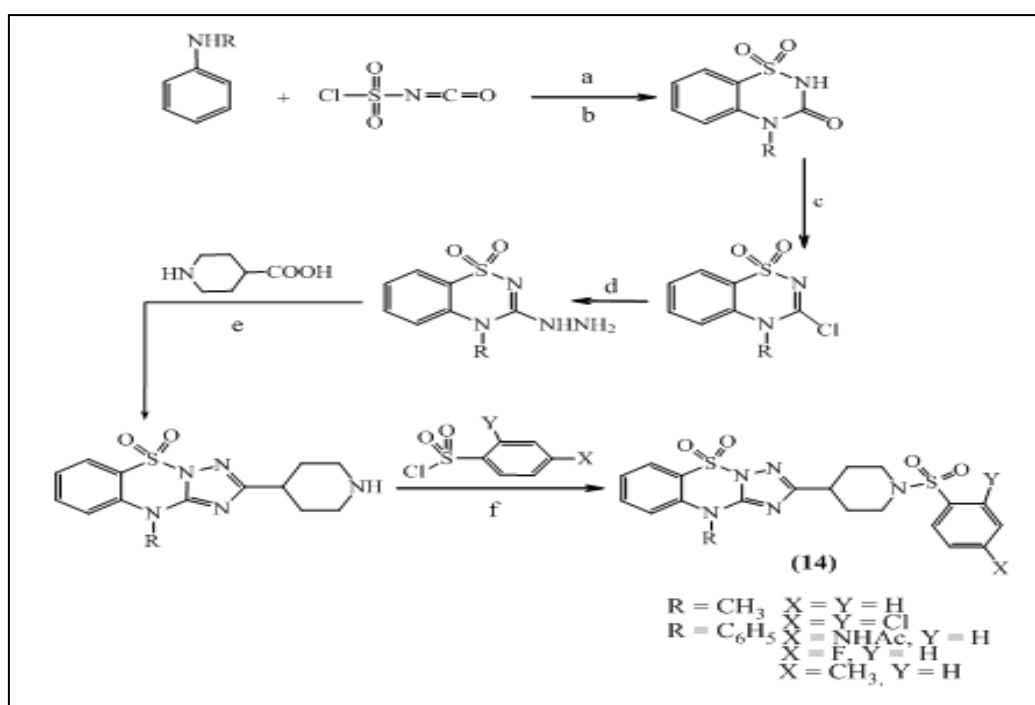


(a) pyridine/Ac<sub>2</sub>O, (b) CH<sub>3</sub>COOH (80%), reflux 6h, (c) R''NCS, EtOH/reflux, 2h.

**Schéma 2:** Synthèse des sulfonamides à partir de p-acétamidobenzène chlorosulfonyle.

### I.1.3.c) Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle :

Le motif structural arylsulfonamide est bien connu pour exhiber l'activité antibactérienne<sup>15-17</sup>. Kamal et al<sup>18</sup> ont rapporté la synthèse d'une série d'arylsulfonamides de type (14) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (**schéma 3**). La majorité des composés arylsulfonamides synthétisés par ce groupe ont montré une activité antibactérienne prometteuse contre des contraintes bactériennes à Gram positives et à Gram négatives.

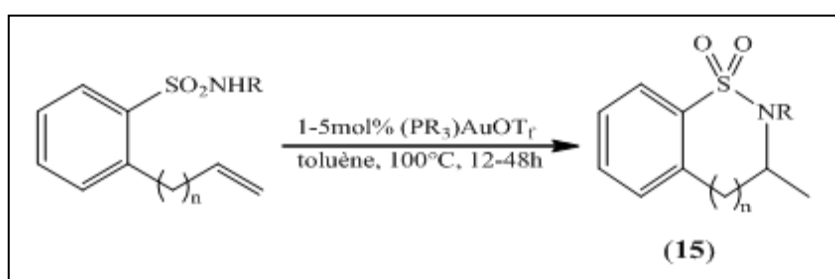


(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , t.a, 30 min ; (b)  $\text{AlCl}_3$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 30 min ; (c)  $\text{PCl}_5$ ,  $190^\circ\text{C}$ , 30 min ; (d)  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $10^\circ\text{C}$  ; (e)  $\text{POCl}_3$ ,  $110^\circ\text{C}$ , 3-4 h ; (f) pyridine, t.a, 4 h.

**Schéma 3 :** Synthèse des dérivés d'arylsulfonamides.

#### I.1.3.d) Synthèse à partir de réaction d'hydroamination:

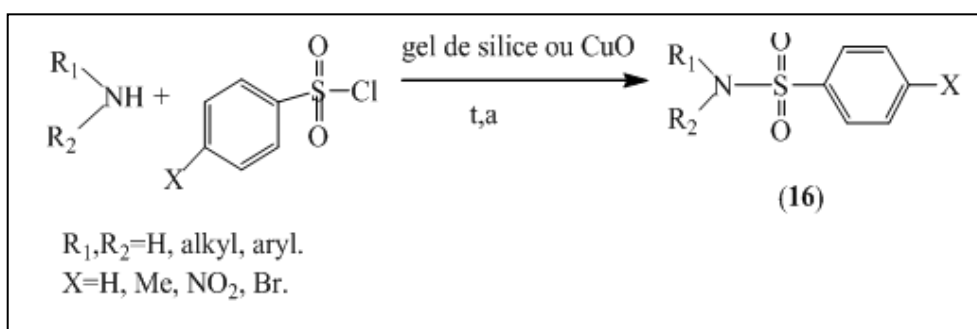
Les réactions d'hydroamination ou carboamination intramoléculaires sont de plus en plus employées pour effectuer la synthèse d'hétérocycles azotés. Ces réactions de synthèse catalysées par des catalyseurs à base de cobalt, de cuivre ou d'or, ont été récemment utilisées pour effectuer la synthèse de sulfonamides cycliques<sup>19-21</sup> (15) (Schéma 4).



**Schéma 4:** Réaction d'hydroamination pour la synthèse de sulfonamides cycliques.

### I.1.3.e) Synthèse à partir d' amines secondaires:

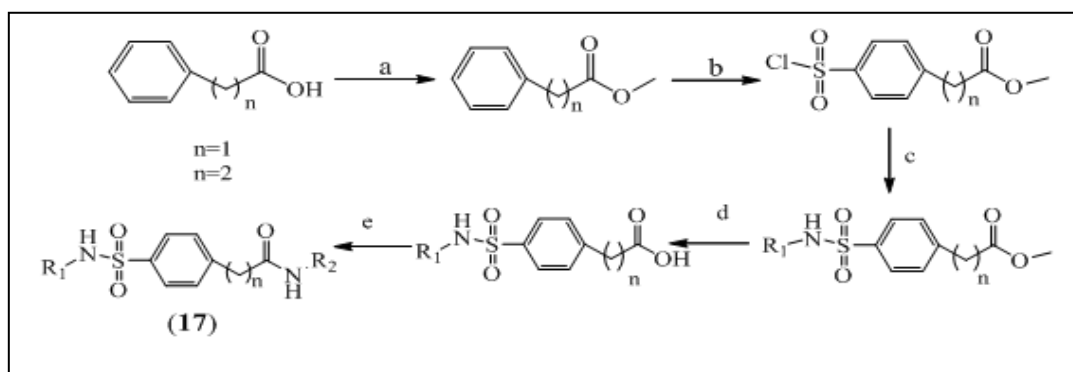
L'universalité du chlorure de sulfonyle comme réactif dans la synthèse des sulfonamides a été bien établie par M. Jafarpour et al<sup>22</sup> en 2009, puis par G.A. Meshram et al<sup>23</sup>. La condensation des amines secondaires avec ce réactif s'est différenciée par l'utilisation du gel de silice pour le premier groupe et l'oxyde de cuivre pour le deuxième groupe. Les sulfonamides correspondants **(16)** (**Schéma 5**) ont été obtenus avec de bons rendements.



**Schéma 5:** Synthèse des sulfonamides à partir des amines.

### I.1.3.f) Synthèse à partir d'acide carboxylique:

Une nouvelle série de molécules contenant le motif sulfonamide (**17**), a été synthétisée à partir d'acide carboxylique et testées pour la maladie de la malaria par H. Huang<sup>24</sup>. Ces molécules ont une double inhibition des deux enzymes : La protéase cystéine falcipain-2 (FP-2) et la reductase dihydrofolate (DHFR) qui jouent un rôle très important dans le cycle de vie du Plasmodium (parasites de la malaria).

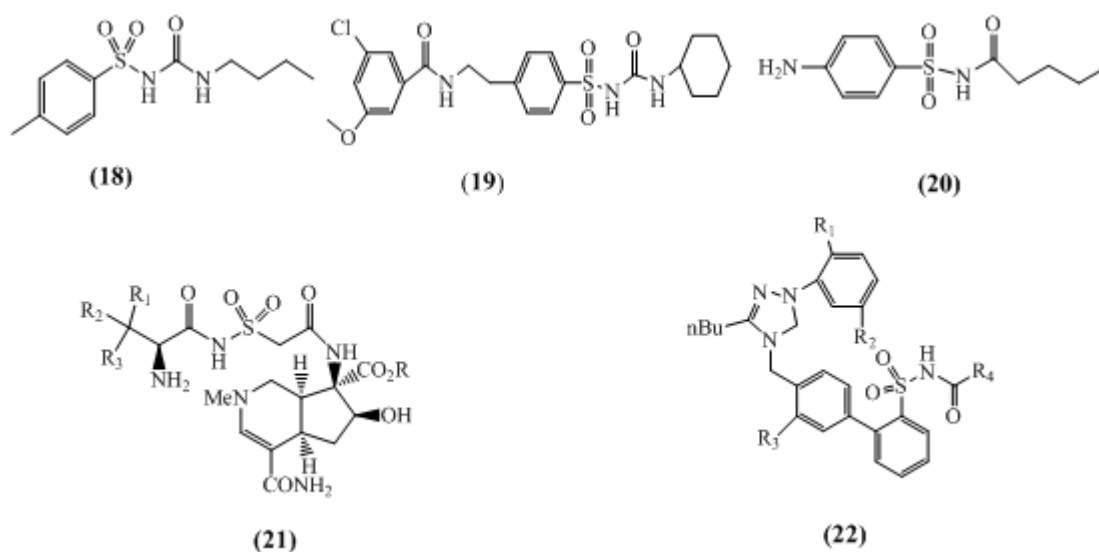


(a) CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, reflux (Rdt: 80–90%); (b) ClSO<sub>3</sub>H (Rdt: 60–70%);  
 (c) R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, pyridine, 25 °C (Rdt: 60–70%); (d) THF/CH<sub>3</sub>OH/ H<sub>2</sub>O = 3:1:1, LiOH, 25 °C (Rdt: 75–85%); (e) (i) (COCl)<sub>2</sub>, 0 °C, (ii) R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, pyridine, 25 °C (Rdt: 55–65%).

**Schéma 6:** Synthèse de sulfonamides à partir d'acide carboxylique.

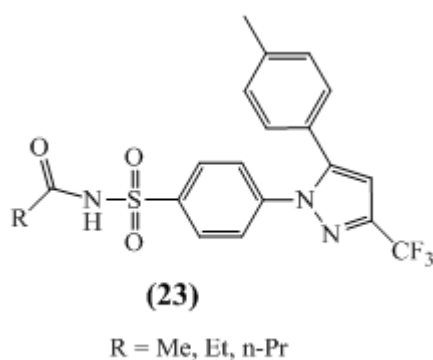
## I.2. Intérêts biologiques des N-acylsulfonamides

L'utilité des réactions d'acylation est assez énorme si celles-ci donnent accès à des entités médicamenteuses "privilégiées". Quelques exemples de ces molécules sont les N-acylsulfonamides substitués (21) – (22) (Fig 9) qui sont généralement appliqués en tant que bioisostères d'acides carboxyliques due à leur acidité comparable et dont plusieurs brevets ont révélé l'intérêt médical particulier et divers de ces composés. Ainsi, les composés de structure générale (21) possèdent des inhibiteurs antibactériens pour tRNA synthétase<sup>25</sup> et les molécules (22) servent d'antagonistes de l'angiotensine II pour le traitement de l'ostéoporose<sup>26</sup>. Le tolbutamide (18), le glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>) (19) et le carbutamide (Glucidoral<sup>®</sup>) (20) sont des antidiabétiques qui agissent directement sur les cellules β pancréatiques en provoquant la libération de l'insuline<sup>27</sup> (Fig 9).



**Figure 9:** Structures des *N*-acylsulfonamides utilisés en clinique.

Un autre axe de recherche a été progressé pour une activité antivirale remarquable où un très grand nombre de molécules ont été synthétisées et constamment évaluées pour un bon index thérapeutique contre des virus résistants. Citons comme exemple le Célécoxib acylé<sup>3</sup> (23) (Fig. 10).



**Figure 10:** Structure chimique de Célécoxib acylé.

### I.2.1. Méthodes d'accès aux *N*-acylsulfonamides

L'intérêt croissant porté aux dérivés *N*-acylsulfonamides a engendré de nombreuses recherches visant à développer de nouvelles méthodes de synthèse de ces dérivés.

Nous présenterons quelques méthodologies développées en milieu basique et pour terminer nous nous sommes principalement intéressés à celles pouvant interférer avec

une approche par voie catalytique en milieu acide, semblable à celle qui sera développée dans notre chapitre de synthèse des sulfonamides acylés.

### I.2.1.a) Synthèse à partir d'un acide carboxylique :

Le sulfonamide JNJ-7706621 (**26**) présente une activité antiproliférative contre de diverses cellules humaines cancéreuses. Pour augmenter l'efficacité de cette molécule S. Huang et ses collaborateurs<sup>28</sup> ont réalisé une acylation sur le motif  $-SO_2-NH_2$ .

Le traitement de l'acide 3-morpholin-4-yl propénoïque (**24**) par le chlorure de pivaloyle en présence d' $Et_3N$  dans le THF fournit l'anhydride correspondant (**25**). La déprotonation régiosélective de sulfonamide JNJ-7706621 (**26**) par le sel de potassium dans le THF conduit à la formation d'un nucléophile, où l'attaque de ce dernier sur l'anhydride préparé précédemment donne le *N*-acylsulfonamide (**27**) avec le départ d'une mole de  $C(CH_3)_3-COOH$  (schéma 7)<sup>29</sup>.

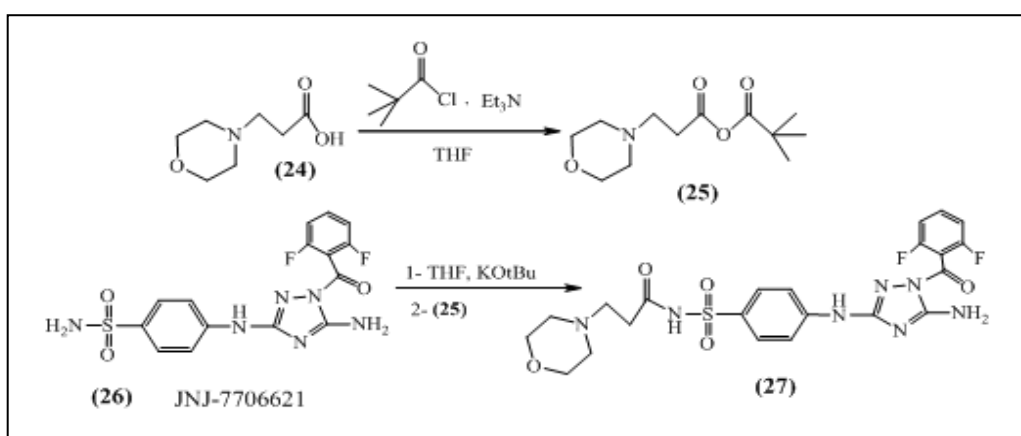
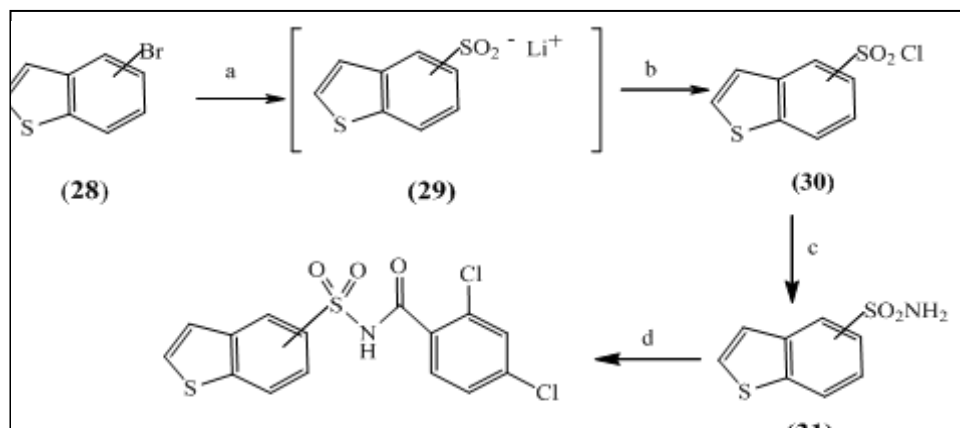


Schéma 7: Acylation de sulfonamide JNJ-7706621.

### I.2.1.b) Synthèse à partir du bromobenzothiophène:

La condensation du dérivé (**31**) obtenu à partir du bromobenzothiophène (**28**), avec l'acide 2,4-dichlorobenzoïque en présence de 3-éthyl, 1-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) et *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) donne le produit acylé<sup>30</sup> (**32**) (schéma 8).



(a) 1. n-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; 2.  $\text{SO}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (b) NCS (c)  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; (d) acide 2, 4-dichlorobenzoïque, EDC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.

Schéma 8 : Acylation de benzothiophène sulfonamide.

### I.2.1.c) Synthèse à partir d'acides aminés protégés:

Les acides aminés protégés ont été condensés avec le benzènesulfonamide en présence du 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) et du 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène (DBU) dans le THF pour fournir le sulfonamide protégé (33). Le clivage du Boc dans un milieu acide HCl donne le composé (34) qui, traité par l'oxyde de propène dans l'éthanol donne les N-acylsulfonamides correspondants<sup>31</sup> (35) (schéma 9).

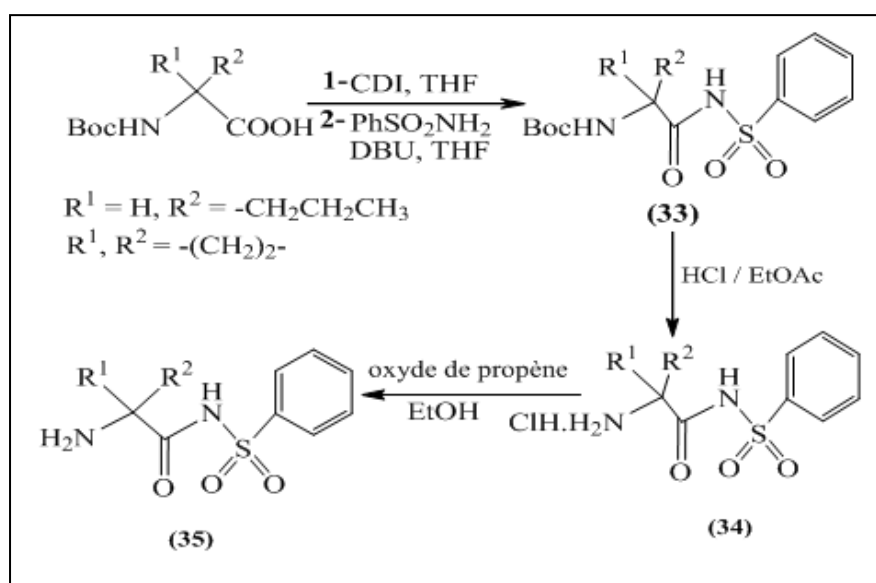


Schéma 9: Synthèse de N-acylsulfonamide à partir d'acides aminés protégés.

### I.2.1.d) Synthèse des N-acylsulfonamides en milieu acide

#### ❖ En présence d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):

Michael T. Martin et al<sup>32</sup> ont étudiés la réaction d'acylation de divers sulfonamides par les anhydrides carboxyliques acides, en présence d'acide sulfurique comme catalyseur et à une température de 60°C. Les produits monoacylés (**36**) sont obtenus avec de bon rendement (Schéma 10).

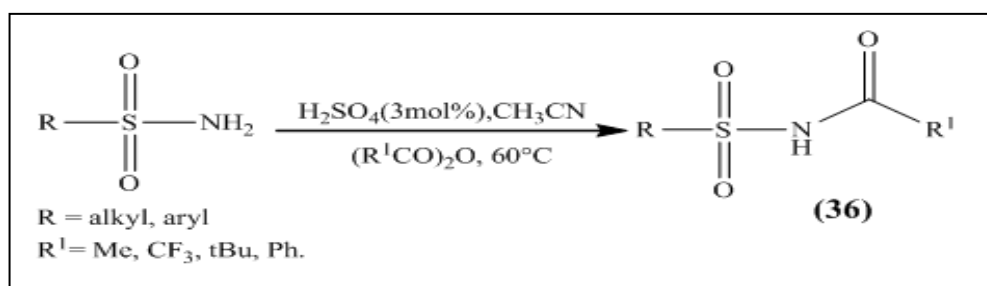


Schéma 10: Acylation des sulfonamides en présence d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

#### ❖ En présence de la montmorillonite K10 dopée au Fer :

En utilisant des sulfonamides à encombrement stérique et électronique avec différents anhydride d'acide carboxylique, dans l'acétonitrile comme solvant, Singh et ses collaborateurs<sup>33</sup> ont pu synthétiser des N-acylsulfonamides (**37**) avec des rendements quasi-quantitatifs et cela en présence d'une quantité catalytique de la montmorillonite K10 dopé au FeO (Schéma 11).

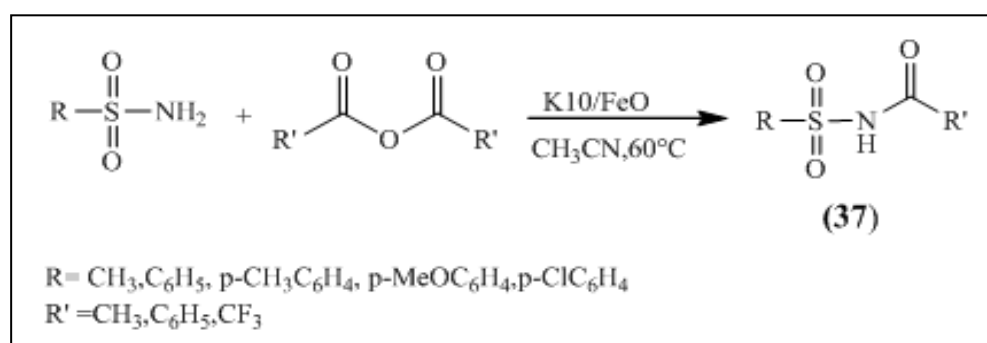


Schéma 11: Acylation des sulfonamides en présence de K10/FeO.

❖ En présence d'acide de Lewis ( $\text{ZnCl}_2$ ):

Une synthèse efficace des N-acylsulfonamides a été décrite par Reddy et ses collaborateurs<sup>34</sup>, et ce par l'utilisation de chlorure de Zinc comme catalyseur dans l'acylation des sulfonamides secondaires avec des anhydrides à température ambiante et qui fournit les N-acylsulfonamides correspondants (38) (Schéma 12) avec des rendements compris entre 82% et 98%.

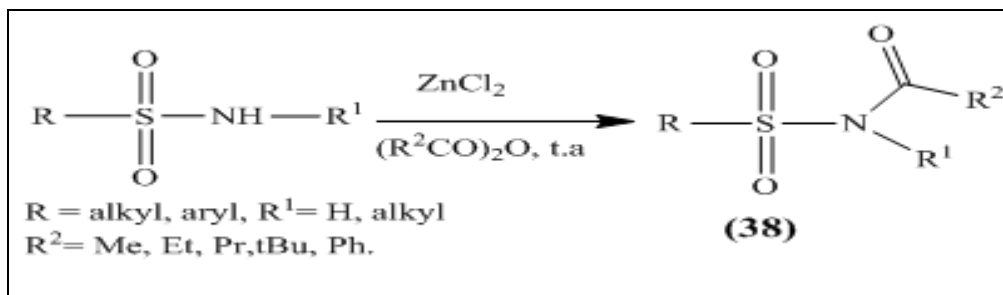


Schéma 12: Acylation des sulfonamides en présence d'acide de Lewis  $\text{ZnCl}_2$ .

❖ En présence de chlorure de titane  $\text{TiCl}_4$ :

Une autre méthode a été réalisée par Shaomin Fu et al<sup>35</sup>, permettant la synthèse des N-acylsulfonamides (39) qui repose sur une directe acylation des sulfonamides avec l'ester carboxylique comme agent acylant en présence d'acide de Lewis  $\text{TiCl}_4$  (Schéma 13).

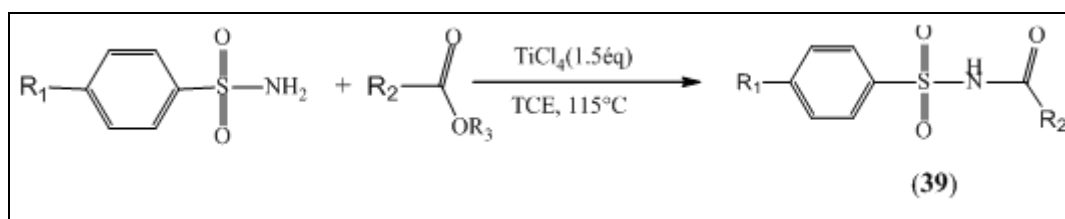
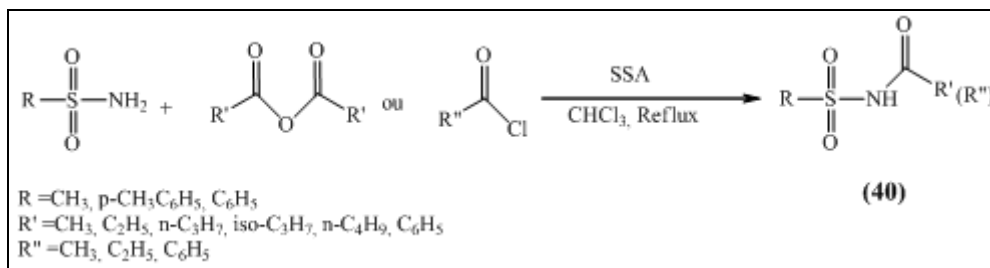


Schéma 13: Acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis  $\text{TiCl}_4$ .

❖ En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA) :

L'acide sulfurique sur silice (SSA) a été introduit dans des réactions chimiques comme support solide inorganique<sup>36</sup>. En 2008, Massah et al<sup>37</sup> ont utilisé ce catalyseur pour la préparation de N-acylsulfonamides (40). L'activité biologique de ces

composés a été testée sur une gamme de bactéries à Gram positive et à Gram négative en utilisant le sulfaméthoxazole comme référence (**Schéma 14**).



**Schéma 14** : Acylation catalytique de sulfonamide en présence d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sur silice.

Une étude approfondie par le même groupe de chercheurs a été réalisée pour la synthèse des N-acyl sulfonamides par voie catalytique et ce en utilisant différents catalyseurs comme le : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/SiO<sub>2</sub><sup>38</sup>, acide phosphorique sur silice(SPA)<sup>39</sup> et M(HSO<sub>4</sub>)<sub>n</sub> catalyseur a base du métal<sup>40</sup> avec lequel ils ont synthétisés les N-acylsulfonamides et les bis N-acylsulfonamides.

Ainsi, en 2009 Liqiang Wu et coll<sup>41</sup>, ont rapporté la même réaction dans des conditions douces et sans solvant, en utilisant un hétéropolyanion type Keggin supporté sur slice ou Amberlyst 15, les N-acylsulfonamides obtenus avec un rendement variant entre 85- 94 % suite à une acylation de sulfonamides primaires avec différents anhydrides.

## **Conclusion**

En conclusion de ce chapitre, nous nous sommes intéressés tout d'abord par énoncer l'essentiel des propriétés biologique des sulfonamides et leurs homologues acylés ou l'insertion du groupement carbonyle sur l'azote des sulfonamides (  $R-SO_2-NH$  ) a généré dans ces composés des propriétés pharmacologiques intéressantes.

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse des *N*-acylsulfonamides est cruciale pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique, nous avons trouvé pratiquement que l'acylation des sulfonamides par des agents acylants est la méthode la plus commune et la plus efficace pour accéder a ce type de composés. Toutes fois, les rendements obtenus par cette méthode sont généralement modestes. Au cours de ces dernières années, plusieurs méthodes portant des modifications sur cette réaction afin d'améliorer les rendements et faciliter les modes opératoires ont été supposées, et ce par l'utilisation de différents types de catalyseurs.

## Références

- <sup>1</sup> (a) Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2. (b) Connor, E. E. *Sulfonamide Antibiotics Prim. Care Update Ob. Gyn.* **1998**, 5, 32. (c) Hanson, P. R. ; Probst, D. A., Robinson, R. E. ; Yau, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761.
- <sup>2</sup> Tu, H. ; Powers, J. ; Liu, J. ; Ursu, S. ; Sudom, A. ; Yan, X. ; Xu, H. ; Meininger, D. ; DeGraffenreid, M. ; He, X. ; Jaen, J. C. ; Sun, D. ; Labelle, M. ; Yamamoto, H. ; Shan, B. ; Walker, N. P. C. ; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.
- <sup>3</sup> Penning, D. T. ; Talley, J. J. ; Bertenshaw, R. S. ; Carter, S. J. ; Collins, W. P. ; Docter, S. ; Graneto, J. M. ; Lee, F. L. ; Malecha, W. J. ; Miyashiro, M. J. ; Rogers, S. R. ; Rogier, J. D. ; Yu, S. S. ; Anderson, D. G. ; Burton, G. E. ; Cogburn, N. J. ; Gregory, A. S. ; Koboldt, M. C. ; Perkins, E. W. ; Seibert, K. ; Veenhuizen, W. A. ; Zhang, Y. Y. ; Isakson, C. P. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
- <sup>4</sup> Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3-S9.
- <sup>5</sup> Pang, H. Y.; Yang, L. L.; Shuang, M. S.; Dong, C.; Thompson, M. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.
- <sup>6</sup> Pikul, S.; McDow Dunham, K. L.; Almstead, N. G.; De, B.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Rydel, T.; Michelle Dunaway, C.; Gu, F.; Mieling, G. E. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3568.
- <sup>7</sup> Marques, S. M.; Nuti, E.; Rossello, A.; Supuran, C. T.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Santos, M. A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7968.
- <sup>8</sup> Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.
- <sup>9</sup> Supuran, C. T. *Nature. Reviews. Drug. Discovery.* **2008**, 7, 168.
- <sup>10</sup> Capkauskaite, E.; Zubriene, A.; Baranauskiene, L.; Tamulaitienec, G.; Manakova, E.; Kairys, V.; Grazulis, S.; Tumkevicius, S.; Matulis. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 51, 259.
- <sup>11</sup> Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N. *Synth.* **2009**, 18, 3127.
- <sup>12</sup> Wang, M.; Cooley, B.; Gao, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Hutchins, G. D.; Zheng, Q. *Appl. Rad. Isot.* **2008**, 66, 1406.
- <sup>13</sup> Siddiqui, N.; Pändeya, S. N.; Khan, S. A.; Stables, J.; Rana, A.; Alam, M.; Arshad, M. F.; Bhat, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 255.
- <sup>14</sup> Kubota, M.; Nishi-Nagase, M.; Sakakihora, Y. *Brain. Dev.* **2000**, 22, 230.

- <sup>15</sup> Chandra, J. N.; Sadashiva, N. S.; Kavitha, C. T.; Rangappa, C. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6621.
- <sup>16</sup> Joshi, S.; Khosla, N.; Khare, D.; Sharda, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 221.
- <sup>17</sup> Kamal, A.; Khan, M. N. A.; Reddy, K. S.; Rohini, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1004.
- <sup>18</sup> Kamal, A.; Khan, M. N. A.; Reddy, K. S.; Rohini, K.; Sastry, G. N.; Sateeh, B.; Sridhar, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5400.
- <sup>19</sup> Liu, X. Y.; Li, C. H.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2707.
- <sup>20</sup> Zeng, W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 48.
- <sup>21</sup> Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4889.
- <sup>22</sup> Jafarpour, M.; Rezaeifard, A.; Aliabadi, M. *Appl. Catal. A: J.* **2009**, 358, 49.
- <sup>23</sup> Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 1117.
- <sup>24</sup> Huang, H.; Lu, W.; Li, X.; Cong, X.; Maa, H.; Liu, X.; Zhang, Y.; Che, P.; Ma, R.; Li, H.; Shen, X.; Jiang, H.; Huang, J.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 958.
- <sup>25</sup> Banwell, M. G.; Crasto, C. F.; Easton, C. F.; Forrest, A. K.; Karoli, T.; March, D. R.; Mensah, L.; Nairn, M. R.; O'Hanlon, P. J.; Oldham, M. D.; Yue, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2263.
- <sup>26</sup> Chang, L. L.; Ashton, W. T.; Flanagan, K. L.; Chen, T. B.; O'Malley, S. S.; Zingaro, G. J.; Siegl, P. K. S.; Kivlighn, S. D.; Lotti, V. J.; Chang, R. S. L.; Greenless, W. J. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 4, 115.
- <sup>27</sup> Melander, A. *Oral anti-diabetic drugs: an overview. Diabetic Medicine.* **1996**, 13, 143.
- <sup>28</sup> (a) Lin, R.; Connolly, P. J.; Huang, S.; Wetter, S. K.; Lu, Y.; Murray, W. V.; Emanuel, S.; Gruninger, R. H.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Rugg, C. A.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L. K. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4208. (b) Emanuel, S.; Rugg, C. A.; Gruninger, R. H.; Lin, R.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Connolly, P. J.; Wetter, S. K.; Hollister, B.; Kruger, W. W.; Napier, C.; Jolliffe, L.; Middleton, S. A. *Cancer. Res.* **2005**, 65, 9038.
- <sup>29</sup> Huang, S.; Connolly, P. J.; Lin, R.; Emanuel, S.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3639.

- <sup>30</sup> Mader, M. M.; Shih, C.; Considine, E.; De Dios, A.; Grossman, C. S.; Hipskind, P. A.; Lin, H. S.; Lobb, K. L.; Lopez, B.; Lopez, J. E.; Martin Cabrejas, L. M.; Richett, M. E.; White, W. T.; Cheung, Y.; Dinn, S. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 617.
- <sup>31</sup> Johansson, A.; Poliakov, A.; Kerblom, E. A.; Wiklund, K.; Lindeberg, G.; Winiwarter, S.; Danielson, U. H.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2551.
- <sup>32</sup> Martin, M.T.; Roschangar, F.; Eaddy, J.F. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 5461.
- <sup>33</sup> Singh, D. U.; Singh, P. R.; Samant, S. D. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 4805.
- <sup>34</sup> Reddy, C. R.; Mahipal, B.; Yaragorla, S. R. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 7528.
- <sup>35</sup> Fu, S.; Lian, X.; Ma, T.; Chen, W.; Zheng, M.; Zeng, W. *Tetrahedron. Lett.* **2010**, 51, 5834.
- <sup>36</sup> Zolfigol, M. A. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9509.
- <sup>37</sup> Massah, A. R.; Adibi, H.; Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.
- <sup>38</sup> Massah, A.R.; Dabagh, M.; Shahidi, S.; Naghash, H.J. *J. Iran. Chem.Soc.* **2009**, 6, 405.
- <sup>39</sup> Massah, A.R.; Dabagh, M.; Afshar, M.; Momeni, A.R.; Aliyan, H.; Naghash, H.J. *Turk. J. Chem.* **2007**, 31, 611.
- <sup>40</sup> Massah, A. R.; Asadi, B.; Hoseinpour, M.; Molseghi, A.; Kalbasi, R. J.; Naghash, H. J. *Tetrahedron.* **2009**, 65,7696.
- <sup>41</sup> Wu, L.; Yang, C.; Zhang, C.; Yang, L. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, 30, 1665.

## CHAPITRE II

*Aperçu bibliographique sur  
les sulfamides et les acylsulfamides.*

## II. 1.Sulfamides: Généralités et activité pharmacologique

Les sulfamides  $\text{NH-SO}_2\text{-NH}$  (thiadiazine-1,1-dioxide) constituent une grande famille chimique de molécules qui ont en commun un groupement sulfonamide ( $\text{SO}_2\text{-NH}$ ). L'introduction de ce motif dans différentes structures peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ou pharmacologiques. Ainsi, ces dernières années, des travaux ont été consacrés à la recherche de ce type de molécules à intérêt biologique. Parmi les structures connues, on peut citer le *N*- $\beta$  glucosylsulfamide (41) et l'analogue de topiramate<sup>1</sup> (42), inhibiteurs de l'anhydrase carbonique isoforme IX et XII, pour la lutte contre le cancer. Les sulfamides ont également été utilisés pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments. Dans le domaine des antiviruses, les *N*-alkyl-4-hydroxyquinolon-3-yl-benzothiadiazine sulfamides (43), ont été utilisés comme inhibiteurs de la polymérase du génotype 1, virus de l'hépatite<sup>2</sup> (HCV). D'autres dérivés de sulfamides ont été utilisés en tant qu'anticonvulsants ou anxiolytiques<sup>3</sup> (44) (Fig.11).

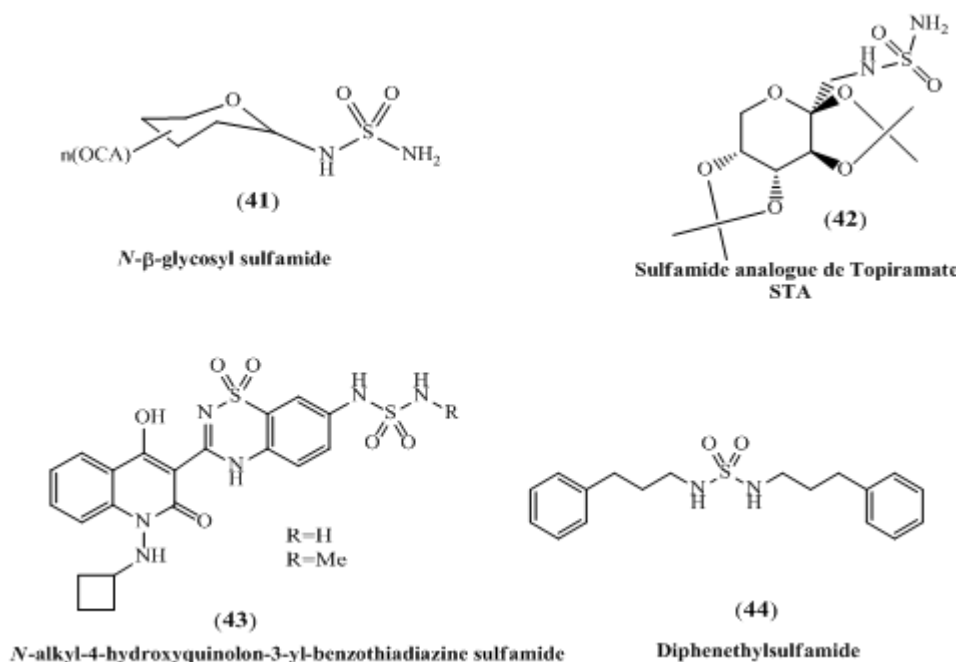


Figure 11 : Structures des sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique.

Les sulfamides utilisés en industrie pharmaceutique sont divisés en deux groupes: les inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1 et les inhibiteurs d'anhydrase carbonique.

### **II.1.a) Inhibiteurs de la protéase du VIH-1:**

La protéase du virus d'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) qui est le principal agent du syndrome d'immunodéficience acquise<sup>4</sup> (SIDA), transforme les polyprotéines virales ( Pr55<sub>gag</sub> et Pr160<sub>gag-pol</sub>) en protéines et enzymes (y compris la protéase elle-même). Son rôle est essentiel dans l'assemblage et la maturation du virus infectieux<sup>5</sup>. Par conséquent, la protéase est une cible importante en chimiothérapie<sup>6</sup>

Plusieurs travaux avaient décrit des séries d'urée cycliques modifiées (symétrique et dissymétriques) comme étant des inhibiteurs potentiels de la protéase VIH-1. Le DMP 323 et le DMP 450 en sont les plus représentatifs

Depuis la découverte du DMP 323, un grand nombre de ces dérivés ont été synthétisés et examinés et par conséquent des études approfondies ont été effectuées dans le but de moduler leurs activités.

Dans des études séparées réalisées par Jadhav et al<sup>7</sup>, Hallberg et al<sup>8</sup> et Karlén et al<sup>9</sup>, les résultats ont montré que les analogues sulfamidiques du DMP 323 présentent également une activité inhibitrice élevée de la protéase du VIH-1(**Fig.12**).

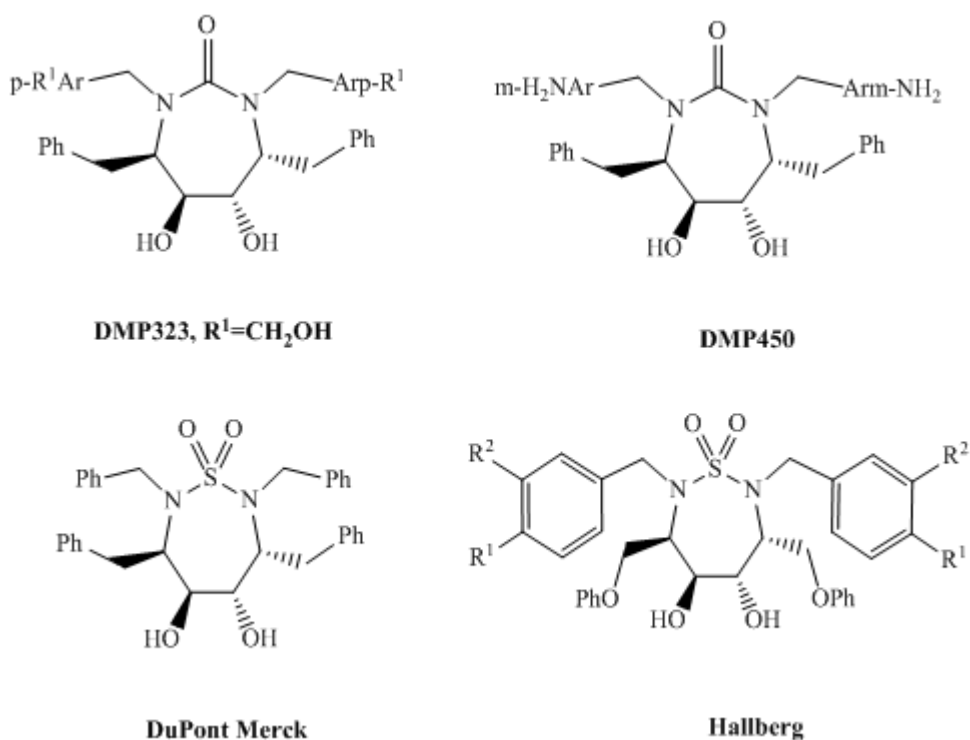


Figure 12 : Structure des analogues sulfamidiques du DMP 323.

### II.1.b) Inhibiteurs d'anhydrase carbonique:

Dans le but d'obtenir des agents potentiels avec diverses activités biologiques, le motif sulfamide a été utilisé pour inhiber des anhydrases carboniques. Le composé: 2-substitué-1,3,4-thiadiazole-5-sulfamides<sup>10</sup> (45) a montré de meilleures activités d'inhibition sur plusieurs anhydrases carboniques (CA, CE) isoformes avec un  $K_i$  variant de 7 – 10  $\mu\text{M}$  (Fig 13).

Récemment, Gitto et al<sup>11</sup> ont rapporté que le 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (46) est également capable d'inhiber l'anhydrase carbonique (Fig 13).

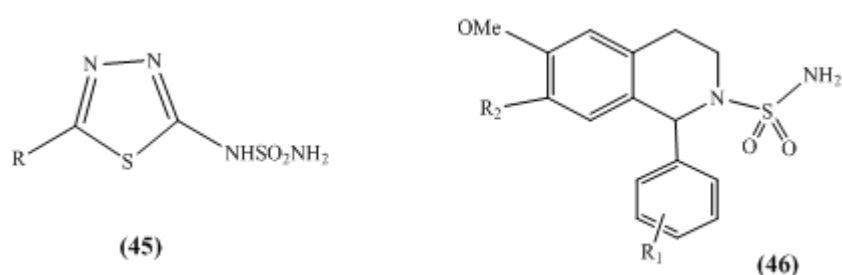


Figure 13: Sulfamides inhibiteurs d'anhydrases carboniques

## II.2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des sulfamides:

L'importance de cette famille à l'échelle industrielle a contribué au développement de plusieurs protocoles de synthèse. L'obtention des sulfamides peut être réalisée par différents modes d'accès. Nous pouvons citer par exemple :

### II.2.1. Synthèse à partir d' $\alpha$ -aminoesters :

Danek et al<sup>12</sup> ont décrit la synthèse des sulfamides symétriques (**47a-c**) *N,N'*-disubstitués à partir d' $\alpha$ -aminoesters aromatiques en présence de chlorure de sulfuryle et de pentane (Schéma 15).

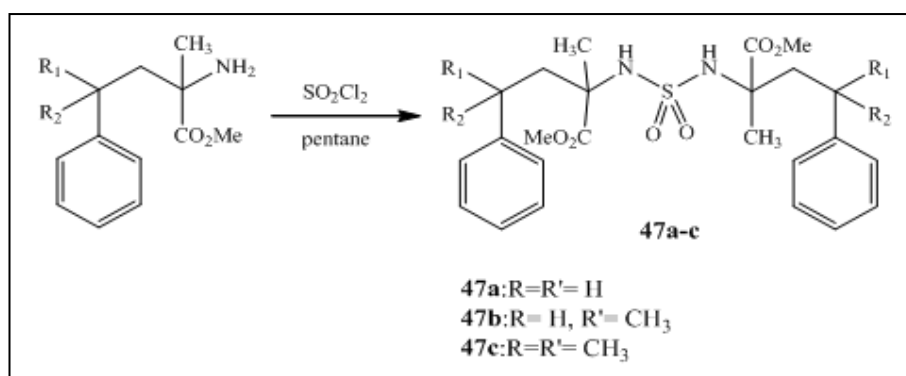


Schéma 15: Synthèse de sulfamide à partir d' $\alpha$ -aminoester.

## 2. Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS): 2II.

Abdaoui et al<sup>13</sup> ont préparé des 2- chloroethylnitrososulfamides (CENS), utilisant l'ICS comme réactif de départ. Quatre étapes de synthèse (carbamoylation-sulfamoylation, alkylation de Mitsunobu, deprotection, et nitrosation) étaient nécessaires à l'obtention de ces dérivés (48), avec un rendement de 47-57 %.

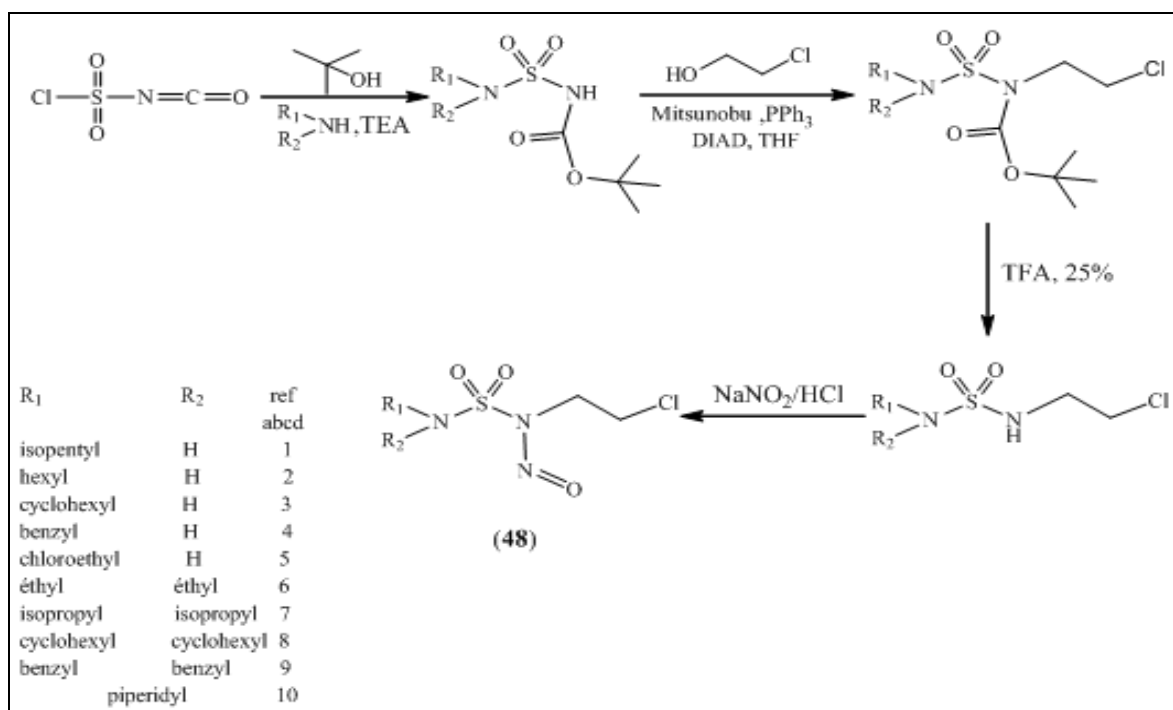


Schéma 16: Synthèse des 2- chloroethylnitrososulfamides (CENS).

### II.2. 3. Synthèse à partir d'oxazolidinone N-substitué:

La substitution du groupement oxazolidinone du composé (49) par le chlorhydrate 3-(2-naphtayl) alaninate de méthyle en présence de la triéthylamine permet l'accès au sulfamide disubstitué<sup>14</sup> (50) (Schéma 17).

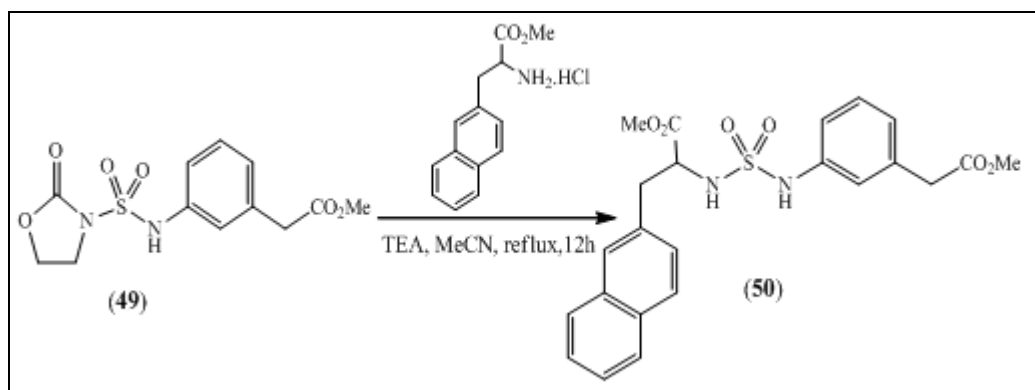


Schéma 17 : Synthèse des sulfamides à partir d'oxazolidinone.

#### II.2.4. Synthèse à partir d'amine

Chen et al<sup>15</sup> ont décrit la préparation des pyrrolidiny sulfamides selon deux voies<sup>16-17</sup>: 1-la réaction de sulfate de catéchol (**51**) avec une amine en présence de triéthylamine, donne le produit (**52**) dont la condensation à reflux dans le DCE avec le 2-aminométhyl-1-*N*-Boc-pyrrolidine<sup>18</sup> conduit au sulfamide disubstitué (**53**). La déprotection du Boc se fait ensuite par le trifluoroacide acétique (TFA) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et produit les pyrrolidiny sulfamides (**54**) et (**55**). Par ailleurs, les autres pyrrolidiny-sulfamides (**56**) (**57**) portant des cycles aromatiques substitués ou un groupement cyclohexyle, sur un atome d'azote, sont préparés selon une ancienne méthode décrite par Dubois<sup>17</sup> en suivant la voie 2 (Schéma 18).

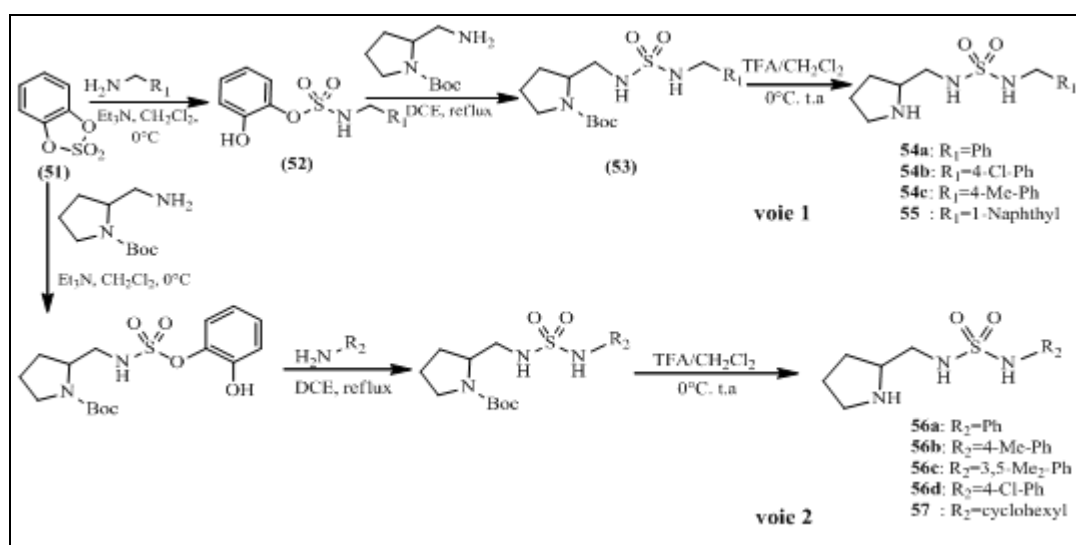


Schéma 18 : Synthèse des pyrrolidiny sulfamides.

### II.2.5. Synthèse à partir de 2-chloroéthyl chlorosulfonyl-carbamate :

Ngu et al<sup>19</sup> ont synthétisé des sulfamides pyrazolinique. La réaction d'une large gamme d'amines pyrazolinique (**58**) avec le 2-chloroéthylchlorosulfonyl-carbamate (**59**) suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduit aux oxazolidinones correspondants (**60**). Ces derniers subissent une trans-sulfamoylation par des amines secondaires pour accéder aux sulfamides (**61**) (Schéma 19).

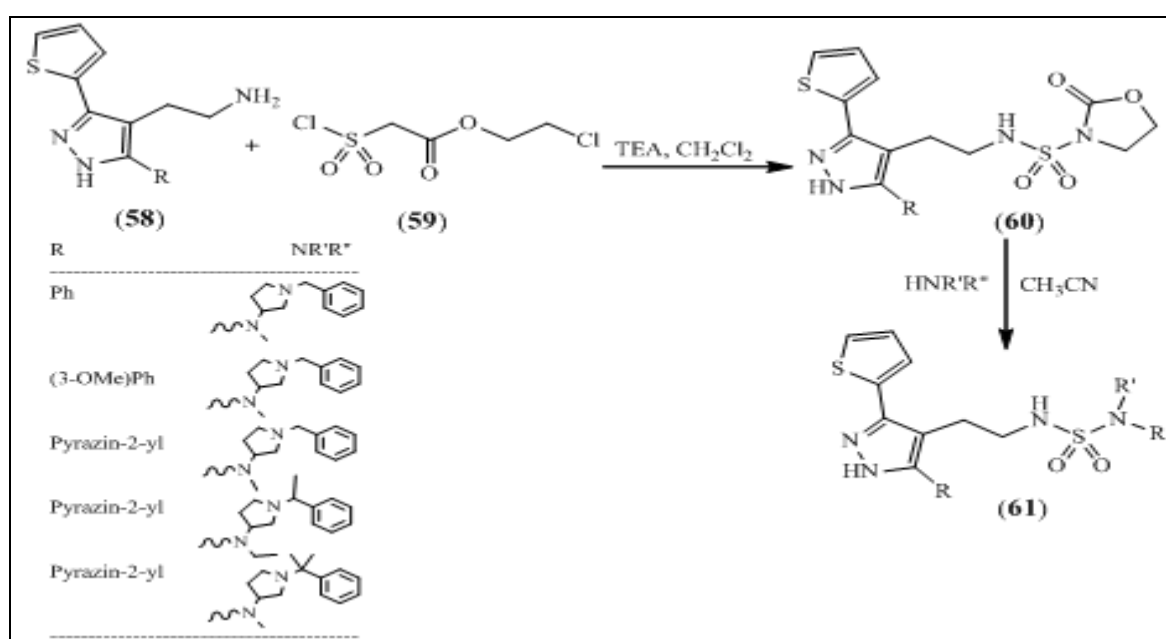
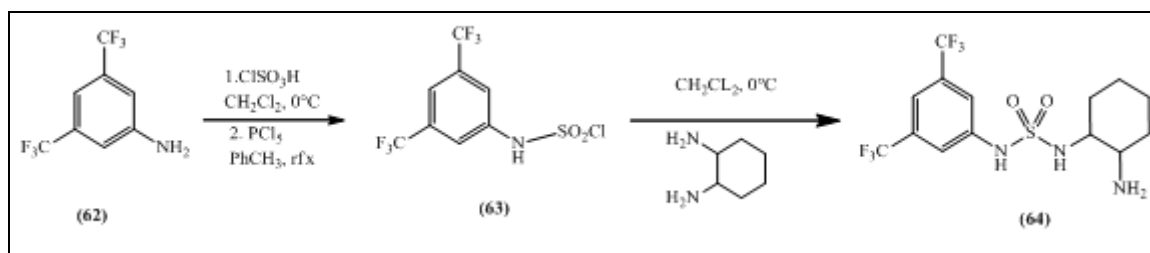


Schéma 19 : Synthèse des sulfamides pyrazolinique.

### II.2.6. Synthèse à partir de 3,5 bis (trifluorométhyl) aniline:

Le traitement du 3,5-bis (trifluorométhyl) aniline (**62**) par l'acide chlorosulfonique régénère, le sel de sulfamate qui se transforme en présence de PCl<sub>5</sub> en chlorure de sulfamoyle (**63**). Ce dernier réagit avec le 1,2-diamino-cyclohexane pour donner le:

*N*-(2-aminocyclohexyl)-*N'*-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényle]sulfamide<sup>20</sup> (**64**) (Schéma 20)



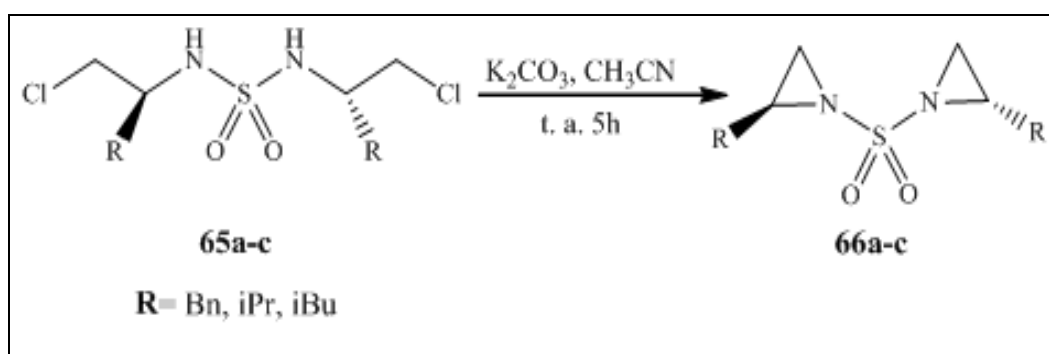
**Schéma 20:** Synthèse de *N*-(2-aminocyclohexyl)-*N'*-[3,5-bis (trifluorométhyl) phényle] Sulfamide.

### II.3. Réactivité des sulfamides:

Les sulfamides sont des intermédiaires très importants dans la synthèse des hétérocycles ainsi que dans les réactions d'acylation.

#### II.3.1. Accès aux bis-aziridines :

Le traitement des *N, N'*-bis (1-alkyl-2-chloroéthyl) sulfamides (**65**) en milieu basique ( $K_2CO_3$ ) dans des conditions douces conduit aux bis-aziridinylsulfonyl<sup>21</sup> (**66**) (**Schéma 21**).



**Schéma 21 :** Synthèse des 1,1'-sulfonyl bis-aziridines.

### II.3.2. Accès aux sulfahydantoïnes :

Les sulfahydantoïnes<sup>22</sup> (**68a-d**) ont été synthétisés *via* une cyclisation intramoléculaire des *N*-alkyl-*N'*-arylsulfamides (**67a-d**) en présence de *t*-BuLi dans le THF à température ambiante (Schéma 22).

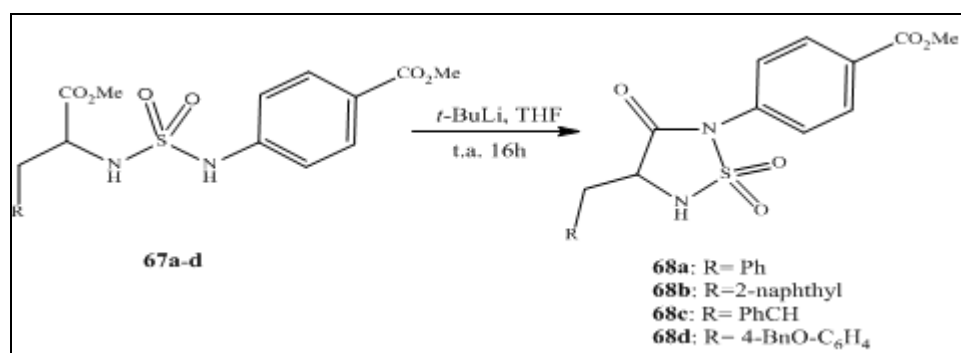


Schéma 22 : Synthèse des sulfahydantoïnes.

### II.3.3. Accès aux cyclosulfamides a cinq chaînons:

Les travaux réalisés par Regainia et al<sup>23</sup>, ont permis d'accéder aux cyclosulfamides à cinq chaînons (**69**) en utilisant: l'isocyanate, le chlorosulfonyle et des acides aminés (Schéma 23).

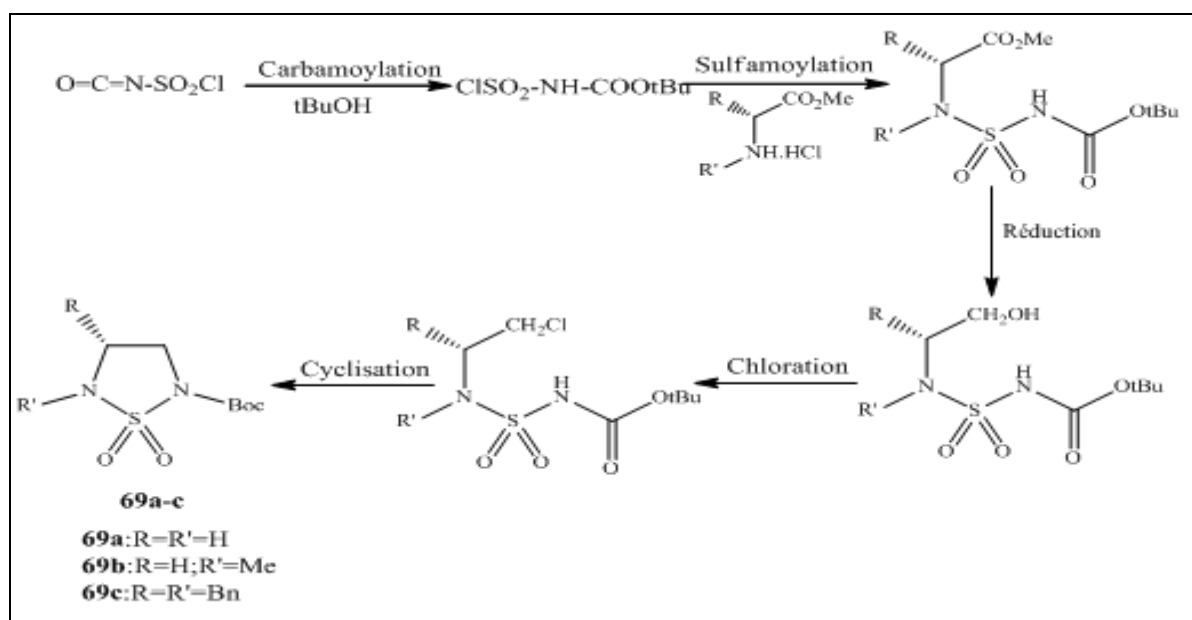


Schéma 23 : Synthèse des cyclosulfamides modifiés

## II.4 Accès aux acylsulfamides:

### II.4.1. Activité pharmacologique

En raison de leur acidité comparable, les acylsulfamides substitués ont été généralement appliqués en chimie médicinale en tant que bioisostères d'acides carboxyliques. Ces molécules possèdent une grande résistance aux hydrolyses chimique et enzymatique qui pourrait expliquer la plus grande utilisation en tant que inhibiteurs d'enzymes.

Au cours des dernières années, un nombre croissant de brevets ont révélé l'énorme intérêt des acylsulfamides comme agents thérapeutiques potentiels avec diverses activités biologiques<sup>24</sup>.

Dans ce cadre, l'utilisation des acylsulfamides est courante. A titre d'exemple on peut citer les travaux récents de Yang<sup>25</sup> utilisant le motif N-SO<sub>2</sub>-N-CO-R comme inhibiteurs de la sérine protéase (70), ainsi que les sulfamides cycliques substitués (71) sont utilisés comme inhibiteurs potentiels d'enzymes protéolytiques d'élastase humaine de leucocyte<sup>26</sup> (Fig.14).

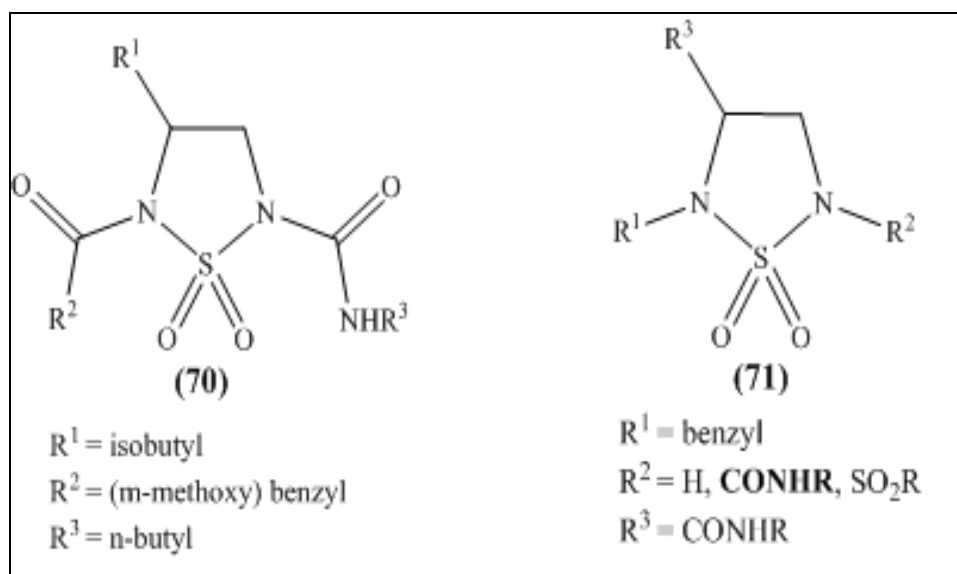


Figure 14: Sulfamides acylés: inhibiteurs d'enzymes.

## II.4.2. Methodes de synthèse:

### II.4.2.a) Synthèse des acylsulfamides en présence de 3-éthyl, 1-(3 diméthylamino propyl) carbodiimide (EDC):

Lors des travaux de Winters et al<sup>27</sup>, de nombreux acylsulfamides ont été synthétisés et les évaluations biologiques ont montré l'importance cruciale de l'acylation du groupement sulfonamide en tant qu'antagonistes CXCR2. Ces acylsulfamides ont été obtenus lors du traitement d'une aryl cétone (72) avec le 4- bromophénylhydrazine chlorohydraté, en présence du chlorure de zinc (ZnCl<sub>2</sub>) et l'acide acétique à 70°C pour donner l'indol (73), et la conversion du bromo en cyano a été réalisée en présence de cyanure de cuivre (CuCN), suivi d'une condensation de ce dernier utilisant l'agent de couplage EDC pour donner les sulfamide acylés (74) (Schéma 24).

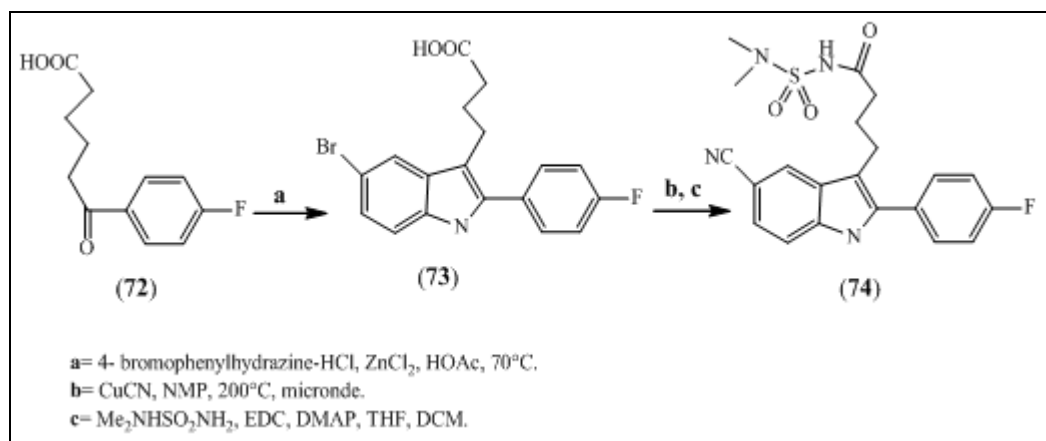


Schéma 24 : Synthèse des acylsulfamides en présence d'EDC.

### II.4.2.b) Synthèse des acylsulfamides à partir d'un acide carboxylique:

Wahhab et coll<sup>28</sup> ont préparés une nouvelle série de molécules contenant le motif acylsulfamide (79), via une acylation du composé (78), ce dernier est obtenue a partir d'une condensation d'acide carboxylique (75) et la phenylaniline, utilisant le BOP comme agent de couplage pour former le composé (76), après une déprotection et une

sulfamoylation selon la voie c ou d, le sulfamide (77) est obtenu avec de bon rendement, suivie d'une hydrogénation catalysée par le Pd/C qui fournit le sulfamide (78) (Schéma 25).

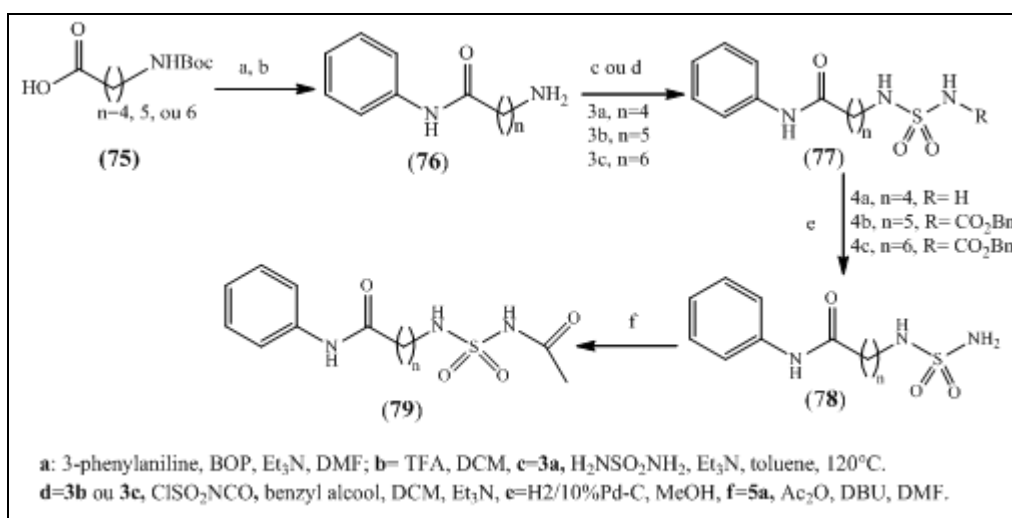


Schéma 25: Synthèse des acylsulfamides à partir d'un acide carboxylique.

#### II.4.2.c) Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de Mo(CO)<sub>6</sub> :

D. Liptrot et al<sup>29</sup> ont décrit une synthèse des aryles acylsulfamides (81) assistée par les irradiations micro-ondes. La réaction fait intervenir un mélange sulfamide (80) avec le bromobenzène, en présence d'un catalyseur à base de palladium et le DBU et en utilisant le Mo(CO)<sub>6</sub> comme générateur de la fonction carbonyle (Schéma 26).

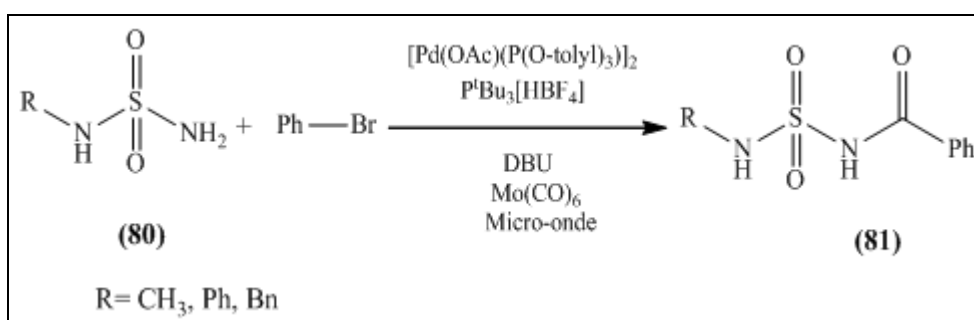


Schéma 26 : Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de Mo(CO)<sub>6</sub>.

#### II.4.2.d) Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de CO

Des résultats similaires sur des sulfamides substitués (**82**) ont été obtenus par Roberts et al.<sup>30</sup> en utilisant un autre type de catalyseur à base de palladium et le gaz monoxyde de carbone (CO) pour l'insertion de la fonction carbonyle et l'obtention des sulfamides acylés (**83**) (Schéma 27).

Dans tous les cas étudiés, cette réaction a eu lieu aisément pour donner les aryles acylsulfamides attendues avec des rendements satisfaisants.

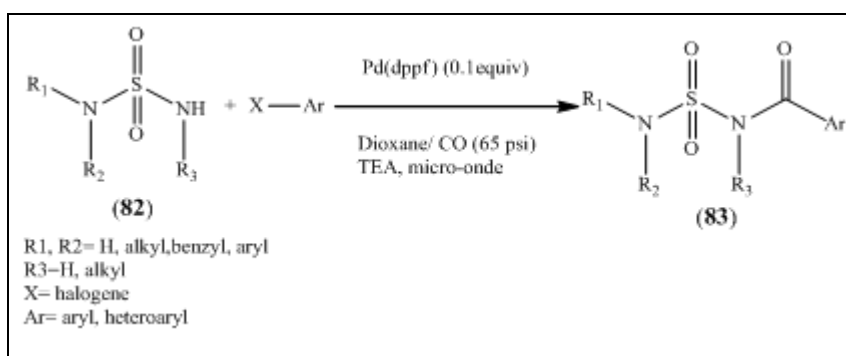


Schéma 27 : Synthèse des aryles acylsulfamides en présence de Mo(CO)<sub>6</sub>.

#### Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons souligné l'importance des dérivés de sulfamides (NH-SO<sub>2</sub>-NH) et leurs homologues acylés. Ils occupent une place appréciable dans plusieurs domaines en particulier sur les plans pharmaceutique et thérapeutique.

Nous avons cités quelques méthodes de synthèse de ces dérivés, parmi lesquelles nous avons sélectionné celle décrite par Abdaoui, M. qui paraît la plus satisfaisante pour l'obtention des sulfamides déprotégés considérés comme produits de départ intéressants pour la synthèse de nos sulfamides acylés.

## Références

- <sup>1</sup> Rodríguez, O. M.; Marescab, A.; Témperaa, C. A.; Bravoa, R. D.; Colinas, P. A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.
- <sup>2</sup> Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Jiang, W. W.; Kati, W. M.; Liu, D.; Liu, Y.; C. Maring, J.; Masse, S.; McDaniel, K. F.; Middleton, T.; Mo, H.; Molla, A.; Montgomery, D.; Pratt, J. K.; Rockway, T. W.; Zhang, R.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3367.
- <sup>3</sup> Wasowskia, C.; Gavernetb, L.; Barriosb, I. A.; Villalbab, M. L.; Pastoreb, V.; Samajab, G.; Enriqueb, A.; Bruno-Blanchb, L. E.; Mardera, M. *Biochem. Pharm.* **2012**, 83, 253.
- <sup>4</sup> (a) Barré-Sinoussi, F. *Science*, **1983**, 220, 865. (b) Clavel, F. *Science*, **1986**, 233, 243.
- <sup>5</sup> Kohl, E. Emini, E.A. Schleif, W. A. *Proc. Nat. Accad. Sci. U.S.A*, 1983, 85, 4686.
- <sup>6</sup> Tomasselli, A. G.; Howe, W. J.; Sawyer, T. k.; Whodawer, A.; Heinrikson, R. L. *Chim. Org.* **1991**, 9, 6.
- <sup>7</sup> Jadhav, P. K.; Woerner, F. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6383.
- <sup>8</sup> (a) Hultén, J.; Bonham, N. M.; Nillroth, U.; Hansson, T.; Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Aqvist, J.; Classon, B.; Danielson, U. H.; Karlén, A.; Kvarnstrom, I.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 885. (b) Baeckbro, K.; Loewgren; S.; Oesterlund, K.; Atepo, J.; Unge, T.; Hultén, J.; Bonham, N. M.; Schaal, W.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 898. (c) Hultén, J.; Andersson, H. O.; Schaal, W.; Danielson, U. H.; Classon, B.; Kvarnstrom, I.; Karlén, A.; Unge, T.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4054. (d) Markgren, P. O.; Schaal, W.; Hamalainen, M.; Karlén, A.; Hallberg, A.; Samuelsson, B.; Danielson, U. H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5430.
- <sup>9</sup> Schaal, W.; Karlsson, A.; Ahlsen, G.; Lindberg, J.; Andersson, H. O.; Danielson, U. H.; Classon, B.; Unge, T.; Samuelsson, B.; Hultén, J.; Hallberg, A.; Karlén, A. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 155.
- <sup>10</sup> Smaine, F.Z.; Pacchiano, F.; Rami, M.; Barragan-Montero, V.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Winum, J.Y.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6332.
- <sup>11</sup> Gitto, R.; Damiano, F. M.; Luca, L. D.; Ferro, S.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Chimirri, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7003.

- <sup>12</sup> Danek, S. K.; Kelly, D. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031.
- <sup>13</sup> Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1227.
- <sup>14</sup> Ducry, L.; Reinelt, S.; Seiler, P.; Diederich, F.; Bolin, D. R.; Campbell, R. M.; Olson, G. L. *Helvetica. Chimica. Acta.* **1999**, 82, 2432.
- <sup>15</sup> Chen, J. R.; Fu, L.; Zou, Y. Q.; Chang, N. J.; Rong, J.; Xiao, W. *J. Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5280.
- <sup>16</sup> (a) Zhang, X. J.; Liu, S. P.; Li, X. M.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2009**, 833. (b) Liu, S. P.; Zhang, X. J.; Lao, J. H.; Chan, A. S. C. *Arkivoc*, **2009**, 268. (c) Zhang, X. J.; Liu, S. P.; Lao, J. H.; Du, G. J.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron. Asym.* **2009**, 20, 1451. (d) Lao, J. H.; Zhang, X. J.; Wang, J. J.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron. Asym.* **2009**, 20, 2818.
- <sup>17</sup> (a) Dubois, G. E.; Stephenson, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5371. (b) Dubois, G. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5373.
- <sup>18</sup> Dahlin, N.; Bogeveg, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.
- <sup>19</sup> Ngu, K.; Weinstein, D. S.; Liu, W.; Langevine, C.; Combs, D. W.; Zhuang, S.; Chen, X.; Madsen, C. S.; Harper, T. W.; Ahmad, S.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4141.
- <sup>20</sup> Tortoioli, S.; Bacchi, S.; Tortoreto, C.; Strachan, J. B.; Perboni, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1878.
- <sup>21</sup> Khettache, N.; Bendjeddou, A.; Berredjem, M.; Regainia, Z.; Montero, V.; Menut, C.; Winum, J. Y.; Aouf, N. E. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2305.
- <sup>22</sup> Ngu, K.; Weinstein, D. S.; Liu, W.; Langevine, C.; Combs, D. W.; Zhuang, S.; Chen, X.; Madsen, C. S.; Harper, T. W.; Ahmad, S.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4141.
- <sup>23</sup> Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 381.
- <sup>24</sup> Reitz, A. B.; Smith, G. R.; Parker, M. H. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19, 1449.

- <sup>25</sup> Yang, Q.; Li, Y.; Dou, D.; Gan, X.; Mohan, S.; Groutas, C. S.; Stevenson, L. E.; Lai, Z.; Allistons, K. R.; Zhong, J.; William, T. D.; Groutas, W. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, 475, 115.
- <sup>26</sup> Zhong, J.; Gan, X.; Wei, L.; Alliston, K. R.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 589.
- <sup>27</sup> Winters, M. P.; Crysler, C.; Subasinghe, N.; Ryan, D.; Leong, L.; Shuyuan Zhao, Donatelli, R.; Yurkow, E.; Mazzulla, M.; Boczon, L.; Manthey, C. L.; Molloy, C.; Holly Raymond, H.; Murray, L.; McAlonan, L.; Tomczuka, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1926.
- <sup>28</sup> Wahhab, A.; Smil, D.; Ajamian, A.; Allan, M.; Chantigny, Y.; Therrien, E.; Natalie Nguyen, N.; Mankua, S.; Rahil, J.; Petschner, J.; Ai-Hua Lu, Nicolescu, A. Lefebvre, S.; Montcalm, S.; Fournel, M.; Yan, T.; Zuomei Li, Z.; Besterman, J.; Déziel, R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 336.
- <sup>29</sup> Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Roberts, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5341.
- <sup>30</sup> Roberts, B., Liptrot, D.; Alcaraz, L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1264.

## CHAPITRE III

*Choix des systèmes hétéropolyanioniques  
comme catalyseurs pour l'acylation  
des sulfonamides*

Les polyoxométallates (POM) sont des oxydes moléculaires aux propriétés multiples et variées, aussi bien en phase homogène qu'en phase hétérogène qui ont trouvé une large application dans le domaine de la catalyse<sup>1-3</sup>. De plus, la capacité de ces composés à jouer à la fois le rôle de catalyseur acide-base et de catalyseur rédox a incité les chercheurs à focaliser leurs efforts sur ce sujet. Il en a résulté un nombre de publications et de brevets en constante croissance depuis vingt ans. Dans ce travail, les catalyseurs les plus étudiés sont les hétéropolyanions (**HPA**) de type Dawson, en raison de leur grande stabilité et de leur préparation facile.

### III.1. Historique

L'étude des hétéropolyanions a débuté au 19<sup>ème</sup> siècle par la synthèse du 12-phosphomolybdate d'ammonium<sup>4</sup>: un précipité jaune de formule  $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ , obtenu par addition de molybdate d'ammonium et d'acide phosphorique ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Le 12-phosphomolybdate d'ammonium fut introduit en chimie analytique par **Svanberg** et **Struve**<sup>5</sup>. Les propriétés intéressantes de l'acide tungsto-silicique et des sels correspondants, ont conduit d'abord à leurs applications en chimie analytique<sup>6</sup> en 1862. Plus tard, en **1908**, **Miolati**<sup>7</sup> a tenté de donner une interprétation structurale de ces matériaux par l'application de la théorie de la coordination ionique. Cette théorie a été développée par la suite par **Rosenheim**<sup>8-9</sup>, mais ce n'est qu'à partir de 1929 qu'apparaissent les premiers concepts structuraux avec **Pauling** qui propose la première structure théorique en 3D d'un hétéropolyacide. En effet, en se fondant sur des considérations géométriques, **Pauling** montre qu'en raison du faible rayon ionique ( $0.34 \text{ \AA}$  dans le cas de  $\text{P}^{+5}$ ), l'atome central ne peut qu'adopter une coordinence tétraédrique alors que les atomes métalliques de transition peuvent présenter une coordinence octaédrique. La première structure de l'acide 12-phosphotungstique ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}, 6\text{H}_2\text{O}$ ), établie par **Keggin** en 1934 à l'aide de la diffraction des rayons X sur poudre, a confirmé l'hypothèse de **Pauling** émise cinq ans auparavant<sup>10</sup>. Durant ces dernières années, la chimie des polyoxoanions s'est largement développée. Les structures et les caractéristiques très remarquables qu'ils présentent, leur ont permis de faire l'objet de nombreuses études dans différents domaines.

### III.2. Définition des hétéropolyanions:

L'acidification d'ions oxométallates  $[\text{MO}_4]^{n-}$ , de degré d'oxydation élevé et en général de configuration  $d^0$  conduit à la formation des oxoanions qui par condensation forment des

isopolyanions avec création de ponts oxo entre les atomes métalliques, après extension de leur coordinence et élimination de molécules d'eau.

En présence d'un élément étranger (oxoanion  $XO_4^{p-}$ , où X est un atome différent de M), celui-ci oriente le processus d'addition vers une polycondensation des polyèdres métalliques autour de lui-même.

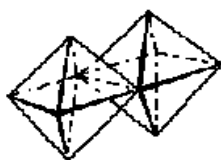
La polycondensation conduit alors à une espèce mixte appelée hétéropolyanion<sup>11</sup>. Cette réaction est régie par des facteurs divers tels que l'acidité du milieu, la concentration des espèces ou la nature des solvants.

### III.3. Structure principale des polyoxométallates:

Les polyoxométallates sont formés principalement par des fragments de géométries octaédriques ( $MO_6$ ), pyramidales ( $MO_5$ ) ou tétraédriques ( $MO_4$ ). Les géométries les plus communes sont de deux types<sup>12</sup>.

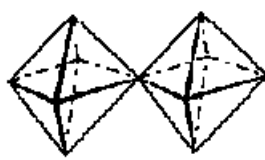
1- celles qui contiennent un groupe oxo terminal et cinq groupes oxo en pont (**octaèdre de type I**), 2- celles qui contiennent deux groupes oxo terminaux et quatre groupes oxo en pont (**octaèdre de type II**).

Les structures tridimensionnelles des polyoxométallates sont décrites comme un assemblage compact d'octaèdres ( $MO_6$ ) partageant des sommets ou des arêtes, plus rarement, une face.



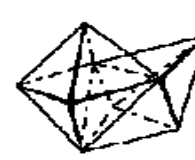
**Octaèdres partageant  
partageant**

**une arête**



**Octaèdres partageant**

**un sommet**



**Octaèdres**

**une face**

En fonction de leur composition, les complexes polyoxométallates sont divisés en deux groupes:

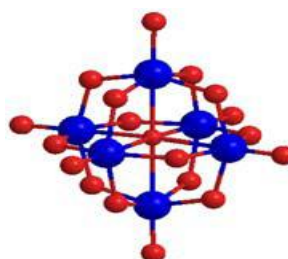
#### III.3.1. Les Isopolyanions (IPA) :

Composés d'un seul élément métallique et d'oxygène et se présentent sous des formes compactes  $[Mo_6O_{19}]^{2-}$ ,  $\beta-[Mo_8O_{26}]^{4-}$  et des formes creuses  $[H_2W_{12}O_{40}]^{6-}$ .



L'anion de *Lindqvist* de symétrie octaédrique  $[\text{M}_6\text{O}_{19}]^{p-}$  ( $\text{M} = \text{Mo}^{\text{VI}}, \text{W}^{\text{VI}}, \text{Ta}^{\text{V}}, \text{Nb}^{\text{V}}$ ) en est un exemple typique.

A ces isopolyanions considérés comme primitifs, un ou plusieurs atomes métalliques M peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes de natures différentes. On obtient alors Les Isopolyanions (IPAs).



Structure de Lindqvist

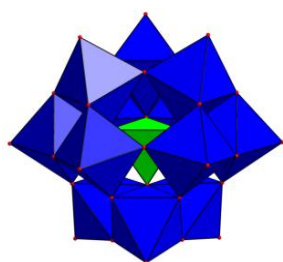
### III.3.2. Les Hétéropolyanions (HPA):

Les hétéropolyanions ou hétéropolyoxométallates, de formule générale  $[\text{X}_x\text{M}_y\text{O}_z]^{q-}$ , où l'hétéroatome X, appelé également atome central = P, Si, As, Ge, V(V), Co(II), Cu(II), Fe(II). M = atome métallique : W, Mo, ...).

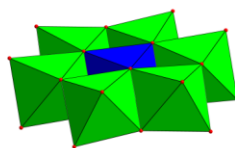
Les hétéroatomes sont piégés à l'intérieur de la cavité formée par les octaèdres  $\text{MO}_6$  constituant la cage. Il existe trois types principaux de polyoxométallates à partir desquels on peut obtenir des structures dérivées. Les structure les plus caractéristiques sont celles de:

- *Keggin*  $[\{\text{XO}_4\}\text{M}_{12}\text{O}_{36}]^{n-}$
- *Dawson*  $[\{\text{XO}_4\}_2\text{M}_{18}\text{O}_{54}]^{n-}$
- *Anderson*  $[\{\text{XO}_6\}\text{M}_6\text{O}_{18}]^{n-}$ .

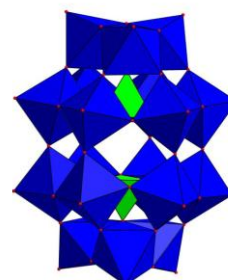
Ces composés présentent une chimie de coordination très riche car W(VI) ou Mo(VI) peuvent être très facilement remplacés par d'autres métaux de transition  $d^0$  Nb(V), V(V), Zr(IV)...



Structure de Keggin



Structure d'Anderson



Structure de Dawson

### III.3.2.1. Structure de Keggin:

Ce sont des anions de symétrie tétraédrique. Ils sont fréquemment observés avec de petits hétéroatomes tels que :  $P^V$ ,  $As^V$ ,  $Si^{IV}$ ,  $Ti^{IV}$ . Ils sont connus dans la littérature sous le nom d'anions de **Keggin** <sup>13,14</sup> (Fig.15), découverts pour la première fois en 1933. Leur structure se présente comme un assemblage compact d'octaèdres  $MO_6$  ( $M$  : Mo, W) autour d'un tétraèdre central  $XO_4$ . Un groupement  $M_3O_{13}$  de symétrie propre  $C_{3v}$  est formé par mise en commun d'arêtes, par trois octaèdres. Quatre de ces groupements  $M_3O_{13}$  ainsi formés sont alors assemblés par mise en commun de sommets selon une symétrie  $T_d$  pour former un anion de **Keggin**.

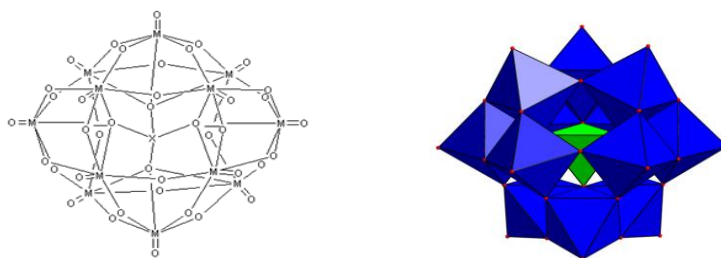


Figure 15: Structure de Keggin  $[X^{n+}M_{12}O_{40}]^{(8-n)-}$

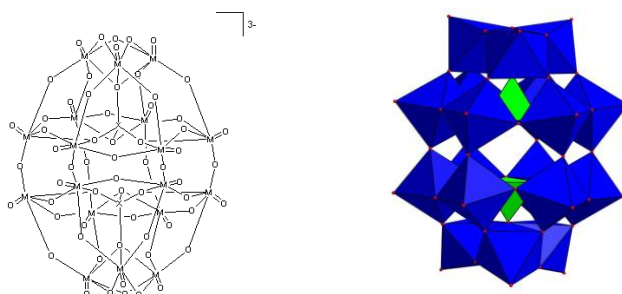
D'autres modes d'assemblage sont possibles : ils dérivent du précédent par rotation de  $60^\circ$  d'un ou plusieurs groupes  $M_3O_{13}$ . Au total cinq isomères,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  ont été proposés dans la littérature <sup>15</sup>, mais seuls les isomères  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ont été caractérisés structurellement.

### III.3.2.2. Structures de Dawson ou de Wells Dawson:

Ces structures sont formées à partir de l'anion de **Keggin**  $[X^V M_{12} O_{40}]^{3-}$  ( $X$  : P, As ;  $M$  : Mo, W). Formellement, un anion de **Keggin** perd trois octaèdres appartenant à trois groupements  $M_3O_{13}$  adjacents (on génère des unités  $XM_9$ ). Par la suite, deux espèces trivacantes se condensent pour

former un complexe du type  $[X_2M_{18}O_{62}]^{3-}$ . Leur structure a été établie pour la première fois par **Dawson**<sup>16</sup> en 1953 mais avait déjà été proposée auparavant par **Wells**<sup>17</sup> en 1945.

Celles-ci sont connues sous le nom de structures de **Dawson** ou de **Wells Dawson** (Fig. 16).



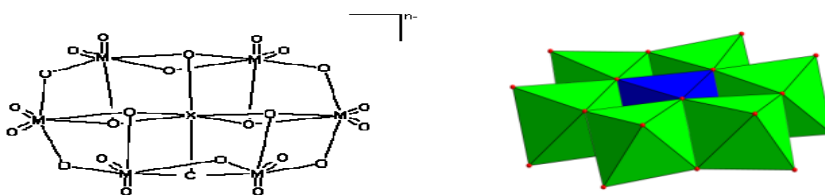
**Figure 16:** Structure de Dawson  $[X_2^{n+}M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$

De même que pour les structures de **Keggin**, les structures de **Dawson** possèdent des isomères dont les deux principaux sont  $\alpha$  et  $\beta$ . L'isomère  $\beta$  est formé à partir de l'isomère  $\alpha$  par une rotation de  $60^\circ$  d'une des unités  $M_9$ . Les isomères  $\alpha$  et  $\beta$  possèdent chacun des unités  $M_3O_{13}$  qui peuvent subir de nouvelles rotations donnant ainsi naissance à d'autres isomères de **Dawson**.

### III.3.2.3. Structure d'Anderson:

Ce type de structure sont formées avec des hétéroatomes, essentiellement des métaux comme  $Te^{IV}$ ,  $Co^{III}$  et  $Al^{III}$  et adoptent la structure dite d'**Anderson** (Fig. 17) dans laquelle l'hétéroatome est coordonné à six octaèdres  $MO_6$  partageant des arêtes formant un hexagone autour d'un octaèdre  $XO_6$ .

Il existe deux versions de la structure d'**Anderson** : avec ou sans protonation de l'octaèdre central  $XO_6$ . Ces structures sont plus fréquemment observées dans le cas du molybdène que du tungstène.



**Figure 17:** Structure d'Anderson  $[XM_6O_{24}]^{n-}$ .

### III.4. Nouvelles structures à base de fragments de la série de *Keggin* ou de la série de *Dawson* :

Les réactions d'espèces lacunaires issues de la série de *Keggin* ou de la série de *Dawson* conduisent à des espèces nouvelles, dont la composition et la structure dépendent de la nature des éléments en présence dans le milieu réactionnel ainsi que des conditions expérimentales. Nous limitons notre description à trois structures obtenues ou développées récemment: il s'agit de dérivés de type: «Sandwich», «Banane» et «Couronne».

Les HPAs de structure «Sandwich» sont obtenus à partir de deux entités trivacantes,  $XW_9$  de type *Keggin*,  $X_2W_{15}$  ou  $H_4XW_{15}$  de type *Dawson* (symétrique et dissymétrique respectivement) liées par un nombre variable de cations de métaux de transition tels que  $Fe^{III}$ ,  $Mn^{II}$ ,  $Co^{II}$ ,  $Ni^{II}$ ,  $Zn^{II}$ ,...etc. La partie métallique comporte 2, 3 ou 4 centres métalliques qui peuvent être identiques ou différents. Le premier «Sandwich»:  $K_{10}[Co_4(H_2O)_2(PW_9O_{34})_2]$ , constitué de fragments de type *Keggin* a été décrit en 1973 par **T. J. R. Weakley et al**<sup>18</sup>. Durant les années 1980-1990, d'autres groupes de travail ont élaboré des composés ayant cette structure<sup>19-20</sup>. La figure 18 montre les deux structures de type «Sandwich» issues des deux familles de composés de *Keggin* et de *Dawson* respectivement. Plus récemment, vers les années 2000, le nombre de composés présentant cette structure a pris une très grande ampleur<sup>21-35</sup>. Les premiers composés de type «Sandwich» obtenus à partir des dérivés trivacants de la série de Dawson dissymétrique datent de cette époque<sup>36</sup>.

Les structures comportant 2 ou 3 centres métalliques de jonction entre les deux entités trivacantes sont aussi relativement stables en solution aqueuse, ce qui permet d'en effectuer l'étude<sup>37-38</sup>. Par exemple, l'étude électrochimique permet d'aborder les phénomènes fondamentaux de transfert d'électron dans ces systèmes et d'illustrer sur le plan pratique, d'éventuels processus d'électrocatalyse. Par ailleurs, les sites vacants peuvent être occupés par un métal différent de la série de transition, pour former un HPA de type «Sandwich» mixte (**fig. 18**), dont les exemples sont rares à l'heure actuelle<sup>39-40</sup>. L'intérêt d'effectuer de nouvelles synthèses et de nouvelles études de composés mixtes est ainsi devenu évident.

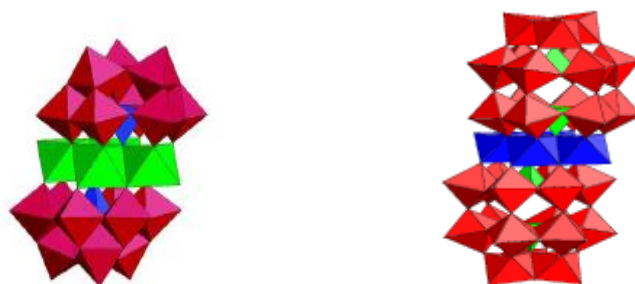


Figure 18: HPA de Structure «Sandwich» symétrique

La figure 19 montre deux autres structures originales, l'une assez ancienne et l'autre plus récente. La structure de type «Couronne»:  $K_{28}Li_5H_7[P_8W_{48}O_{184}]$  ( $P_8W_{48}$ ), synthétisée il y a une vingtaine d'années par **Contant et Tézé**<sup>41</sup>, peut être considérée, formellement, comme un tétramère de l'espèce hexavacante de **Dawson**  $K_{12}H_2P_2W_{12}O_{48}$  ( $P_2W_{12}$ ). L'anion  $P_8W_{48}$  est très stable en solution aqueuse (pH 1 à 8), d'où son intérêt pour des réactions électrocatalytiques<sup>42</sup>.

La structure originale dite structure «Banane» a été obtenue récemment<sup>43-44</sup>. Elle peut être considérée comme un HPA de type «Sandwich» dans lequel deux entités lacunaires substituées, de type **Keggin**,  $[XW_9M_3O_{40}]$  ( $M = Co^{II}, Ni^{II}, Mn^{II}, X = P$  ou  $As$ ) ou  $[XW_9M_2M'O_{40}]$  ( $M = Ni^{II}, M' = Mn^{II}, X = P$ ) sont reliées par un fragment  $[XW_6O_{16}]$  pour former une structure ayant une forme «<<banane>>». Plus récemment, une molécule de structure similaire mais contenant sept atomes de Co a été décrite<sup>45</sup>. D'autres structures de forme plus ou moins complexes ont également été synthétisées<sup>46</sup>.



Figure 19: (a) Structure «Sandwich» dite de type «Banane». (b) Structure dite de type «Couronne».

### III.5. Propriétés des polyoxométallates (POM) :

Les POM possèdent de nombreuses propriétés intéressantes sur les plans fondamental et pratique.

- En milieu aqueux, la plupart de ces composés sont solubles et sont des acides forts, d'où la dénomination habituelle d'Isopolyanion ou d'Hétéropolyanion<sup>11</sup> pour ces composés en solution.

Cette stabilité, favorise leur utilisation dans certaines réactions de catalyse homogène à la place des acides minéraux conventionnels tels que  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ...etc. Il existe également plusieurs études de l'acidité potentielle des HPA à l'état solide ou sur supports. En solution aqueuse, en dehors du constat qualitatif de la très grande acidité de ces composés, on trouve peu de données sur les constantes de dissociation de ces acides. Kozhevnikov et Coll<sup>47-48</sup>. Ont cependant pu mesurer des fonctions d'acidité de Hammett ( $H_o$ ) de solutions concentrées de  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  et  $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ , dans l'eau, dans 40 % de dioxane aqueux et dans l'acide acétique, par la méthode des indicateurs colorés.

- Dans les milieux organiques, ils sont généralement très peu solubles, mais leur solubilité dépend du solvant<sup>49</sup>. Cette solubilité peut être nettement améliorée en les transformant en sels d'ammoniums quaternaires.

- La nature des protons dans la structure cristalline des hétéropolyacides hydratés, a été principalement étudiée par la RMN du proton  $^1\text{H}$ . Divers travaux ont montré que les protons sont sous forme d'ions hydronium<sup>50</sup>  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Par exemple, le vide permet d'extraire les molécules d'eau des ions hydronium pour aboutir, à des acides ayant des protons directement attachés à la «cage» du HPA.

- La réduction de ces composés conduit à des espèces désignées par bleus et marrons d'HPA. Les HPAs oxydés peuvent fixer plusieurs électrons sans que leur structure initiale soit modifiée. Ces formes réduites peuvent participer à des cycles électrocatalytiques. En effet, la réoxydation des formes réduites régénère les formes oxydées, sauf dans quelques cas rares où le HPA réduit n'est pas suffisamment stable en solution.

- Ces propriétés redox des HPAs peuvent être modulées et choisies à volonté en agissant sur certains paramètres, notamment la composition du HPA et celle du milieu. En général, les systèmes redox concernant ces molécules sont relativement rapides sur le plan électrochimique.

- De nombreux HPAs subissent une photoréduction sous irradiation UV en présence de composés organiques comme les alcools<sup>51</sup>.

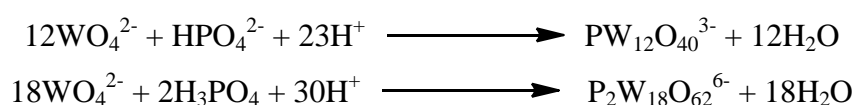
- Les HPAs peuvent s'adsorber sur une surface ou être confinés sur cette surface par l'intermédiaire d'un polymère<sup>52</sup>. Plusieurs travaux d'électrochimie consacrés à cette immobilisation des HPA sur des surfaces d'électrodes, y compris dans des matrices d'origine organique ou inorganique<sup>53-57</sup>, montrent que les propriétés physico-chimiques connues en solution sont en général conservées. Ces comportements ont favorisé le développement d'électrodes modifiées originales.

- Des études détaillées sont effectuées pour décrire les propriétés magnétiques dues à la présence de nombreux centres métalliques ferromagnétiques<sup>58-59</sup>.

On peut distinguer les différents isomères de chaque structure, en se basant uniquement sur leurs propriétés physico-chimiques.

L'obtention d'une espèce hétéropolyanionique donnée est conditionnée par la nature des réactifs, leur stœchiométrie, leur séquence d'addition, le pH et la température de réaction.

Par exemple, l'acidification de tungstate en présence de phosphate conduit suivant les conditions précédemment énoncées à des complexes de structures moléculaires très différentes:



### III.6. Synthèse d'hétéropolyacides (HPA):

La synthèse d'hétéropolyacides est basée sur la méthode classique dite « étherate ». Elle a été reprise par Courtin<sup>60</sup> pour la synthèse de l'acide phosphovanadomolybdique et a été améliorée par la suite<sup>61</sup>.

La synthèse des hétéropolyacides se déroule généralement en trois étapes<sup>62</sup>:

1. Précipitation ou formation d'un sel alcalin acide de l'hétéropolyanion en solution acide.
2. Extraction à l'éther, après redissolution du sel et acidification.
3. Cristallisation à froid de l'acide d'une solution aqueuse saturée obtenue par déplacement de l'éther par addition d'un minimum d'eau.

### III.7. Applications des hétéropolyanions (HPA) :

La nécessité de mettre en œuvre de nouveaux hétéropolyanions de structure nouvelle pour les engager dans des essais catalytiques, dans de nombreux domaines comme: l'electrocatalyse, la médecine, le magnétisme, la science des matériaux, le traitement des déchets radioactifs, la catalyse...etc, incite actuellement les chercheurs à s'investir davantage dans la synthèse de ces nouveaux matériaux.

- **En médecine**, on fait appel à leur activité antivirale et antitumorale. Par exemple, des travaux de mécanique moléculaire suggèrent que  $[(\text{O}_3\text{POPO}_3)\text{W}_{12}\text{O}_{36}]^{16-}$  inhiberait le HIV-1RT via un ancrage par des interactions électrostatiques dans la région où l'enzyme s'accroche à l'ADN. Les propriétés rédox, de transfert d'électron et de réservoir d'électrons pourraient aussi contribuer à l'activité biologique<sup>63-67</sup>.

- **En science des matériaux**, une attention croissante est accordée aux POMs en raison de leur versatilité chimique, structurale et électronique. Ainsi, des études ont été effectuées sur: la luminescence des POMs substitués<sup>68-69</sup>, et le fonctionnement des cellules photovoltaïques liquides à base d'isopolymolybdates d'ammonium<sup>68</sup>.

Les travaux concernant la photoréduction de divers hétéropolyanions et isopolyanions, en présence de donneurs d'électrons organiques comme, par exemple, les alcools, ont montré que ces polyoxométallates pourraient être intéressants pour la conversion et le stockage de l'énergie lumineuse<sup>69-71</sup>. Des travaux effectués par B. Keita et coll<sup>72</sup> ont montré, également, que des cellules de stockage photoélectrochimique performantes pouvaient être obtenues en associant les HPAs avec des semi-conducteurs de type lamellaire.

- **Dans le traitement des déchets radioactifs**, les POMs sont considérés comme susceptibles de simuler les espèces colloïdales et minérales présentes dans les déchets radioactifs. L'absorption et l'adsorption des actinides par les espèces minérales et colloïdales dans les réservoirs et les effluents de déchets radioactifs est un problème d'actualité. En effet, les deux isomères  $\alpha_2$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup> et  $\alpha_1$ -[P<sub>2</sub>W<sub>17</sub>O<sub>61</sub>]<sup>10-</sup> sont utilisés actuellement pour certains aspects de la séparation des actinides. Ces anions stabilisent l'état d'oxydation le plus réactif des éléments radioactifs. Malgré ces constats encourageants, il manque encore d'autres études structurales sur les POMs et leurs solutions qui sont indispensables au développement des stratégies de séparation.

- **En électrochimie**, des travaux ont montré que de nombreux HPAs, notamment ceux qui sont substitués par des métaux de transition tels que Fe<sup>III</sup>, Cu<sup>II</sup> ...etc, peuvent exercer une activité catalytique efficace. A titre d'exemple, certains HPAs peuvent transformer les oxydes d'azote comme NO<sup>2-</sup>, NO<sup>3-</sup> ainsi que NO pour former d'autres composés moins toxiques comme N<sub>2</sub>O<sup>73-75</sup>. On peut, également réduire l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène jusqu'au stade de formation de l'eau<sup>76-77</sup>. Les résultats concernant la réduction catalytique de l'oxygène peuvent être utilisés pour améliorer le fonctionnement des piles à combustible.

Les HPAs peuvent être utilisés pour activer électrochimiquement la surface de divers matériaux d'électrode comme le carbone vitreux. La modification donne une activation efficace de la surface de l'électrode vis à vis de la réaction de dégagement d'hydrogène et de la réduction de l'oxygène<sup>78-84</sup>.

-**En chimie des solutions**: En présence d'HPA, il est possible de réaliser:

- la réduction des alcools (méthanol) en hydrocarbures<sup>85</sup>.

l'oxydation des hydrocarbures insaturés en cétones, aldéhydes, acides ou alcools<sup>86</sup>. Par exemple, l'oxydation du propylène en isobutylène, en acide acrylique et métacrylique, l'oxydation des hydrocarbures aromatiques, la polymérisation et l'époxydation des oléfines.

- **En chimie analytique**, les HPA sont souvent utilisés pour séparer, identifier et quantifier plusieurs éléments tels que As, P, Si, Ge, Ti, Zn<sup>87</sup>...etc, .
- **En raison de la photosensibilité** de ces composés, l'acide phosphotungstique a été utilisé par les photographes comme surface photosensible<sup>88-89</sup> .
- **En catalyse**, En raison de leurs propriétés particulières, les hétéropolyanions sont d'excellents catalyseurs<sup>64</sup>, aussi bien en catalyse acide qu'en catalyse rédox, à la fois en phase homogène qu'en phase hétérogène.

Un des grands domaines de recherches des polyoxométallates en catalyse hétérogène est celui de l'activation des paraffines légères. De nombreuses réactions d'oxydation sont également catalysées par les hétéropolyanions, notamment les réactions de déshydrogénation des alcools et des acides carboxyliques<sup>90</sup> .

Les réactions en phase hétérogène nécessitant la présence de sites acides, font généralement intervenir des hétéropolyacides à base de tungstène. En effet, leur forte acidité confère aux hétéropolycomposés une aptitude particulière à catalyser les réactions de déshydratation, d'alkylation, d'isomérisation, d'acylation, ...etc).

### III.8. Quelques synthèses organiques utilisant les HPA comme catalyseurs:

Parmi les synthèses organiques utilisant les hétéropolyanions comme catalyseurs, décrites dans la littérature, on distingue:

#### III.8.1. Acylation des alcools, des amines et des phénols :

D'après le travail de G.P. Romannelli<sup>91</sup> l'acylation des alcools, des amines et des phénols a été réalisée avec succès par l'anhydride acétique en présence d'hétéropolyacides type Dawson (WD) à température ambiante utilisant le toluène comme solvant. De très bons rendements ont été obtenus (85-98%) avec un temps réactionnel de 0.75 à 5 heures pour les alcools, et 0.25 à 1 heure pour les amines. Le schéma 28 présente un exemple de cette réaction :

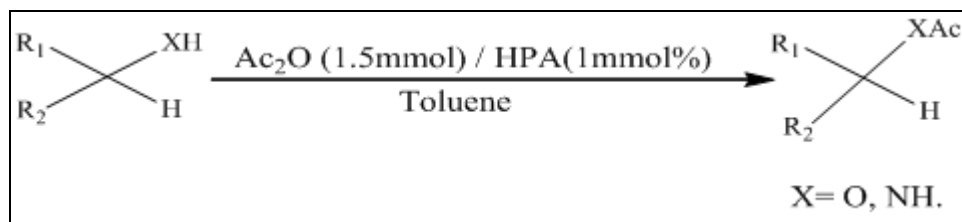


Schéma 28: Acylation des alcools, des amines et des phénols.

### III.8.2. Synthèse des benzimidazoles :

M. Heravi<sup>92</sup> a récemment montré que certains hétéropolyacides de type Dawson pouvaient constituer des catalyseurs efficaces pour la synthèse des benzimidazoles. Différents catalyseurs comme: -  $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$  type Prüssler; -  $\text{H}_4[\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}]$  type Keggin, ont permis la condensation d'une phénylènediamine (o-PDA) (**84**) avec un chlorure d'acide pour conduire à la benzimidazole correspondante (**85**) avec des rendements quasi quantitatifs. (Schéma 29).

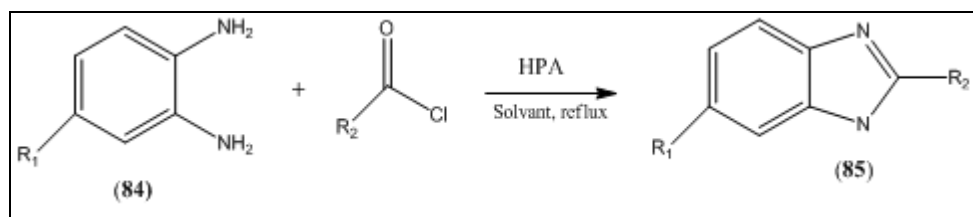


Schéma 29: Synthèse des benzimidazoles.

### III.8.3. Synthèse de 1,5-benzodiazepine :

La synthèse de diverses 1,5-benzodiazepine telles que (**87**), par condensation d'une phénylènediamine (**86**) et de diverses cétones en présence d'hétéropolyacides supportés sur argile (KSF ou K10), a permis d'obtenir les composés attendus avec des rendements compris entre 71% et 98% (schéma 30)<sup>93</sup>.

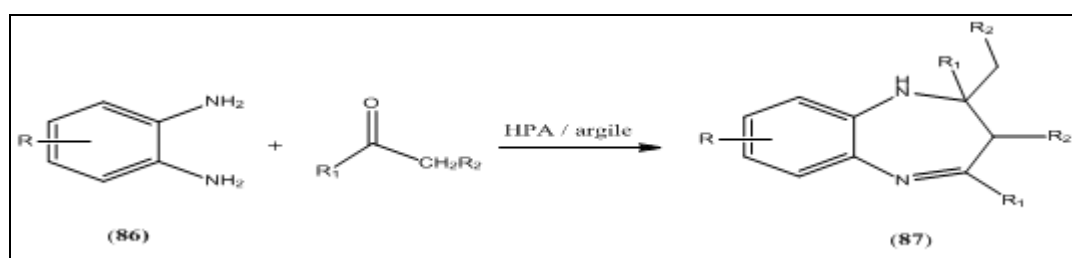
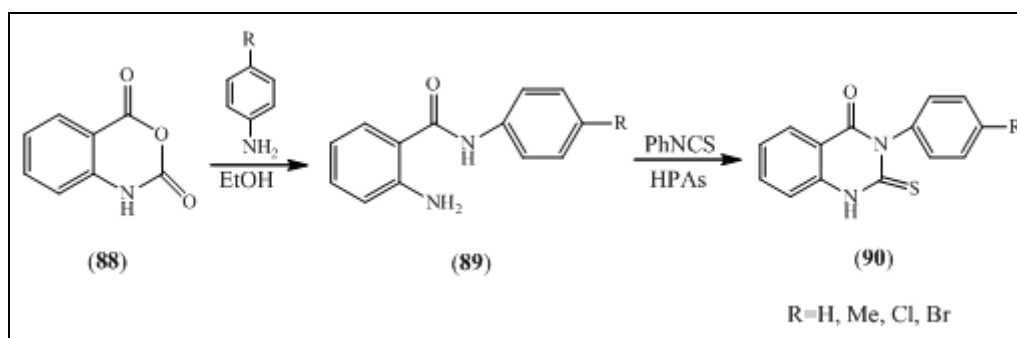


Schéma 30: Synthèse de 1,5 benzodiazépine.

### III.8.4. Synthèse de 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one :

Récemment, certains auteurs<sup>94</sup> ont utilisé plusieurs hétéropolyacides comme catalyseurs pour la synthèse de 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one (**90**), en faisant réagir le 2-amino-*N*-(aryl)-benzamide (**89**), issu de la condensation d'une aniline et l'anhydride isatoïque (**88**), avec le phenyl-isothiocyanate dans différents solvants (**schéma 31**).

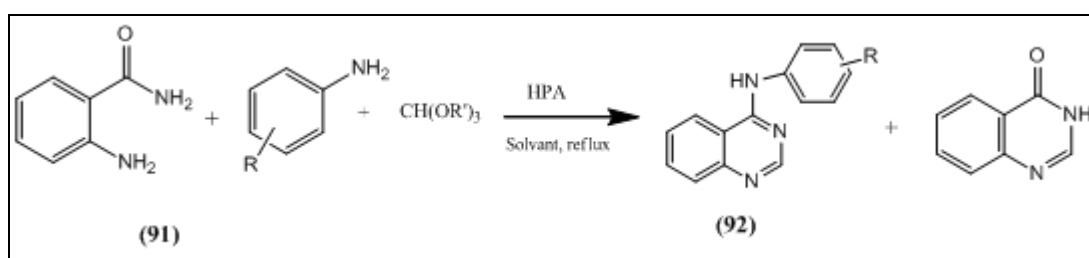


**Schéma 31:** Synthèse de 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one.

### III.8.5. Réaction à trois composants:

#### III.8.5.1. synthèse de 4-arylaminoquinazolines :

Des hétéropolyacides de types Dawson et Keggin ont pu être utilisés comme catalyseurs de la réaction à trois composants<sup>95</sup>. Ils ont été employés dans la préparation de 4-arylaminoquinazolines (**92**) à partir de la réaction des 2-aminobenzamide (**91**), orthoesters, et anilines substituées. Ces catalyseurs ont été réutilisés plusieurs fois dans la même synthèse sans perdre aucune de leurs activités catalytiques (**schéma 32**).



**Schéma 32:** synthèse des 4-arylaminoquinazolines

#### III.8.5.2. Synthèse de β-acetamido cétone et esters :

La préparation des β-acetamido cétone et esters (**93**), (**94**) par la méthode à multi-composants a été réalisée avec succès par M. Heravi et coll<sup>96</sup>. La méthode suivante consiste à employer un

catalyseur solide non toxique de type Dawson, où la procédure expérimentale utilise 5 mmol d'une cétone ou d'un méthylacetoacétate, 5.5 mmol d'aldéhyde et 15 mmol de chlorure d'acétyle dans 25 ml d'acétonitrile à 80°C. Les produits obtenus ont été purifiés par recristallisation dans un mélange de solvants EtOH / H<sub>2</sub>O. Très récemment, pour la même réaction d'autres auteurs<sup>97</sup>, ont montré que le meilleur catalyseur est l'hétéropolyacide de type Keggin substitué au vanadium H<sub>5</sub>PW<sub>10</sub>V<sub>2</sub>O<sub>40</sub> (Schéma 33).

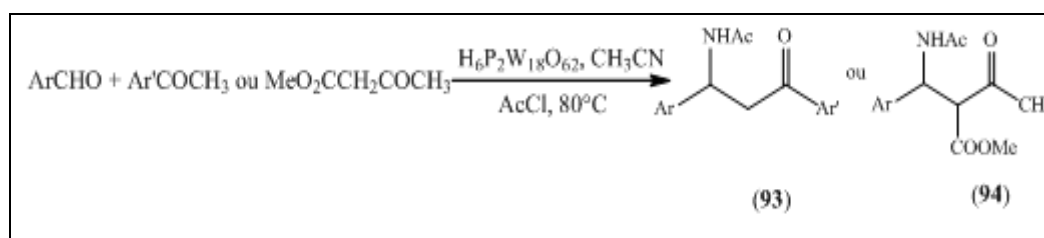


Schéma 33: Synthèse de β-acetamido cétone et esters.

### III.8.6. Synthèse de flavones:

La cyclisation de 1-(2-hydroxyphenyl)-3-aryl-1,3-propanediones (95) en présence des hétéropolyanions (HPA) dans le toluène ou sans, fournit les flavones (96), les rendements de ces composés synthétisés ont été améliorés en supportant les HPA sur différentes quantités de silice<sup>98</sup> (Schéma 34).

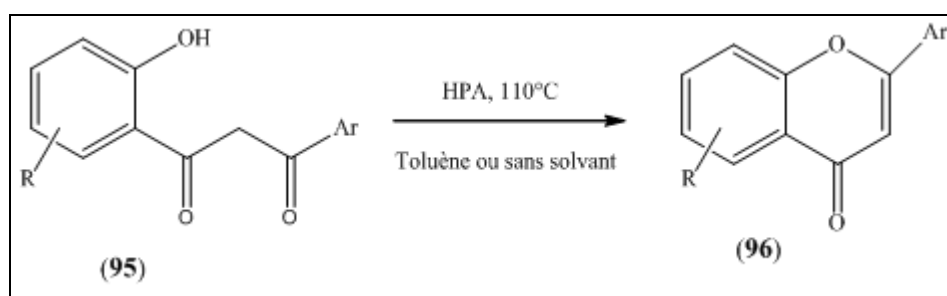


Schéma 34: Synthèse de flavones.

### III.8.7. Estérification de l'acide levulinique:

Une série de catalyseurs à base de HPA ont été synthétisés et testés pour l'esterification de l'acide levulinique (97) avec l'éthanol, à 78 °C, pour obtenir l'ester levulinate d'éthyl (98) (Schéma 35)<sup>99</sup>.

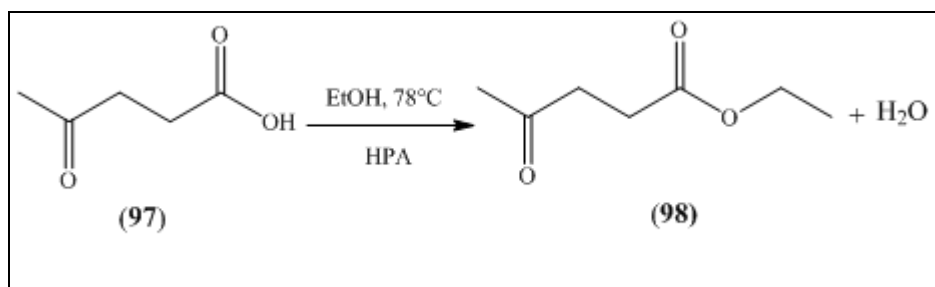


Schéma 35: Synthèse de levulinate d'éthyle.

### III.9. Synthèse et caractérisation spectroscopique des hétéropolyanions:

L'hétéropolyanion précurseur  $K_6P_2W_{18}O_{62}, nH_2O$  a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature<sup>100</sup>.

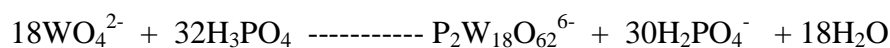
#### III.9.1 Synthèse de $K_6P_2W_{18}O_{62}, nH_2O$

##### Mode opératoire:

12.5 g de  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  dissous dans 25 ml d'eau et 10.5 ml d' $H_3PO_4$  concentré (85%) sont portés à reflux pendant 4 heures. La solution d'abord incolore, devient de plus en plus jaune au fur et à mesure que la réaction avance. A la fin du temps de réaction, la solution est refroidie à température ambiante, le produit formé précipité par 10 g de  $NH_4Cl$  solide, récupéré par filtration puis lavé par une solution de 2.5 g de  $NH_4Cl$  dans 10 ml d'eau. Le produit est redissout dans 12.5 ml d'eau porté à une température comprise entre 40 et 50°C. Après refroidissement, le produit est précipité par 4 g de  $KCl$  solide.

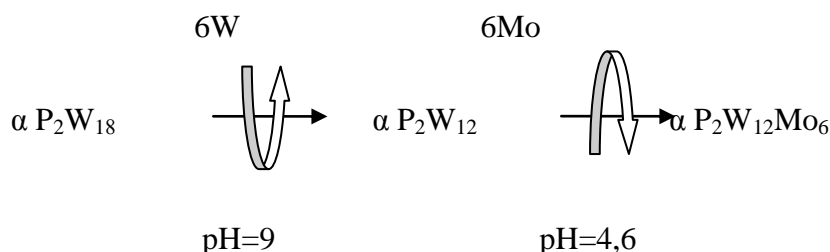
Le sel récupéré par filtration est redissout dans 12.5 ml d'eau à 80°C. La solution ainsi obtenue est abandonnée à température ambiante. Au bout de 2 heures, un sel blanc se dépose sous forme d'aiguilles: il s'agit de  $K_{14}NaP_5W_{30}O_{110}, nH_2O$ , sel de Preyssler, qui sera éliminé par filtration. L'addition de 1.25 g de  $KCl$  au filtrat permet d'obtenir le mélange des isomères ( $\alpha + \beta$ )  $K_6P_2W_{18}O_{62}$ . Ce dernier est traité dans 12.5 ml d'eau à reflux pendant 6 heures, pour convertir l'isomère  $\beta$  en  $\alpha$ . Après refroidissement, 1.25 g de  $KCl$  sont ajoutés. L'isomère  $\alpha$   $K_6P_2W_{18}O_{62}$  est récupéré par filtration, puis laissé sécher à l'air libre pendant 2 jours.

La principale réaction chimique qui a lieu est:



### III.9.2. Synthèse de $K_6 P_2W_{12}Mo_6O_{62}$ , $nH_2O$ :

Le composé ( $\alpha P_2W_{12}Mo_6O_{62}$ )<sup>6-</sup> est préparé en deux étapes selon le schéma suivant:



L'hydrolyse de  $\alpha P_2W_{18}$  en présence de tris (hydroxy-méthyl) amino-méthane  $NH_2C(CH_2OH)_3$ , conduit à l'hétéropolyanion hexavacant  $\alpha P_2W_{12}$ , et l'addition de molybdène à ce dernier, conduit à l'hétéropolyanion mixte saturé  $P_2W_{12}Mo_6$ <sup>101</sup>.

#### Mode opératoire:

4g de  $\alpha P_2W_{18}$  dissous dans 15mL d'eau, sont traités par 10 mL d'une solution de tris (hydroxy-méthyl) amino-méthane (2M) pendant 30 minutes. Le produit formé est précipité par 4 g de KCl, puis 10ml d'une solution de  $K_2CO_3$  (2M). L'hétéropolyanion  $\alpha P_2W_{12}$  apparait sous forme de précipité blanc cristallin, ce composé est filtré puis lavé avec une solution saturée de KCl puis à l'alcool éthylique et séché a l'air libre.

L'addition de 6mL de molybdate de lithium (1M) et 45mL de HCl concentré (d= 1.19) dilué au tiers à 4g de l'hétéropolyanion  $P_2W_{12}$  sous agitation, conduit à l'hétéropolyanion mixte saturé  $P_2W_{12}Mo_6$ , qu'on précipite avec 3g de KCl et qu'on laisse sécher a l'air libre.

Les atomes de molybdène sont répartis de la manière suivante (figure II.1) :

- deux atomes de molybdène en site *a* (un atome sur chaque demi- unité),
- quatre atomes de molybdène en site *b* (deux atomes en position équatoriale sur chaque demi-unité).

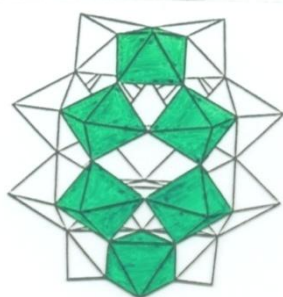


Figure 20: Structure de  $\alpha P_2W_{12}Mo_6O_{62}$

### III.9.3. Préparation des formes acides des hétéropolyanions saturés

L'extraction de la forme acide, à partir des espèces saturées de Dawson  $K_6P_2W_{18}O_{62}, nH_2O$  et  $K_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}, nH_2O$ , par la même méthode dite « étherate »<sup>60</sup>, conduit aux composés  $H_6P_2W_{18}O_{62}, nH_2O$  et  $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}, nH_2O$ .

#### Mode opératoire:

10 g de sels hétéropolyanioniques sont dissous dans 50 ml de HCl 0,5 N. A la solution obtenue, sont ajoutés 30 ml de HCl concentré ( $d=1,18$ ) et 100 ml d'éther. Après agitation, la phase lourde est laissée se déposer au fond d'une ampoule à décanter. Son extraction permet d'obtenir 10 mL d'hétéropolyacide auxquels sont ajoutés 5 ml d'eau puis la solution est abandonnée à l'air libre. Des cristaux de la forme acide sont récupérés au bout de cinq jours.

### III.9.4. Synthèse de $HCs_5P_2W_{18}O_{62}, 16H_2O$ :

La synthèse de  $HCs_5P_2W_{18}O_{62}, 16H_2O$  obéit au protocole opératoire suivant<sup>102-103</sup>:

À un équivalent de  $H_6P_2W_{18}O_{62}, 14H_2O$ , sont ajoutés 6 équivalents de  $CsCl, H_2O$ . Après 10 min d'agitation, le précipité formé est filtré puis séché à l'air libre.

L'addition des ions  $Cs^+$  sur la forme acide  $H_6P_2W_{18}O_{62}, 14H_2O$  en milieu aqueux, en quantité stoechiométrique 6 : 1, conduit à une substitution de cinq protons par des ions  $Cs^+$ . Le composé obtenu est  $HCs_5P_2W_{18}O_{62}, 16H_2O$ .

Le nombre de protons présents dans le composé de césium a été déterminé à partir d'un dosage titrimétrique, avec une solution de NaOH.  $10^{-4}$  M.

### III.9.5. Caractérisation:

La formation d'un hétéropolyanion peut être identifiée, par spectroscopie IR, à partir de quatre bandes caractéristiques de la structure de Dawson dans le domaine  $700 - 1200\text{ cm}^{-1}$ . Les valeurs des bandes sont résumées dans le tableau 1. Le spectre correspondant à la forme acide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  est caractérisé par une bande d'élongation P-O située à  $1080\text{ cm}^{-1}$  et par les bandes  $W=O_{\text{terminal}}$ , inter W-O-W et intra W-O-W situées respectivement à  $925, 915$  et  $750\text{ cm}^{-1}$ .

Le remplacement de W par Mo, dans le composé mère  $K_6P_2W_{18}O_{62}, nH_2O$  ( $\alpha P_2W_{18}$ ), induit une légère déviation de la bande P-Oa.

L'incorporation des ions  $Cs^+$  dans la structure éloigne la bande d'élongation P-O vers  $1090\text{ cm}^{-1}$ , par rapport à la forme acide et fait apparaître une faible bande située à  $1021\text{ cm}^{-1}$ .

L'apparition de cette bande peut être expliquée par la dissymétrie des deux phosphores présents dans la structure<sup>104</sup>. Cela signifie que la répartition des ions métalliques n'est pas équivalente autour des deux atomes de phosphore.

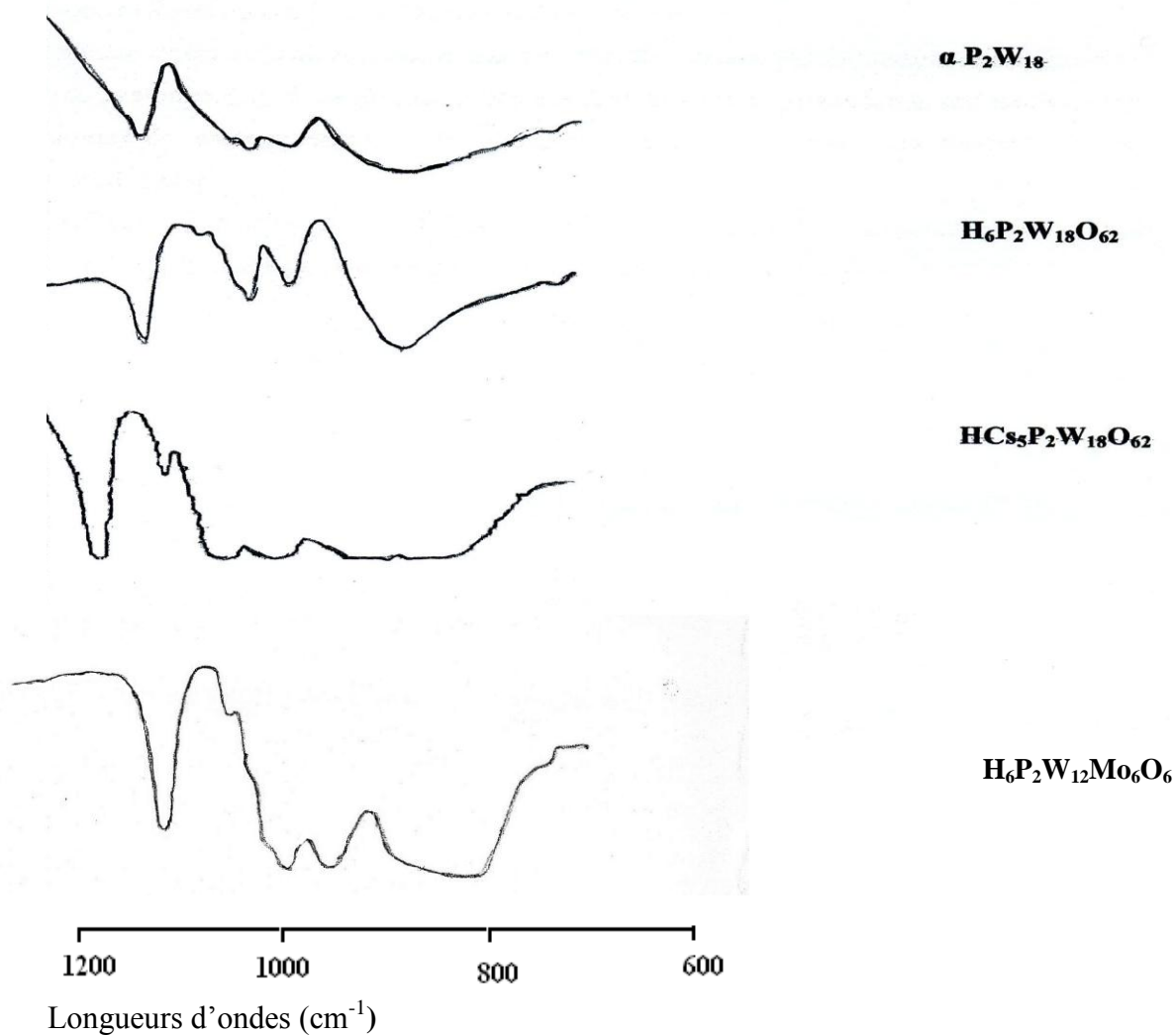


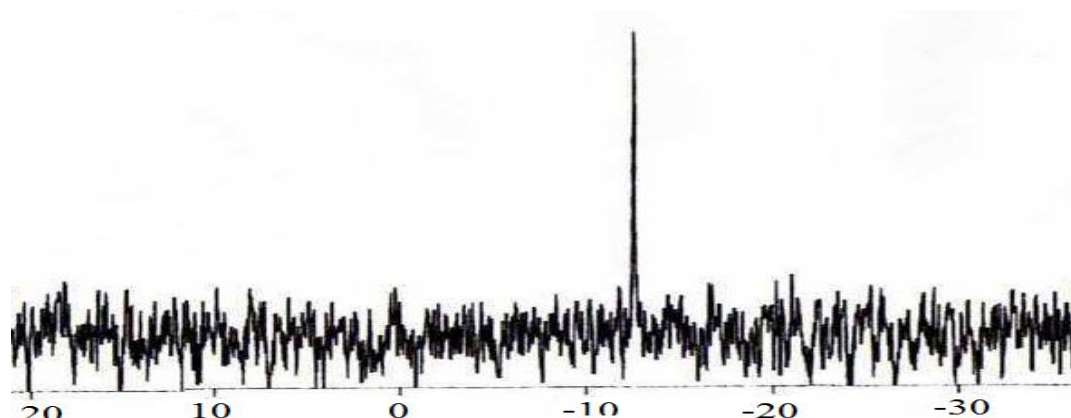
Figure 21: Spectres IR des différents hétéropolyanions.

**Tableau 1** : Fréquences de vibration en IR des composés  $\alpha$   $K_6P_2W_{18}O_{62}$ ,  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ ,  $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$  et  $HCs_5P_2W_{18}O_{62}$

Produit	Fréquences I.R. ( $cm^{-1}$ )			
	$\nu_{as}$ P-Oa	$\nu_{as}$ W=Oa	$\nu_{as}$ W-Ob-W	$\nu_{as}$ W-Oc-W
$\alpha$ $K_6P_2W_{18}O_{62}$	1090	960	912	780
$H_6P_2W_{18}O_{62}$	1080	925	915	750
$H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$	1084	955	915	790
$HCs_5P_2W_{18}O_{62}$	1090, 1021	960	915	750, 794

La RMN du phosphore est un moyen approprié pour vérifier la pureté du produit. Dans le cas où les deux atomes de phosphore sont équivalents, un seul pic apparaît. L'absence de couplage entre les deux atomes est justifiée par l'éloignement relatif de ces atomes dans la structure. Par conséquent, la modification de l'environnement externe d'un des deux atomes de phosphore ne peut avoir d'influence sur l'équivalence des deux atomes de phosphore, contrairement à ce qui a été observé en IR<sup>104</sup>.

Le spectre RMN  $^{31}P$ , représenté sur la figure 22, révèle un produit pratiquement pur avec un seul pic de résonance à  $\delta = -12,45$  pp



**Figure 22**: Spectre RMN  $^{31}P$  de  $HCs_5P_2W_{18}O_{62}$

### Références:

- <sup>1</sup> Gao, R. ; Chen, H.; Le, Y.; Dai, W.; Fan, K. *Appl. Catal. A*. **2009**, 352, 61.
- <sup>2</sup> Liu, Y.; Xu, L.; Xu, B.B.; Jia, L.P.; Guo, W.H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 297, 86.
- <sup>3</sup> Barna; A.V.; Lampeka; Y. D. *Theor. Exper. Chem.* **2007**, 43, 316.
- <sup>4</sup> Berzelius, J.; *Pogg. Ann. Phys. Chem.* **1826**, 6, 380.
- <sup>5</sup> Svanberg, L.; Struve. S. *Prakt. Chem.* **1848**, 44, 257.
- <sup>6</sup> Marignac. C. *Ann. Chem.* **1864**, 3, 5.
- <sup>7</sup> Miolati, A.; Pizzighelli, R. *Prakt. J. Chem.* **1908**, 77, 417.
- <sup>8</sup> Rosenheim, A.; Jaenicke, J.; *Anorg. Z. Allog. Chem.* **1917**, 100, 304.
- <sup>9</sup> Rosenheim, A.; *Handbuch. A. der Anorganischen Chemie. Vol. IV, Part. 1* begg,R, Auerbach, F.Eds. Hirzel Verlage, Leipzig, **1921**, 977-1064.
- <sup>10</sup> Keggin, J. F. *Pro. R. Soc. London Ser. A.* **1934**, 144, 75.
- <sup>11</sup> Pop, M. T. *Heteropoly and Isopoly Oxometalates. Springer-Verlage, Berlin.* **1983**.
- <sup>12</sup> Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.; *Chemistry of the Elements, Butterworth-Heinemann, Oxford.* **1997**, 1184.
- <sup>13</sup> Illingworth, J. W.; Keggin, J. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 575.
- <sup>14</sup> Keggin, J. F. *Nature.* **1933**, 131, 908.
- <sup>15</sup> Baker, L. C. W. Figgis, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3794.
- <sup>16</sup> Dawson, B. *Acta. Cryst.* **1953**, 6, 113.
- <sup>17</sup> Wells, A. F. *Structural Inorganic Chemistry, Oxford University Press : Oxford.* **1945**, 344.
- <sup>18</sup> Weakley, T. J. R.; Evans, H. T. J.; Showell, J. S.; Tourné, G. F.; Tourné, C. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 139.
- <sup>19</sup> Robert, F.; Leyrie, M.; Hervé, G. *Acta. Cryst.* **1982**, 38, 358.
- <sup>20</sup> (a) Knoth, W. H.; Domaille, P. J.; Harlow, R. L. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3886. (b) Finke, R. G.; Droege, M. W.; Domaille, P. J. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3886.
- <sup>21</sup> Bi, L. H.; Huang, R. D.; Peng, J. Wang, E. B.; Wang, Y. H.; Hu, C. W. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **2001**, 121.
- <sup>22</sup> Kortz, U.; AL-Kassem, N. K.; Savelieff, M. J.; AL-Kadi, N. A.; Sadakane, M. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 4742.
- <sup>23</sup> Mialane, P.; Marrot, J.; Mallard, A.; Hervé, G. *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, 328, 81.
- <sup>24</sup> Alizadeh, M. H.; Razavi, H.; Mohammadi, M. R.; *Polyhedron.* **2003**, 22, 933.
- <sup>25</sup> Zhang, X.; Chen, Q.; Duncan, D. C.; Lachicotte, R. J.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4381.
- <sup>26</sup> Krebs, B.; Droste, E.; Piepenbrink, M.; Vollmer, G.; *Acad. Sci. Paris.* **2000**, 3, 205.

- <sup>27</sup> Bi, L. H.; Wang, E. B.; Peng, J.; Huang, R. D.; Hu, C. W. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 671.
- <sup>28</sup> Zhang, X.; Anderson, T. M.; Chen, Q.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 418.
- <sup>29</sup> Gomez-Garcia, C. J.; Borrás-Almenar, J. J.; Coronado, E.; Ouahab, L. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 4016.
- <sup>30</sup> Anderson, T. M.; Zhang, X.; Hardcastle, K. I.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2477.
- <sup>31</sup> Zhang, X.; Chen, Q.; Duncan, D. C.; Campana, C.; Hill, C. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4208.
- <sup>32</sup> Weakley, T. J. R.; Finke, R. J. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1235.
- <sup>33</sup> Finke, R. G.; Weakley, T. J. R. *J. Chem. Cryst.* **1994**, 24, 123.
- <sup>34</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nadjo, L.; Berthet, P.; Neiwert, W. A.; Hill, C. L.; Ritorto, M. D.; Anderson, T. M. *Dalton. Trans.* **2003**, 13, 2646.
- <sup>35</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nadjo, L.; Berthet, P.; Hardcastle, K. I.; Hill, C. L.; Anderson, T. M. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1163.
- <sup>36</sup> Keita, B.; Mbomekallé, I. M.; Nadjo, L.; Contant, R. *Electrochem. Commun.* **2001**, 3, 267.
- <sup>37</sup> Keita, B.; Mbomekallé, I. M.; Nadjo, L.; Anderson, T. M.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3257.
- <sup>38</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nadjo, L.; Neiwert, W. A.; Zhang, L.; Hardcastle, K. I.; Hill, C. L.; Anderson, T. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3924.
- <sup>39</sup> Anderson, T. M.; Zhang, X.; Hardcastle, K. I. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2477.
- <sup>40</sup> Contant, R.; Tézé, A. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 4610.
- <sup>41</sup> Keita, B.; Lu, Y. W.; Nadjo, L.; Contant, R. *Electrochem. Commun.* **2000**, 2, 720.
- <sup>42</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nierlich, M.; Kortz, U.; Berthet, P.; Nadjo, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5143.
- <sup>43</sup> Ritorto, M. D.; Anderson, T. M.; Neiwert, W. A.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 44.
- <sup>44</sup> Clemente-Juan, J. M.; Coronado, E.; Forment-Aliaga, A.; Galan-Mascaros, J. R.; Gimenez-Saiz, C.; Gomez-Garcia, C. J. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 2689.
- <sup>45</sup> Mialane, P.; Dolbecq, A.; Marrot, J.; Rivière, E.; Séchresse, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3523.
- <sup>46</sup> Kulikov, S. M.; Khozhevnikov, I. V. *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.* **1981**, 492.
- <sup>47</sup> Khozhevnikov, I. V.; Khankhasaeva, S. T.; Kulikov, S. M. *Kinet. Katal.* **1987**, 29, 76.
- <sup>48</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *J. Electroanal. Chem.* **1987**, 227, 77.
- <sup>49</sup> Wada, T. *Acad. Sci.* **1964**, 259, 553.

- <sup>50</sup> (a) Liu, J.; Ortega, F.; Sethuraman, P. R.; Katsoulis, D. E.; Costello, C. E.; Pope, M. T. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1992**, 1901. (b) Zhang, X.; Pope, M. T.; Jameson, G. B.; Chance, M. R.; *Abstracts of 204th National Meeting*, Amer. Chem. Soc., Washington, DC. **1992**, 374.
- <sup>51</sup> Keita, B.; Essaadi, K.; Nadjo, L.; *J. Electroanal. Chem.* **1989**, 259, 127.
- <sup>52</sup> Keita, B.; Belhouari, A.; Nadjo, L.; Contant, R. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, 381, 243.
- <sup>53</sup> Zhai, S.; Liu, J.; Jiang, J.; Dong, S. *Electroanal.* **2003**, 15, 14.
- <sup>54</sup> Cheng, L.; Pacey, G. E.; Cox, J. A. *Electrochim. Acta.* **2001**, 46, 4223.
- <sup>55</sup> Sun, C.; Zhao, J.; Xu, H.; Sun, Y.; Zhang, X.; Shen, J. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, 435, 63.
- <sup>56</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nierlich, M.; Kortz, U.; Berthet, P.; Nadjo, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5143.
- <sup>57</sup> Xi, X.; Dong, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 114, 257.
- <sup>58</sup> Kortz, U.; Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nadjo, L.; Berthet, P. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6412.
- <sup>59</sup> Pope, M. T.; Wedd, A. G. *Ed Comprehensive Coordination Chemistry II: Transition Metal Groups 3-6*, Elsevier Science, New York. **2004**, 635.
- <sup>60</sup> Courtin, P. *Revue de chimie minérale.* **1971**, 8, 75.
- <sup>61</sup> Rabia, C.; Bettahar, M. M.; Launay, S.; Hervé, G.; Fournier, M. *J. Chim. Phys. Biol.* **1995**, 92, 1442.
- <sup>62</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M.; Frank, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 207.
- <sup>63</sup> Hill, C. L.; *Ed. Chemical Reviews.* **1998**, 98, 1.
- <sup>64</sup> Pope, M. T.; Müller, A. *Ed. in Polyoxometalates: From Platonic Solids to Antiretroviral Activity*, Kluwer Academic Publications, Dordrecht. **1994**.
- <sup>65</sup> Pope, M. T. Müller, A. *Ed. in Polyoxometalate Chemistry: From Topology via Self-Assembly to applications*, Kluwer Academic Publications, Dordrecht. **2001**.
- <sup>66</sup> Pope, M. T.; Müller, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 34.
- <sup>67</sup> Saha, A.; Crans, D. C.; Pope, M. T.; Simone, C. Glew, R. H. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 3511.
- <sup>68</sup> Yamase, T.; Ikwa, T. *Inorg. Chim. Acta.* **1980**, 45, 55.
- <sup>69</sup> Papaconstantinou, E. *J. Chem. Soc.* **1982**, 12.
- <sup>70</sup> Akid, R.; Darwent, J. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1985**, 395.
- <sup>71</sup> Dimotikali, D.; Papaconstantinou, E. *Inorg. Chim. Acta.* **1984**, 87, 177.
- <sup>72</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *J. Chim. Phys.* **1988**, 85, 227.
- <sup>73</sup> Keita, B.; Mbomekallé, I.M.; Nadjo, L.; Contant, R.; *Electrochem. Commun.* **2001**, 3, 267.
- <sup>74</sup> Sabo, H.; Shigeta, S.; Abe, Y.; Aoki, H.; Kato, M. *Brevet. Japonais n°23 013.* **1975**.
- <sup>75</sup> Belhouari, A.; Keita, B.; Nadjo, L.; Contant, R. *New. J. Chem.* **1998**, 83.

- <sup>76</sup> Toth, J. E.; Melton, J. D.; Cabelli, D.; Bielski, B. H. J.; Anson, F. C. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1952.
- <sup>77</sup> Keita, B.; Benaissa, M.; Nadjo, L.; Contant, R. *Electrochem. Commun.* **2002**, 4, 663.
- <sup>78</sup> Keita, B.; Belhouari, A.; Nadjo, L.; Contant, R. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, 381, 243.
- <sup>79</sup> Zhai, S.; Liu, J.; Jiang, J.; Dong, S. *Electroanal.* **2003**, 15, 14.
- <sup>80</sup> Cheng, L.; Pacey, J. E.; Cox, J. A. *Electrochim. Acta.* **2001**, 46, 4223.
- <sup>81</sup> Sun, Zhao, J.; Xu, H.; Sun, Y.; Zhang, X.; Shen, J. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, 435, 63.
- <sup>82</sup> Mbomekallé, I. M. Keita, B.; Nierlich, M.; Kortz, U.; Berthet, P.; Nadjo, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5143.
- <sup>83</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *Mat. Chem. Phys.* **1989**, 22, 77.
- <sup>84</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *Brevet Français n° 8 418 094 (CNRS).* **1984**.
- <sup>85</sup> Baba, T.; Sakai, J.; Watanabe, H.; Ono, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2555.
- <sup>86</sup> Anderson, T. M.; Hardcastle, K. I.; Okun, N.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 6418.
- <sup>87</sup> Contant, R.; Fruchart, J. M.; Hervé, G.; Tézé, A. *Acad. Sci. Ser. C.* **1974**, 278, 199.
- <sup>88</sup> Glafkides, P. *Chimie et Physique Photographiques. Paul Montel, Ed. Paris* **1976**.
- <sup>89</sup> Montel, P. *Public. Photo-cinéma. 3ème édit. Paris.* **1967**.
- <sup>90</sup> Kozhevnikov, I. *Catalysts for Fine Chemical Synthesis, Catalysis by Polyoxometalates, Wiley ed. England.* **2002.2**.
- <sup>91</sup> Romannelli, G. P.; Bennardi, D. O.; Autino, J. C.; Baronetti, G. T.; Thomas, H. J. *E-J. Chem.* **2008**, 5, 641.
- [92] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 504.
- <sup>93</sup> Fazaeli, R.; Aliyan, H. *Appl. Catal. A:General.* **2007**, 331, 78.
- <sup>94</sup> Allameh, S.; Heravi, M. M.; Hashemi, M.; Bamoharram, F. F. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 131.
- <sup>95</sup> Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Haj, N. M.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 943.
- <sup>96</sup> Heravi, M. M.; Ranjbar, L.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 289.
- <sup>97</sup> Tayebee, R.; Tizabi, S. *Chin. J. Catal.* **2012**, 33, 923.
- <sup>98</sup> Bennardi, D.; Romanelli, G.; Autino, J.; Baronetti, G.; Thomas, G. *ARKIVOC*, **2008**, 123.
- <sup>99</sup> Pasquale, G.; Vázquez, P.; Romanelli, G.; Baronetti, G. *Catal Commun*, **2012**, 18, 115.
- <sup>100</sup> Contant, R. *Thèse de doctorat. Paris.* **1972**.
- <sup>101</sup> Ciabrini, J. P.; Contant, R.; Fruchart, J. M.; *Polyhedron.* **1983**, 11, 1229.
- <sup>102</sup> Abbessi, M. *Thèse de Doctorat. Paris. VI,* **1989**.

<sup>103</sup> Yadav, G. D.; Mistry, C. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 172, 135.

<sup>104</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, R.; Thouvenot, R. *Spectro. lett.* **1979**, 12, 127.

# **CHAPITRE IV**

*Résultats et discussion*

Dans le domaine de préparation des composés contenant le motif sulfonyle ( $\text{SO}_2$ ), les stratégies de synthèse nécessitent l'utilisation des réactifs particuliers tels que : l'acide chlorosulfonique, le chlorure de sulfuryle, le chlorure de p-toluène sulfonyle (ou le chlorure de tosyle) et l'isocyanate de chlorosulfonyle (**ICS**).

Dans notre stratégie de synthèse des composés acylés, les réactifs clé sont:

l'isocyanate de chlorosulfonyle (**ICS**) qui a été à la base de l'insertion du groupement sulfamide (**N-SO<sub>2</sub>-N**) (thiadiazine-1,1-dioxyde) et par la suite la synthèse des acylsulfamides (**N-SO<sub>2</sub>-NCO**), et le chlorure de p-toluène sulfonyle (chlorure de tosyle) pour la synthèse des N-acylsulfonamides (**R-SO<sub>2</sub>-NR'-CO**).

## Partie 1

### IV-1- Synthèse des acylsulfamides à partir de l'ICS:

La synthèse des acylsulfamides par l'isocyanate chlorosulfonyle (ICS) se fait en trois étapes d'aménagement fonctionnel .

#### IV-1-1- Synthèse des carboxylsulfamides

D'après la littérature, l'accès aux carboxyles sulfamides **100a-g** est réalisé selon la méthode décrite par Dewynter et Col <sup>1</sup>. Cette réaction se fait en deux étapes in-situ (carbamoylation-sulfamoylation).

##### -Carbamoylation :

L'addition du tertiobutanole sur la fonction isocyanate de l'ICS à 0°C dans le dichlorométhane anhydre, fournit le carbamate de chlorosulfonyle (**99**).

##### - sulfamoylation :

Le carbamate de chlorosulfonyle préparé précédemment a été additionné in situ sur des amines primaires ou secondaires en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre 0°.

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. On observe très rapidement l'apparition d'un produit apolaire, et la disparition de l'amine au bout de 30 minutes. (**Schéma 36**).

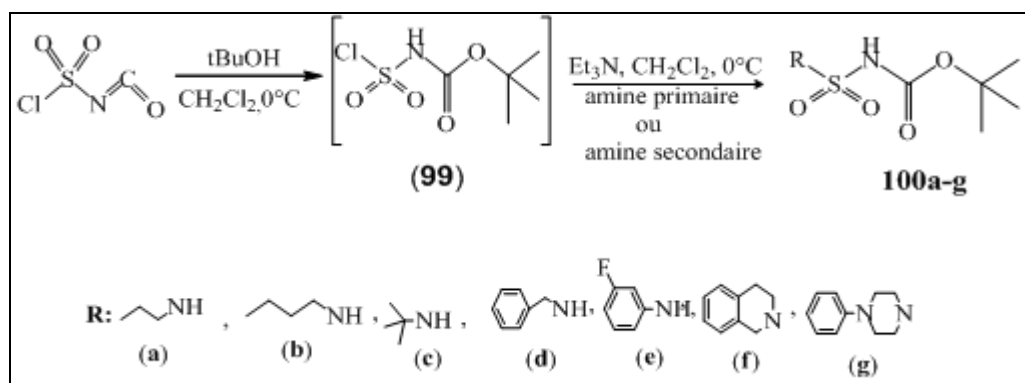


Schéma 36: Synthèse de carboxylsulfamides.

Les carboxylsulfamides sont recueillis sous forme d'une poudre blanche avec de bons rendements, comme le montre le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des carboxylsulfamides 100 a-g:

Réf	R	Formule	Masse	$R_f^*$	$F^{\circ}c$	Rdt %
100a		$C_8H_{18}O_4N_2S$	238	0.80	110-111	90
100b		$C_9H_{20}O_4N_2S$	252	0.85	111-112	88
100c		$C_9H_{20}O_4N_2S$	252	0.75	110-111	75
100d		$C_{12}H_{18}O_4N_2S$	286	0.84	112-113	75
100e		$C_{11}H_{15}O_4N_2SF$	290	0.65	136-137	80
100f		$C_{14}H_{20}O_4N_2S$	312	0.90	137-138	82
100g		$C_{15}H_{23}O_4N_3S$	341	0.85	138-139	74

\* : solvant d'élution ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9/1)

#### IV-1-1-a- Etude structurale :

-En IR : les carboxylsulfamides sont caractérisés par une bande d'absorption de groupement carbonyle (C=O) des esters vers  $1725-1745\text{ cm}^{-1}$ .

-En RMN<sup>1</sup>H : les carboxylsulfamides sont facilement identifiés par la présence d'un singulet qui correspond aux protons tertio-butylique à 1.43 ppm.

#### IV-1-2- Déprotection de carboxylsulfamides :

Nous avons utilisé deux méthodes décrites dans la littérature pour accéder aux sulfamides primaires à partir de carboxylsulfamides préparés auparavant.

**La Première méthode** décrite par Abdaoui et coll<sup>2</sup>, utilise le trifluoroacétique (TFA) comme acide avec le même volume du dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) anhydre à 0°, pour la déprotection du groupement Boc. La réaction est suivie par CCM (Schéma 37).

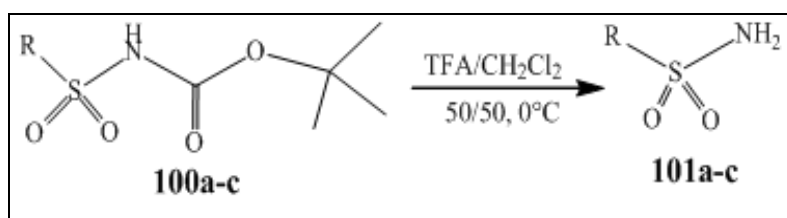


Schéma 37: Déprotection des carboxylsulfamides avec le TFA.

**La deuxième méthode** décrite par Nadim S. Shaikh et Coll<sup>3</sup> consiste à introduire la montmorillonite K10 successivement au produit dissout dans le dichloroéthane anhydre. La déprotection du carboxylsulfamide est satisfaisante au bout de 5 heures d'agitation à reflux (schéma 38). La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince et les produits sont révélés à la ninhydrine. Les sulfamides sont obtenus sous forme de cristaux ou de poudre blanche.

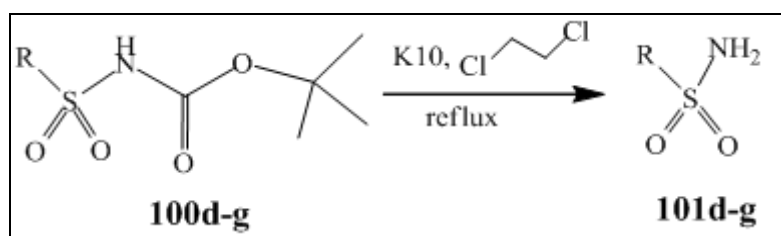


Schéma 38: Déprotection des carboxylsulfamides avec K10.

Le tableau 3 illustre les caractéristiques des sulfamides déprotégés. Les rendements restent satisfaisants après l'ensemble des méthodes de déprotection utilisées.

Tableau 3: Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides 101a-g :

<i>Réf</i>	<i>Formule</i>	<i>Masse</i>	<i>Rf</i> *	<i>F<sup>o</sup>c</i>	<i>Rdt</i> %
101a	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	138	0.57	128-129	74
101b	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	152	0.55	120-122	70
101c	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	152	0.49	124-125	75
101d	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	186	0.43	88-89	76
101e	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> SF	190	0.42	135-137	75
101f	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	212	0,60	80-82	78
101g	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	241	0.45	127-129	72

\* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 9/1)**IV-1-2-a- Etude structurale :**

-**En IR** : les sulfamides sont caractérisés par l'apparition de la bande d'absorption de NH<sub>2</sub> vers 3145-3345 cm<sup>-1</sup>.

-**En RMN<sup>1</sup>H** : les sulfamides se traduisent par la disparition du singulet correspondant aux protons du *t*But.

-**En RMN<sup>13</sup>C** : Disparition du pic caractérisant le groupement carbonyle (C=O) des esters vers 150.9 ppm.

**IV-1-3- Synthèse des acylsulfamides**

L'acylation des sulfamides a été réalisée par la condensation d'anhydride acétique dans l'acétonitrile et en présence de 1mmol % de H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> comme catalyseur.

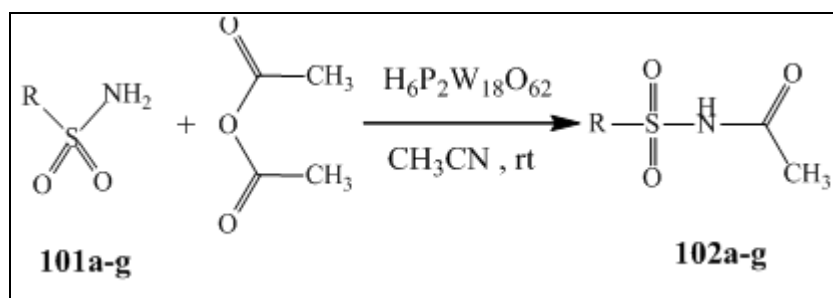


Schéma 39: Acylation de sulfamides.

Les produits acylés apparaissent moins polaire sur CCM que les sulfamides et sont révélées à la ninhydrine. Ils sont obtenus sous forme de poudre blanche après purification sur colonne de gel de silice éluée avec le mélange DCM-MeOH.

Afin d'améliorer la pureté, les acylsulfamides ont été recristallisés dans le toluène comme solvant à température ambiante. Le composé **102e**: N-acetyl-3 fluorophenyl-sulfonamide est recueilli sous forme d'aiguilles blanches, alors que le produit **102f**: N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide est recueilli sous forme de cristaux. La structure de ce dernier a été confirmée sans ambiguïté, par une analyse par diffraction des Rayons X.

Tableau 4: Caractéristiques physico-chimiques des sulfamides acylés 102a-g:

Réf	Formule	Masse	Rf *	F°c	Rdt %
102a	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	180	0.49	130-131	92
102b	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	194	0.49	131-132	83
102c	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	194	0.54	135-136	93
102d	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	228	0.50	120-121	94
102e	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> SF	232	0.45	146-147	94
102f	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	254	0,74	82-83	95
102g	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S	284	0.42	135-136	70

\*(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 9 /1)

Les sulfamides acylés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN<sup>1</sup> H, RMN<sup>13</sup> C, SM et RX.

**IV-3-1-a- Etude structurale :**

**-En RMN<sup>1</sup>H:** L'acylation est confirmée par l'apparition du signal des protons portés par le groupement méthyle sous forme d'un singulet vers 2 ppm.

**-En RMN <sup>13</sup>C:** l'acylation se traduit par l'apparition du signal vers 22.8 ppm pour le groupement méthyle et le signal du groupement carbonyle (C=O) de la fonction amide vers 169.5 ppm.

**-En SM :** la structure des composés acylés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> d'abondance relative de 100%.

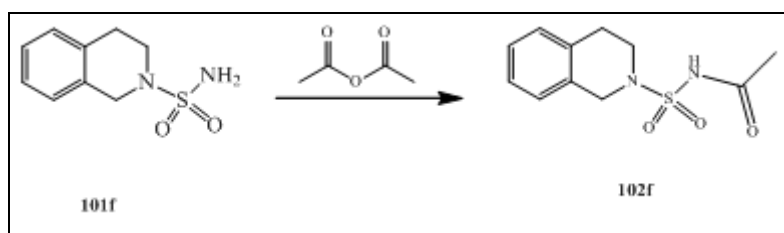
**IV-1-4-Etude cinétique d'acylation du sulfamide 101f:**

Les hétéropolyanions ont été employés avec succès comme catalyseurs de quelques processus catalytiques notamment dans la catalyse acide. Ils ont été utilisés également dans de nombreuses réactions d'oxydation aussi bien en phase homogène qu'en phase hétérogène.

Nous avons récemment rapporté l'utilisation des hétéropolyanions comme un nouveau catalyseur dans la déprotection des sulfamides <sup>4</sup>. Fort de ce résultat nous allons essayer dans ce chapitre d'exploiter davantage la haute activité catalytique de ce type d'hétéropolyacide (type Dawson) dans l'acylation des sulfamides (Schéma 39), et ce en raison de leur forte acidité de Brønsted, de leur stabilité à haute température et également de leur haute solubilité dans les solvants polaires.

Nous avons entrepris la démarche de changer les conditions de la réaction d'acylation afin d'améliorer les rendements. Dans une première expérience, en utilisant des conditions traditionnelles en milieu basique ou sans, le sulfamide et l'anhydride acétique dans les proportions respectives 1/1.5 sont réagit ensemble à température ambiante. Aucune conversion n'a été constaté après une heure (Tableau 7, entrée 1).

Pour optimiser les conditions réactionnelles afin d'améliorer les rendements, l'hétéropolyacide H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (HPA) a été utilisé dans l'acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **101f** (Schéma 40) avec l'anhydride acétique en quantité catalytique (0.25 mmol %). Dans des conditions similaires, la vitesse de la réaction a manifestement accéléré, même si le taux de conversion (50%) reste moyen (Tableau 5, entrée1).



**Schéma 40:** Acylation de 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (**101f**) avec l'anhydride acétique.

Nous avons par la suite augmenté la quantité du HPA de 0.25 à 1.25 mmol %, trouvant que 1 mmol % a un effet important sur le taux de conversion (95%) après seulement 15 min (Tableau 5, entrée 3). On note par ailleurs que l'utilisation de 1.25 % du  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  n'a pas amélioré le rendement (Tableau 5, entrée 4).

**Tableau 5:** effet Catalytique du  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  dans la N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **101f** (Schéma 40) avec l'anhydride acétique.

Entrée	$H_6P_2W_{18}O_{62}$ (mmol %)	Temps (min)	Conversion <sup>a</sup> (%)
1	0.25	60	50
2	0.5	30	91
3	1	15	95
4	1.25	15	95

<sup>a</sup> Taux de conversion déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

Nous avons procédé à refaire la même réaction par l'emploi du HPA (1mmol%) et ce dans différents solvants et nous avons constaté que les réactions dans le  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  et le THF ont donné le produit acylé mais avec des taux de conversions modérés. En revanche, les réactions effectuées dans les solvants polaires aprotiques tel le toluène et l'acétonitrile ont fourni le N-acylsulfonamide désiré avec des taux de conversions plus satisfaisants (Tableau 6, entrées 4 et 5). La réaction sous des conditions exemptes de solvant a donné le produit désiré: N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-sulfonamide **102f** avec un rendement très élevé (Tableau 5, entrée 6). Malgré ce résultat intéressant, nous avons choisi de travailler en présence d'acétonitrile, afin de pouvoir effectuer les prélèvements nécessaires pour le suivi cinétique de la réaction.

**Tableau 6:** N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2- sulfonamide **101f** (Schéma 40) en présence de l'anhydride acétique dans différents solvants, utilisant le  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (1 mmol %) comme catalyseur.

Entrée	Solvant	Temps(min)	Conversion(%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	62
2	CHCl <sub>3</sub>	60	65
3	THF	60	55
4	Toluene	30	80
5	CH <sub>3</sub> CN	15	95
6	Sans solvant	07	98

Dans l'ordre de déterminer l'efficacité de l'hétéropolyacide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (HPA) comme catalyseur, la même réaction d'acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (**101f**) avec l'anhydride acétique dans l'acétonitrile a été effectuée avec d'autres catalyseurs solides et liquides en l'occurrence l'hétéropolyacide de type Dawson  $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$  et le sel  $K_6P_2W_{18}O_{62}$ , l'hétéropolyacide de type keggin  $H_3P_2W_{12}O_{40}$ , la montmorillonite K10, le chlorure de zinc (ZnCl<sub>2</sub>) et l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) employés précédemment dans des réactions similaires. Les résultats résumés dans le tableau 7 ont révélés que ces systèmes donnent le produit désiré mais avec des taux de conversions médiocres même si des grandes quantités des catalyseurs ont été utilisées (tableau 7, entrées 2, 3, 4, 7, 8).  $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$  s'est montré avoir une activité similaire à celle de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  sous les mêmes conditions (tableau 7, entrée 6).

**Tableau 7 :** N-acylation du 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **101f** (Schéma 40) avec l'anhydride acétique dans différents catalyseurs acides dans CH<sub>3</sub>CN comme solvant.

Entrée	Catalyseur (1 mmol %)	Temps (min)	Conversion%
1	sans cat.	60	--
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	60	23
3	H <sub>3</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	60	30
4	K <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	60	15
5	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	15	95
6	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> Mo <sub>6</sub> O <sub>62</sub>	15	80
7	ZnCl <sub>2</sub>	60	--
8	K10	60	10

En utilisant ce catalyseur, l'acylation de sulfamide **101f** a été effectuée par quatre agents d'acylations : anhydrides acétique, benzoïque, acétate d'éthyle et chlorure d'acide acétique (tableau 8). L'anhydride acétique a montré sa plus grande réactivité par rapport aux autres agents d'acylation où la réaction s'est déroulée en 15 minutes en obtenant une bonne conversion. Pour l'anhydride benzoïque l'acylation est beaucoup plus lente en raison de ses effets stériques et électroniques.

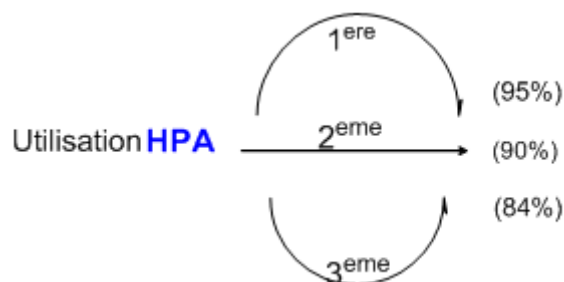
**Tableau 8:** N-acylation du 1,2,3,4-Tétrahydroisoquinoline-2- sulfonamide **101f** en présence de différents agents acylants utilisant le H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (1 mmol %) comme catalyseur.

Entrée	Agent acylant	Temps (min)	Conversion (%)
1	CH <sub>3</sub> COOCOCH <sub>3</sub>	15	95
2	CH <sub>3</sub> COCl	27	82
3	CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	20	89
4	(PhCO) <sub>2</sub> O	60	45

Compte tenu de ces résultats, nous avons sélectionné les conditions réactionnelles optimisées pour déterminer l'ampleur catalytiques qu'offre l'hetropolyacide HPA pour cette réaction. Les aux de conversions sont calculés par analyse RMN  $^1\text{H}$ , par la mesure du rapport des intégrations relatives aux protons H du sulfamide de départ et au proton H du produit acylé.

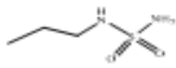
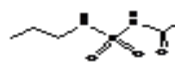
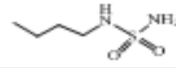
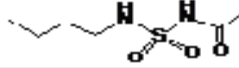
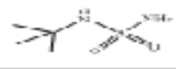
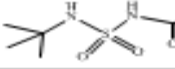
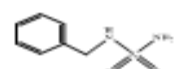
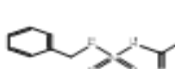
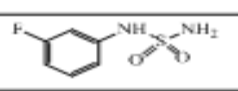
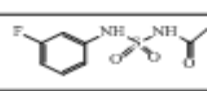
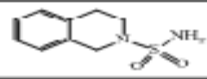
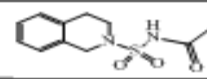

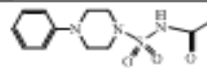
Enfin, nous nous sommes intéressés à étudier la possibilité de réutilisation du catalyseur, dus à des aspects économiques et environnementaux. Pour cette raison la même réaction de 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2- sulfonamide avec de l'anhydride acétique en présence de HPA dans des conditions exemptes de solvant a été entrepris. A la fin de chaque réaction, le catalyseur est récupéré du mélange réactionnel par addition d'acétate d'éthyle et le dichlorométhane.

Une simple filtration, lavage avec du dichlorométhane et séchage, étaient suffisant pour purifier le catalyseur. Le catalyseur recyclé a été réutilisé trois fois dans la même synthèse sans montré une diminution significative de son activité catalytique, pour un temps de réaction égal a quinze minutes le rendement a été entre 95 - 84 %.



Toute une série de sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires ont été sujets de cette procédure. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 9.

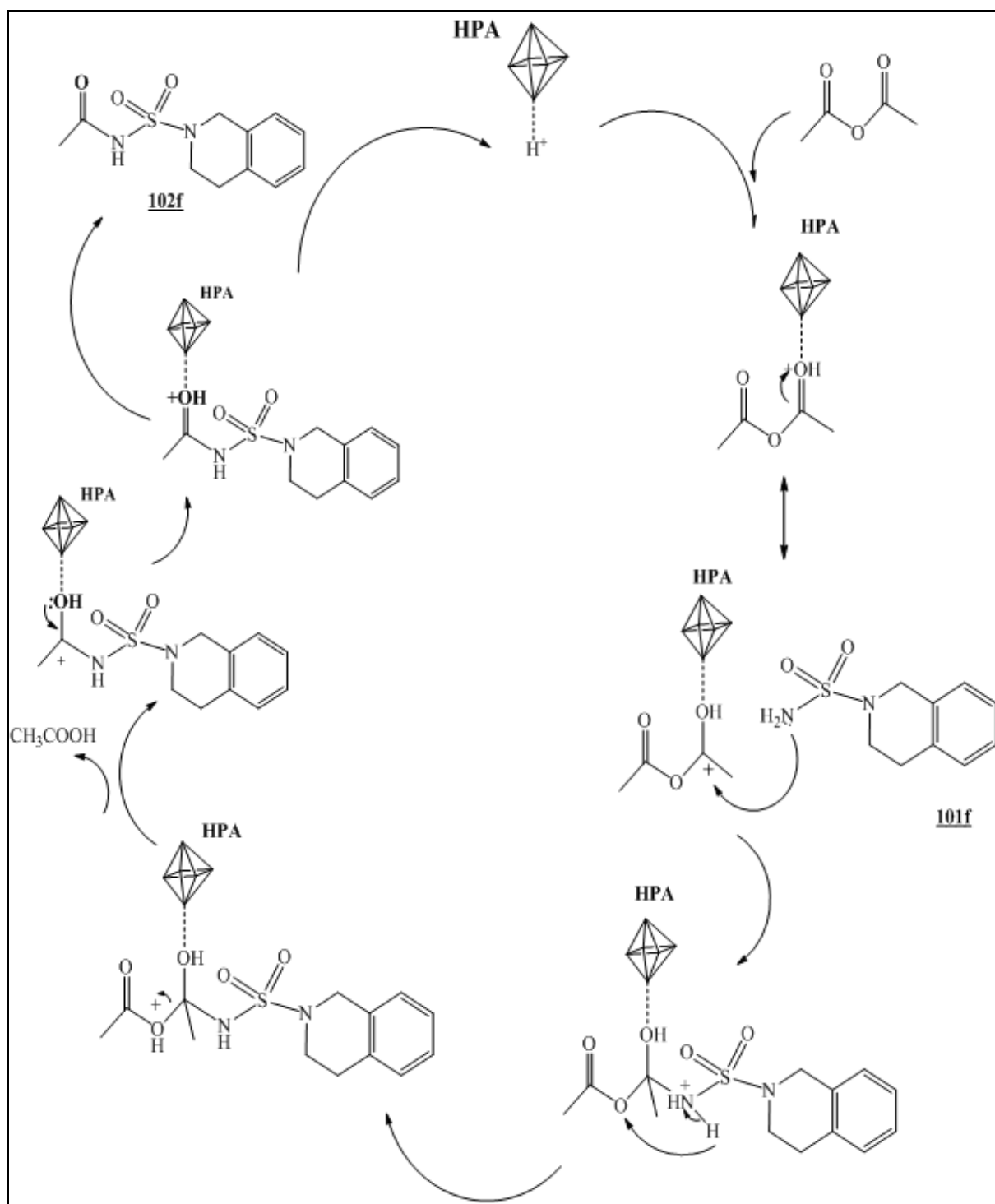
Tableau 9: Synthèse des acyles sulfamides utilisant le  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  comme catalyseur.

Entrée	Sulfamide	Produit	Temps (min)	Rdt(%)
1			22	92
2			22	93
3			20	93
4			25	94
5			20	94
6			15	95
7			25	70

Nous avons constaté l'absence d'effets électroniques sur le processus catalytique, les sulfamides substituées par des groupements électroattracteurs ou donneurs sont acylés avec une conversion presque totale et les sulfamides acylés correspondant sont récupérés avec de bon rendements (entrée 1-7, tableau 9).

Après l'achèvement des réactions, les mélanges ont été versés sur l'eau, extraite avec l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été lavées avec une solution de  $Na_2CO_3$  puis à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre puis concentrées pour donner des produits bruts. La purification de ces produits a été effectuée par recristallisation. L'hétéropolyacide (HPA) est beaucoup plus soluble dans l'eau que dans certains solvants organiques. Ce catalyseur peut être récupéré presque quantitativement de la phase aqueuse.

De point de vue mécanisme, cette réaction peut être par la formation de l'ion acylium en présence de l'hétéropolyacide **HPA**, favoriser l'attaque nucléophile du groupement  $NH_2$  du sulfamide utilisé et formation d'un intermédiaire. Le départ d'une molécule d'acide acétique conduit à la formation du sulfamide acylé désiré comme indiqué dans le schéma 41.



**Schéma 41:** Mécanisme réactionnel de la synthèse d'acylsulfamide **102f** catalysée par H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (HPA).

**Conclusion**

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible d'accéder aux acylsulfamides à partir de sulfamides et anhydride acétique, et ceci en passant par trois étapes essentiels qui sont:

- synthèse des carboxylsulfamides: cette synthèse est réalisée en deux étapes carbamoylation – sulfamoylation à partir d'alcool tertiobutanol et l'isocyanate de chlorosulfonyle.
- synthèse des sulfamides modifiés par déprotection des carboxylsulfamides dans un milieu acide en utilisant deux méthodes décrites dans la littérature.
- acylation des sulfamides: qui a été réalisée par une méthode simple et rapide à partir d'anhydride acétique en présence de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (HPA) .

En pratique, nous avons trouvé que ce solide est l'un des catalyseurs extrêmement utile et hautement efficace pour la synthèse d'une large série des acyles sulfamides via l'acylation des sulfamides avec des agents acylants. Cette méthode est adéquate pour une variété de substrats y compris les sulfamides dérivés d'amines primaires ou secondaires (linéaire ou cyclique), et fournit les sulfamides acylés correspondants en rendements élevés et quantitatifs après des temps de réactions courts.

La présente méthodologie offre des avantages très intéressants comme par exemple les temps des réactions réduits, les rendements élevés et les procédures expérimentales très simple sous des conditions douces, ainsi que la viabilité économique des catalyseurs, quand on les compare avec d'autres méthodes conventionnelles aussi bien qu'avec d'autres catalyseurs.

## Partie 2

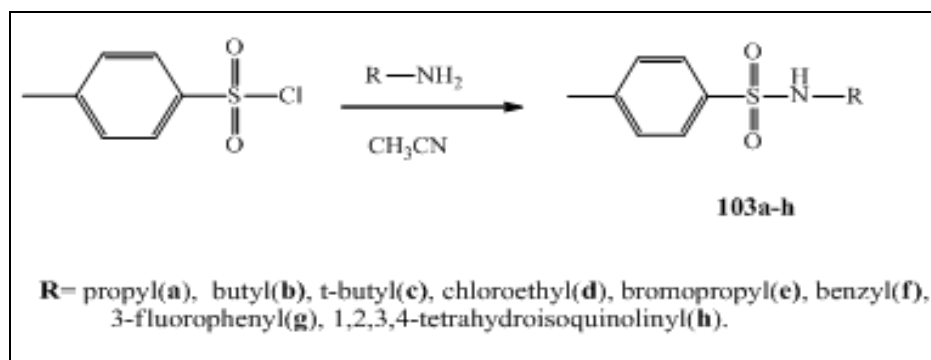
### IV-2- Synthèse des N-acylsulfonamides à partir de chlorure de p-toluène sulfonyle:

La deuxième partie de mes travaux a consisté à continuer un travail exploratoire concernant la réactivité particulière du groupement sulfonamide afin d'obtenir de façon simple par catalyse au hétéropolyanions (HPA) des composés très fonctionnalisés : des N-acylsulfonamides.

Pour ce faire, une série de sulfonamides secondaires a été préparée par sulfonation des amines avec le chlorure de p-toluène sulfonyle qui possède un site électrophile pouvant subir une réaction de substitution. Puis ils ont été mis en présence de proportion catalytique d'HPA et de 2 équivalents d'anhydride acétique dans l'acétonitrile, pour former, avec de bons rendements, les sulfonamides acylés correspondants.

#### IV-2-1- Synthèse des sulfonamides:

D'après la littérature, l'accès aux sulfonamides secondaires **103a-h** est réalisé selon Meshram et coll <sup>5</sup>, par une Sulfonation des amines primaires par du chlorure de p-toluène sulfonyle en présence d'acétonitrile anhydre et sans catalyseur (**Shéma 42**).



**Schéma 42** : Synthèse des sulfonamides.

Les sulfonamides **103e** et **103h** sont obtenus sous forme de poudre respectivement de couleur blanche et jaune pâle, les autres sous forme d'une huile avec de bon rendement.

Tableau 10: Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides 103a-h :

Réf	R	Formule	Masse	R <sub>f</sub> *	F° C	Rdt %
103a	propyl	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> SO <sub>2</sub> N	213	0.42	Huile	67
103b	butyl	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> SO <sub>2</sub> N	227	0.40	Huile	62
103c	tbutyl	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> SO <sub>2</sub> N	227	0.35	Huile	65
103d	Chloroethyl	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> SO <sub>2</sub> NCI	233.5	0.38	133-134	75
103 <sup>e</sup>	bromopropyl	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> SO <sub>2</sub> NBr	306	0.30	137-138	77
103f	benzyl	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> SO <sub>2</sub> N	261	0.44	Huile	65
103g	3-fluorophenyl	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> SO <sub>2</sub> NF	265	0.33	Huile	62
103h	1,2,3,4-tetraisoquinolinyll	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> SO <sub>2</sub> N	287	0.40	142-143	76

\* : solvant d'élution (AcOEt /MeOH 8 /2)

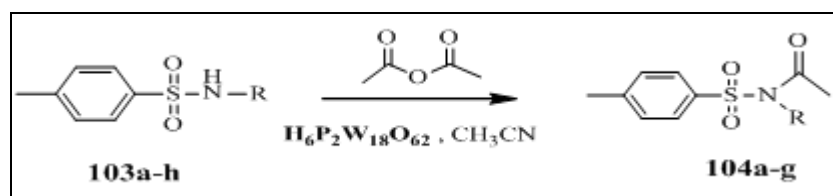
#### IV-2-1-a- Etude structurale :

-En RMN<sup>1</sup>H : les sulfonamides sont identifiés par la présence d'un singulet ou triplet correspondant au proton du NH entre 4.50 et 4.88 ppm.

-En MS : la structure des sulfonamides est confirmée par l'apparition du pic moléculaire [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> d'abondance relative de 100%.

#### IV-2-2- Acylation des sulfonamides:

Le mode opératoire générale utilisé pour les réactions d'acylation des sulfonamides secondaires **103a-h** (Schéma 43) est identique à celui décrit précédemment pour les sulfamides primaires en utilisant les mêmes conditions et les résultats obtenus en milieu H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> comme catalyseur acide sont reportés dans le Tableau 12.



**Schéma 43:** Acylation des sulfonamides secondaires en présence de HPA

Le suivi par CCM montre l'apparition de nouveaux produits juste au dessus des produits de départ et sont révélés à la ninhydrine. Après purification sur colonne de gel de silice éluée au

dichlorométhane, les *N*-acylsulfonamides se présentent sous deux formes, huile (**104 a, b, c** et **g**) et poudre (**104 d, e** et **f**) avec de bons rendements.

Les caractéristiques physico-chimiques des *N*-acylsulfonamides **104a-f** sont rassemblées dans le tableau 11.

**Tableau 11: Caractéristiques physico-chimiques des sulfonamides acylés :**

Réf	Formule	Masse	Rf*	F°C	Rdt %
<b>104a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> SO <sub>3</sub> N	255	0.45	huile	94
<b>104b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> SO <sub>3</sub> N	269	0.48	huile	94
<b>104c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> SO <sub>3</sub> N	269	0.47	huile	89
<b>104d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> SO <sub>3</sub> NCl	275.5	0.40	145-146	78
<b>104e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> SO <sub>3</sub> NBr	323	0.38	149-150	86
<b>104f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> SO <sub>3</sub> N	303	0.41	147-148	84
<b>104g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> SO <sub>3</sub> NF	307	0.42	huile	80

\* : solvant d'élution (AcOEt/MeOH, 8:2)

Les structures des produits acylés **104a-g** ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et masse.

#### IV-2-2-a Etude structurale :

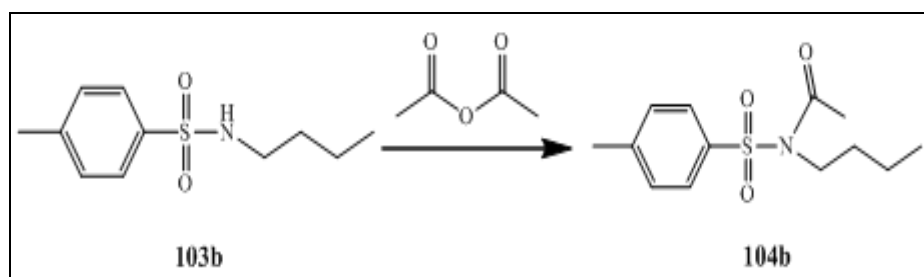
-En RMN<sup>1</sup>H : Les produits acylés sont caractérisés par le signal des protons portés par le méthyle qui apparaît sous forme d'un singulet vers 2.35 ppm.

-En MS : la structure des sulfonamides acylés est confirmée par l'apparition du pic moléculaire [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> d'abondance relative de 100%.

#### IV-2-3- Etude cinétique d'acylation du sulfonamide secondaire 103b:

Dans la littérature, un seul article décrit l'utilisation des hétéropolyanions type Keggin sur un support comme catalyseur de la réaction d'acylation des sulfonamides primaires <sup>6</sup>. Dans ce chapitre, nous rapportons l'utilisation du catalyseur H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>: hétéropolyacide type Dawson utilisé déjà dans la synthèse des acylsulfamides, dans l'acylation de sulfonamides **secondaires** qui s'est révélé un catalyseur utile et efficace. Comme dans le cas du catalyseur type Keggin, nous avons trouvé que le catalyseur type Dawson est aussi efficace pour accéder aux *N*-acylsulfonamides. Cependant, le présent protocole comprend de nouvelles stratégies de synthèse.

Dans l'ordre d'effectuer cette acylation par une méthode la plus efficace possible, une série de réaction a été réalisée sous des conditions réactionnelles différentes. Les résultats des expériences d'optimisation impliquant les proportions 2/2 du sulfonamide *N*-butyl-4-ethylbenzenesulfonamide **103b**, l'anhydride acétique et le catalyseur selon le (schéma 44) dans une condensation sont représentés sur le tableau 12.



**Schéma 44:** Acylation de *N*-butyl-4-méthylbenzenesulfonamide **103b**.

**Tableau 12:** Synthèse de *N*-butyl-*N*-tosylacetamide **104b** sous différentes conditions.

Entrée	Solvant	Catalyseur	Agent acylant	Temps(min)	Conversion(%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	CH <sub>3</sub> COOCOCH <sub>3</sub>	60	72
2	CHCl <sub>3</sub>	"	"	60	72
3	THF	"	"	60	60
4	Toluène	"	"	20	80
5	CH <sub>3</sub> CN	"	"	10	<b>94</b>
6	"	"	CH <sub>3</sub> COCl	22	85
7	"	"	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15	88
8	"	"	(PhCO) <sub>2</sub> CO	120	20
9	"	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> Mo <sub>6</sub> O <sub>62</sub>	CH <sub>3</sub> COOCOCH <sub>3</sub>	18	88
10	"	H <sub>3</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	"	60	45
11	"	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	"	60	35
12	"	ZnCl <sub>2</sub>	"	60	16
13	"	ZnO	"	60	12
14	"	K10	"	60	25
15	"	sans	"	60	--



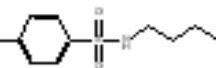
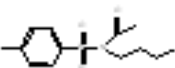
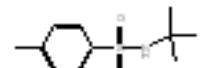
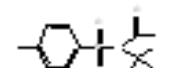
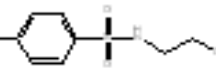

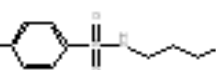
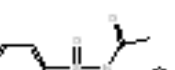
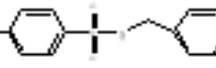
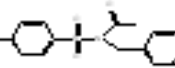
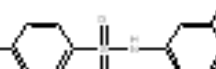
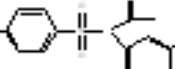
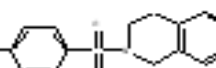
Les entrées 1-5 montrent l'effet de divers solvants sur la réaction. Le Toluène et CH<sub>3</sub>CN ont prouvés d'être les plus efficaces. Cependant, des rendements moyens ont été obtenus quand le THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou CHCl<sub>3</sub> ont été utilisés. En effet, les conditions sous acétonitrile ont été choisies en vue du rendement de la réaction et de temps. En outre, 2mmole % de H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> ont été trouvé d'être suffisantes pour compléter cette réaction d'acylation de sulfonamides secondaires en la comparant avec celle des sulfamides primaires.

L'effet de différents catalyseurs sur la réaction a été également testé et les résultats ont montré que le H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> été plus efficient par rapport aux autres catalyseurs tel que H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>Mo<sub>6</sub>O<sub>62</sub> (entrée 9), H<sub>3</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (entrée 10), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (entrée 11), ZnCl<sub>2</sub> (entrée 12), ZnO (entrée 13).

$H_6P_2W_{18}O_{62}$  s'est montré avoir une activité similaire à celle de  $H_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$  sous les mêmes conditions.

Pour explorer la généralité et l'ampleur de la réaction d'acylation catalysée par  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , les mêmes réactions en utilisant des sulfonamides secondaires différemment substitués ont été conduites dans la présence d'une quantité catalytique en l'occurrence 2mmole % de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  sous des conditions similaires. Comme s'était attendu, des rendements satisfaisants ont été observés et les résultats sont résumés sur le tableau qui suit

**Tableau 13:** Synthèse des N-acylsulfonamides utilisant  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  comme catalyseur.

Entrée	Sulfonamide	Produit	Temps (min)	Rd (%)
1			12	94
2			10	94
3			08	89
4			30	75
5			20	75
6			15	84
7			15	80
8		--	--	--

On voit ici clairement que la nature de la substitution à l'azote influe sur la réactivité de sulfonamide. On constate en effet que la réactivité diminue au fur et à mesure que l'encombrement stérique du substituant porté par l'atome d'azote augmente. A titre d'exemple, dans le cas où R est un groupement attracteur comme le chloroethyl (entrée 4), le bromopropyl (entrée 5), le taux de conversion est de 85% alors qu'il est nul lorsque R est un groupement 1,2,3,4- tetrahydroisoquinolinyl (entrée 8) du à l'absence du proton libre.

En revanche, la conversion du sulfonamide correspondante est totale lorsque R est un groupement donneur comme le tert-butyl (entrée 3), le groupement butyle (entrée 2) et le groupement propyle (entrée 1).

Une étude cinétique de la réaction a été réalisée afin d'évaluer le temps de réaction nécessaire pour convertir tout le sulfonamide en acylsulfonamide. De la même manière, les taux de conversion ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$ .

### **Conclusion**

Dans cette partie, nous avons développé une méthode simple et efficace de l'acylation des sulfonamides secondaires. En effet, cette synthèse en utilisant des précurseurs de départ, synthétisés à partir de substrats commercialement accessibles et en présence d'une quantité catalytique d'hétéropolyacide  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  sous des conditions douces a aboutit à la préparation d'une gamme des N-acylsulfonamides avec des rendements satisfaisant. Les avantages tels les conditions réactionnelles simples, la simplicité des réactions, et la procédure expérimentale commode font de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  un puissant catalyseur pour la synthèse des N-acylsulfonamides.

### Partie3

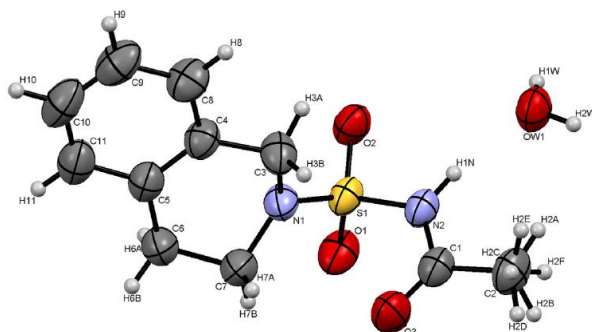
#### IV-3- Etude cristallographique:

Afin de compléter l'étude des acylsulfamides avec un aspect structural, nous avons réalisé l'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal du N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline2-sulfonamide ( **102f** ). Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par cristallisation lente dans le toluène.

Les intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre Enraf–Nonius CAD-4, avec la radiation  $K\alpha$  du cuivre ( $k\alpha = 1.54184 \text{ \AA}$ ) et un monochromateur de graphite, puis traitées à l'aide du logiciel associé CAD-4<sup>7</sup>.

La structure cristallographique a été résolue en utilisant la méthode directe, puis les paramètres structuraux ont été affinés par la méthode des moindres carrés sur  $F^2$  en utilisant la suite logicielle SHELXL-97<sup>8</sup>.

Une représentation ORTEP de la structure obtenue peut être visualisée ci-dessous. (Figure 23).



**Figure 23:** Représentation ORTEP d'une unité asymétrique du composé **102f**.

Les ellipsoïdes d'agitations thermiques sont représentées avec une probabilité de 50%. Les atomes de carbone sont gris, les atomes d'azote sont bleus, les atomes d'oxygène sont rouges, l'atome de soufre est en jaune tandis que les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères blanches de rayon arbitraire.

Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le (Tableau 14).

Les positions atomiques, les facteurs d'agitation thermique anisotropes équivalents ainsi que les principales valeurs des distances interatomiques et les principaux angles des liaisons sont récapitulés dans notre publication récente (Synthesis and structural study of N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide obtained using  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as acidic solid catalyst. Chafika Bougheloum, Carole Barbey, Malika Berredjem, Abdelrani Messalhi, Nathalie Dupont. Journal of Molecular Structure 1041 (2013) 6–15.

Dans cette publication, l'analyse complète des interactions faibles a été réalisée par comparaison avec celle du 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide ( **101f** ), avant acylation, qui a été décrit par Carole Barbey et al.<sup>9</sup> en s'appuyant sur les outils basés sur la surface de Hirshfeld.

**Tableau 14:** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement.

Formule chimique	$C_{22}H_{14}N_2O_3S, H_2O$
Masse moléculaire	272.33 g mol <sup>-1</sup>
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P21/c
a (Å)	13.424 (6)
b (Å)	7.1650 (6)
c (Å)	13.517 (3)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	96.37 (5)
$\gamma$ (°)	90
Unit cell volume (Å <sup>3</sup> )	1292.1 (7)
Température (K)	293 (2)
Z	4
Radiation :	Cu K $\alpha$ ( $\lambda=1.54184$ Å)
$\theta$ Range for data collection:	3.3° to 67.23°
Reflections /unique/ with $[1 > 2 \square(I)]$ :	4731/2307/1718
Data/restraints/parameters:	4268/0/172
Goodness of fit on $F^2$	1.041
Final R indices $[1 > 2 \square(I)]$ :	R1=0.068. wR2= 0.167
R indices (all data):	R1=0.088. wR2= 0.184
$(\Delta\rho)_{\max}$	0.534e Å <sup>3</sup>
$(\Delta\rho)_{\min}$	-0.598e Å <sup>3</sup>
Référence du dépôt CCDC	914564

Pour mieux comprendre l'ensemble de l'étude structurale du cristal N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide ( **102f** ) et les outils utilisés lors de son analyse,

il est nécessaire de rappeler les définitions des différents types d'interactions intra et intermoléculaires à l'origine des empilements dans l'état solide, ainsi que les notions reposant sur les surfaces de Hirshfeld.

### Quelques rappels:

Les molécules sont des assemblages chimiques plus ou moins complexes d'atomes liés entre eux par des liaisons covalentes, directionnelles et de forte énergie. Ces assemblages d'atomes sont susceptibles de subir des modifications, c'est-à-dire de se transformer en une ou plusieurs autres molécules par le biais d'une réaction chimique. L'ensemble des phénomènes régissant la formation ou la destruction de ces liaisons covalentes constitue le domaine de la chimie moléculaire.

Les molécules peuvent également interagir au travers d'interactions de plus faible énergie, dénommées liaisons non-covalentes. Ces molécules peuvent ainsi acquérir de nouvelles propriétés, sans que leur intégrité chimique ne soit pour autant modifiée. Ce type d'interaction peut être à l'origine de l'adoption par une molécule d'une conformation particulière, ce qui caractérise notamment les protéines. Elles peuvent aussi donner lieu à l'assemblage de plusieurs molécules, selon une conformation particulière.

La chimie supramoléculaire regroupe l'étude des interactions de faibles énergies qui régissent l'association réversible de plusieurs molécules ou de plusieurs éléments d'une même molécule selon un schéma précis. Elle repose sur l'établissement d'interactions non covalentes, de type liaisons hydrogène, liaisons de coordination, interactions  $\pi - \pi$ , liaisons coulombiennes ou liaisons de Van der Waals.

## 1. Les interactions non-covalentes

Parmi les interactions non covalentes on distingue:

### 1.1. Les interactions de Van der Waals

Les forces de **Van der Waals** sont des interactions électriques de faible intensité ( $E_{\text{liaison}} = 1-10 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) pouvant exister entre des atomes ou des molécules. Elles peuvent être classées selon leur origine :

- Les forces de **Keesom**, ou effet d'orientation, résultent d'une interaction intermoléculaire entre deux dipôles permanents. Elles trouvent leur origine dans la différence d'électronégativité entre deux atomes au sein d'une molécule, et donc à la dissymétrie permanente de répartition de la charge électrique dans une molécule pouvant être électriquement neutre. Ce type d'interaction représente une part importante des interactions de Van der Waals dans le cas de molécules polaires.
- Les forces de **Debye**, ou effet d'induction, résultent de l'interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit. Une molécule polaire est en effet capable d'induire un dipôle dans une molécule non polaire mais polarisable, ou dans une autre molécule polaire.
- Les forces de **London**, ou effet de dispersion, se manifestent entre tous types de molécules, et sont les seules interactions apparaissant entre des molécules ne présentant pas de moment dipolaire permanent. Bien que leur moment dipolaire soit nul en moyenne, les fluctuations de leur densité électrique engendrent des dipôles instantanés non nuls qui induisent des dipôles dans les molécules voisines.

Les forces de **Van der Waals** constituent les interactions non-covalentes ayant la plus faible intensité. Elles ont cependant la particularité de jouer systématiquement un rôle dans les interactions inter ou intramoléculaires, les autres types de liaisons non-covalentes étant en revanche spécifiques à des structures chimiques particulières.

### 1.2. Les interactions coulombiennes (ioniques)

Les interactions coulombiennes se forment principalement entre deux atomes ayant une grande différence d'électronégativité, par le transfert d'un ou plusieurs électrons de l'atome le moins électronégatif vers l'atome le plus électronégatif. La liaison résulte de l'attraction électrostatique entre le cation issu de l'atome le moins électronégatif et l'anion issu de l'atome le plus électronégatif. Ce type d'interaction peut également être observé entre un ion et un dipôle (charge permanente/charge partielle). Les liaisons ioniques sont les interactions non-covalentes présentant la plus grande énergie ( $E_{\text{liaison}} = 40-1000 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ), mais ne sont pas directionnelles. Les anions et les cations s'attirent mutuellement dans toutes les directions de l'espace.

### 1.3. Les empilements entre systèmes insaturés (liaisons- $\pi$ )

Ces interactions de faible énergie ( $E_{\text{liaison}} = 10\text{-}40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) interviennent généralement entre des composés organiques contenant des insaturations, le plus souvent des cycles aromatiques. Elles résultent du chevauchement des orbitales p des cycles aromatiques. L'empilement des cycles insaturés crée des interactions de type  $\pi$ -stacking quand les plans des noyaux insaturés sont quasiment parallèles (face à face ou légèrement translétés), tandis que des interactions de type  $\pi$ -edge, T-edge ou CH- $\pi$  sont aussi possibles quand les plans des noyaux insaturés sont quasiment perpendiculaires.

### 1.4. Les liaisons de coordination

Les liaisons de coordination résultent de l'interaction entre un doublet d'électrons non-liant au sein d'un ligand (base de Lewis) et une orbitale vacante d'un atome métallique (acide de Lewis), formant un complexe de coordination. Ce type d'interaction est également appelé liaison métal-ligand. Par ailleurs, le caractère ionique de l'espèce métallique, ainsi que la nature polaire des ligands (le doublet non liant étant en général apporté par des atomes d'oxygène ou d'azote fortement électronégatifs), implique que des interactions ioniques ou dipolaires jouent également un rôle dans la structuration de systèmes basés sur des complexes métal-ligands. L'énergie de liaison dans ce type d'interaction peut être très élevée ( $E_{\text{liaison}} = 150 - 300 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), pouvant se rapprocher de celle d'une liaison covalente. Il est donc possible de concevoir des assemblages particulièrement stables à partir de liaisons de coordination. Par ailleurs, il peut être difficile de dissocier ce type de complexe (nécessité d'une température élevée, ou d'une dilution importante), limitant ainsi la réversibilité des architectures obtenues.

### 1.5. Les liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatiques particulières, qui s'établissent entre un proton lié à un atome fortement électronégatif (azote ou oxygène), qui est faiblement lié, et un atome porteur d'un doublet électronique non liant (azote ou oxygène) ( $E_{\text{liaison}} = 10\text{-}60 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).

Ce type de liaison est particulièrement sensible à des stimuli extérieurs, tels qu'un changement de température (les liaisons H sont thermolabiles) ou la présence de molécules compétitrices (solvants pôlares...). Les liaisons hydrogène étant fortement directionnelles, leur utilisation est prépondérante en chimie supramoléculaire. Elles permettent de concevoir une grande variété de structures, et donc de moduler les propriétés des assemblages générés, selon la nature chimique des sites donneurs ou accepteurs d'électrons.

### 2. Analyse des interactions non-covalentes à l'aide des outils basés sur les surfaces de Hirshfeld <sup>10, 11, 12</sup>.

Une compréhension détaillée des interactions intermoléculaires dans des systèmes tels que les matériaux nanoporeux et des cristaux moléculaires, repose sur la connaissance des distances inter-atomiques et des géométries. La compréhension du processus d'interaction des molécules avec leur environnement direct constitue un intérêt majeur dans la compréhension de la structure et de sa relation aux propriétés.

L'analyse des interactions moléculaires en utilisant des outils basés sur la surface de Hirshfeld permet aux chimistes de mieux visualiser le comportement des molécules dans les empilements cristallins. La représentation graphique des résultats des calculs permet la visualisation des différents types d'interactions à l'aide de contours et de couleurs clairement identifiés.

Le calcul de la surface Hirshfeld conduit à une visualisation interprétable d'une molécule dans son environnement. La décomposition de cette surface fournit une «empreinte moléculaire» sous la forme d'une carte 2D représentant une distribution complète des interactions.

Les structures cristallines sont analysées par les outils dérivés de la surface de Hirshfeld, à l'aide du logiciel Crystal Explorer 3.0 <sup>13</sup> pour déterminer les zones qui présentent des contacts plus courts que la somme des rayons de Van der Waals autour de chaque molécule.

La surface de Hirshfeld entourant une molécule est définie à partir des points au niveau desquels la contribution à la densité électronique des électrons de la molécule en question est égale à la contribution électronique de toutes les autres molécules. Pour chaque point d'une telle iso-surface, deux distances sont définies:

- $d_e$ : la distance entre un atome externe au volume défini par cette surface et le point le plus proche de la surface,
- $d_i$ : la distance entre un atome interne au volume défini par cette surface et le point le plus proche de la surface.

Les distances  $d_e$  et  $d_i$  fournissent une image tridimensionnelle des contacts intermoléculaires entourant une structure cristalline.

La distance de contact normalisée,  $d_{norm}$ , représentée dans l'équation suivante, est une fonction symétrique basée à la fois sur les distances  $d_e$ ,  $d_i$  et des rayons de van der Waals (vdW) des atomes interne ou externe à la surface.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$$

La valeur de la distance de contact normalisée  $d_{norm}$  est négative lorsque les contacts intermoléculaires sont plus courts que les distances de références de Van der Waals, ou positive quand ils sont plus longs.

Les schémas des surfaces moléculaires de Hirshfeld réalisés avec des colorations basées sur la distance de contact normalisée  $d_{norm}$  utilisent les couleurs rouge-blanc-bleu. La couleur rouge permet d'indiquer les régions de la surface de Hirshfeld présentant les contacts intermoléculaires les plus courts, la couleur blanche les régions de la surface de Hirshfeld présentant les contacts intermoléculaires de l'ordre de la séparation de référence Van der

Waals et la couleur bleue les zones présentant les distances de contact les plus longues. La coloration permet l'identification rapide et conviviale des régions présentant un intérêt particulier pour les interactions intermoléculaires.

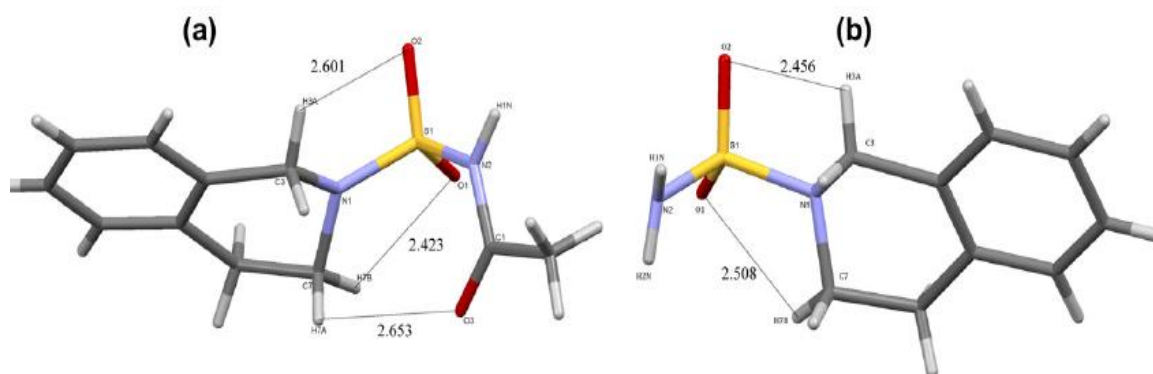
La combinaison des deux distances  $d_e$  et  $d_i$  sous la forme d'empreintes digitales 2D offre un résumé des contacts intermoléculaires dans le cristal. Ces graphiques sont générés par le regroupement des paires ( $d_i$ ,  $d_e$ ) sur des distances de 0,01 Å en colorant chaque point résultant en fonction de sa fréquence d'apparition sur l'ensemble de la surface. La couleur varie du bleu (quelques points) au rouge (plusieurs points) en passant par le vert. La couleur grise est utilisée lors de la superposition d'interactions particulières (colorés) par dessus l'ensemble des interactions (masque gris).

Les surfaces de Hirshfeld et les « empreintes digitales 2D » présentées dans ce travail ont été préparés en utilisant le programme Crystal Explorer 3.0 <sup>13</sup>.

### 3. Analyse du cristal 102f par la surface de Hirshfeld

L'analyse détaillée du cristal **102f**, obtenu après acylation, est effectuée par une comparaison avec la structure 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (101f), avant acylation, décrite par Carole Barbey et al <sup>9</sup>. Les effets des interactions faibles aux niveaux moléculaires, puis supramoléculaires ont été discutés.

Dans le cristal du composé 102f, les orientations des groupements sulfonyle et carbonyle permettent la formation d'interactions intramoléculaires très faibles de type liaison hydrogène C-H...O entre les H des carbones C(3) et C(7) et l'oxygène O(3) du carbonyle ou les oxygènes O(1) et O(2) du groupement sulfonyle (Fig. 24a). Le même phénomène est observé dans le cristal 101f pour les mêmes atomes (Fig. 24b).

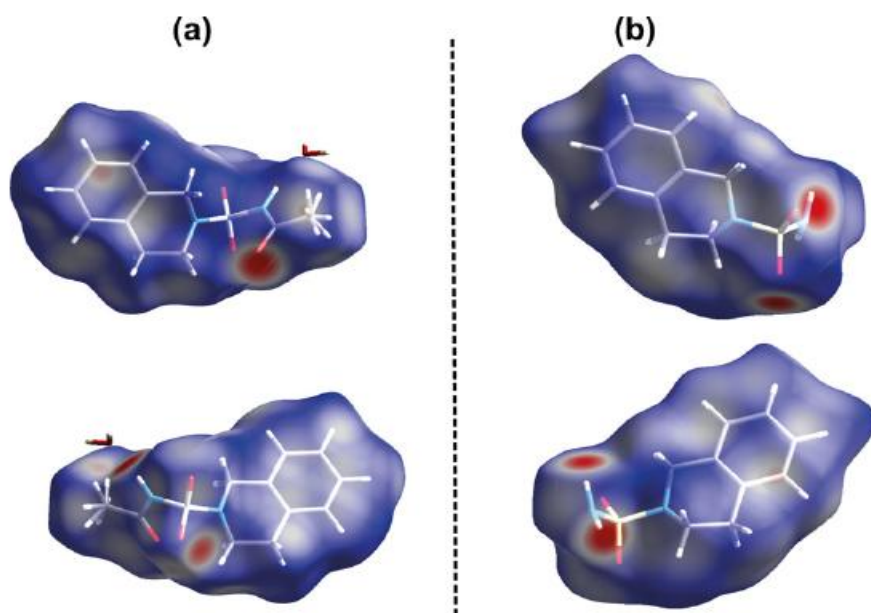


**Figure 24:** Contacts intramoléculaires (avec distances en Å) dans les molécules 102f (a), et 101f (b).

L'analyse des contacts intermoléculaires faibles est ensuite réalisée à l'aide des surfaces de Hirshfeld colorées (Figure 25).

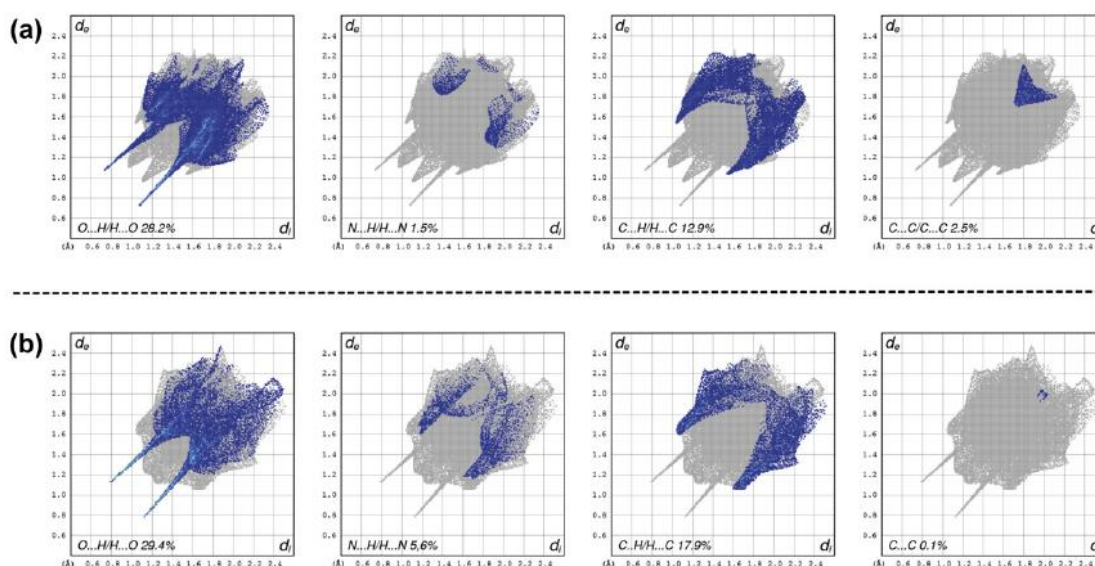
Pour le cristal 102f, Fig. 25a, les régions rouges, caractéristiques des contacts les plus proches, sont situées principalement autour de l'oxygène O(3) du groupement carbonyle mais aussi à proximité du carbone C(9) du groupement phényle. Après un demi-tour, les régions rouges sont présentes autour de H(1N), l'oxygène O(1) du sulfonyle et le carbone C(7), tandis que des taches blanches, montrent des contacts intermoléculaires moins importants au voisinage du groupement phényle.

Pour le cristal 101f, Fig. 25b, des régions rouges semblables sont observées pour les oxygènes O(2) et O(1) du groupement sulfonyle, entourant les hydrogènes H(1N) et H(2N) et le carbone C(11) du groupement phényle, alors qu'une zone plus pâle est observée au niveau du cycle.



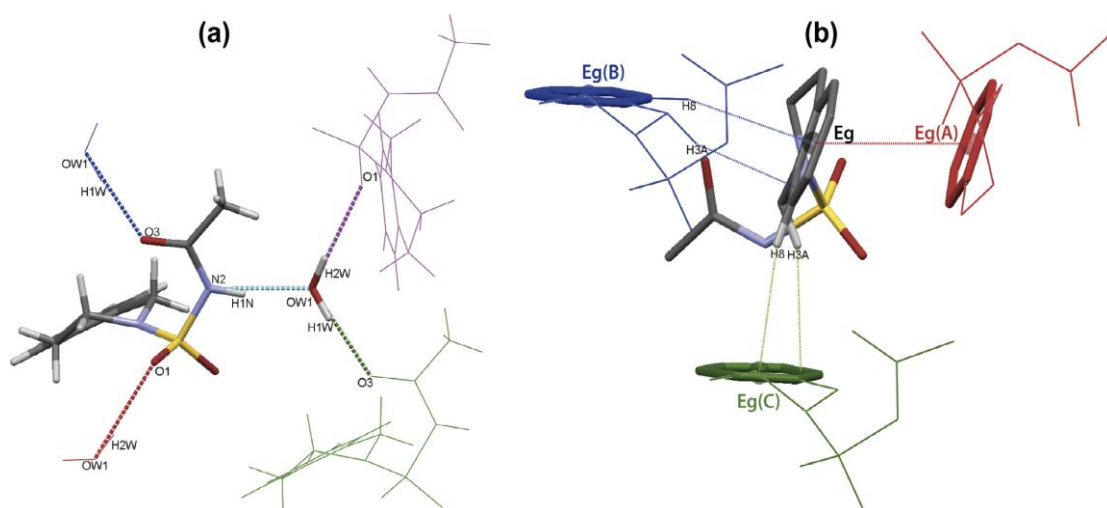
**Figure 25:** Représentation graphique colorée des surfaces de Hirshfeld pour les molécules 102f (a) et 101f (b).

Afin de distinguer les différents types d'interactions faibles directionnelles, l'analyse des surfaces de Hirshfeld a été complétée par l'obtention des « empreintes digitales 2D » (Figure 26).



**Figure 26:** « Empreintes digitales 2D » discriminant les différents types de contacts intermoléculaires pour les structures des composés 102f (a) et 101f (b).

Au niveau de l'environnement local, cette analyse nous permet la mise en évidence pour la structure cristalline du composé 102f de l'organisation des interactions faibles principales (Figure 27).

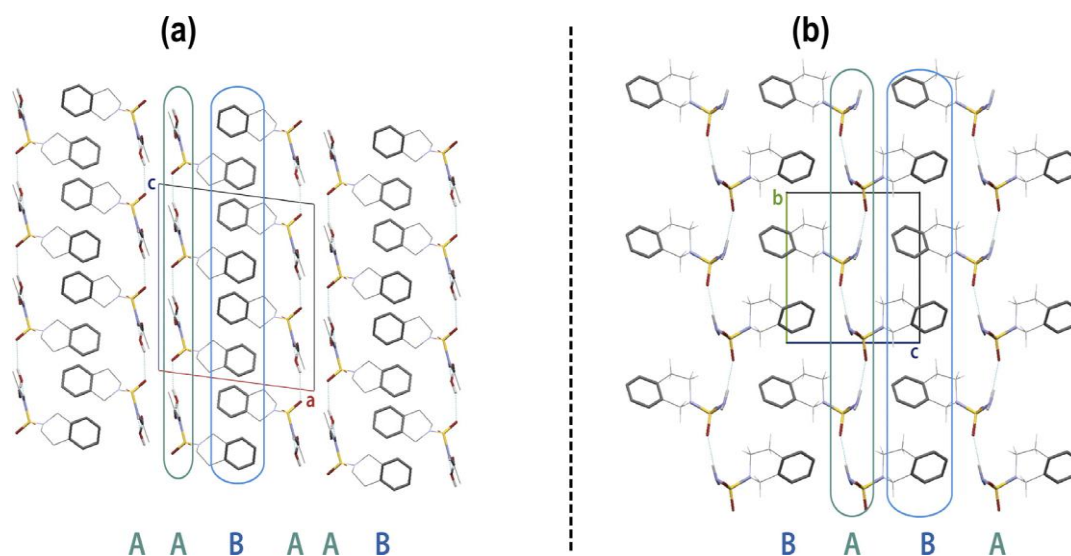


**Figure 27:** Organisations locales autour d'une molécule 102f et d'une molécule d'eau co-cristallisée dans la structure cristalline étudiée vis à vis des liaisons hydrogènes (a) et vis à vis des interactions de type  $\pi$ -stacking et  $\pi$ -edge (b).

Si cette étude est étendue à plus grande distance au sein de cette même structure du composé 102f, l'empilement tridimensionnel peut alors être décrit comme celui d'une structure sandwich de type BAABAA dans laquelle les « tranches », parallèles au plan cristallographique (100), A, riches en liaisons hydrogènes, et B, riches en interactions de type  $\pi$ -stacking et  $\pi$ -edge, s'empilent selon la direction du paramètre a de la maille.

Sur la même base, on peut représenter la structure du composé 101f comme une structure sandwich de type BABA dans laquelle les « tranches » A, riche en liaisons H, et B, riches en interactions  $\pi$ - $\pi$ , parallèles au plan cristallographique (001), s'empilent selon la direction du paramètre c de la maille.

La figure 28 regroupe ces représentations basées sur la description Sandwich pour les structures des composés 102f et 101f.



**Figure 28:** Représentations des structures cristallines des composés 102f (a) et 101f (b) sous la forme de structures sandwich.

### Conclusion

L'analyse complète des structures cristallographiques des structures cristallines des composés 102f et 101f et de leur empilement dans l'espace a permis de mettre en évidence le rôle important joué par les réseaux de liaisons faibles, notamment de type  $\pi$ -stacking et  $\pi$ -edge, mais aussi les liaisons hydrogène (NH $\cdots$ HN et OH $\cdots$ OH), dans la stabilisation des édifices tridimensionnels observés.

## Références

- <sup>1</sup> Dewynter, G.F.; Montero, J.L.; Agoh, B.; Leydet, A.; Doukhan, G. Phosphorus, Sulf. **1991**, 61, 223.
- <sup>2</sup> Abdaoui, M.; Dewynter, G.F.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; *J.Bioorg.Med.Chem.* **1996**, 4, 1227.
- <sup>3</sup> Nadim S. Shaikh, Anil S. Gajare, Vishnu H.Deshpande, Ashutosh V. Bedekar. *Tetrahedron letters.* **2000**, 41, 385.
- <sup>4</sup> Belghiche, R.; Cherait, Z.; Berredjem, M.; Abessi, M.; Aouf, N. *European journal of chemistry.* **2012**, 3, 305.
- <sup>5</sup> Meshram, G. A. Vishvanath D. Patil. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1117.
- <sup>6</sup> Wu, L.; \* Yang, C.; Zhang, L.; Yang, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 1665
- <sup>7</sup> In: Enraf-Nonius (Ed.), Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1994.
- <sup>8</sup> G.M. Sheldrick, in: University of Göttingen, Germany, 1997.;
- G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* 64 (2008) 112–122.
- <sup>9</sup> R. Bouasla, M. Berredjem, N.-E. Aouf, C. Barbey, *Acta Crystallogr. Sect. E* 64 (2008) o432.
- <sup>10</sup> M.A. Spackman, P.G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.* 267 (1997) 215–220;
- J.J. McKinnon, A.S. Mitchell, M.A. Spackman, *Chem. – A Eur. J.* 4 (1998) 2136–2141.
- <sup>11</sup> M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32;
- J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
- <sup>12</sup> M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *CrystEngComm* 4 (2002) 378–392.
- <sup>13</sup> J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Crystallogr. Sect. B* 60 (2004)627–668;
- S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, in: University of Western Australia, 2012.

## Partie 4

### IV-4- Détermination de la capacité et le mode d'adsorption du catalyseur acide $H_6P_2W_{18}O_{62}$ :

#### Généralités sur la catalyse

Une réaction catalysée est une transformation chimique rendue possible grâce à l'action d'un catalyseur. De nouvelles étapes aux énergies d'activation relativement faibles sont ainsi suivies, conduisant au produit de la réaction que l'absence de catalyseur n'aurait pas permis d'obtenir.

Un catalyseur est une substance solide ou liquide qui réduit les besoins de la réaction en énergie mais n'en apporte pas. Il accélère la réaction chimique à laquelle il participe et se retrouve inchangé une fois les produits formés. En aucun cas, il ne pourra modifier le sens d'évolution d'un système ni son état d'équilibre. En général, un catalyseur n'est efficace que pour un type de réaction donné : un catalyseur actif en hydrogénation est peu ou pas actif dans une réaction d'oxygénation par exemple. Il est à noter que certaines ondes sonores (ultrasons) ou lumineuses (ultraviolet) peuvent jouer le rôle de catalyseurs pour un certain nombre de réactions chimiques.

Il existe trois types de catalyses :

Catalyse homogène

Catalyse hétérogène

Catalyse enzymatique

#### Catalyse homogène

On parle de catalyse homogène lorsque le catalyseur et les réactifs sont tous dans une même phase (solide ou liquide). L'activité d'un catalyseur est mesurée par le nombre de moles de produits obtenus par gramme de catalyseur et par unité de temps. Il s'agit l'activité spécifique, mesurée en mole. gramme<sup>-1</sup>. temps<sup>-1</sup>.

Dans le cas d'une réaction de type :  $A + B \rightarrow C + D$

la vitesse de la réaction est désignée par l'expression générale :  $V = k (A)^\alpha (B)^\beta$

$k$  = constante de vitesse de la réaction

$\alpha, \beta$  = ordres partiels de la réaction par rapport aux composés A et B respectivement.

### Catalyse enzymatique

Les réactions dites enzymatiques sont catalysées par des enzymes qui sont dans la même phase liquide que les réactifs. La catalyse enzymatique est donc un cas particulier de la catalyse homogène. Les enzymes sont des molécules biologiques constituées par l'enchaînement de plusieurs centaines d'acides aminés et dotées d'un pouvoir catalytique puissant. L'expression de la vitesse d'une réaction enzymatique est différente de celle d'une réaction homogène. Pour une réaction enzymatique de type  $E + S \rightleftharpoons (ES) \rightarrow E + P$

E : enzyme ; S : substrat ; ES : complexe qui se décompose lentement ; P : produit de la réaction. L'expression de vitesse s'écrit:  $V = k_2 (ES) = k_2 (E_0)$

### Catalyse hétérogène

En général on parle de catalyse hétérogène lorsque le catalyseur est en phase solide et les réactifs en phase liquide ou gaz. L'avantage de ce type de catalyse qui concerne la majorité des procédés industriels catalysés est la grande facilité de séparation (par simple filtration) du catalyseur du reste de la réaction.

La catalyse hétérogène exige cinq étapes successives pour que la réaction ait lieu:

- 1- Diffusion des réactifs du milieu réactionnel vers le catalyseur
- 2- Adsorption du ou des réactifs à la surface du solide
- 3- Réaction entre molécules adsorbées ou entre molécules adsorbées d'une part et molécules non adsorbées de réactifs d'autre part.
- 4- Désorption des produits obtenus
- 5- Diffusion des produits de la réaction, de la surface du solide vers le milieu réactionnel.

En catalyse hétérogène, pour une réaction bimoléculaire de type :



la vitesse de la réaction est exprimée par la relation :  $V = k \theta_A \cdot \theta_B$

$\theta_A$  = fraction de surface du solide occupée par le réactif A

$\theta_B$  = fraction de surface du solide occupée par le réactif B

$k$  = constante de vitesse de la réaction

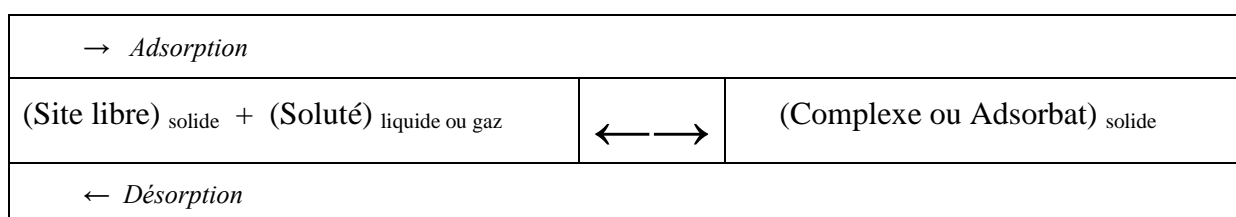
Parmi les cinq étapes nécessaires en catalyse hétérogène, l'adsorption est la plus importante.

## Adsorption

Le terme adsorption ou sorption, désigne une fixation plus ou moins forte d'un liquide ou d'un gaz à la surface d'un solide (adsorbant). L'espèce obtenue est appelée adsorbat. Quand un solide est mis en contact avec une solution, chaque constituant de cette dernière (le solvant et le soluté), manifeste une tendance à l'adsorption à la surface du solide.

### Détermination des paramètres thermodynamiques du processus d'adsorption

La sorption d'un composé chimique à la surface d'un solide est un équilibre entre une réaction d'adsorption et la réaction inverse ou désorption, qui peut être schématisé par :



Par suite, la sorption peut être caractérisée par une constante d'équilibre standard ( $K_{\text{éq}}$ ) et par des constantes de vitesse d'adsorption ( $k_{\text{ads}}$ ) et de désorption ( $k_{\text{dés}}$ ).

Les paramètres thermodynamiques tels que la variation de l'enthalpie standard ( $\Delta H^0$ ), la variation de l'entropie standard ( $\Delta S^0$ ) et la variation d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G^0$ ) ou de l'adsorption, peuvent être liés au coefficient de distribution ( $k_c$ ) du corps dissous entre la phase solide et la phase liquide par l'équation suivante <sup>1</sup>:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln k_c$$

$\Delta G$  devient nulle quand l'équilibre est atteint.  $\Delta G^0$  peut être alors exprimée par l'équation :

$$\Delta G^0 = -RT \ln k_c$$

$R$  : constante des gaz parfaits

$T$  : température ( $^{\circ}K$ )

$K_c$  : coefficient de distribution du soluté dans l'adsorbant et dans la solution

D'où l'équation :

$$\ln k_c = -\frac{\Delta G^0}{RT}$$

Nous savons, d'après les lois de la thermodynamique des solutions que la variation de l'enthalpie libre est donnée par l'équation :

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$$

En remplaçant la valeur de  $\Delta G^0$  les équations précédentes, nous obtenons l'équation:

$$\ln k_c = -\frac{\Delta H^0}{R} \times \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R}$$

Ainsi, en traçant le logarithme du coefficient de distribution du soluté en fonction de l'inverse de la température ( $\ln k_c = f(1/t)$ ), nous obtenons une droite de pente =  $-\Delta H/R$  qui nous permet de déterminer l'enthalpie de la réaction. Il devient alors possible de calculer son entropie ( $\Delta S$ ) en utilisant l'expression:

$$\Delta S^0 = -\frac{\Delta G^0 - \Delta H^0}{T}$$

On distingue deux types d'adsorption suivant la nature des liaisons entre le substrat et les particules adsorbées : l'adsorption physique ou physisorption et l'adsorption chimique ou chimisorption.

### **Adsorption physique ou physisorption**

L'adsorption physique est un phénomène non activé (diminue lorsque la température augmente). Les forces entre les molécules de soluté (liquide ou gaz) et le solide, sont faibles et de type Vander walls.

### **Adsorption chimique ou chimisorption**

Il y a adsorption chimique lorsque l'adsorbant et l'adsorbé établissent entre eux des liaisons covalentes ou ioniques et créent une nouvelle espèce chimique en surface appelée l'adsorbat.

La chimisorption est un phénomène activé qui se distingue de l'adsorption non activée par le fait que le système consomme une certaine quantité d'énergie (énergie d'activation).

Pour modéliser l'adsorption d'un soluté liquide sur un matériau solide, on utilise généralement certaines relations utilisées pour l'étude de l'adsorption d'un gaz sur un solide dans des conditions réversibles <sup>2</sup>. La représentation la plus utilisée est l'isotherme d'adsorption. Son utilisation permet de calculer les valeurs thermodynamiques induites par le phénomène.

Deux isothermes établies de façon empirique sont utilisées au cours de ce travail:

- l'isotherme de Langmuir
- l'isotherme de Freundlich

Les deux isothermes permettent une représentation graphique de l'équilibre d'adsorption entre un soluté et la surface d'un support solide étudié. Elles sont basées sur la fixation d'une couche monomoléculaire d'adsorbat à sa surface.

L'isotherme de Langmuir reste la plus utilisée. Elle repose sur des hypothèses peu satisfaisantes notamment en ce qui concerne l'homogénéité de la surface. L'isotherme de Freundlich est assez proche de celle de Langmuir. Les deux modèles sont convenablement appliqués pour l'adsorption en monocouche.

### Isotherme de Langmuir

L'isotherme de Langmuir <sup>3</sup>, repose sur les hypothèses suivantes et permet d'interpréter de nombreux faits expérimentaux.

- pas de compétition d'adsorption
- sites d'adsorption identiques
- adsorption en une seule couche (monocouche)
- pas d'interaction entre espèces adsorbées.

L'équation de Langmuir est exprimée par la relation:

$$\frac{x}{m} = \frac{b(x/m)_0.Ce}{1 + b.Ce}$$

$C_e$  : concentration à l'équilibre, exprimée (mg/L) ;

$(x/m)$  : quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g) ;

$(x/m)_0$  : capacité maximale d'adsorption de la monocouche (mg/g) ;

$b$  : paramètre de Langmuir ;

La transformée linéaire de ce modèle, de la forme :  $Y = Ax + B$ , est représentée par l'équation ci-dessous. Elle permet de calculer à l'équilibre, la quantité maximum  $[(x/m)_0]$  de soluté adsorbé et par conséquent, la capacité d'adsorption de l'adsorbant.

$$\frac{1}{(x/m)} = \frac{1}{(x/m)_0} + \frac{1}{[b.(x/m)_0]} \cdot \frac{1}{C_e}$$

$(x/m)$ : quantité adsorbée à l'équilibre en (mg/g) ;

$C_e$  : concentration à l'équilibre (mg/L) ;

$(x/m)_0$ : Capacité maximale d'adsorption d'anhydride acétique (mg/g) ;

$b$  : paramètre de Langmuir.

En traçant la droite  $(1/x/m) = f(1/C_e)$ , on détermine la valeur de la capacité maximum d'adsorption en monocouche  $(x/m)_0$ , pour un adsorbant, selon le mode de Langmuir.

Par ailleurs, on peut déterminer les paramètres de Langmuir en s'appuyant sur la méthode du reste, représentée par l'équation :

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)}{m} \times V$$

$q_e$  : quantité adsorbée à l'équilibre

$C_0$  : concentration initiale de l'ion métallique

$C_e$  : concentration résiduelle du soluté à l'équilibre

$m$  : masse de l'adsorbant

$V$  : volume de la solution

Pour obtenir les deux paramètres de Langmuir ( $b$  et  $q_{max}$ ), la linéarisation de cette équation peut être envisagée. On obtient une équation de la forme :  $y = Ax + b$ , telle que :

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{max}} C_e + \frac{1}{q_{max} b}$$

### Isotherme de Freundlich

En 1906, Freundlich<sup>4</sup> a établi une isotherme très satisfaisante qui peut s'appliquer avec succès à l'adsorption des gaz, mais qui a été principalement utilisée pour l'adsorption en solution. Il a constaté que le mécanisme de ce processus est assez complexe, du fait

de l'hétérogénéité de la surface, ce qui rend la chaleur d'adsorption variable. En se basant sur ces constatations, l'équation de Freundlich s'écrit:

$$\frac{x}{m} = K_f C_e^{1/n}$$

$x/m$  : quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g) ;

$C_e$  : concentration à l'équilibre en (mg/L) ;

$K_f$  et  $n$  : paramètres de Freundlich, représentant respectivement la capacité et l'intensité d'adsorption

La linéarisation du modèle de Freundlich donne l'équation suivante :

$$\text{Ln} \left( \frac{x}{m} \right) = \frac{1}{n} \text{Ln} C_e + \text{Ln} K_f$$

En portant  $\text{Ln} (x/m)$  en fonction de  $\text{Ln} C_e$ , on obtient une droite de pente  $(1/n)$  et d'ordonnée à l'origine égale à  $\text{Ln} K_f$ . Il devient alors facile d'en déterminer les constantes  $K_f$  et  $n$  de Freundlich.

Le modèle de Freundlich permet une représentation dans la plupart des phénomènes d'adsorption en monocouche. Il existe peu de restrictions à l'utilisation de ce modèle. L'adsorption pouvant être physique et/ou chimique et concerner plusieurs sites d'adsorption.

### **Isotherme de B.E.T. (BRUNAUER, EMMETT, TELLER)**

Ce modèle admet :

- la formation de multicouches d'adsorbat,
- une distribution homogène des sites à la surface de l'adsorbant
- l'existence d'une énergie d'adsorption qui retient la première couche de molécules adsorbées (solide-gaz) et une deuxième énergie qui retient les couches supérieures (gaz-gaz).

Le modèle rend compte du phénomène de saturation.

L'isotherme de BET a peu d'applications en phase aqueuse, et sert à déterminer les surfaces spécifiques des solides en utilisant l'azote gazeux.

Cette isotherme est décrite par l'expression:

$$\frac{C}{(C_s - C) \left( \frac{x}{m} \right)} = \frac{1}{\left( \frac{x}{m} \right)_{\max}} - \frac{C}{\left( \frac{x}{m} \right)_{\max} \cdot C_s}$$

$C_s$ : concentration de saturation, en (mg/g) ;

$(x/m)$  : quantité adsorbée de gaz, en (mg/g) ;

$(x/m)_{\max}$  : capacité maximale d'adsorption du solide, en (mg/g).

### Détermination de la capacité d'adsorption du catalyseur acide $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , utilisé dans la synthèse d'un sulfonamide acylé.

Dans ce travail, nous avons utilisé un hétéropolyanion (HPA) saturé de type Dawson, de formule générale :  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , pour la synthèse en milieu hétérogène d'un sulfonamide acylé.

Ce catalyseur, synthétisé et caractérisé en coordination avec nos partenaires universitaires a déjà fait l'objet de modification en vue de son utilisation comme adsorbant de composés organiques<sup>5</sup>. Les résultats obtenus ont montré qu'il s'agit d'un bon adsorbant. Nous avons alors jugé utile de l'utiliser comme catalyseur en synthèse organique. La réaction étudiée consiste à placer dans un ballon de 200 mL, l'anhydride acétique en même temps que l'hétéropolyanion. Le tout est laissé sous agitation pendant quelques minutes avant d'ajouter le sulfonamide. Ce dernier agit sur l'adsorbat pour former le sulfonamide acylé. Il est à noter que l'ordre d'addition des réactifs organiques est déterminant pour l'avancement de la réaction d'acylation. Si on met le sulfonamide avant l'anhydride acétique, l'acylation n'aura pas lieu.

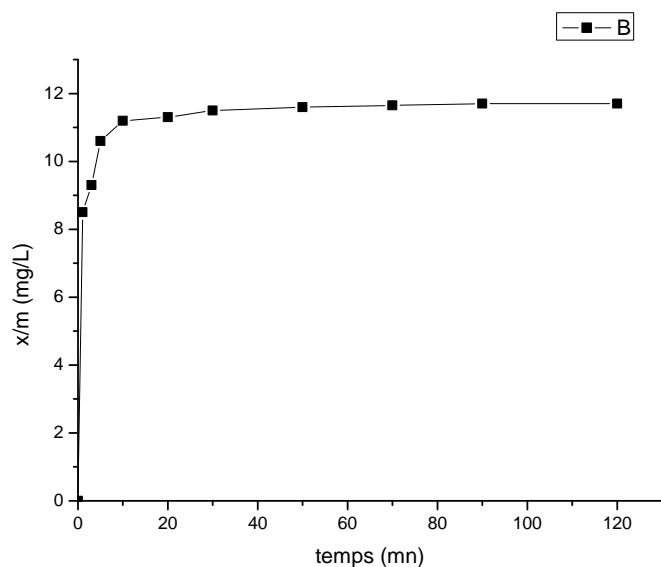
Parmi les paramètres qui gouvernent la réaction catalytique de synthèse du sulfonamide acylé nous avons choisi de calculer la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ .

### Etude de l'adsorption de l'anhydride acétique

#### Cinétique d'adsorption

La cinétique d'adsorption est un préalable nécessaire à la détermination du temps nécessaire pour établir un équilibre entre le soluté et l'adsorbant. La quantité d'anhydride acétique adsorbée par gramme d'hétéropolyanion en fonction du temps d'adsorption est représentée par la Figure 29, donnant  $x/m$  en fonction du temps. Les résultats montrent qu'un pseudo équilibre est atteint au bout de 90 minutes de contact avec le catalyseur à 20°C.

La concentration initiale d'anhydride acétique choisie est : 200 mg/L et la masse d'hétéropolyanion = 0.2 g.



**Figure 29:** Variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction du temps, masse de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} = 0,2 \text{ g}$

Nous remarquons d'après les résultats de la figure 29, qu'un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé est atteint après 90 minutes de contact avec le solide  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

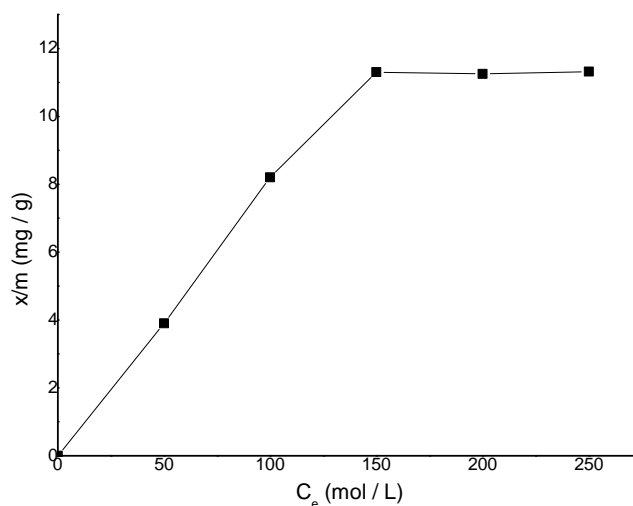
Pour l'anhydride acétique, la cinétique d'adsorption est donc rapide. La plus grande partie est adsorbée durant les cinq premières minutes de la réaction. Elle devient ensuite très lente jusqu'à l'équilibre.

#### Détermination de la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ par la méthode du reste

L'étude consiste à préparer des solutions d'anhydride acétique de concentrations variables par dilution d'une solution mère de 200 mg/L. Les solutions ainsi préparées sont mises chacune pendant 2 heures au contact de 0,2 gramme d'hétéropolyanion, le temps que s'établisse un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé. L'agitation est réalisée à l'aide d'un agitateur mécanique (Janke & Kunckel) à 60 tours/minute pendant 2 heures au bout desquelles la réaction est arrêtée. Un prélèvement est ensuite effectué. Il permet de suivre la variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction de sa concentration initiale jusqu'à l'équilibre. Les valeurs résultats expérimentaux sont regroupées dans le tableau 15.

$C_0$ (mg/L)	50	100	150	200
Ce (mg/L)	46,10	91,80	138,70	188,68
x/m (mg/g)	3,90	8,20	11,30	11,32

**Tableau 15** : Valeurs expérimentales de x/m et de  $C_e$  de l'anhydride acétique, en fonction de sa concentration initiale ; masse du solide = 0,2 g



**Figure 30** : Variation de x/m de l'anhydride acétique en fonction de sa concentration initiale.

Ainsi, pour une concentration initiale d'anhydride acétique de 200 mg/L et une masse de l'adsorbant de 0,2 g, la capacité d'adsorption de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  est déterminée à l'aide de la méthode des restes, représentée par la relation:

$$qe = \frac{(C_0 - C_e)}{m} \times V$$

$C_0$  : concentration initiale en anhydride acétique

$C_e$  : concentration à l'équilibre

x/m : quantité adsorbée

V : volume de la solution

m : masse de catalyseur

La transformée linéaire de cette équation, représentée par l'expression :

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_{\max}} C_e + \frac{1}{q_{\max} b}$$

La pente de la droite est  $1/q_{\max}$ , la capacité d'adsorption obtenue expérimentalement est donc  $q_{\max} = 82$  mg d'anhydride acétique/gramme de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ .

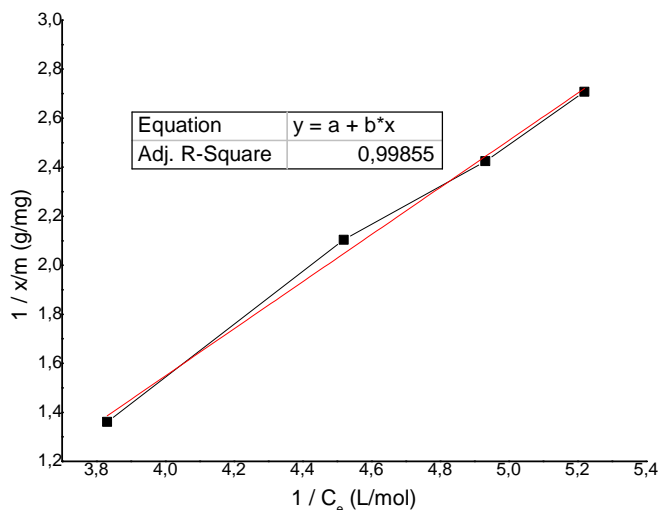
### Application des modèles d'adsorption pour la détermination de la capacité d'adsorption de $H_6P_2W_{18}O_{62}$

La linéarisation du modèle de Langmuir est représentée par l'expression:

$$\frac{1}{(x/m)} = \frac{1}{(x/m)_0} + \frac{1}{[b.(x/m)_0]} \cdot \frac{1}{C_e}$$

En portant les valeurs expérimentales (tableau 2) de  $1/(x/m)$  en fonction de  $1/C_e$ , on obtient une droite de la forme :  $y = Ax + B$  où la pente =  $1/b (x/m)_0$  et l'ordonnée à l'origine =  $1/(x/m)_0$  permettent de calculer la quantité maximum d'anhydride acétique  $(x/m)_0$ , adsorbée par gramme de solide, selon le mode de Langmuir (Figure 31).

#### Représentation graphique du modèle de Langmuir :



**Figure 31** : Transformée linéaire de l'isotherme de Langmuir :  $1/x/m$  en fonction de  $1/C_e$ .

Le coefficient de corrélation obtenu est  $R_1^2 = 0,998$

La valeur de la capacité d'adsorption du solide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , calculée selon ce modèle, sous

nos conditions opératoires, est de **117 mg d'anhydride acétique / gramme de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$** .

### Modèle de Freundlich :

La linéarisation du modèle de Freundlich est représentée par l'expression:

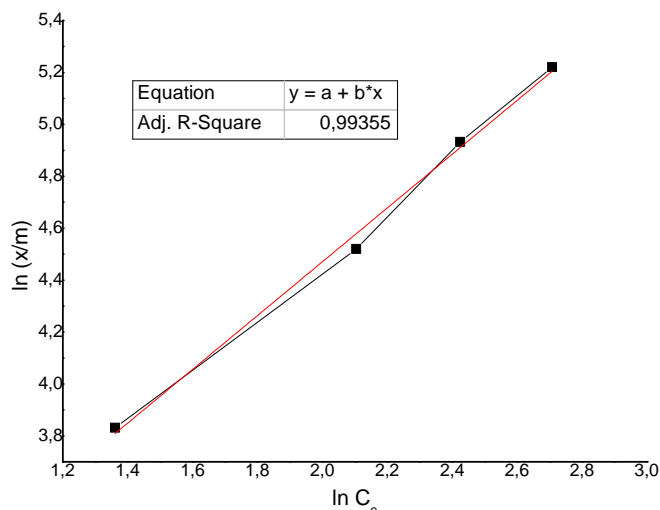
$\ln(x/m) = (1/n) \ln C_e + \ln K_f$  où  $K_f$  et  $n$  sont les paramètres de Freundlich.

En portant les valeurs expérimentales (tableau 16) de  $\ln(x/m)$  en fonction de  $\ln C_e$ , on obtient une droite de la forme :  $y = Ax + B$  qui permet de calculer la quantité maximum ( $K_f$ ) d'anhydride acétique, adsorbée par gramme de solide selon Freundlich.

**Tableau 16:** Valeurs de  $1/C_e$  (L /mg) et  $1/x/m$  (g/mg) à 20°C.

Concentration initiale Solide	$C_0$ (mg/L)	50	100	150	200	250
	$H_6P_2W_{18}O_{62}$	$1/C_e$ (L/mg)	<b>0,0217</b>	<b>0.0111</b>	<b>0.0065</b>	<b>0.0062</b>
	$1/(x/m)$ (g/mg)	<b>0.256</b>	<b>0.122</b>	<b>0.0885</b>	<b>0.0666</b>	<b>0.00780</b>

### Représentation graphique du modèle de Freundlich



**Figure 32** : Transformée linéaire de l'isotherme de Freundlich :  $\ln(x/m)$  en fonction de  $\ln(C_e)$ .

Le coefficient de corrélation obtenu est  $R_2^2 = 0,993$ . Ce résultat écarte l'éventualité d'une adsorption selon le mode de Freundlich, nous ne sommes pas intéressés au calcul de la valeur de la capacité d'adsorption du solide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  selon ce mode.

### Résultats et discussion

La méthode du reste ainsi que les modèles de Langmuir et de Freundlich ont été utilisés pour calculer la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ . Les résultats obtenus à  $20^\circ\text{C}$  et sous une agitation de 300 tr/mn montrent que la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion, calculée par la méthode des isothermes d'adsorption (117 mg/g) est supérieure à celle calculée par la méthode du reste (82 mg/g).

Pour la détermination du mode d'adsorption (Langmuir ou Freundlich) de l'anhydride acétique à la surface de l'hétéropolyanion, nous avons tracé les droites issues des expressions des transformées linéaires correspondantes en nous basant sur les données expérimentales. Les valeurs de la pente et de l'ordonnée à l'origine de chacune de ces droites ont permis de calculer la capacité d'adsorption de l'HPA ( $H_6P_2W_{18}O_{62}$ ). Ensuite, par comparaison des valeurs des coefficients de corrélation ( $R_1^2$  et  $R_2^2$ ), nous avons déterminé le mode d'adsorption de l'anhydride acétique. Le coefficient le plus proche de 1, indiquant que la

droite passe par un plus grand nombre de points expérimentaux, correspondant au mode supposé convenir à l'adsorption du composé étudié.

Les coefficients de corrélation des droites tracées à partir des équations linéaires de Langmuir et de Freundlich, sont respectivement :

Langmuir :  $R_1^2 = 0,998$

Freundlich,  $R_2^2 = 0,993$ .

Ainsi, le mode d'adsorption du solide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , semble correspondre à celui de Langmuir. Le mode de Freundlich serait donc exclu. Dans ce cas, on peut dire que la surface de solide  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  est homogène avec des sites d'adsorption identiques. Sa capacité d'adsorption  $(x/m)_0$ , calculée à partir de la transformée linéaire de Langmuir, est de 117mg d'anhydride acétique / gramme de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ .

#### 4. Conclusion

Les résultats obtenus dans l'étude de l'adsorption de l'anhydride acétique à 20°C, à la surface de l'hétéropolyanion  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , ont permis de dégager les conclusions suivantes :

La cinétique d'adsorption a montré qu'un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé est atteint au bout de 90 minutes de contact.

La linéarisation des isothermes d'adsorption de Langmuir et de Freundlich a montré que c'est le modèle de Langmuir qui convient le mieux pour décrire le phénomène d'adsorption de l'anhydride acétique, traduisant ainsi une bonne distribution des sites actifs à travers la surface de l'adsorbant.

La capacité d'adsorption calculée selon ce mode d'adsorption est de 117 grammes d'anhydride acétique par gramme de  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ .

Enfin on retient que l'utilisation d'un hétéropolyanion (HPA) comme catalyseur dans la synthèse d'un sulfonamide acylé, a permis de comprendre le mécanisme catalytique de la réaction étudiée. C'est l'anhydride acétique qui s'adsorbe d'abord sur le solide avant de subir l'attaque du sulfonamide pour enfin former le sulfonamide acylé. En inversant l'ordre d'addition des réactifs (sulfonamide, puis addition d'anhydride acétique), la réaction ne conduit pas à la formation du produit acylé.

**5. Références**

- <sup>1</sup> Vijay, K .S.; Perm, N.T. *J.Chem.Tech.Biotechnol.* **1997**, 69, 376-382.
- <sup>2</sup> **Gregg, S.J.; Sing, K.S. Adsorption surface area and porosity, Academic press, London, 1982.**
- <sup>3</sup> Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 2221–2295.
- <sup>4</sup> Freundlich, H.M.F. *Z. Phys. Chem.* **1906**, 57, 385–470.
- <sup>5</sup> Koreichi, S.; Belghiche, R.; Bechiri. O. *Rev.Sci.Technol., Synthèse.* **2012**, 25, 17-23.

*Protocoles expérimentaux*

### Conditions générales

#### Chromatographie :

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0,1% dans l'éthanol puis chauffage.

La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60A°, granulométrie : 35-70  $\mu\text{m}$ ) ou Merck 60H (Art. 9385).

#### Point de fusion :

Les points de fusions non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Büchi 530 ou un appareil électrotermal IA9000 SERIES.

#### Rapport frontale:

Le rapport frontale a été calculé comme suit :  $R_F = h/H$ , h : la distance écoulé du produit, H : la distance écoulé par l'éluant.

#### Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Bruker à 400 MHz. Les produit analysés ont été solubilisés dans le  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  et DMSO. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du  $\text{CDCl}_3$  fixé à 7.24 ppm pris comme référence, à 4.8 et 3.3 pour le  $\text{CD}_3\text{OD}$  ou du  $\text{DMSO}_{d6}$  fixé à 2.49 ppm. La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiple).

Les spectres de RMN du carbone ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker 101 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme référence interne.

#### Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre infrarouge SHIMADZU-FTIR 8400S, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film dissous dans le chloroforme. La position des bandes caractéristiques est donnée en  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spectrométrie de masse :**

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil DSQ Thermoelectron (70eV) par ionisation chimique (ammoniaque gazeux) par introduction directe.

## IV-1- PREPARATION DE CARBOXYLSULFAMIDES

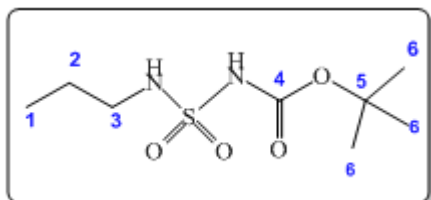
## Mode opératoire :

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) (1 équivalent) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre placé dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, un équivalent *tert*-BuOH dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à  $0^\circ\text{C}$ .

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issue de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte à un équivalent d'amine primaire ou secondaire dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre qui est placé dans un bicol émergé dans un bain de glace, 1.5 équivalents de triéthylamine dans le même solvant sont rajoutés en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome. la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un produit révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage, La réaction est abandonnée pendant deux heures sous agitation magnétique à température ambiante.

## 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 carboxylsulfamide issu de cette réaction est recueilli directement sous forme d'une poudre blanche avec de bon rendement.

***N*-(propyl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl) sulfamide (100a) :**

**M** = 238 g/mol [ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ].

**Rdt %** = 90 %.

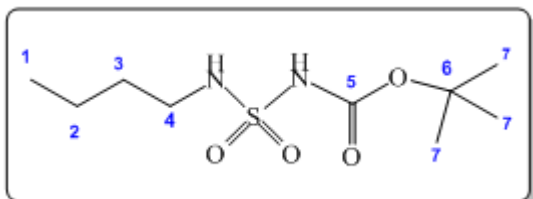
**R<sub>f</sub>** = 0.80 (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1).

**F<sup>o</sup>C** = 110-111.

**IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )** : 1725 (C=O), 3423 (NH), 1133 et 1364 ( $\text{SO}_2$ ).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm)** : 1.01 (t,  $J=5.02\text{Hz}$ , 3H, **H1**), 1.60 (s, 9H, **H6**),

1.65 (m, 2H, **H2**), 3.20 (m, 2H, **H3**).

**N-(butyl)-N'-(tert-butoxycarbonyl) sulfamide (100b):**

**M** = 252 g/mol [ $C_9H_{20}N_2O_4S$ ].

**Rdt %** = 88 %.

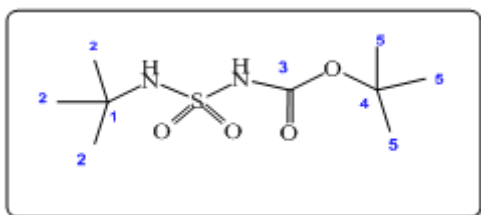
**R<sub>f</sub>** = 0.85 (  $CH_2Cl_2/MeOH$  9/1).

**F°C** = 111-112.

**IR (KBr,  $\nu$  en  $cm^{-1}$ ):** 1720 (C=O), 3443.2 et 3263.4 (2NH), 1141.8 et 1362.9(SO<sub>2</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) :** 0.88(t,  $J=5.02Hz$ , 3H, **H1**), 1.32 ( m, 2H, **H2**), 1.42 ( s, 9H, **H7**), 1.49(m, 2H, **H3**), 2.99 (m, 2H, **H4**), 5.05 ( t,  $J=5.4Hz$ , 1H, **NH**), 7.32 ( s, 1H, **NH-Boc**).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 400 MHz):** 13.6 (**C4**), 19.7(**C3**), 27.9(**C7**), 30.9(**C2**), 43.5(**C1**), 83.6(**C6**), 150.4(**C5**).

**N-(tert-butyl)-N'-(tert-butoxycarbonyl) sulfamide (100c) :**

**M** = 252 g/mol. [ $C_9H_{20}O_4N_2S$ ].

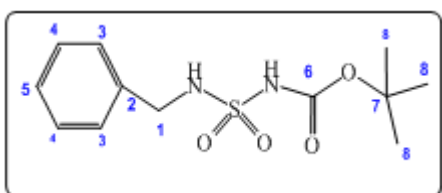
**Rdt %** = 75 %.

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (  $CH_2Cl_2/MeOH$  9/1).

**F°C** = 110-111.

**IR (KBr,  $\nu$  en  $cm^{-1}$ ) :**1718.5 (C=O), 3444.2 et 3263.4 (2NH), 1141.4 et 1362.7(SO<sub>2</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO,  $\delta$  en ppm) :** 1.34 (s, 9H, **H2**), 1.43(s, 9H, **H5**).

**N-(benzyl)-N'-(tert-butoxycarbonyl) sulfamide (100d):**

**M** = 286 g/mol. [ $C_{12}H_{18}O_4N_2S$ ].

**Rdt %** = 75 %.

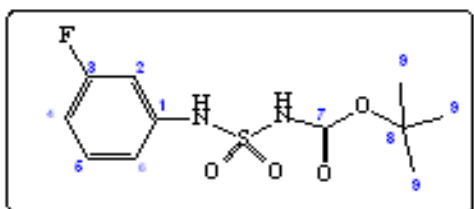
**R<sub>f</sub>** = 0.84 (  $CH_2Cl_2/MeOH$  9/1).

**F°C** = 112-113.

**IR (KBr,  $\nu$  en  $cm^{-1}$ ) :**1718.5 (C=O), 3444.7 et 3263.4 (2NH), 1653.0 (C=C), 1141.7 et 1362.7(SO<sub>2</sub>).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1.40 (s, 9H, H8), 4.16 (s, 2 H, H1), 7.25-7.36 (m, 5H, H3, H4, H5).

*N*-(3-fluorophényl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl) sulfamide (100e):



$M = 290 \text{ g/mol}$ . [ $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{SF}$ ].

Rdt % = 80 %.

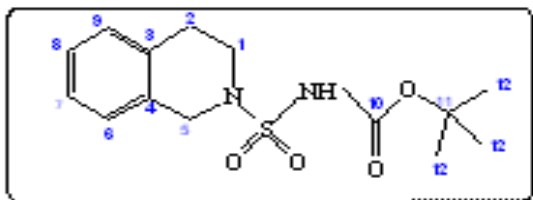
$R_f = 0.65$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1).

$F^\circ\text{C} = 136-137$ .

IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1712.5 (C=O), 3432.7 et 3251.4 (2NH), 1663.0 (C=C), 1144.7 et 1362.7 ( $\text{SO}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$  en ppm) : 1.70 (s, 9H, H9), 6.85 (m, 3H, H4, H5, H6), 7.30 (m, 1H, H2).

*N*-(3, 4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl) sulfamide (100f):



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

Rdt % = 82 %.

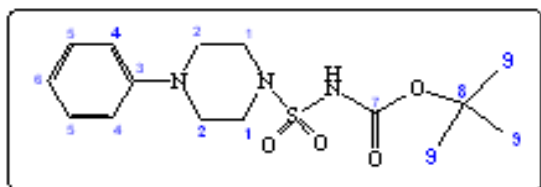
$R_f = 0.90$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1).

$F^\circ\text{C} = 137-138$ .

IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1725.2 (C=O), 3423.8 (NH), 1643.6 (C=C), 1364.2 et 1133 ( $\text{SO}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1.5 (s, 9H, H12), 2.90 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H, H2), 3.30 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H, H1), 4.50 (s, 2H, H5), 7.30-4.70 (m, 4H, H6, H7, H8, H9).

*N*-(4-phénylpiperazin-1-yl)-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl) sulfamide (100g):



$M = 341 \text{ g/mol}$  [ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ].

Rdt% = 74 %.

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

$F^\circ\text{C} = 138-139$ .

**IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 1743.5 (C=O), 3436.9 (NH), 1602.7 (C=O), 1367.4 et 1145.6 ( $\text{SO}_2$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) :** 1.55 (s, 9H, **H9**), 3.25 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 4H, **H1**), 3.60 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 4H, **H2**), 7.01-7.30 (m, 5H, **H4**, **H5**, **H6**).

#### IV-2- DEPROTECTION DES CARBOXYLSULFAMIDES :

##### Première méthode:

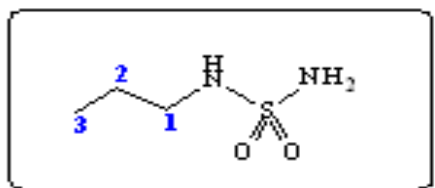
A  $0^\circ\text{C}$  une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre est ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium au carboxylsulfamide dissout dans le même solvant.

A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à la disparition totale du composé de départ et l'apparition d'un nouveau produit plus polaire. L'excès de TFA est éliminé par coévaporation avec l'éther éthylique. Le sulfamide obtenu est isolé sous forme de solide blanc avec un rendement moyen.

##### Deuxième méthode:

Sous agitation, un mélange de carboxylsulfamide et la montmorillonite K10 (20% w/w) est maintenu à reflux dans le dichloroéthane comme solvant pour donner le produit attendu. Après filtration du catalyseur et évaporation de solvant, le produit est obtenu avec un bon rendement.

##### *N*-Propylsulfamide (101a):



**M** = 138 g/mol [ $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ].

**Rdt %** = 74.

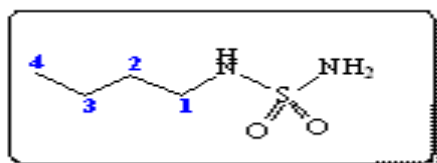
**$R_f$**  = 0.57 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 9 / 1).

**$F^\circ\text{C}$**  = 128-129.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$  en ppm) :** 1.01 (t,  $J= 5.02\text{Hz}$  , 3H, **H3**), 1.65 (m, 2H, **H2**), 3.2(m, 2H, **H1**), 5.2(t,  $J=6.23\text{Hz}$ , 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm):** 11.3(**C3**), 22.1(**C2**), 42.7(**C1**).

**MS (ESI $^+$  70 eV m/z):** 58.08 (6%), 139.01 ( $[\text{M}+1]^+$ , 8%), 156.06 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%).

**N-Butylsulfamide (101b):**

**M** = 152 g/mol [ $C_4H_{12}O_2N_2S$ ].

**Rdt %** = 70.

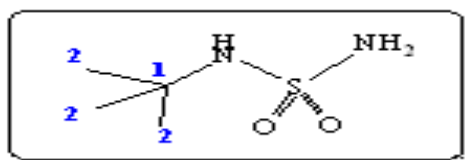
**R<sub>f</sub>** = 0.55 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

**F<sup>o</sup>C** = 120-122.

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 0.88(t,  $J=5.02$ Hz, 3H, **H4**), 1.32 (m, 2H, **H3**), 1.49(m, 2H, **H2**), 2.99 (m, 2H, **H1**).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 13.6(**C4**), 19.7(**C3**), 30.9(**C2**), 43.5(**C1**).

**MS** ( $ESI^+$  70 eV m/z): 72.02 (5 %), 153.01 ( $[M+1]^+$ , 100 %).

**N-tert-Butylsulfamide (101c):**

**M** = 152 g/mol [ $C_4H_{12}O_2N_2S$ ].

**Rdt %** = 75.

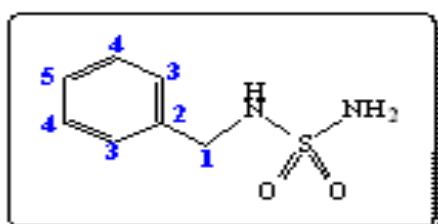
**R<sub>f</sub>** = 0.49 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

**F<sup>o</sup>C** = 124-125.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO,  $\delta$  en ppm) : 1.38 (s, 9H, **H2**).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 29.8(**C2**), 44.9(**C1**).

**MS** ( $ESI^+$  70 eV m/z): 72.05(6%), 153.09 ( $[M+1]^+$ , 13%), 170.09 ( $[M+NH_4]^+$ , 100%).

**N-Benzylsulfamide (101d):**

**M** = 186 g/mol [ $C_7H_{10}O_2N_2S$ ].

**Rdt %** = 76.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

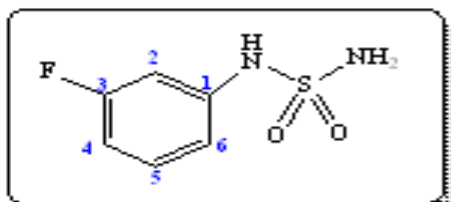
**F<sup>o</sup>C** = 88-89.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO,  $\delta$  en ppm) : 4.16 (s, 2 H, **H1**), 7.1(m, 1H, **H3**), 7.26(m, 2H, **H5**), 7.33 (m, 2H, **H4**).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO,  $\delta$  en ppm): 44.2(**C1**), 126.2(**C5**), 126.9 (**C3**), 128.6 (**C4**), 142.3(**C2**).

MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 105.98 (8%), 187.01 ([M+1]<sup>+</sup>, 5%), 204.00 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-(3-fluorophényl) sulfamide (101e) :**



**M** = 190 g/mol [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SF].

**Rdt %** = 75.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 / 1).

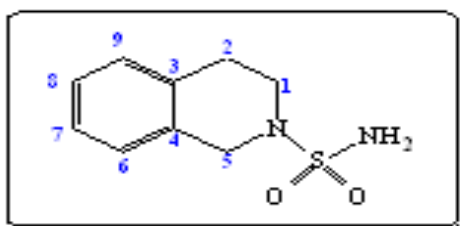
**F°**C = 135-136.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 4.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.3 (m, 3H, H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub>), 7.25(m, 1H, H<sub>2</sub>).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO, δ ppm): 105.6 (C<sub>2</sub>), 110.1 (C<sub>4</sub>), 114.6 (C<sub>6</sub>), 130.7 (C<sub>5</sub>), 139.4 (C<sub>1</sub>), 163.9 (C<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 95.00 (3%), 111.01 (8%), 208.02 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**3,4-Dihydroisoquinoline-2(1H)-sulfonamide (101f):**



**M** = 212 g/mol [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S].

**Rdt %** = 78.

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9 / 1).

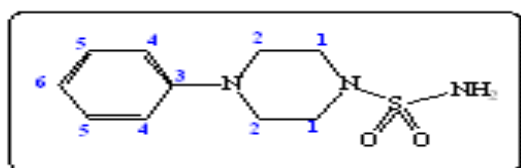
**F°**C = 80-82.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO, δ en ppm) : 2.90 ( t, J= 5.6Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.25 (t, J= 5.8Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 4.25 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6.90-7.25 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO, δ en ppm): 28.2 (C<sub>2</sub>), 43.9 (C<sub>1</sub>), 47.2 (C<sub>5</sub>), 126.1 (C<sub>7</sub>), 126.2 (C<sub>6</sub>), 126.3 (C<sub>8</sub>), 128.6 (C<sub>9</sub>), 131.6 (C<sub>3</sub>), 133.4 (C<sub>4</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 103.97 (4%), 131.05 (7 %), 213.02 ([M+1]<sup>+</sup>, 52 %), 230.01 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**4-phénylpiperazine-1-sulfonamide (101g) :**



**M** = 241 g /mol. [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S].

**Rdt %** = 72.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1).

**F°**C = 127-129.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$  en ppm) :** 3.10 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 4H, **H1**), 3.25 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 4H, **H2**), 6.82 (t,  $J=5.8$ , 1H, **H6**), 6.95 (d,  $J=6.5$ , 2H, **H4**), 7.20 (t,  $J=6.5$ , 2H, **H5**).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO,  $\delta$  ppm):** 44.9 (**C1**), 52.9 (**C2**), 115.3 (**C3**), 121.9 (**C6**), 130.2 (**C5**), 150.3 (**C3**).

**MS (ESI $^+$  70 eV m/z):** 161.06 (5%), 242.05 ([M+1] $^+$ , 100 %).

### IV-3- ACYLATION DES SULFAMIDES :

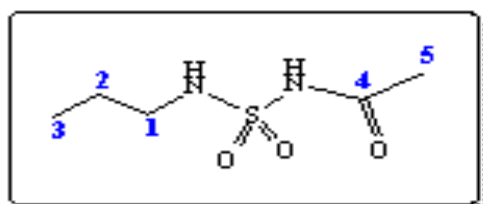
#### Mode opératoire:

Sous azote, un mélange de sulfamide (1mmol) préparé précédemment, 1.5 mmol d'anhydride acétique (acétate d'éthyle, chlorure d'acides, anhydride benzoïque ou succinique) et 1mmol % (0.04g) de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur dans 2ml d'acétonitrile, sont maintenu sous agitation à température ambiante durant un temps qui ne dépasse pas les 25 mn. La réaction est suivie par CCM ou par RMN jusqu'a la disparition du produit de départ.

#### Traitement :

La solution est évaporée puis dilué avec de l'eau pour neutraliser le milieu et solubiliser surtout le catalyseur ou par filtration après dilution dans le dichlorométhane, la phase organique est récupéré par de l'acétate d'éthyle (AcOEt:3x15ml) puis séchée sur sulfate de sodium anhydre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Après évaporation du solvant sous vide, le sulfamide acylé issu de cette réaction est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

#### *N*-(*N*-propylsulfamoyl) acétamide (102a):



**M = 180 g/mole. [ $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ ].**

**Rdt % = 92.**

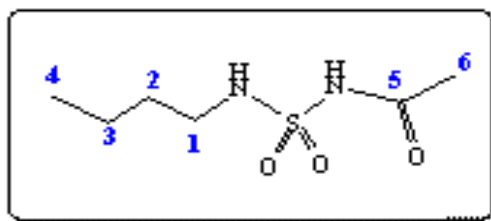
**$R_f = 0.49$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 9 / 1).**

**F $^\circ\text{C}$ : 130-131 $^\circ\text{C}$ .**

**RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  en ppm):** 1.1 (t,  $J=5.02\text{Hz}$ , 3H, **H3**), 1.69 (m, 2H, **H2**), 1.97 (s, 3H, **H5**), 3.32 (m, 2H, **H1**), 5.3 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H, **NH**).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( DMSO,  $\delta$  en ppm):** 11.3 (**C3**), 22.2 (**C2**), 21.9 (**C5**), 42.7 (**C1**), 170.6 (**C4**).

**MS (ESI $^+$  70 eV m/z):** 58.04 (14%), 198 ([M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$ , 100%).

**N-(N-butylsulfamoyl) acétamide (102b):**

**M** = 194 g/mole. [ $C_6H_{14}O_3N_2S$ ].

**F**<sup>°C</sup>: 131-132°C.

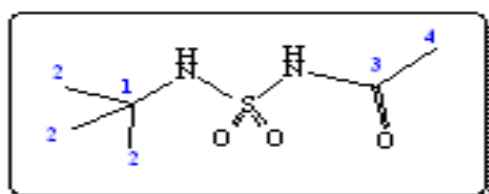
**Rdt %** = 83.

**R<sub>f</sub>** = 0.49 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

**RMN<sup>1</sup>H** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$  en ppm): 0.89 (t,  $J=5.02$  Hz, 3H, **H4**), 1.37 (m, 2H, **H3**), 1.57 (m, 2H, **H2**), 2.02 (s, 3H, **H6**), 3.07 (m, 2H, **H1**), 5.15 (t,  $J=6.86$  Hz, 1H, NH-CO).

**RMN<sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 13.5 (**C4**), 19.8 (**C3**), 21.8 (**C6**), 30.9 (**C2**), 43.5 (**C1**), 169.8 (**C5**).

**MS** ( $ESI^+$  70 eV m/z): 151.04 (14%), 212.10 ( $[M+NH_4]^+$ , 100%).

**N-[N-(tert-butyl)sulfamoyl] acétamide (102c):**

**M** = 194 g/mole. [ $C_6H_{14}O_3N_2S$ ].

**F**<sup>°C</sup>: 135-136°C.

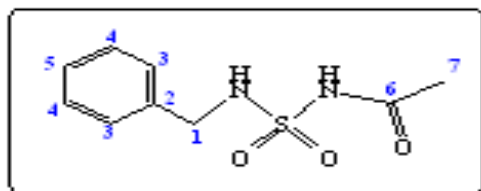
**Rdt %** = 93.

**R<sub>f</sub>** = 0.54 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

**RMN<sup>1</sup>H** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$  en ppm): 1.15 (s, 9H, **H2**), 2.01 (s, 3H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO,  $\delta$  en ppm): 19,7 (**C4**), 29.8 (**C2**), 44.9 (**C1**), 170.8 (**C3**).

**MS** ( $ESI^+$  70 eV m/z): 72.05 (14%), 212.10 ( $[M+NH_4]^+$ , 100%).

**N-(N-Benzyl sulfamoyl) acétamide (102d):**

**M** = 228 g/mole. [ $C_9H_{12}O_3N_2S$ ].

**F**<sup>°C</sup>: 120-121 °C.

**Rdt %** = 94.

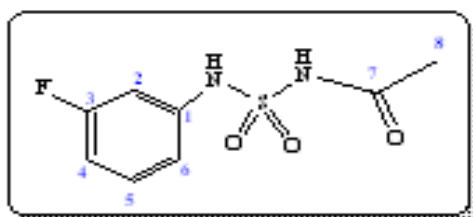
**R<sub>f</sub>** = 0.50 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 / 1).

**RMN<sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm): 1.92 (s, 3H, **H7**), 4.32 (s, 2H, **H1**), 6.05 (t,  $J=7.46$  Hz, 1H, NH), 7.18(m, 3H, **H4**, **H5**), 7.26(m, 2H, **H3**).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO,  $\delta$  en ppm):** 23.1 (C7), 44.2 (C1), 126.9 (C5), 127.2 (C3), 128.6 (C4), 139.03 (C2), 170.0 (C6).

**MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z):** 106.05 (4%), 229.09 ([M+1]<sup>+</sup>, 13%), 246.11 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-[N-(3-fluorophényl)sulfamoyl] acétamide (102e):**



**M = 232 g/mole. [FC<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S].**

**Rdt = 94%.**

**R<sub>f</sub> = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9/1).**

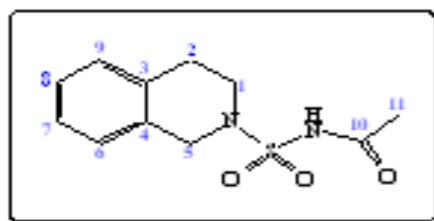
**F<sup>o</sup>C: 146-147 °C.**

**RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  en ppm):** 1.95 (s, 3H, H8), 6.9 (m, 1H, H6), 7.06 (m, 2H, H2, H4), 7.3 (m, 1H, H5), 7.85(s, 1H, NH).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO,  $\delta$  en ppm):** 22.8 (C8), 105.6 (C2), 110.1 (C4), 114.6 (C6), 130.7 (C5), 139.4 (C1), 163.9 (C3), 168.6 (C7).

**MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z):** 111.04 (11%), 190.06 (5%), 250.10 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (102f):**



**M = 254 g/mole. [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S].**

**F<sup>o</sup>C: 82-83°C.**

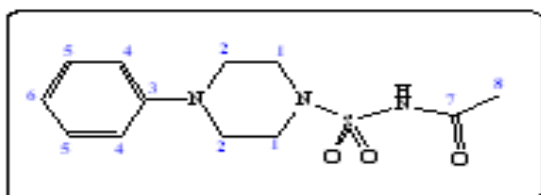
**Rdt % = 95.**

**R<sub>f</sub> = 0.74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9/1).**

**RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  en ppm):** 1.95 (s, 3H, H11), 2.90 (t,  $J=5.8$ Hz, 2H, H2), 3.59 (t,  $J=5.7$ Hz, 2H, H1), 4.49 (s, 2H, H5), 7.13 (m, 4H, H6, H7, H8, H9).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO,  $\delta$  en ppm):** 22.8 (C11), 28.2 (C2), 43.9 (C1), 47.0 (C5), 126.0 (C7), 126.2 (C6), 126.4 (C8), 128.6 (C9), 131.9 (C3), 133.3 (C4), 169.5 (C10).

**MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z):** 130.99 (12%), 254.99 ([M+1]<sup>+</sup>, 42%), 272.02 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-acétyl-4- phénylpiperazin-1-sulfonamide (102g):**

**M** = 283 g/mole. [ $C_{12}H_{17}O_3N_3S$ ].

**F°C**: 135-136 °C

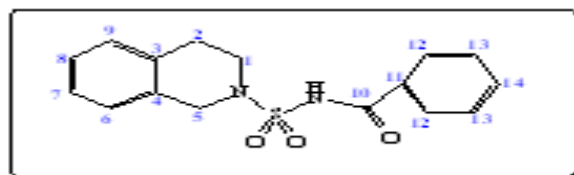
**Rdt** = 70%.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 9/1).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.95 (s, 3H, **H8**), 3.10 (t,  $J=5.6$ Hz, 4H, **H1**), 3.25 (t,  $J=5.7$ Hz, 4H, **H2**), 6.80 (m, 3H, **H5, H6**), 7.00 (m, 2H, **H4**).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO,  $\delta$  ppm): 22.8 (**C8**), 44.9 (**C1**), 52.9 (**C2**), 115.3 (**C4**), 121.9 (**C6**), 130.2 (**C5**), 150.3 (**C3**), 169.7 (**C7**).

**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 240.15 (50%), 282.17 ([M-1], 100%), 301.18 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 43%).

**N-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl) benzamide (102h) :**

**M** = 316 g/mole. [ $C_{16}H_{16}O_3N_2S$ ].

**R<sub>f</sub>** = 0.30 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 9/1).

**Rdt** = 50%.

**F°C** = 140- 141.

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CD_3OD$ ,  $\delta$  en ppm): 2.90 (t,  $J=5.8$ Hz, 2H, **H2**), 3.59 (t,  $J=5.7$ Hz, 2H, **H1**), 4.49 (s, 2H, **H5**), 7.13 (m, 4H, **H6,H7,H8,H9**), 7.23 (m, 3H, **H13, H14**), 7.30 (m, 2H, **H12**).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO,  $\delta$  en ppm): 28.3 (**C2**), 43.9 (**C1**), 47.0 (**C5**), 126.1 (**C7**), 126.3 (**C6**), 126.4 (**C8**), 128.5 (**C9**), 128.9 (**C12**), 129.6 (**C13**), 131.5 (**C3**), 131.8 (**C14**), 133.3 (**C4**), 133.6 (**C11**), 169.7 (**C10**).

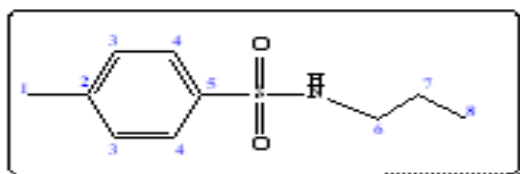
**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 131.08 (100%), 317.18 ([M+1]<sup>+</sup>, 47%), 334.05 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 10%).

**PREPARATION DE SULFONAMIDES :****Mode opératoire de sulfonylation des amines :**

Dans un ballon à fond rond un mélange d'amine primaire (2mmol) dans le CH<sub>3</sub>CN anhydre et 2 mmol du p-toluène sulfonylchlorure est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un produit révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage.

**Traitement :**

La solution est évaporée puis 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 sulfonamide issu de cette réaction est recueilli directement sous forme d'une huile ou d'une poudre, avec de bon rendement.

**N-propyl-4-méthylbenzene sulfonamide (103a):**

**M** = 213 g/mole. [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>N]

**Rdt** = 67%.

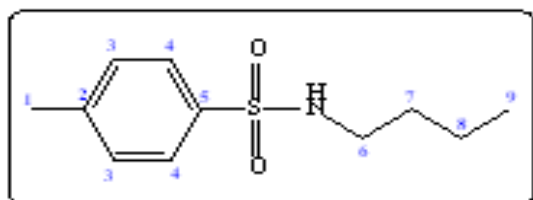
**F°C**: huile.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87 (t, *J*=7.3Hz, 3H, **H8**), 1.30 (m, 2H, **H7**), 2.48 (s, 3H, **H1**), 2.95 (t, *J*= 6.8Hz, 2H, **H6**), 7.35 (d, *J*= 7.8Hz, 2H, **H3**), 7.65 (d, *J*= 7.9Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 12.3 (**C8**), 20.4 (**C1**), 30.5 (**C7**), 42.0 (**C6**), 126.0 (**C4**), 128.8 (**C3**), 136.0 (**C5**), 142.2 (**C2**).

**MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z)**: 91.09 ([M]<sup>+</sup>, 12%), 213.10 ([M]<sup>+</sup>, 28%), 231.04 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-butyl-4-méthylbenzene sulfonamide (103b):**

**M** = 227 g/mole. [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>N]

**Rdt** = 62%.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (AcOEt-MeOH, 8/2).

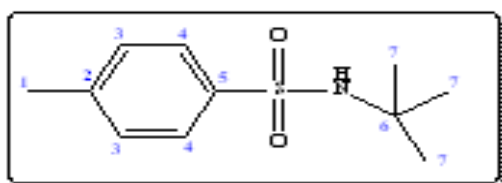
**F°C**: huile.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.79 (t, *J*=5.2Hz, 3H, **H9**), 1.26 (m, 2H, **H8**), 1.39 (m, 2H, **H7**), 2.37 (s, 3H, **H1**), 2.90 (t, *J*= 6.8Hz, 2H, **H6**), 4.50 (s, 1H, **NH**), 7.25 (d, *J*= 7.8Hz, 2H, **H3**), 7.69 (d, *J*= 7.9Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 12.8 (**C9**), 18.9 (**C8**), 20.5 (**C1**), 30.5 (**C7**), 42.0 (**C6**), 126.0 (**C4**), 128.8 (**C3**), 136.0 (**C5**), 142.2 (**C2**).

**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV *m/z*): 77.99 ([M+1]<sup>+</sup>, 10%), 91.19 ([M]<sup>+</sup>, 42%), 245.10 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

***N*-(*tert*-butyl)-4-méthylbenzene sulfonamide (103c):**



**M**=227g/mole. [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>N],

**Rdt** = 65%.

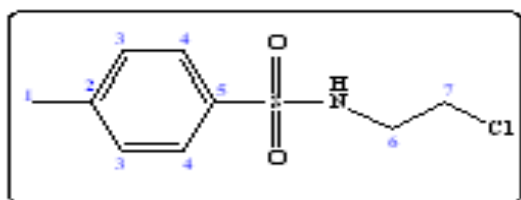
**F°C**: huile.

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.40 (s, 9H, **H7**), 2.45 (s, 3H, **H1**), 7.25 (d, *J*=7.8Hz, 2H, **H3**), 7.75 (d, *J*=7.8Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20.5(**C1**), 29.1 (**C7**), 40.2(**C6**), 126.5 (**C4**), 129.0 (**C3**), 136.1 (**C5**), 142.4 (**C2**).

***N*-(2-Chloroéthyl)-4-méthylbenzene sulfonamide (103d):**



**M**=223.5 g/mole. [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>NCI]

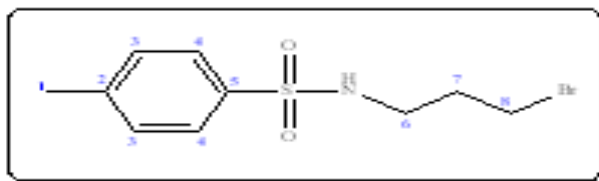
**Rdt** = 75%.

**F°C**: 133-134

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (AcOEt-MeOH, 8/2).

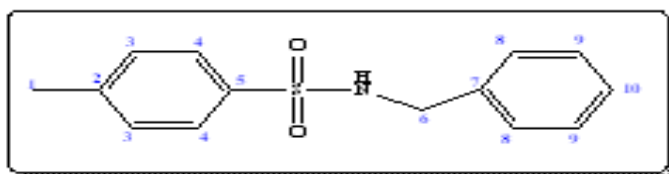
**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.37 (s, 3H, **H1**), 3.22 (t, *J*= 6.2Hz, 2H, **H6**), 3.48 (t, *J*= 6.3Hz, 2H, **H7**), 4.88 (t, *J*= 5.8Hz, 1H, **NH**), 7.26 (d, *J*= 8.1Hz, 2H, **H3**), 7.71 (d, *J*= 8.1Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 21.6 (**C1**), 43.9 (**C7**), 44.8 (**C6**), 127.1 (**C4**), 130.0 (**C3**), 136.9 (**C5**), 143.9 (**C2**).

**N-(3-bromopropyl)-4-méthylbenzene sulfonamide (103e):****M** = 306 g/mole. [**C**<sub>10</sub>**H**<sub>14</sub>**S**O<sub>2</sub>**N**Br]**Rdt** = 77%.**F**<sup>°</sup>**C**: 137-138**R<sub>f</sub>** = 0.30 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.95 (m, *J* = 5.2 Hz, 2H, **H7**), 2.36 (s, 3H, **H1**), 3.05 (m, 2H, **H8**), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H8**), 4.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, **NH**), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H3**), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H4**).

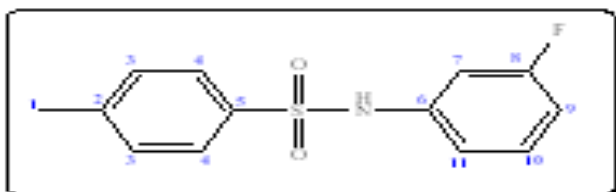
**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20.4 (**C1**), 29.1 (**C7**), 31.2 (**C8**), 40.3 (**C6**), 125.9 (**C4**), 128.7 (**C3**), 135.5 (**C2**), 142.7 (**C5**).

**N-benzyl-4-méthylbenzene sulfonamide (103f):****M** = 261 g/mole [**C**<sub>14</sub>**H**<sub>15</sub>**S**O<sub>2</sub>**N**]**Rdt** = 65%.**R<sub>f</sub>** = 0.44 (AcOEt-MeOH, 8/2).**F**<sup>°</sup>**C**: huile.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.45 (s, 3H, **H1**), 4.10 (s, 2H, **H6**), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **H3**), 7.25-7.35 (m, 5H, **H8, H9, H10**), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20.6 (**C1**), 44.2 (**C6**), 125.8 (**C10**), 126.2 (**C4**), 127.9 (**C9**), 128.2 (**C8**), 129.3 (**C3**), 137.6 (**C2**), 141.6 (**C5**), 142.3 (**C7**).

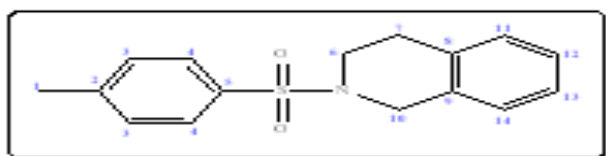
**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV *m/z*): 105.98 ([**M**]<sup>+</sup>, 43%), 241.14 ([**M**]<sup>+</sup>, 12%), 262.08 ([**M**+1]<sup>+</sup>, 37.5 %), 279.11 ([**M**+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-(3-fluorophényl)-4-méthylbenzene sulfonamide (103g):****M** = 265 [**C**<sub>13</sub>**H**<sub>12</sub>**S**O<sub>2</sub>**N**F]**Rdt** = 62%.**R<sub>f</sub>** = 0.33 (AcOEt-MeOH, 8/2).**F**<sup>°</sup>**C**: huile.

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 2.35 (s, 3H, **H1**), 6.45 (d, *J* = 8.2Hz, 1H, **H11**), 6.85 (m, **2H, H7, H9**), 7.03 (m, 1H, **H10**), 7.15 (d, *J* = 7.8Hz, 2H, **H3**), 7.80 (d, *J* = 7.8Hz, 2H, **H4**)

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 20.6 (**C1**), 104.9 (**C7**), 110.8 (**C9**), 116.5 (**C11**), 127.2 (**C4**), 128.3 (**C3**), 131.9 (**C10**), 137.3 (**C2**), 138.2 (**C5**), 139.7 (**C6**), 162.3(**C8**).

### 2-tosyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (103h):



**M** = 287g/mole [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>N].

**Rdt** = 70%.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F°C**: 142-143.

**RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm):** 2.37 (s, 3H, **H1**), 3.11 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, **H7**), 3.50 (t, *J* = 5.9Hz, 2H, **H6**), 4.35 (s, 2H, **H10**), 7.21-7.230 (m, 4H, CH-Ar), 7.18 (d, *J* = 7.8Hz, 2H, **H3**), 7.68 (d, *J* = 7.9Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm):** 21.3 (**C1**), 26.0 (**C7**), 42.9 (**C6**), 45.8 (**C10**), 126.9 (**C13**), 127.8 (**C14**), 128.1 (**C12**), 129.2 (**C11**), 129.8 (**C4**), 130.1 (**C3**), 132.6 (**C8, C9**), 141.6 (**C2**), 143.5 (**C5**).

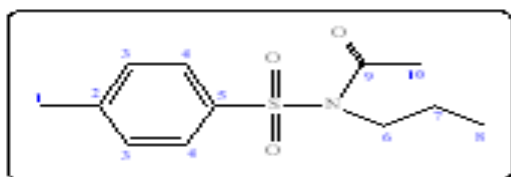
**MS (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z):** 133.97 (100%), 147.96 (23%), 288.11 ([M+1]<sup>+</sup>, 12 %), 305.15 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 5 %).

### SYNTHESE DES N-ACYLSULFONAMIDES

Sous azote, un mélange de sulfonamide (2 mmol) préparé précédemment, 1.5 mmol d'anhydride acétique et 2 mmol % de H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> comme catalyseur dans 2ml d'acétonitrile, sont maintenu sous agitation à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à la disparition du produit de départ.

#### Traitement :

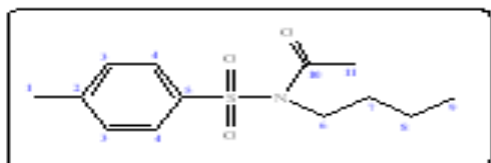
La solution est évaporée puis diluée avec de l'eau pour neutraliser le milieu et solubiliser le catalyseur, la phase organique est récupérée par de l'acétate d'éthyle (AcOEt:3x15ml) puis séchée sur sulfate de sodium anhydre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après évaporation du solvant sous vide, le sulfamide acylé issu de cette réaction est obtenu avec de bon rendement.

**N-propyl-N-tosyl acétamide (104a):****M** = 255 [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>SO<sub>3</sub>N]**Rdt** = 94 %.**R<sub>f</sub>** = 0.45 (AcOEt-MeOH, 8/2).**F°C**: huile

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.89 (t, *J*=7.4Hz, 3H, **H8**), 1.65 (m, 2H, **H7**), 2.35 (s, 3H, **H10**), 2.41 (s, 3H, **H1**), 3.10 (t, *J*= 7.4Hz, 2H, **H6**), 7.35 (d, *J*=7.8, 2H, **H3**), 7.65 (d, *J*= 7.8Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 12.3 (**C8**), 19.0 (**C10**), 20.5 (**C1**), 30.5 (**C7**), 42.0 (**C6**), 126.0 (**C4**), 128.8 (**C3**), 136.0 (**C5**), 142.2 (**C2**), 169.8 (**C9**).

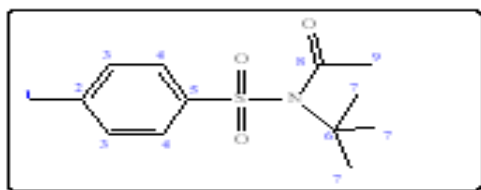
**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV *m/z*): 155.09 (12%), 256.02 ([M+1]<sup>+</sup>, 42%), 273.02 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

**N-butyl-N-tosylacétamide (104b):****M** = 269g/mole. [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>SO<sub>3</sub>N]**Rdt** = 94%.**R<sub>f</sub>** = 0.48 (AcOEt-MeOH, 8/2).**F°C**: huile

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.85 (t, *J*=7.3Hz, 3H, **H9**), 1.30 (m, 2H, **H8**), 1.45 (m, 2H, **H7**), 2.34 (s, 3H, **H11**), 2.43 (s, 3H, **H1**), 2.98 (t, *J*=7.5Hz, 2H, **H6**), 7.30 (d, *J*=7.8Hz, 2H, **H3**), 7.74 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 12.5 (**C9**), 18.6 (**C8**), 19.9 (**C11**), 20.4 (**C1**), 30.5 (**C7**), 42.3 (**C6**), 126.0 (**C4**), 128.8 (**C3**), 136.1 (**C5**), 142.2 (**C2**), 169.8 (**C10**).

**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV *m/z*): 73.98 (100%), 91.01 (10%), 190.00 (12%), 287.11 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 55%).

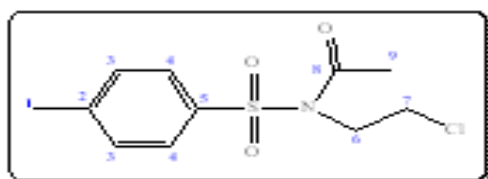
**N-tert-butyl-N-tosylacétamide (104c):****M** = 269g/mole [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>SO<sub>3</sub>N]**Rdt** = 68%.**R<sub>f</sub>** = 0.47 (AcOEt-MeOH, 8/2).**F°C**: huile

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (s, 9H, **H7**), 2.30 (s, 3H, **H9**), 2.45 (s, 3H, **H1**), 7.25 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H, **H3**), 7.75(d, 7.8Hz, 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 19.8 (**C9**), 20.5 (**C1**), 29.1 (**C7**), 40.2 (**C6**), 126.5 (**C4**), 129.0 (**C3**), 136.1 (**C5**), 142.4 (**C2**), 169.8 (**C8**).

**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV m/z): 155.04 (100%), 227.16(33%), 269.98 ([M+1]<sup>+</sup>, 4%), 287.19 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 10%).

**N-(2-chloroéthyl)-N-tosylacétamide (104d):**



**M**= 275.5 g/mole. [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>SO<sub>3</sub>NCl]

**Rdt** = 68%.

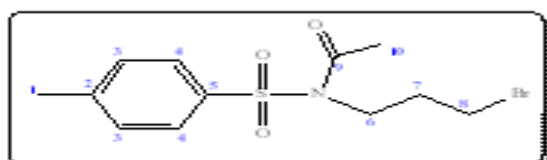
**R<sub>f</sub>** = 0.40 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F<sup>o</sup>C**: 145-146 °C.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.37 (s, 3H, **H1**), 2.47 (s, 3H, **H9**), 3.50 (t, 6.2Hz, 2H, **H6**), 3.70 (t,  $J=5.54\text{ Hz}$ , 2H, **H7**), 7.26 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H, **H3**), 7.71 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20.9 (**C9**), 21.6 (**C1**), 43.9 (**C7**), 44.9 (**C6**), 127.1 (**C4**), 130.0(**C3**), 136.9(**C5**), 143.9 (**C2**), 169.9 (**C8**).

**N-(3-bromopropyl)-N-tosylacétamide (104e):**



**M**= 323 [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>SO<sub>3</sub>NBr]

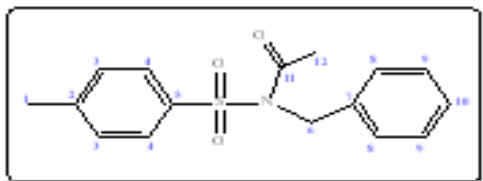
**Rdt** = 68%.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F<sup>o</sup>C**: 149-150 °C

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.00 (m, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ , **H7**), 2.24 (s, 3H, **H10**), 2.38 (s, 3H, **H1**), 3.15 (m, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ , **H6**), 3.40 (t,  $J=6.24\text{Hz}$ , 2H, **H8**), 7.28 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H, **H3**), 7.72 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H, **H4**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 19.8 (**C10**), 20.4 (**C1**), 29.1 (**C7**), 31.2 (**C8**), 40.3 (**C6**), 125.9 (**C4**), 128.7 (**C3**), 135.5 (**C2**), 142.7 (**C5**), 170.1 (**C9**).

**N-benzyl-N-tosylacétamide (104f):**

**M**= 303g/mole. [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>SO<sub>3</sub>N]

**Rdt** = 84%.

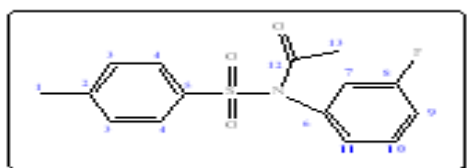
**R<sub>f</sub>** = 0.41 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F°C**: 147-148.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.42 (s, 3H, **H1**), 2.49 (s, 3H, **H12**), 4.10 (s, 2H, **H6**), 7.20 (d, *J*=7.8Hz, 2H, **H3**), 7.29 (d, *J*=7.9Hz, 2H, **H4**), 7.40 (m, 2H, **H9**), 7.75 (m, 2H, **H8**), 7.92 (d, *J*=7.5Hz, 2H, **H10**).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 19.9 (**C12**), 20.6 (**C1**), 44.3 (**C6**), 125.8 (**C10**), 126.2 (**C4**), 127.9 (**C9**), 128.3 (**C8**), 129.3 (**C3**), 137.6 (**C2**), 141.6 (**C5**), 142.3 (**C7**), 169.9 (**C11**).

**MS** (ESI<sup>+</sup> 70 eV *m/z*): 105.98 (27%), 261.08(25%), 321.08 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 70%).

**N-(3-fluorophenyl)-N-tosylacétamide (104g):**

**M**= 307 g/mole. [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>SO<sub>3</sub>NF]

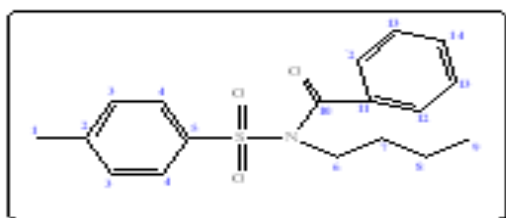
**Rdt** = 80 %.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F°C**: huile.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.98 (s, 3H, **H13**), 2.35 (s, 3H, **H1**), 6.52 (d, *J*=8.1Hz, 1H, **H11**), 6.95(m, 2H, **H7**, **H9**), 7.10 (m, 1H, **H10**), 7.15 (d, *J*=8.1Hz, 2H, **H3**), 7.80 (d, *J*=8.1Hz, 2H, **H4**)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 19.7 (**C13**), 20.6 (**C1**), 104.9 (**C7**), 110.8 (**C9**), 116.5 (**C11**), 127.2 (**C4**), 128.3 (**C3**), 131.9 (**C10**), 137.3 (**C2**), 138.2 (**C5**), 139.7 (**C6**), 162.3 (**C8**), 171.4 (**C12**).

**N-butyl-N-tosylbenzamide (104i):**

**M**= 331 g/mole. [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>SO<sub>3</sub>N]

**Rdt** = 54 %.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (AcOEt-MeOH, 8/2).

**F°C**: 152-153.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.85 (t,  $J=7.3$ Hz, 3H, **H9**), 1.30 (m, 2H, **H8**), 1.45 (m, 2H, **H7**), 2.37 (s, 3H, **H1**), 2.98 (t,  $J=7.5$ Hz, 2H, **H6**), 7.15 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H, **H3**), 7.20 (d,  $J=7.3$ Hz, 2H, **H13**), 7.25 (m, 1H, **H14**), 7.80 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H, **H4**), 7.95 (m, 1H, **H12**).

## **Conclusion**

Nous avons décrit dans ce travail une nouvelle méthode d'acylation des sulfonamides, faisant intervenir en phase hétérogène, des catalyseurs solides acides. La réaction est simple et efficace. Elle permet d'obtenir des sulfonamides acylés, dont l'intérêt biologique ou pharmacologique est reconnu. Les catalyseurs utilisés sont des hétéropolyanions de type Dawson. Ils ont été préparés dans des conditions douces et peu onéreuses pour être exploités dans une réaction d'acylation qui présente l'avantage d'être économique et écologique.

Dans un premier temps, nous avons mesuré par RMN  $^1\text{H}$ , les taux de conversion d'une série de sulfamides primaires préalablement préparés, en présence d'anhydride acétique. La Réaction a conduit à la formation des sulfamides acylés avec des rendements pouvant atteindre 95% selon la nature du catalyseur.

Dans un deuxième temps, nous avons utilisé le même type de catalyseurs pour l'acylation des sulfonamides secondaires. La réaction conduit à des N-acylsulfonamides avec de bons rendements.

La comparaison des différents catalyseurs solides utilisés permet de retenir le  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme ayant la meilleure activité pour l'acylation des sulfonamides secondaires substitués aussi bien par des groupements électroattracteurs que par des des groupements électrodonneurs.

En présence de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur la réaction a permis d'obtenir un sulfamide acylé sous forme de cristal. Son étude structurale détaillée, faisant appel aux surfaces de Hirschfeld, a été comparée avec le cristal avant acylation. En effet l'analyse complète des deux structures cristallines et de leur empilement dans l'espace a montré le rôle important joué par les réseaux de liaisons faibles, notamment de type  $\pi$ -stacking et  $\pi$ -edge, mais aussi les liaisons hydrogène ( $\text{NH}\cdots\text{HN}$  et  $\text{OH}\cdots\text{OH}$ ), dans la stabilisation des édifices tridimensionnels observés.

L'étude thermodynamique du catalyseur  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , le plus actif dans l'acylation des sulfonamides a permis de déterminer :

- un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé atteint au bout de 90 minutes de contact.
- une capacité d'adsorption  $(x/m)_0 = 117$  mg d'anhydride acétique / gramme de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

Le modèle de Langmuir conviendrait mieux que celui de Freundlich pour décrire le phénomène d'adsorption de l'anhydride acétique, traduisant ainsi une bonne distribution des sites actifs à travers la surface de l'adsorbant.

L'utilisation de l'hétéropolyanion  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  comme catalyseur dans la synthèse d'un sulfonamide acylé, a permis de mettre en évidence l'importance de l'ordre d'addition des réactifs sur la réaction d'acylation. C'est l'anhydride acétique qui s'adsorbe d'abord sur le solide avant de subir l'attaque du sulfonamide pour enfin former le sulfonamide acylé. En inversant l'ordre d'addition des réactifs (sulfonamide, puis addition d'anhydride acétique), la réaction ne conduit pas à la formation du produit acylé.

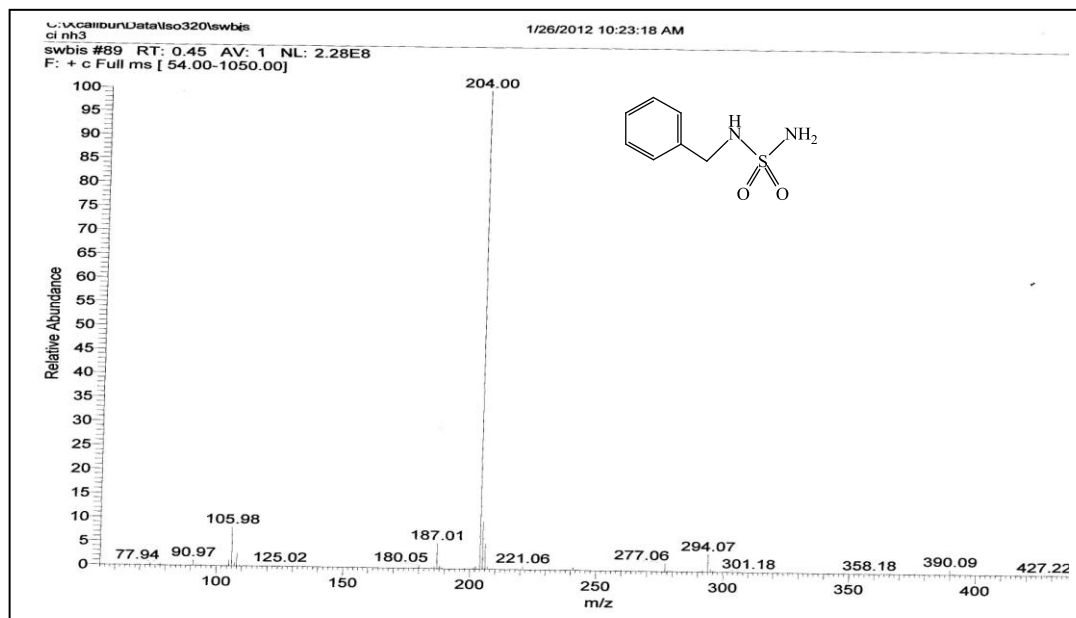
Dans les perspectives de développement ultérieur, nous envisageons de:

- ✚ Valoriser les différents hétéropolyanions, notamment de type Dawson, et d'étudier leur performances pour d'autres types de réaction (alkylation et débenzylation).
- ✚ Préparer d'autres catalyseurs : hétéropolyanions supportés sur des solides et les appliquer dans le même type de réaction.
- ✚ Mener la réaction d'acylation des mêmes sulfonamides par d'autres agents acylants, pour l'obtention de nouvelles molécules à intérêt biologique.
- ✚ Etudier la relation structure activité des sulfonamides acylés.

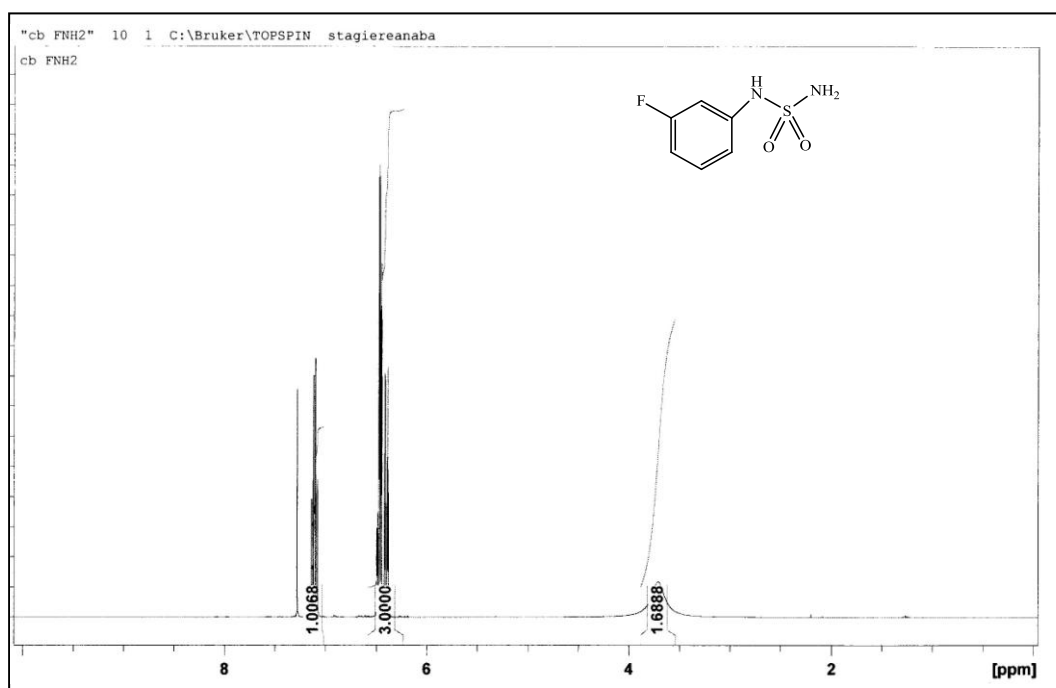
**ANNEXE**

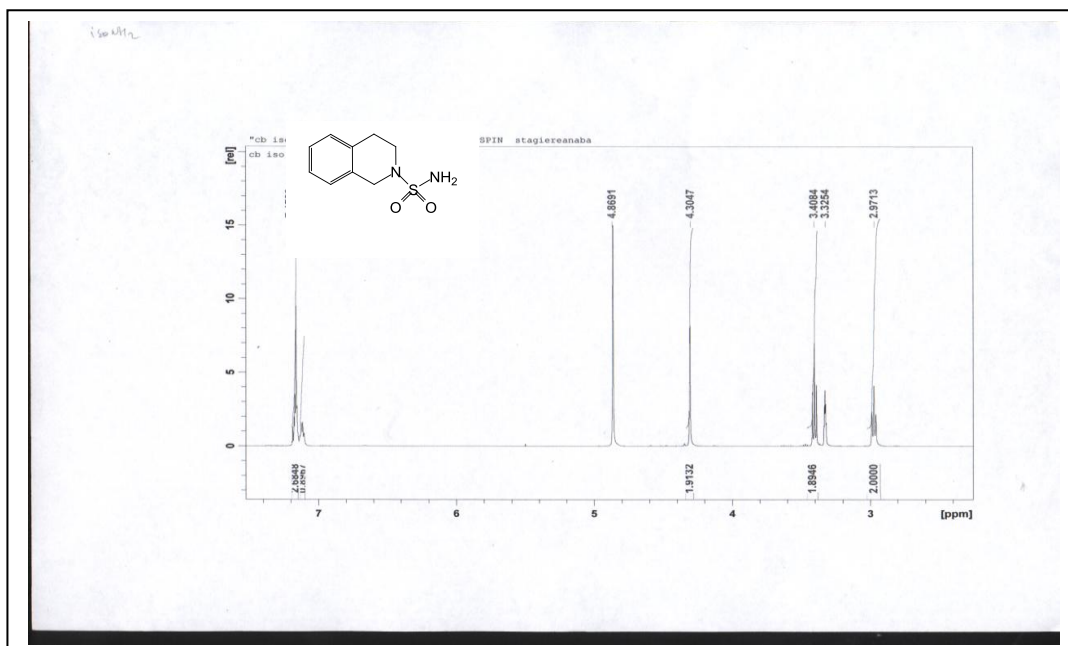
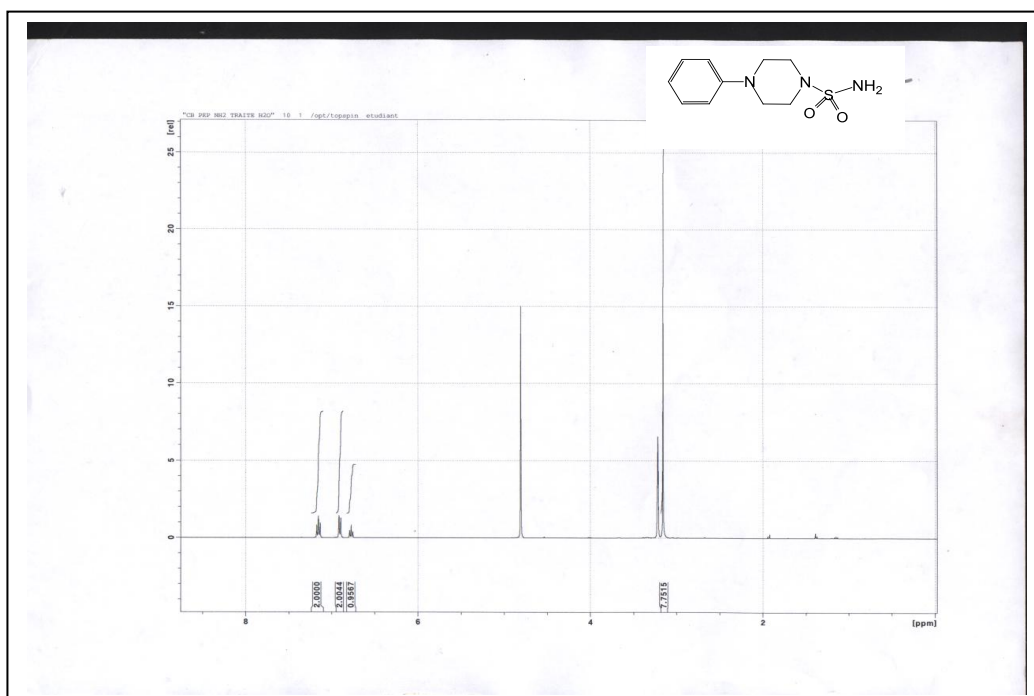


## Spectres de quelques sulfamides: *N*-benzyl sulfamide (101d)

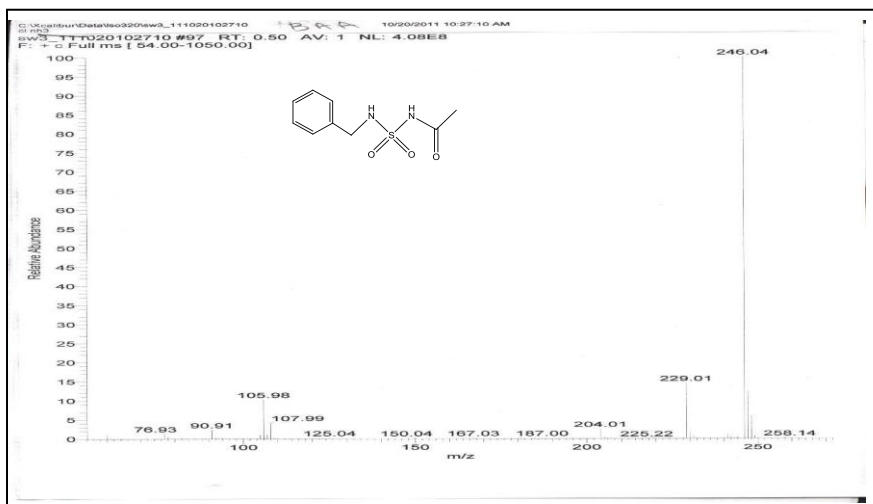
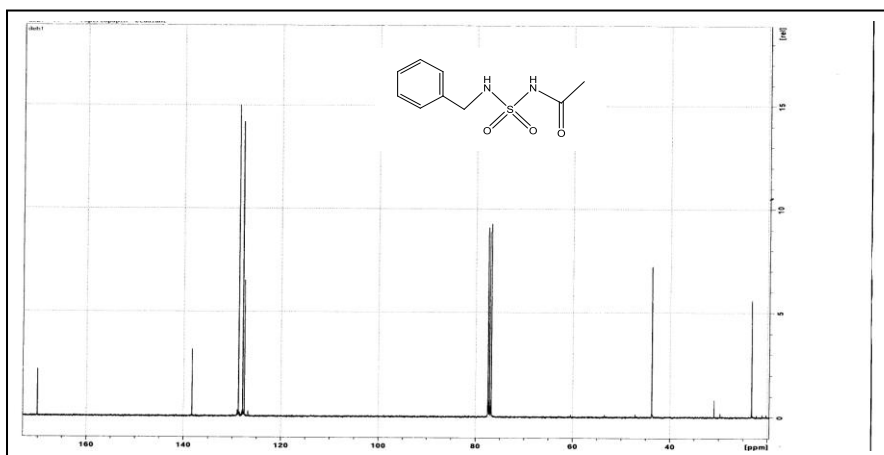
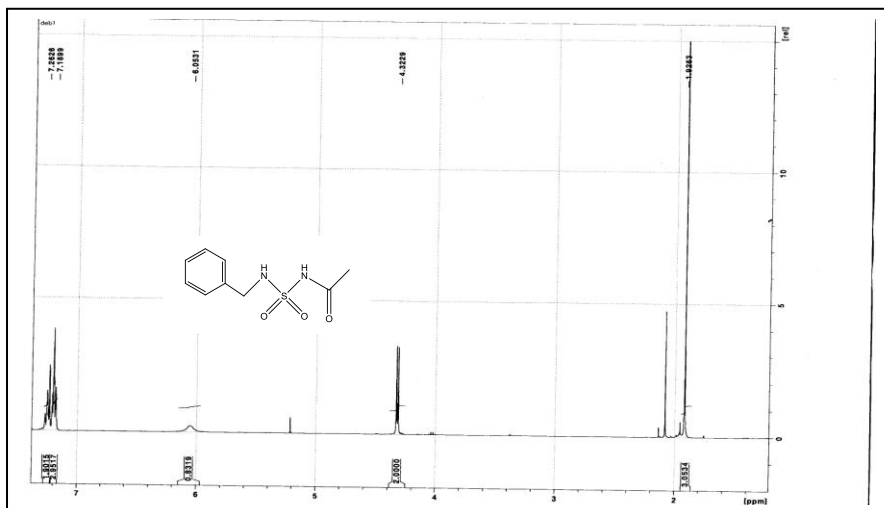


## *N*-(3-fluorophényl) sulfamide (101e)

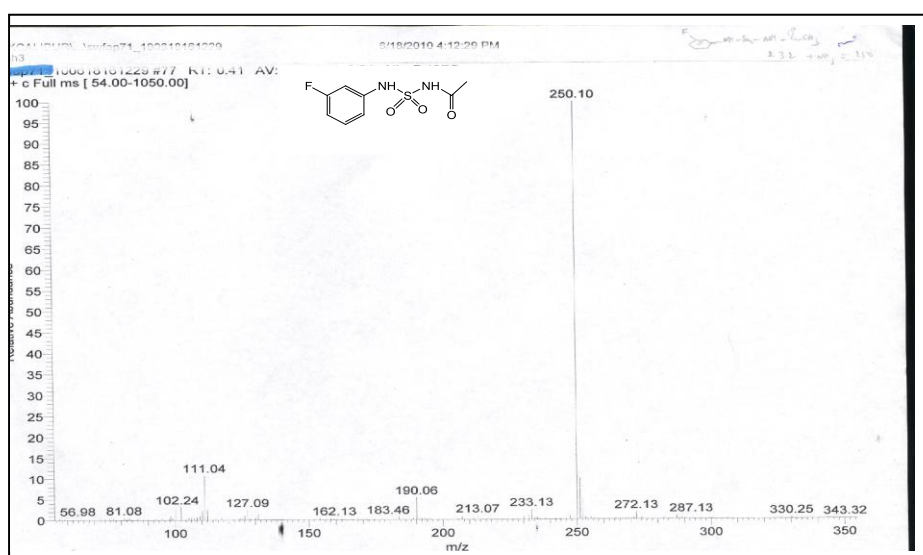
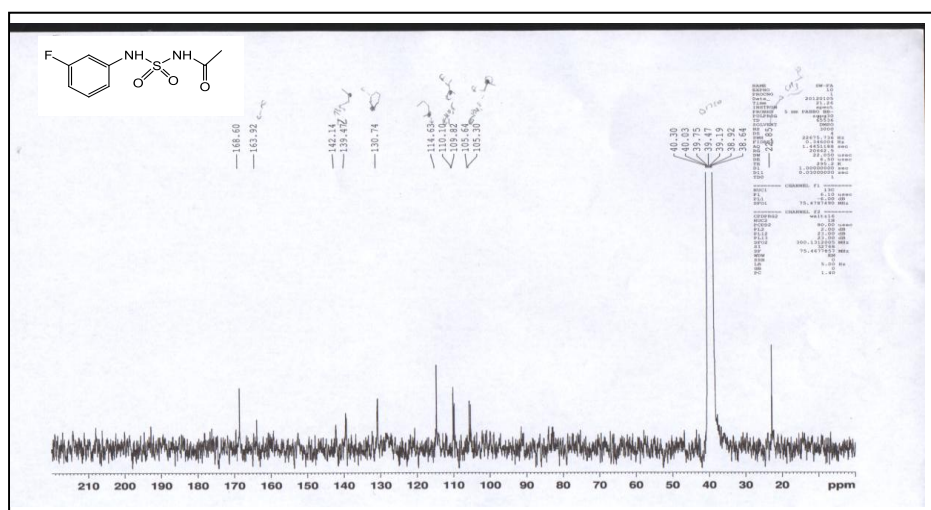
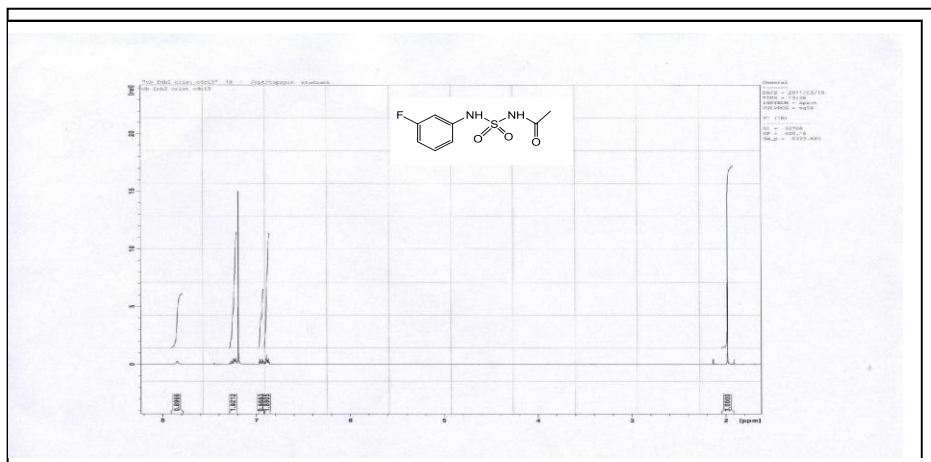


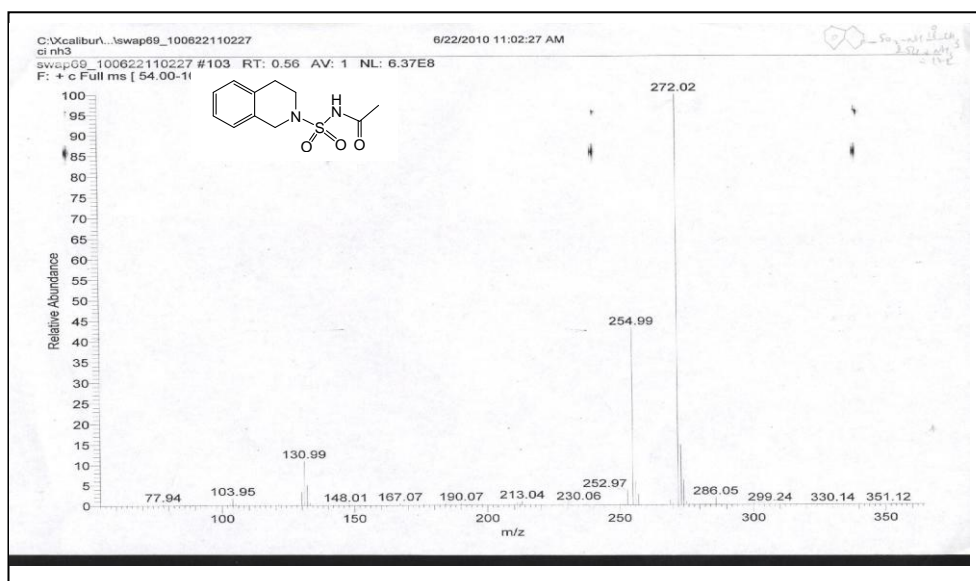
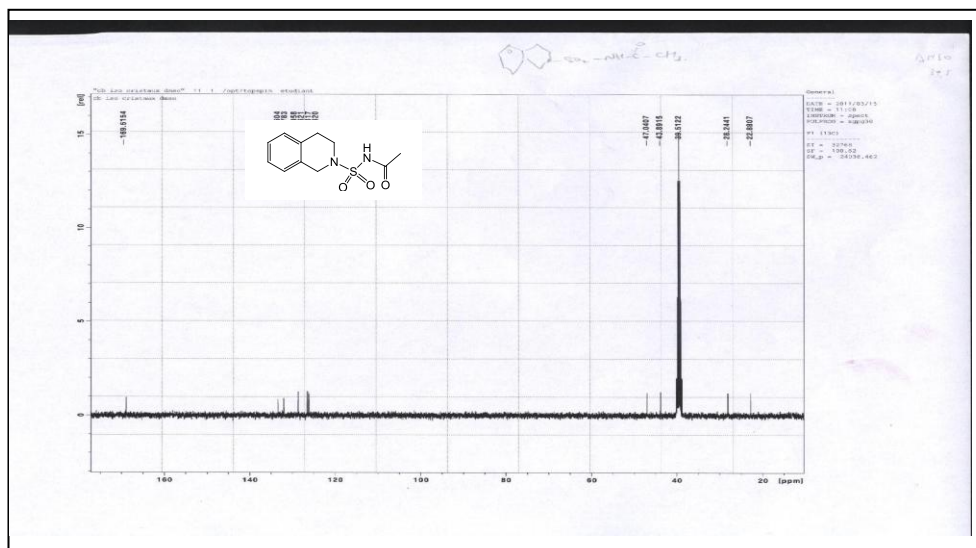
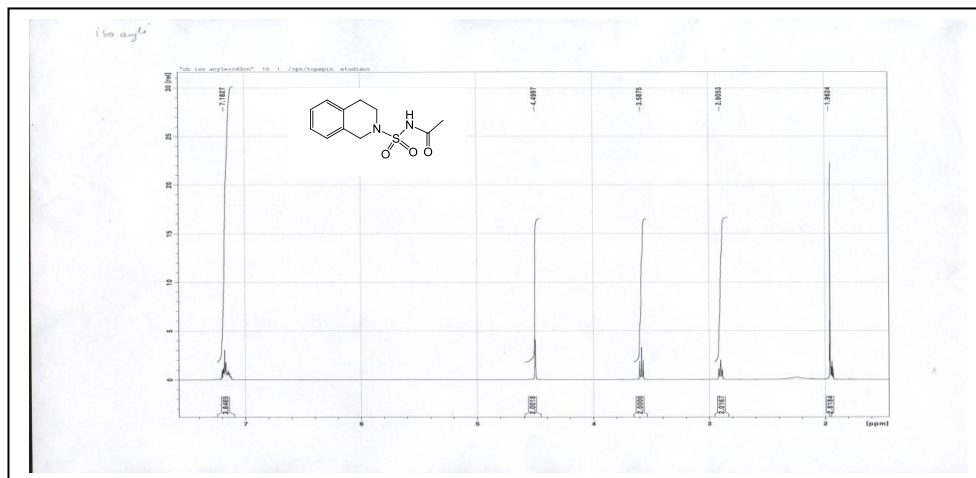
**3,4-Dihydroisoquinoline-2(1H)-sulfonamide (101f)****4-phénylpiperazine-1-sulfonamide (101g)**

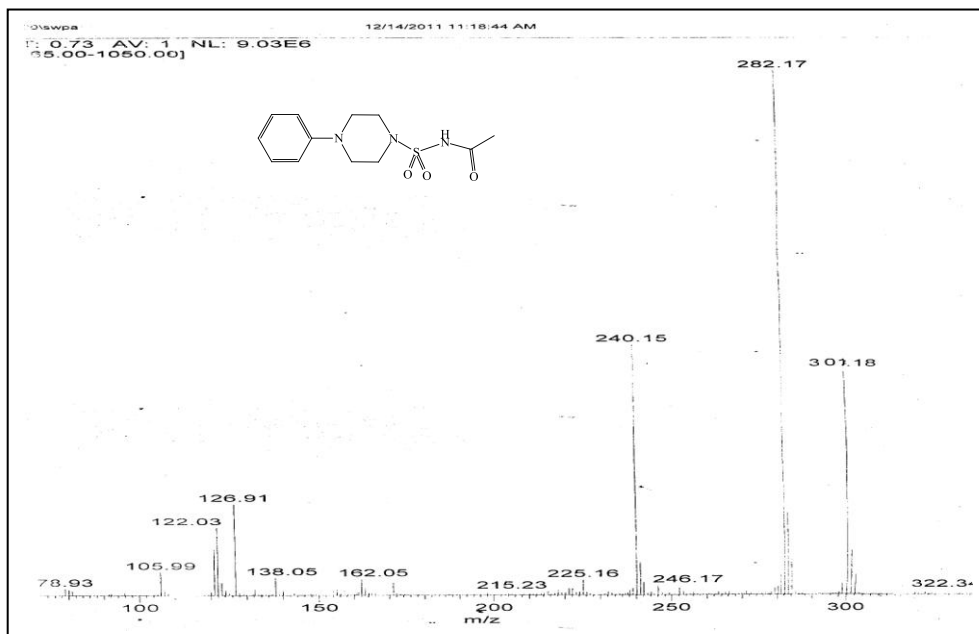
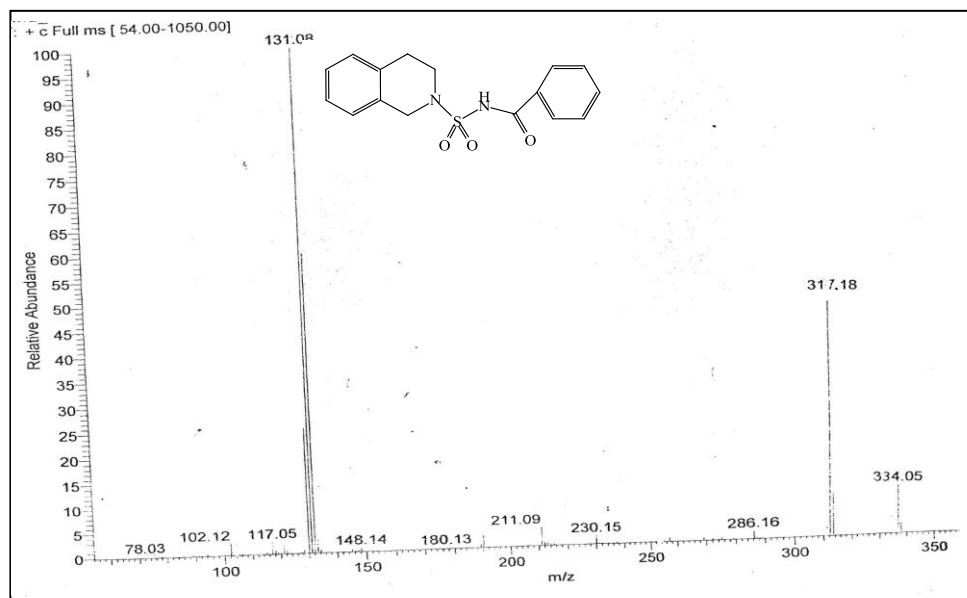
## Spectres de quelques sulfamides acylés *N*-(*N*-Benzyl sulfamoyl) acétamide (102d)



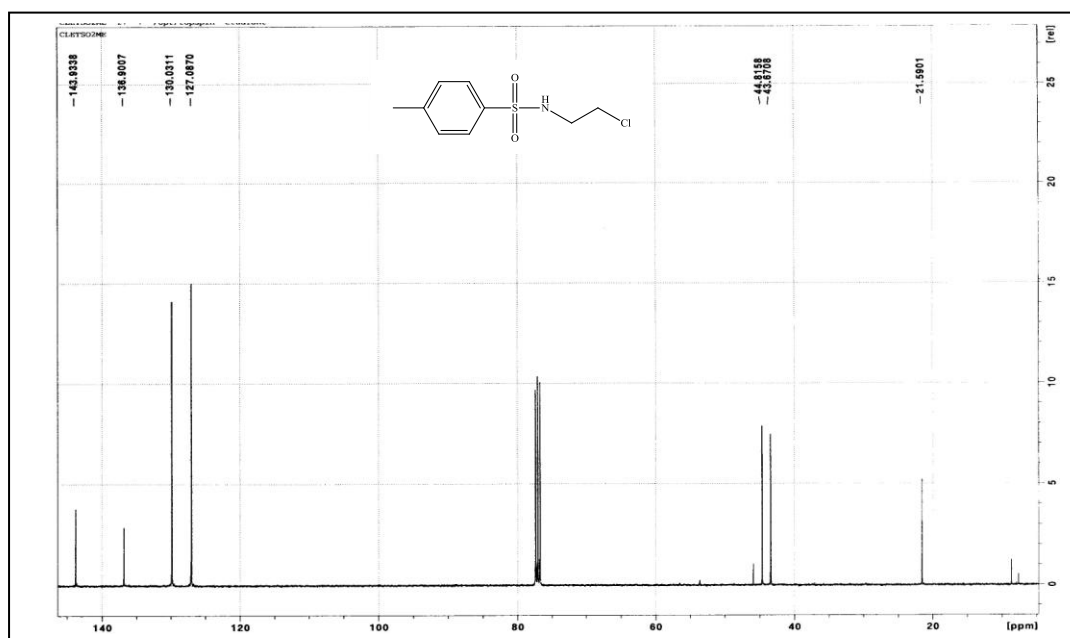
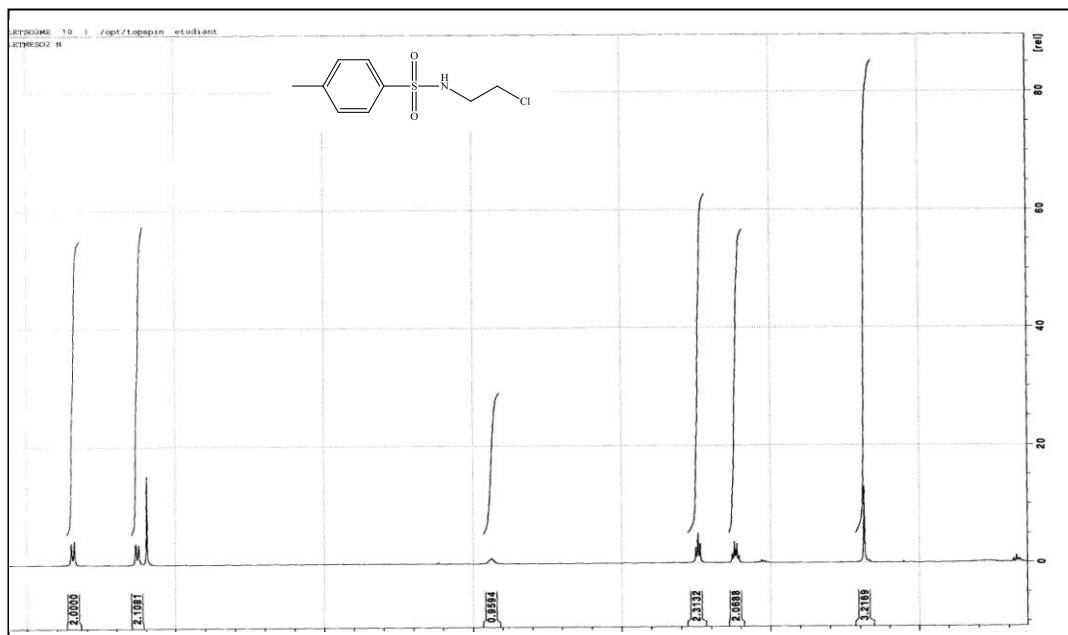
**N-[N-(3-fluorophényl)sulfamoyl] acétamide (102e)**



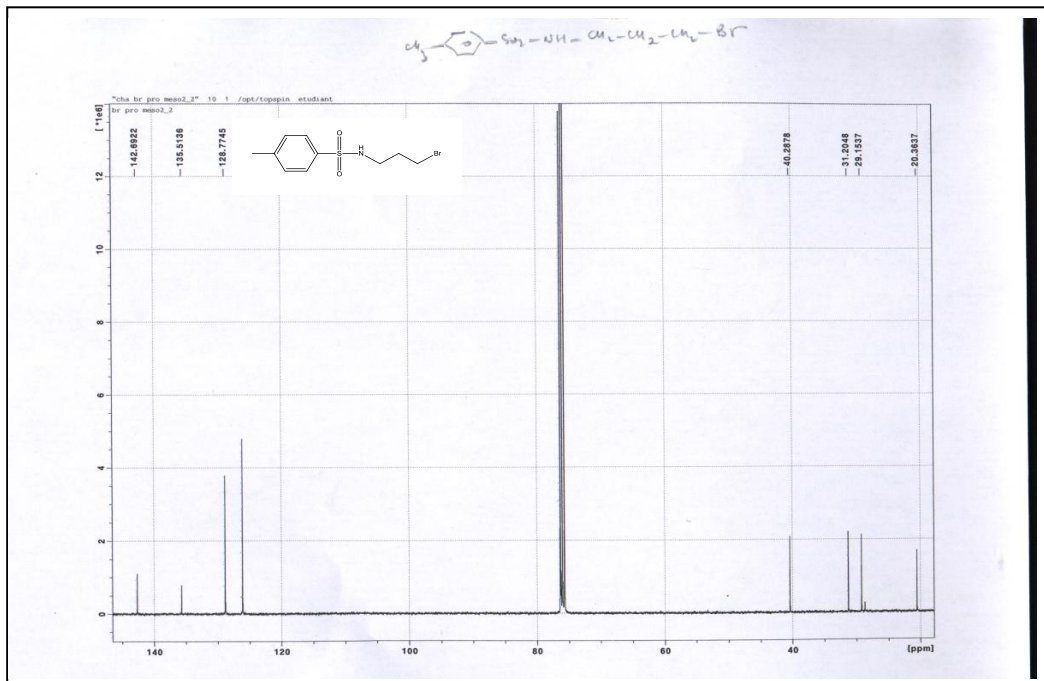
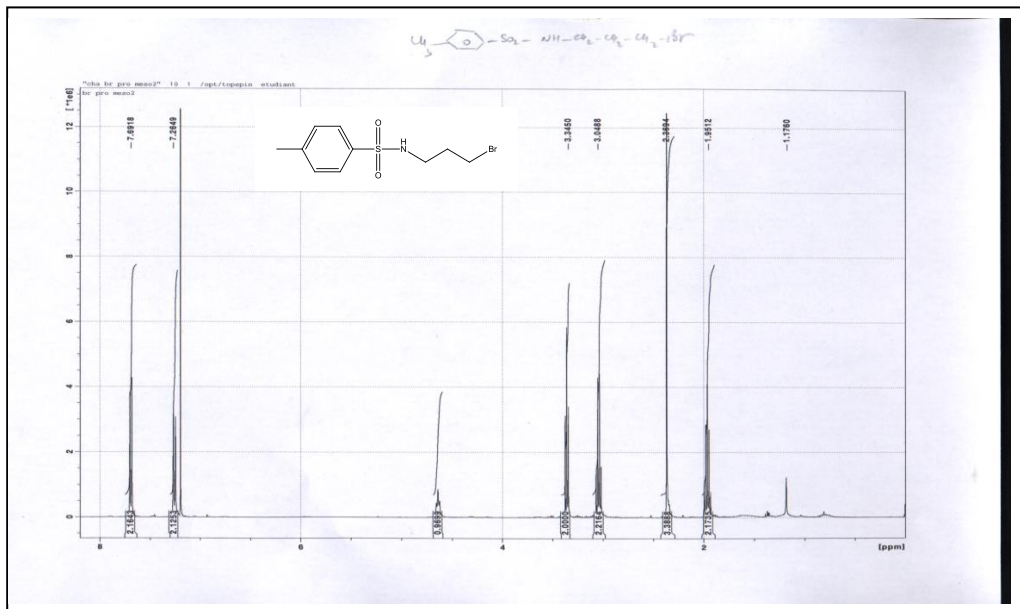
**N-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (102f)**

**N-acétyl-4- phénylpiperazin-1-sulfonamide (102g)****N-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl) benzamide (102h)**

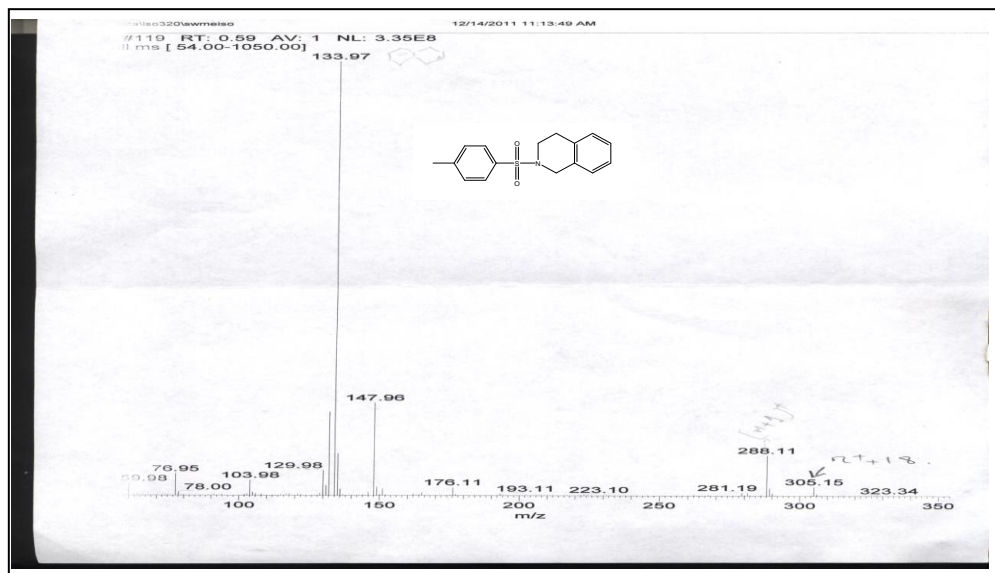
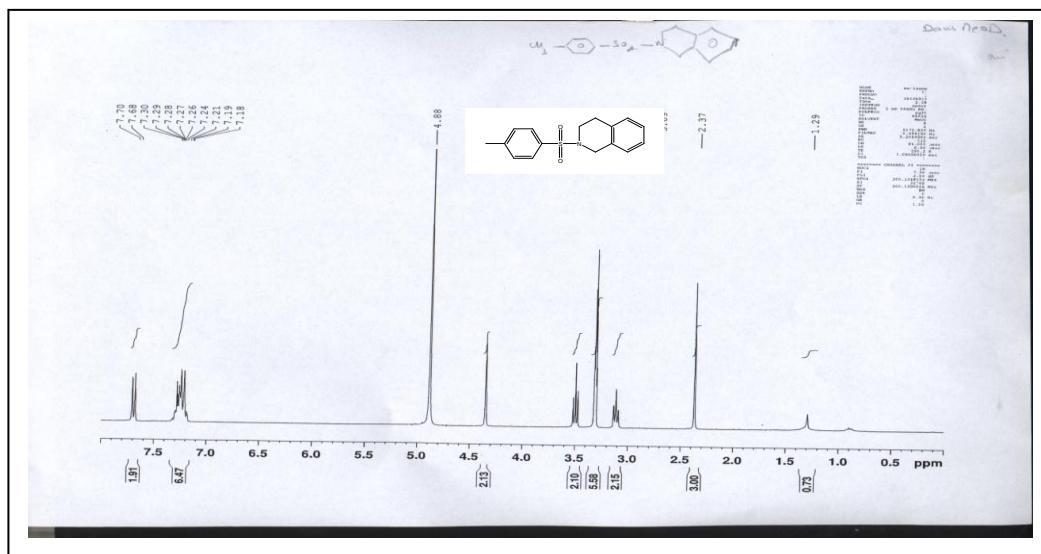
## Spectres de quelques sulfonamides

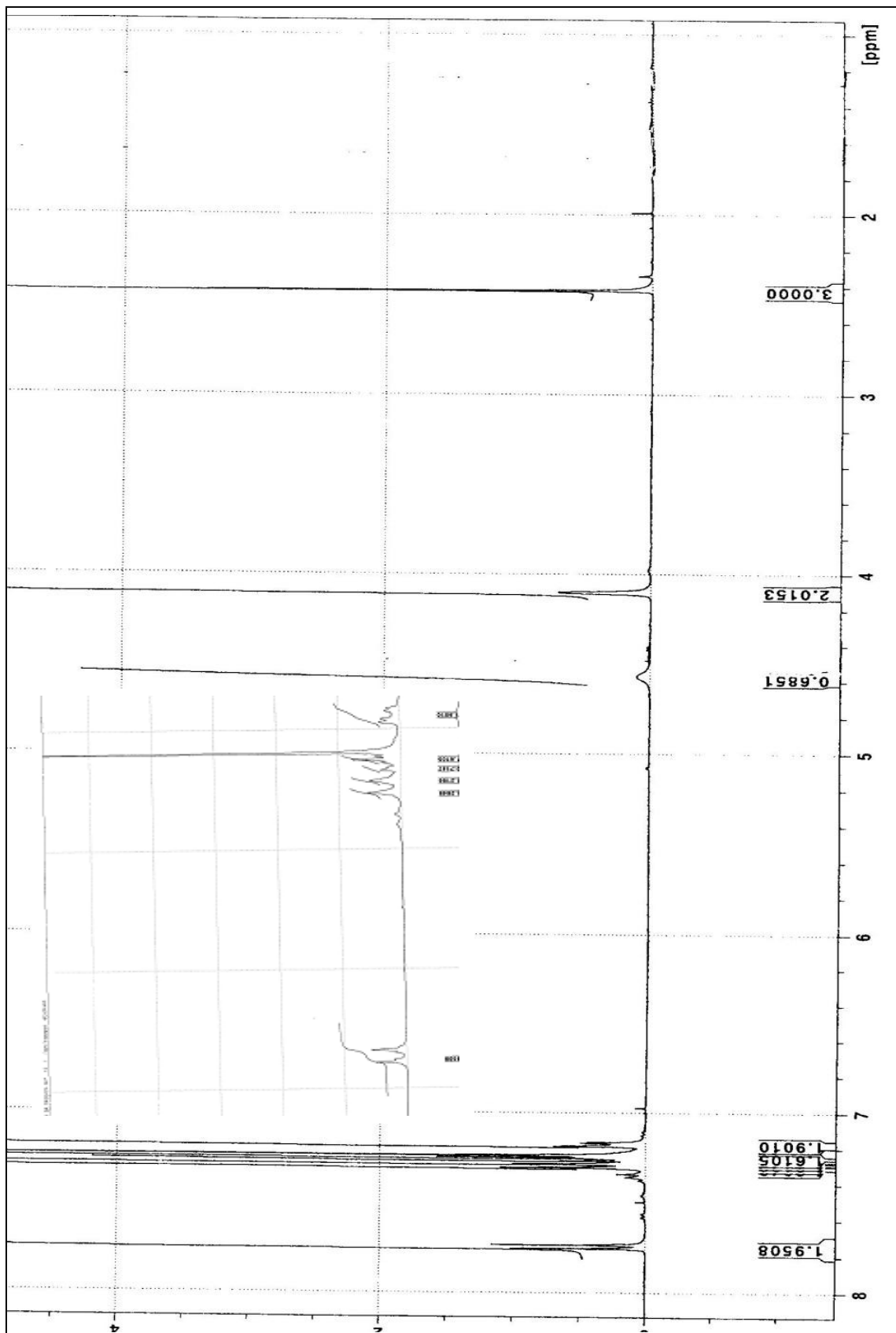
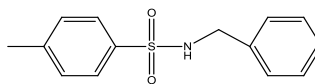
*N*-(2-Chloroéthyl)-4-méthylbenzene sulfonamide (103d)

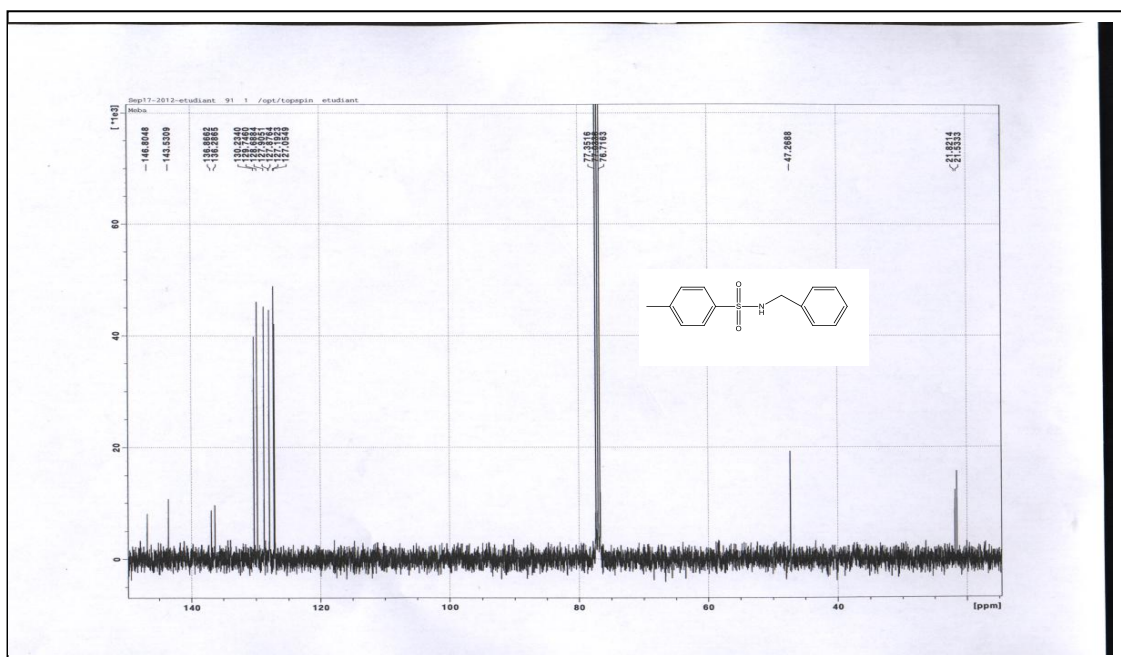
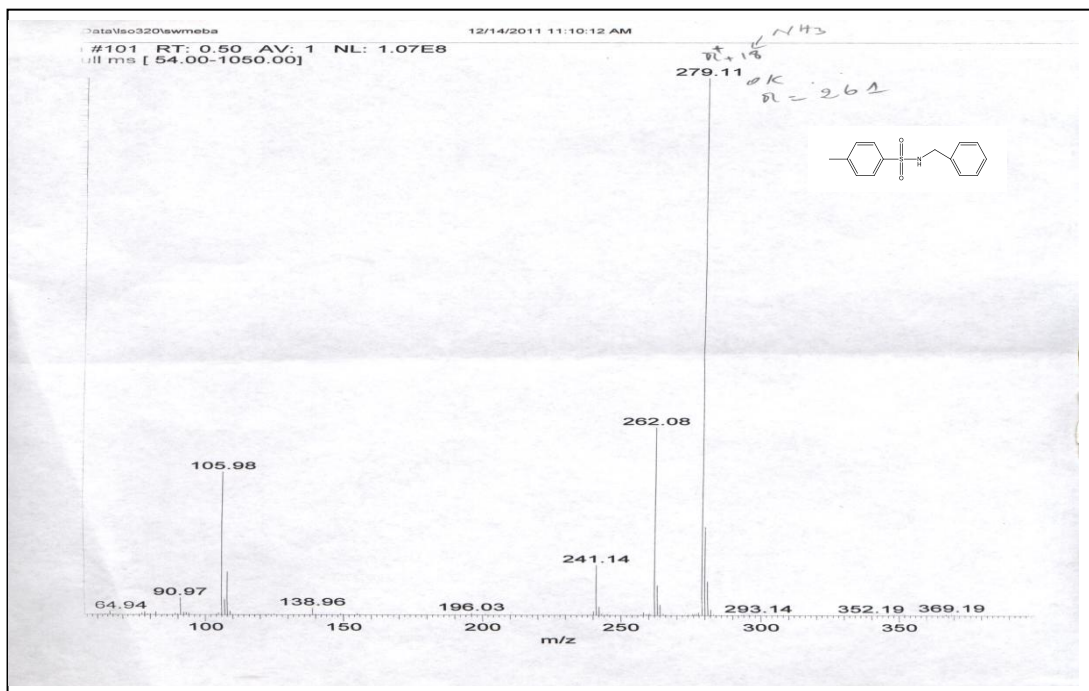
**N-(3-bromopropyl-4-méthylbenzene sulfonamide (103e)**



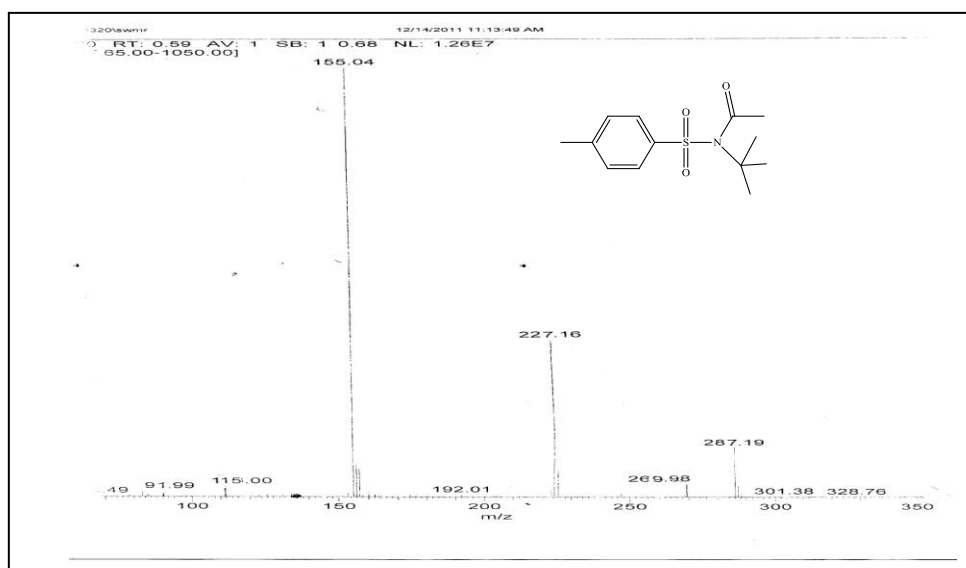
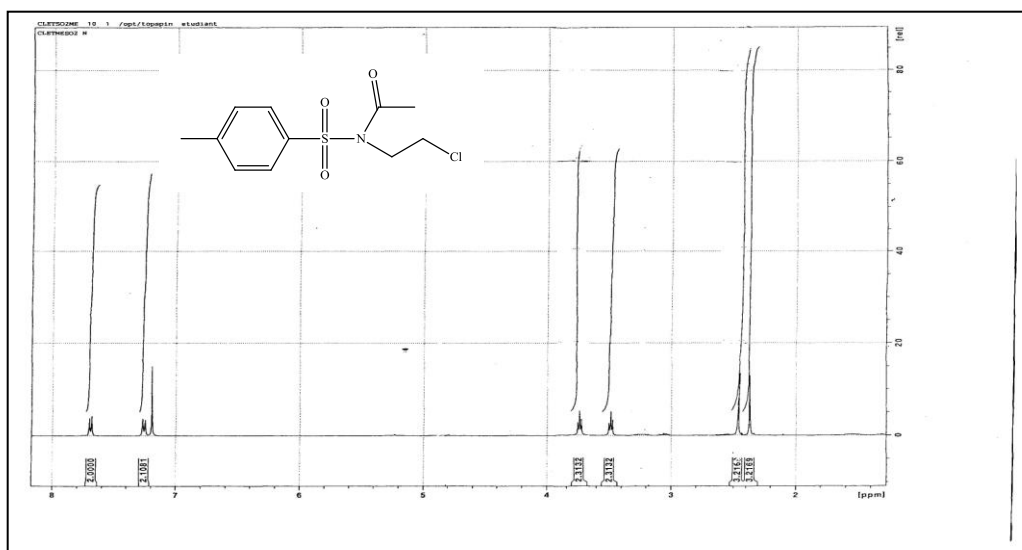
-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (103h):



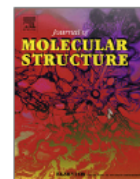
**N-benzyl-4-méthylbenzene sulfonamide (103f):**





***N*-tert-butyl-*N*-tosylacétamide (104c)*****N*-(2-chloroéthyl)-*N*-tosylacétamide (104d):**





## Synthesis and structural study of *N*-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide obtained using $H_6P_2W_{18}O_{62}$ as acidic solid catalyst

Chafika Bougheloum<sup>b,1</sup>, Carole Barbey<sup>a,1</sup>, Malika Berredjem<sup>b</sup>, Abdelrani Messalhi<sup>b</sup>, Nathalie Dupont<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire de Chimie, Structures, Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques (CSPBAT), CNRS UMR 7244, F-93017 Bobigny, France

<sup>b</sup> Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Département de Chimie, Université Badji-Mokhtar, BP 12, Annaba, Algeria

### HIGHLIGHTS

- ▶ Best yields for acylation of sulfamides are obtained in acetonitrile with  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as acidic solid catalyst.
- ▶ Structural studies of sulfamides, before and after acylation, are achieved and compared.
- ▶ Intermolecular interactions are highlighted in the two compounds with the help of Hirshfeld surfaces.
- ▶ The two crystal structures present a similar sandwich supramolecular organization.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 21 December 2012

Received in revised form 13 February 2013

Accepted 15 February 2013

Available online 4 March 2013

#### Keywords:

Sulfonamide

Catalysis

Acylation

X-ray analysis

Hirshfeld surfaces

Supramolecular interactions

### ABSTRACT

At room temperature and under acidic conditions, acylation of sulfamides derivatives in various solvents using diverse solid catalysts has been investigated. The best yields are obtained in acetonitrile with a Wells–Dawson type heteropolyacid  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as acidic solid catalyst. Crystals of *N*-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide suitable for X-ray study have been obtained after recrystallization in toluene. The detailed analysis of molecular and crystal structure is presented in comparison with the structure of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide, before acylation, previously studied by our team. The role of both intra- and intermolecular weak interactions is discussed. The Hirshfeld surfaces analysis in form of  $d_{norm}$  representation and decomposed fingerprint plots were used to find out different weak but directional hydrogen bonds and  $\pi$  interactions. Both structures present similar sandwich structures with alternation of primary layers involving strong hydrogen bonds with secondary layers involving mostly weaker interactions.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Within the realm of proven pharmacophores, the sulfamide functional group (thiadiazine-1,1-dioxide) stands out as one of the most important structural motifs found in high affinity protein ligands and pharmaceutically useful agents. Sulfamide is a quite simple molecule incorporating the sulfonamide functionality **1** widely used by medicinal chemists for the design of a host of biologically active derivatives with pharmacological applications, since the 1940s [1]. Some of sulfamide compounds have proven to be particularly effective as inhibitors of key enzymes including HIV protease [2], serine protease [3], carbonic anhydrase [4] and

matrix metalloproteinase [5]. Beyond their clear significance in the treatment of disease, sulfamides constitute an increasingly popular set of building blocks within the field of supramolecular chemistry [6].

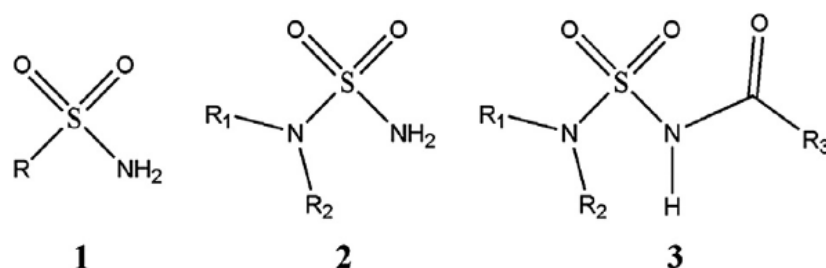
Attachment of an acyl group to the sulfamide group **2** gives the more acidic acyl sulfamide **3** (Scheme 1). The most common methods for the *N*-acylation of sulfonamides are the reaction of parent sulfonamides with acyl chlorides or anhydrides in the presence of trialkyl amines, pyridine [7],  $H_2SO_4$  [8], Lewis acids [9] or heterogeneous solid acid [10]. Other methods involve direct coupling of sulfamides with carboxylic acids using condensing agents such as carbodiimides (EDC or DCC) [11], *N,N*-carbonyldiimidazole [12] or *N*-acylbenzotriazoles [13]. However, most of these procedures have significant drawbacks such as long reaction times, low yields, harsh reaction conditions, tedious workup procedures, or use of environmentally toxic reagents or media.

In recent years, the use of heterogeneous catalysts has received considerable interest in various disciplines including organic

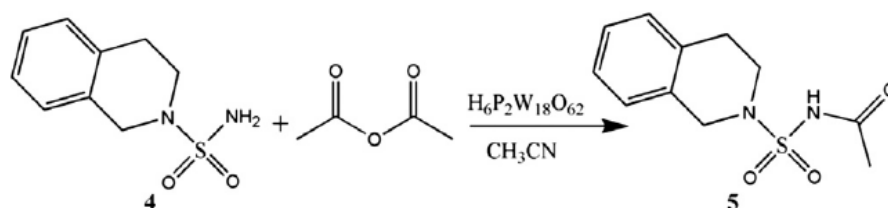
\* Corresponding author. Address: Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire CSPBAT, CNRS UMR 7244 – Equipe CBS, 74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny Cedex, France. Tel.: +33 (0)1 48 38 77 74; fax: +33 (0)1 48 38 76 25.

E-mail address: nathalie.dupont@univ-paris13.fr (N. Dupont).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.



**Scheme 1.** Sulfonamide **1**, sulfamide **2** and *N*-acyl sulfamide **3** functional groups.



**Scheme 2.** *N*-acylation of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** with acetic anhydride using  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as catalyst.

**Table 1**

*N*-acylation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** with acetic anhydride in different solvents using  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (1 mmol%) catalyst.

Solvent	Time (min)	Conversion (%)
Toluene	30	80
$CHCl_3$	60	65
THF	60	55
$CH_2Cl_2$	60	62
$CH_3CN$	15	95

synthesis owing to their easy work-up procedures, easy filtration, and minimization of cost and waste generation due to reuse and recycling of these catalysts [14]. Heteropolyacids have many advantages finding economically and environmentally attractive in both academic and industrial significance; they are useful acids and oxidation catalysts in various reactions since their catalytic features can be varied at a molecular level [15]. Many typical acid-catalyzed reactions, including acylation of sulfamides [16], are all effective in the presence of a suitable Wells–Dawson type heteropolyacid catalyst.

First of all, herein are described the results of our investigation of acylation of sulfamides derivatives in various solvents using diverse solid catalysts. Then, the synthesis and characterization of *N*-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **5**, obtained as investigating *N*-acylation of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** by a Wells–Dawson type heteropolyacid  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as acidic solid catalyst (Scheme 2) are detailed. Finally, suitable crystals of **5** for X-ray data collection have been obtained. The corresponding crystal structure **1** is described. Intra- and intermolecular interactions in this crystal structure are analysed in comparison with the structure of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** [17]. Non-covalent molecular interactions, including hydrogen bonds, aromatic  $\pi$ -stackings and even weaker interactions, such as  $C-H \cdots O$  and  $C-H \cdots \pi$ , can all be decisive in controlling the molecular assembly in organic compounds [18]. It is becoming fundamental to study the respective roles of all these non-bonded interactions in the packing organization. Patterns of close intermolecular interactions in the two

**Table 2**

Catalytic effect of  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  in the *N*-acylation of **4** with acetic anhydride.

$H_6P_2W_{18}O_{62}$ (mmol%)	Time (min)	Conversion (%) <sup>a</sup>
0.25	60	50
0.5	30	91
1	15	95
1.25	15	95

<sup>a</sup> The conversion was determined by  $^1H$  NMR analysis of the crude product.

crystal structures are highlighted with the help of Hirshfeld surfaces and 2D-fingerprint plots [19–21].

## 2. Experimental

### 2.1. Synthesis

#### 2.1.1. Screening investigation of acylation of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide **4** under acidic conditions at room temperature

The 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide **4** was readily synthesized as described previously starting from chlorosulfonyl isocyanate for its reactive sulfamoyl group [17,22]. Due to this compound's lack of stability in basic reaction conditions, we have studied its *N*-acylation with acetic anhydride under acidic conditions at room temperature. An initial screen was conducted using  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as catalyst in different aprotic solvents to find the best conditions (Table 1). The use of acetonitrile resulted in a highly efficient transformation (95%).

Furthermore, in order to test the catalytic activity of  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , this acylation was first optimized with amount of catalyst. It was found that the application of less than 1 mmol% of  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  gave a moderate conversion of the corresponding acyl sulfamide, whereas the use of more than 1 mmol% gave excellent conversion (Table 2).

Furthermore, we compared the catalytic activity of different catalysts. Without any catalyst, no product was observed even after prolonged reaction time. Comparison of catalysts montmorillonite k10,  $H_2SO_4$ ,  $ZnCl_2$ ,  $K_6P_2W_{18}O_{62}$ ,  $H_3PW_{12}O_{40}$  and  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  (Table 3) showed that the activity was higher for

**Table 3**  
N-acylation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** with acetic anhydride in different acid catalysts using CH<sub>3</sub>CN as solvent.

Catalyst (1 mmol%)	Time (min)	Conversion (%)
None	60	–
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	60	23
H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	15	95
ZnCl <sub>2</sub>	60	–
k10	60	10
K <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	60	15
H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	60	30

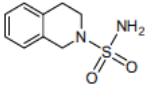
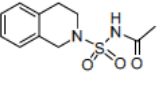
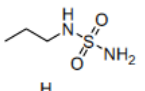
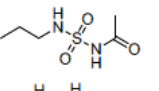
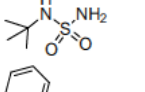
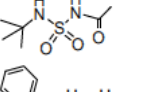
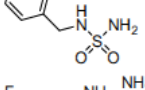
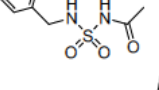
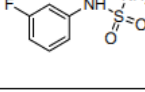
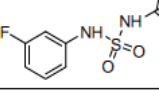
H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>. In other words it is the best catalyst for the N-acylation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **4** by acetic anhydride in acetonitrile as solvent. It seems clear that the acid strength of the proton on H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> is sufficient to catalyse the acylation reaction and potentially all protons are active sites.

### 2.1.2. General procedure for synthesis of acylsulfamides using H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> as solid catalyst in acetonitrile

All the chemicals were commercially available and used as received. H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> was prepared according to the literature [23]. Melting points were determined in open capillary tubes on an Electro Thermal apparatus and uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance was determined with a 400-MHz Bruker spectrometer using CD<sub>3</sub>OD and DMSO-*d*<sub>6</sub> as solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts are reported in  $\delta$  units (ppm). All coupling constants *J* are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as *s* (singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet) and combination of these signals. The mass spectra were recorded on a DSQ Thermoelectron apparatus (70 eV) by chemical ionization (gaseous ammonia) by direct introduction.

Under nitrogen atmosphere, a mixture of sulfamide (1 mmol), acetic anhydride (1.5 mmol) and H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> catalyst (1 mmol%) in acetonitrile (2 mL), was stirred at room temperature. Reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the solvent was evaporated, diluted with 10 mL of water to solubilise the catalyst, and extracted with EtOAc (3  $\times$  15 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, then the solvent was evaporated in vacuum, and the crude compound was purified by flash chromatography (Merck silica gel 60 H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) to afford the corresponding acyl-sulfamide.

**Table 4**  
Synthesis of acylsulfamides using H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> as catalyst.

Entry	Sulfamide	Acyl-sulfamide	Time (min)	Yield (%)
(a)			15	95
(b)			22	92
(c)			20	93
(d)			25	94
(e)			20	94

The same synthesis conditions have been employed with other sulfamide derivatives. All products have been obtained in less than 25 min with excellent yields (Table 4).

### Table 4. Acyl-sulfamide:

Entry (a), N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-sulfonamide **5**: mp 82–83 °C, <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1.95 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.90 (*t*, 2H, *J* = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>–Ar), 3.59 (*t*, 2H, *J* = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–N), 4.49 (*s*, 2H, Ar–CH<sub>2</sub>–N), 7.13 (*m*, 4H, Ar–H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm): 22.9, 28.3, 43.9, 47.0, 126.1, 126.2, 126.5, 128.6, 131.6, 133.4, 169.5; MS (70 eV), *m/z*: 272 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Entry (b), N-(N-propylsulfamoyl)acetamide: mp 130–131 °C, <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1.1 (*t*, *J* = 5.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3.32 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>–NH), 5.3 (*t*, 1H, *J* = 6.23 Hz, CH<sub>2</sub>–NH), 1.97 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm): 13.7, 19.2, 25.6, 42.3, 172.3; MS (70 eV), *m/z*: 198 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Entry (c), N-[N-(tert-butyl)sulfamoyl]acetamide: mp 135–136 °C, <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1.15 (*s*, 9 H, tBu), 2.01 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm): 19.1, 30.6, 30.6, 30.6, 38.7, 172.8; MS (70 eV), *m/z*: 212 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Entry (d), N-(N-Benzyl sulfamoyl)acetamide: mp 120–121 °C, <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1.90 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.2 (*m*, 1 H, Ar–H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm): 22.9, 44.2, 125.8, 126.2, 126.7, 127.9, 128.6, 142.3, 169.3; MS (70 eV), *m/z*: 246 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Entry (e), N-[N-(3-fluorophenyl)sulfamoyl]acetamide: mp 146–147 °C, <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1.95 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.9 (*m*, 1 H, Ar–H), 7.06 (*m*, 2 H, Ar–H), 7.3 (*m*, 1 H, Ar–H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  ppm): 22.9, 105.6, 110.1, 114.6, 130.7, 139.5, 163.9, 168.6; MS (70 eV), *m/z*: 250 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### 2.2. X-ray data collection and refinement

Suitable crystals of **5** were obtained by recrystallization from toluene solution and mounted for measurements. Data collection was performed at 293 K on an Enraf–Nonius CAD-4 diffractometer with graphite monochromated Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda$  = 1.54184 Å) and processed with the CAD-4 Software [24].

**Table 5**  
Crystallographic and refinement data for **I**.

Chemical formula	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, H <sub>2</sub> O
Formula mass	272.33 g mol <sup>-1</sup>
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
<i>a</i> (Å)	13.424 (6)
<i>b</i> (Å)	7.1650 (6)
<i>c</i> (Å)	13.517 (3)
α (°)	90
β (°)	96.37(5)
γ (°)	90
Unit cell volume (Å <sup>3</sup> )	1292.1 (7)
Temperature (K)	293 (2)
<i>Z</i>	4
Radiation:	Cu Kα (λ = 1.54184 Å)
θ Range for data collection:	3.3° to 67.23°
Reflections collected / unique / with <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ):	4731/2307/1718
Data/restraints/parameters:	4268/0/172
Goodness of fit on F <sup>2</sup> :	1.041
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ):	<i>R</i> 1 = 0.068, <i>wR</i> 2 = 0.167
<i>R</i> indices (all data):	<i>R</i> 1 = 0.088, <i>wR</i> 2 = 0.184
(Δρ) <sub>max</sub> :	0.534e Å <sup>-3</sup>
(Δρ) <sub>min</sub> :	-0.598e Å <sup>-3</sup>
CCDC deposition number	914564

The crystal structure was solved with direct methods using *SHELXS-97* and final refinement, based on F<sup>2</sup>, was carried out by full matrix least squares with *SHELXL-97* software [25]. Refinement was performed anisotropically for all non-hydrogen atoms. In general, in the final stages of least-squares refinement, hydrogen atoms were assigned to idealized positions and were allowed to ride with thermal parameters fixed at 1.2U<sub>eq</sub> of the parent atom. The residual electron densities were of no chemical significance.

Relevant crystallographic data are given in Table 5. Preparation of the material for publication was done with the PLATON package with the help of the WINGX gui [26].

CCDC-914564 record contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of

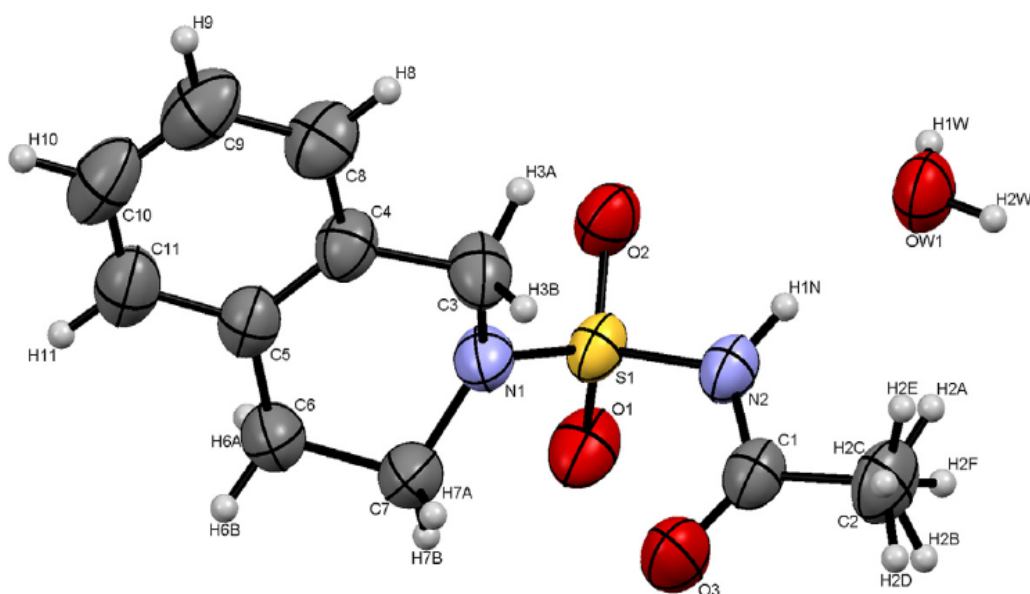
charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### 2.3. Hirshfeld surface analysis

Molecular Hirshfeld surfaces in crystal structures are based on the electron distribution calculated as the sum of spherical atom electron densities of a molecule [19]. The Hirshfeld surface enclosing a molecule is defined by points where the contribution to the electron density from the molecule of interest is equal to the contribution from all the other molecules. For each point on such an isosurface two distances are defined: *d<sub>e</sub>*, the distance from the point to the nearest nucleus external to the surface, and *d<sub>i</sub>*, the distance to the nearest nucleus internal to the surface. The distances *d<sub>e</sub>* and *d<sub>i</sub>* provide a three-dimensional picture of close intermolecular contacts in a crystal structure. The normalized contact distance, *d<sub>norm</sub>*, is a symmetric function based on both *d<sub>e</sub>* and *d<sub>i</sub>*, and the van der Waals (vdW) radii of atoms internal or external to the surface:

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}}$$

The value of *d<sub>norm</sub>* is negative/positive when intermolecular contacts are shorter/longer than vdW separations, enabling identification of the regions of particular interest in relation to intermolecular interactions. Graphical plots of the molecular Hirshfeld surfaces mapped with *d<sub>norm</sub>* use the red–white–blue color scheme with red highlighting the shorter intermolecular contacts, white showing the contacts around the vdW separation, and blue being used to indicate the longer contact distances. The combination of *d<sub>i</sub>* and *d<sub>e</sub>* in the form of a 2D fingerprint plot affords a concise summary of intermolecular contacts in the crystal [21]. Such plots are generated by binning of (*d<sub>i</sub>*, *d<sub>e</sub>*) pairs in intervals of 0.01 Å and coloring each bin (a single pixel on the plot) of the resulting 2D histogram as a function of the fraction of surface points in that bin. Color ranges from blue (few points) through green to red (many points). Grey color is used for the whole set when highlight-



**Fig. 1.** An ORTEP drawing of an asymmetric unit of **I** with atom numbering scheme. Thermal ellipsoids are drawn with 50% probability. C atoms are represented in dark grey, N atoms in blue, O atoms in red, S atoms in yellow and H atoms in light grey. The same color code will be used in most next figures. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

ing particular interactions by superposition. The Hirshfeld surfaces and fingerprint plots presented in this paper were prepared using the program Crystal Explorer 3.0 [27].

### 3. Results and discussion

The search of the CSD database v5.33 [28] revealed up to 332 hits for sulfamide derivatives, but is limited to 2 hits when restricted to 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide derivatives: namely 2-(aminosulfonyl)-1-(2-methyl-o-carboran-1-ylmethyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dichloromethane solvate [29] and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide **4** [17], respectively with the CSD refcodes MOTKOV and NIWPAL. We have chosen to restrict our structural comparison study to NIWPAL, i.e. to the crystal structure of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide **4**, named **II** in the following text, to study the impact of acylation on both the molecular as well as crystal structures on these compounds.

In terms of the detailed treatment of the structures, certain conventions have been applied.

In the following text, to facilitate aromatic interaction analysis, centroids of aromatic rings are named Eg. If necessary, capital letters are used to distinguish different molecules in the description. When describing  $\pi \cdots \pi$  intermolecular interactions, distances between centroids are compared with those observed in the crystal structure of benzene taken as reference [30]. This means that typical distances between centroids range from 3.3 to 3.8 Å for  $\pi \cdots \pi$  face-to-face or parallel stacking interactions, up to 5 Å for  $\pi \cdots \pi$  edge-to-face or T-shaped interactions and from 3.4 to 3.6 Å with an offset up to 2 Å for  $\pi \cdots \pi$  displaced stacking interactions. In the crystal structures described herein, weak  $\pi \cdots \pi$  effects with inclined moieties that derive from T-shaped interactions with angles between rings planes different from 90°, are taken into account for interactions distances between centroids up to 5 Å.[31]

Molecular and packing diagrams were generated using CCDC Mercury 3 software [32].

#### 3.1. Molecular structures

The crystal structure **I** is described in the centro-symmetric space group P21/c with an asymmetric unit composed of one molecule of **5** and one water molecule. An ORTEP view with the atom numbering scheme of the asymmetric entities for the crystal structure described herein (S configuration at N(1)) is given in Fig. 1. The selected geometrical parameters are summarized in Table 6.

**II** is described in the chiral space group P21 so that only the R configuration at N(1) is present. For further geometrical comparison, the same R configuration at N(1) is considered for **5** in **I** and **4** in **II**. Atoms' numbering for **4** in **II** are changed to be consistent with that used in this contribution. To make the visualization easier, the molecular structures of **5** in **I** and **4** in **II** have been superposed on the basis of bicyclic structures on Fig. 2 with a very good agreement.

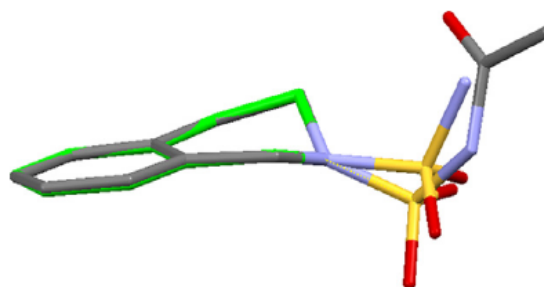
In the two structures, **4** and **5** exhibit a similar half-chair conformation in which N(1) and C(7) atoms can be considered as respectively below and above the [C(3)–C(4)–C(5)–C(6)–C(8)–C(9)–C(10)–C(11)] plane.

For molecule **5** in **I**, the sum of angles at N(1) [C(7)–N(1)–C(3) + C(7)–N(1)–S(1) + C(3)–N(1)–S(1)] is 355.9° (7), not exactly consistent with a trigonal planar geometry at nitrogen N(1). When considering the plane made with C(3), C(7) and S(1) atoms, the distance to the N(1) atom is 0.176 Å, giving rise to the two different configurations S and R after centro-symmetric operations. On the other hand, the sum of angles at N(2) [S(1)–N(2)–H(1 N) + S(1)–N(2)–C(1) + H(1N)–N(2)–C(1)] is 359.7°(8), exactly

**Table 6**

Selected geometrical parameters for **5** in **I** (distances in Å and angles in degrees with e.s.d).

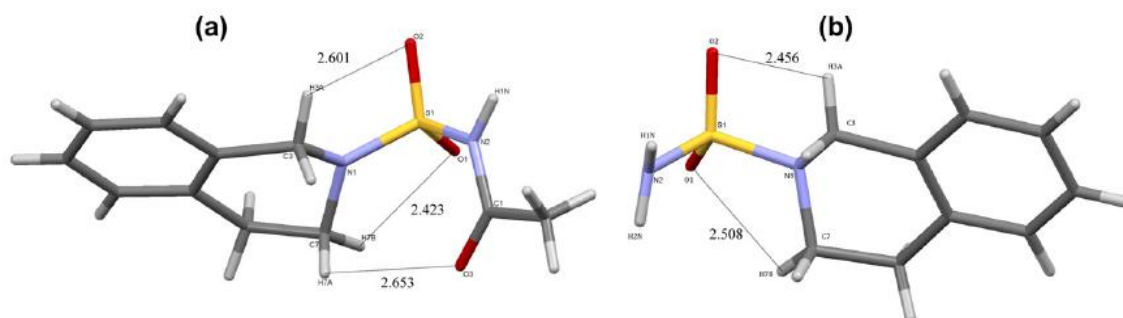
<b>I</b>	
Bond lengths (Å)	
S(1)–O(1)	1.424 (2)
S(1)–O(2)	1.422 (2)
S(1)–N(1)	1.589 (3)
S(1)–N(2)	1.661 (3)
N(1)–C(3)	1.469 (4)
C(3)–C(4)	1.508 (4)
C(4)–C(5)	1.393 (4)
C(5)–C(6)	1.509 (5)
C(6)–C(7)	1.532 (6)
C(7)–N(1)	1.467 (5)
Bond angles (°)	
O(2)–S(1)–O(1)	118.5 (1)
N(2)–S(1)–O(1)	108.5 (1)
N(2)–S(1)–O(2)	102.8 (1)
N(2)–S(1)–N(1)	108.9 (1)
N(1)–S(1)–O(1)	108.0 (1)
N(1)–S(1)–O(2)	109.8 (1)
S(1)–N(1)–C(3)	119.0 (2)
S(1)–N(1)–C(7)	123.9 (2)
C(3)–N(1)–C(7)	113.0 (3)
N(1)–C(3)–C(4)	110.3 (2)
C(3)–C(4)–C(5)	121.8 (3)
C(4)–C(5)–C(6)	121.0 (3)
C(5)–C(6)–C(7)	112.4 (3)
C(6)–C(7)–N(1)	107.6 (3)
Torsion angles (°)	
N(2)–S(1)–N(1)–C(3)	–58.3 (3)
O(1)–S(1)–N(1)–C(3)	–175.9 (2)
O(2)–S(1)–N(1)–C(3)	53.5 (3)
N(2)–S(1)–N(1)–C(7)	97.4 (3)
O(1)–S(1)–N(1)–C(7)	–20.2 (3)
O(2)–S(1)–N(1)–C(7)	–150.8 (3)
S(1)–N(1)–C(3)–C(4)	–150.0 (2)
S(1)–N(1)–C(7)–C(6)	134.4 (3)
N(1)–C(3)–C(4)–C(5)	–15.2 (4)
N(1)–C(7)–C(6)–C(5)	46.6 (4)
C(3)–C(4)–C(5)–C(6)	–2.4 (5)
C(4)–C(5)–C(6)–C(7)	–13.8 (5)
N(1)–C(3)–C(4)–C(8)	163.4 (3)
C(7)–C(6)–C(5)–C(11)	168.1 (3)
C(8)–C(4)–C(5)–C(11)	–2.9 (5)



**Fig. 2.** Structural superposition of the corresponding molecule **5** in **I** (C atoms in grey) and molecule **4** in **II** (C atoms in green) based upon bicyclic moieties. Hydrogen atoms are omitted for clarity. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

consistent with trigonal planar geometry at nitrogen N(2) in relation with its peptidic nature.

For molecule **4** in **II**, almost all the corresponding bonds lengths and angles are identical within the error margin apart from the sum of angles at N(1) [C(7)–N(1)–C(3) + C(7)–N(1)–S(1) + C(3)–N(1)–S(1)] that is 342.3(3)°, further from trigonal planar

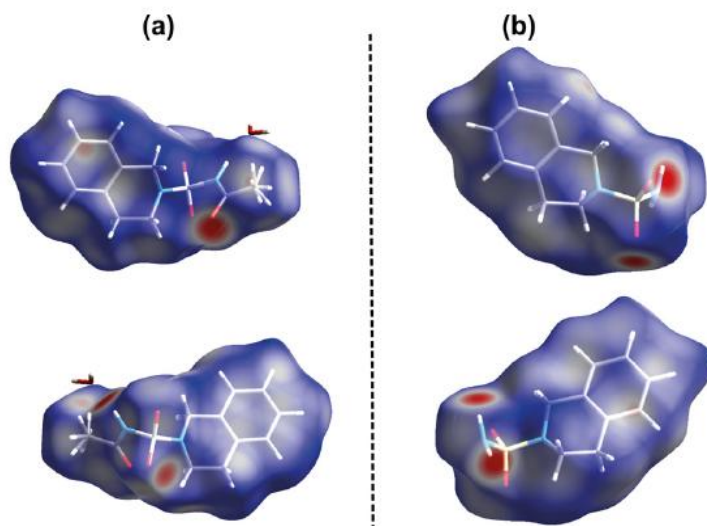


**Fig. 3.** Intramolecular contacts (with distances in Å) in **5** in **I** (a) and in **4** in **II** (b). Atoms' numbering for **4** in **II** are changed to be consistent with that used in this contribution.

**Table 7**

Geometrical parameters for intramolecular hydrogen bonds C–H...O interactions (distances D...A (with e.s.d) and H...A in Å and angles D–H...A in degrees) in **5** in **I** and **4** in **II**. Atoms' numbering for **4** in **II** are changed to be consistent with that used in this contribution.

Compound	<b>5</b> in <b>I</b>			<b>4</b> in <b>II</b>		
	D...A	D–H...A	H...A	D...A	D–H...A	H...A
C(7)–H(7B)...O(1)	2.887 (5)	108.8	2.423	2.941 (3)	107.0	2.508
C(3)–H(3A)...O(2)	3.022 (4)	106.4	2.601	2.852 (2)	104.2	2.456
C(7)–H(7A)...O(3)	3.027 (5)	103.3	2.653			



**Fig. 4.** Hirshfeld surface mapped with  $d_{norm}$  for **5** in **I** (a) and for **4** in **II** (b) with the red – white – blue color scheme. View of the both sides of the molecules after a half turn. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

geometry at nitrogen N(1) and from the distance from the plane made with C(3), C(7) and S(1) atoms to N(1) atom that is 0.374 Å.

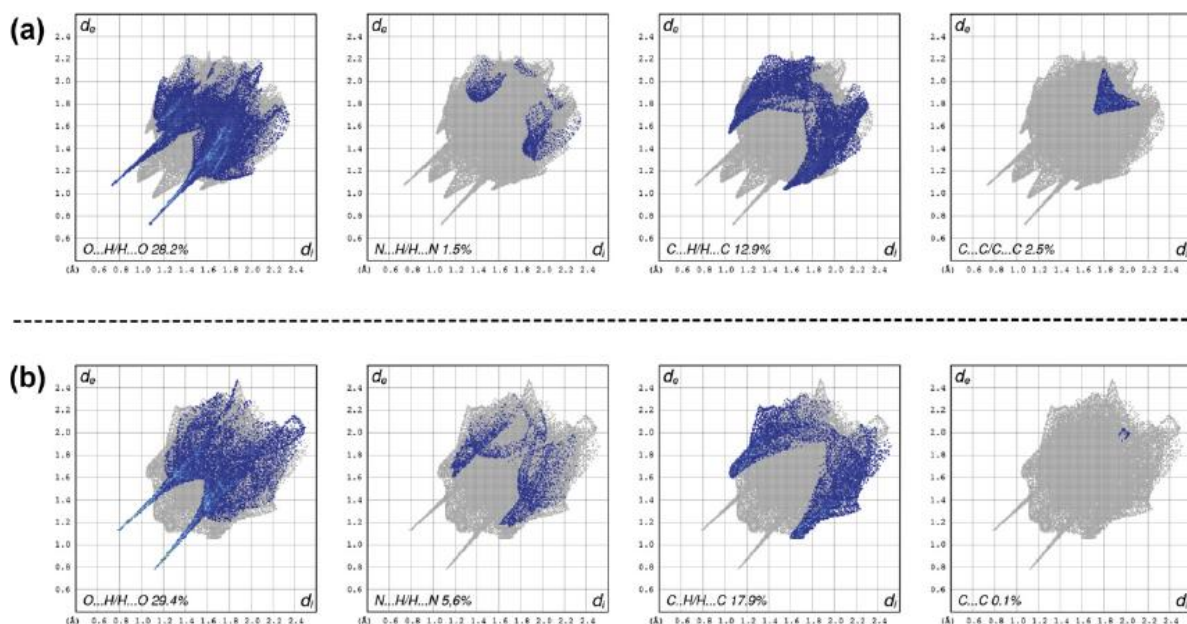
Moreover, in **I**, the orientation of sulfonyl and carbonyl groups allows the formation of intramolecular C–H...O hydrogen bonds between C–H donors located at C(3) and C(7) atoms and carbonyl oxygen O(3) or sulfonyl oxygens O(1) and O(2) (Fig. 3a). The same phenomenon is observed in **II**, between C–H donors located at C(3) and C(7) atoms and sulfonyl oxygens O(1) and O(2) (Fig. 3b). Such hydrogen bonding is regarded to be enhanced by an electrostatic component resulting from interactions between C–H and C=O or S=O antiparallel dipoles [33]. The cyclic structures, in accordance with the presence of these C–H...O hydrogen bonds, constrain

the configuration of N(1) in the two structures. Table 7 merges geometrical parameters for intramolecular contacts in **5** in **I** and **4** in **II**.

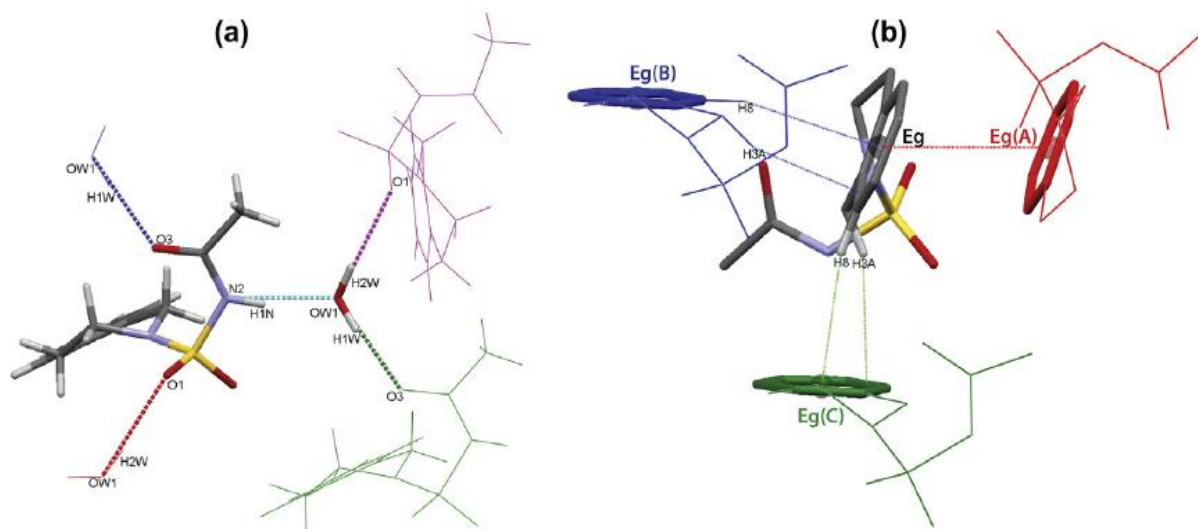
### 3.2. Local organization of intermolecular contacts

Two different sets of non-bonding interactions, including on one hand, hydrogen bonds, and on the other hand, C–H... $\pi$  and  $\pi$ ... $\pi$  interactions, govern the local organization around a molecule of **5** in **I** and thus, the packing organization of the crystal structure **I**; whereas for **4** in **II**, local and packing organizations are mainly governed by hydrogen bonds.

To elucidate the nature and importance of weak intermolecular contacts, Hirshfeld surface analysis was performed for the



**Fig. 5.** Decomposed fingerprint plots for **5** in **I** (a) and **4** in **II** (b) showing intermolecular contacts between O...H, N...H, C...H and C...C. Percentages show the contacts contribution to the total Hirshfeld surface area.



**Fig. 6.** Local organization around **5** and a water molecule in **I** (a) Hydrogen bonding interactions and (b) CH/ $\pi$  and  $\pi/\pi$  interactions. Intermolecular interactions are represented with dotted lines. Original asymmetric unit is represented with sticks. Ring centroids are named Eg. CH/ $\pi$  interactions are represented with blue and green dotted lines and  $\pi/\pi$  interactions with red dotted line. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

molecule **5** in the crystal structure **I** and for **4** in **II**. The Hirshfeld surfaces mapped with  $d_{\text{norm}}$  are represented on Fig. 4. Red spots highlight the shorter intermolecular contacts, white zones show the contacts around the van der Waals separation and blue color is used to indicate the longer contact distances. Most of the regions are of similar intensity indicating intermolecular interactions of similar importance.

For **5** in **I**, Fig. 4a, on the first view, red spots are mainly around the carbonyl oxygen O(3) and a little near the aromatic phenyl carbon C(9). For the second view, after an half turn, red spots are present around H(1 N), the oxygen sulfonyl atom O(1) and C(7),

while white diffuse spots, showing less important intermolecular contacts are visible in the neighboring of the phenyl ring.

For **4** in **II**, Fig. 4b, similar red spots are observed in the neighboring of oxygen sulfonyl O(2) and O(1), around H(1 N) et H(2 N) and in the proximity of C(11) phenyl atom, whereas a paler diffuse zone is observed at the level of the ring.

In order to find out directional interactions, the characteristic features in the fingerprint plots obtained from the Hirshfeld surfaces were further analyzed. Following the observations made on the basis of  $d_{\text{norm}}$  surfaces, we present the decomposed fingerprint plots highlighting expected intermolecular contacts (Fig. 5).

**Table 8**

Geometrical parameters for intermolecular hydrogen bonds interactions in **I** and **II** (distances D...A (with e.s.d) and H...A in Å and angles D-H...A in degrees).

D-H...A	D...A	D-H...A	H...A
<b>I</b>			
O(W1)–H(2W)–O(1) <sup>(vi)</sup>	3.019 (3)	157	2.17
O(W1) <sup>(viii)</sup> –H(2W) <sup>(viii)</sup> –O(1)			
O(W1)–H(1W)–O(3) <sup>(vii)</sup>	2.778 (4)	170	1.90
O(W1) <sup>(vii)</sup> –H(1W) <sup>(vii)</sup> –O(3)			
N(2)–H(1N)–O(W1)	2.810 (4)	167	1.92
<b>II</b>			
N(2)–H(2N)–O(2) <sup>(v)</sup>	2.928 (2)	173	2.03
N(2)–H(1N)–O(1) <sup>(vi)</sup>	2.971 (2)	159	2.10

Symmetry codes for **I**: (i)  $x, -\frac{1}{2} - y, -\frac{1}{2} + z$  (pink on Fig. 6a), (ii)  $x, -1 + y, z$  (green in Fig. 6a), (iii)  $x, 1 + y, z$  (blue in Fig. 6a), (iv)  $x, -\frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$  (red on Fig. 6a).

Symmetry codes for **II**: (v)  $-x + 1, y + \frac{1}{2}, -z + 1$ , (vi)  $x - 1, y, z$ .

**Table 9**

Geometrical parameters (distances in Å and angles in degrees) for intermolecular C–H... $\pi$  hydrogen bonds, in comparison with medium values given for that kind of weak intermolecular bonds after a complete analysis of the CSD [35] in the crystal structure **I**, d(pln): distance from H to the aromatic  $\pi$  plane.  $\alpha$ : C–H... $\pi$  access angle.

C–H/ $\pi$ hydrogen bonds	C...Eg	d(pln)	$\alpha$
C(8) <sup>(vii)</sup> –H(8) <sup>(vii)</sup> –Eg	3.929	2.88	164
C(8)–H(8)–Eg(C) <sup>(viii)</sup>			
Medium values C(sp <sup>2</sup> )–H...Eg	Not given	2.72 $\pm$ 0.12	157 $\pm$ 15
C(3) <sup>(vii)</sup> –H(3A) <sup>(vii)</sup> –Eg	3.876	2.67	151
C(3)–H(3A)–Eg(C) <sup>(viii)</sup>			
Medium values C(sp <sup>2</sup> )–H...Eg	Not given	2.75 $\pm$ 0.10	154 $\pm$ 13

Symmetry codes: (vii)  $1 - x, \frac{1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$  (blue on Fig. 6b), (viii)  $1 - x, -y, 2 - z$  (green in Fig. 6b).

We will consider the shortest contacts as being inferior or equal to the sum of commonly used van der Waals radii, i.e. 1.20 Å for hydrogen, 1.70 Å for carbon, 1.55 Å for nitrogen and 1.52 Å for oxygen atom [34]. This sum will be compared to the minimum sum of  $d_i$  and  $d_e$ .

Fig. 5, the first column shows O...H/H...O contacts with very similar plots and percentages for the two molecules in the two crystal structures. Typical fine spikes with the shortest contacts (i.e.  $\min(d_i + d_e)$ ) around 1.9 Å (0.8 Å + 1.1 Å), largely shorter than the sum of commonly used van der Waals radii: 2.72 Å for O...H, can be easily related to the presence of very similar quite strong hydrogen bond networks in the two structures. The presence of hydroxy groups in the water molecule and of oxygen sulfonyl

O(1) and carbonyl O(3) and *N*-amido group in **5** causes the crystal structure **I** to be directed by relatively strong intermolecular O–H...O and N–H...O hydrogen bonds represented by most red spots on Hirshfeld surface.

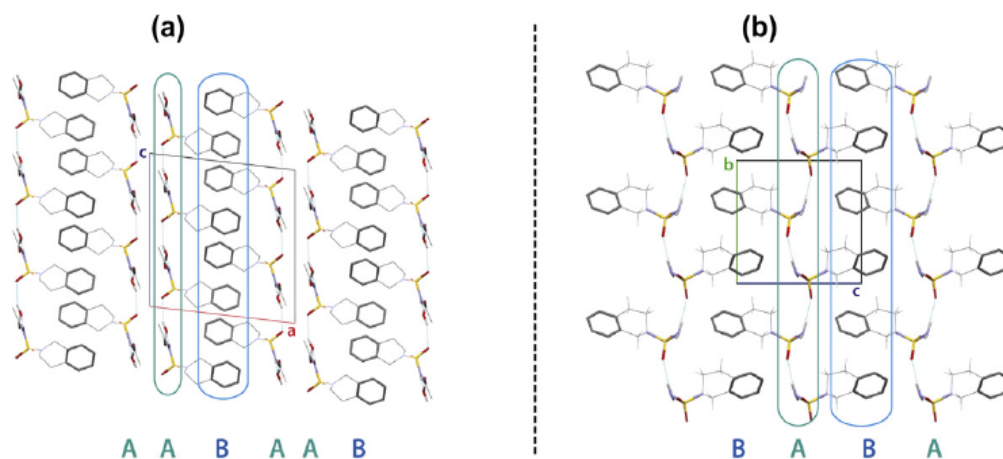
Fig. 6a details the set of intermolecular hydrogen-bonding interactions around one asymmetric unit in **I**. Table 8 merges geometrical parameters for intermolecular hydrogen bond interactions in **I** and **II**.

Fig. 5, in the second column showing N...H/H...N contacts, the fingerprint plot for **II** can be described as the superposition of two different regions. The first zone, for the shortest contacts around 3 Å (1.8 Å + 1.2 Å) is also observed for **5** in **I** with a sum ( $d_i + d_e$ ) widely superior to the sum of commonly used van der Waals radii: 2.75 Å for N...H. The second zone, for the shortest contacts around 2.6 Å (1.4 Å + 1.2 Å), not observed for **5** in **I**, is linked to the presence of very weak C–H...N bonds.

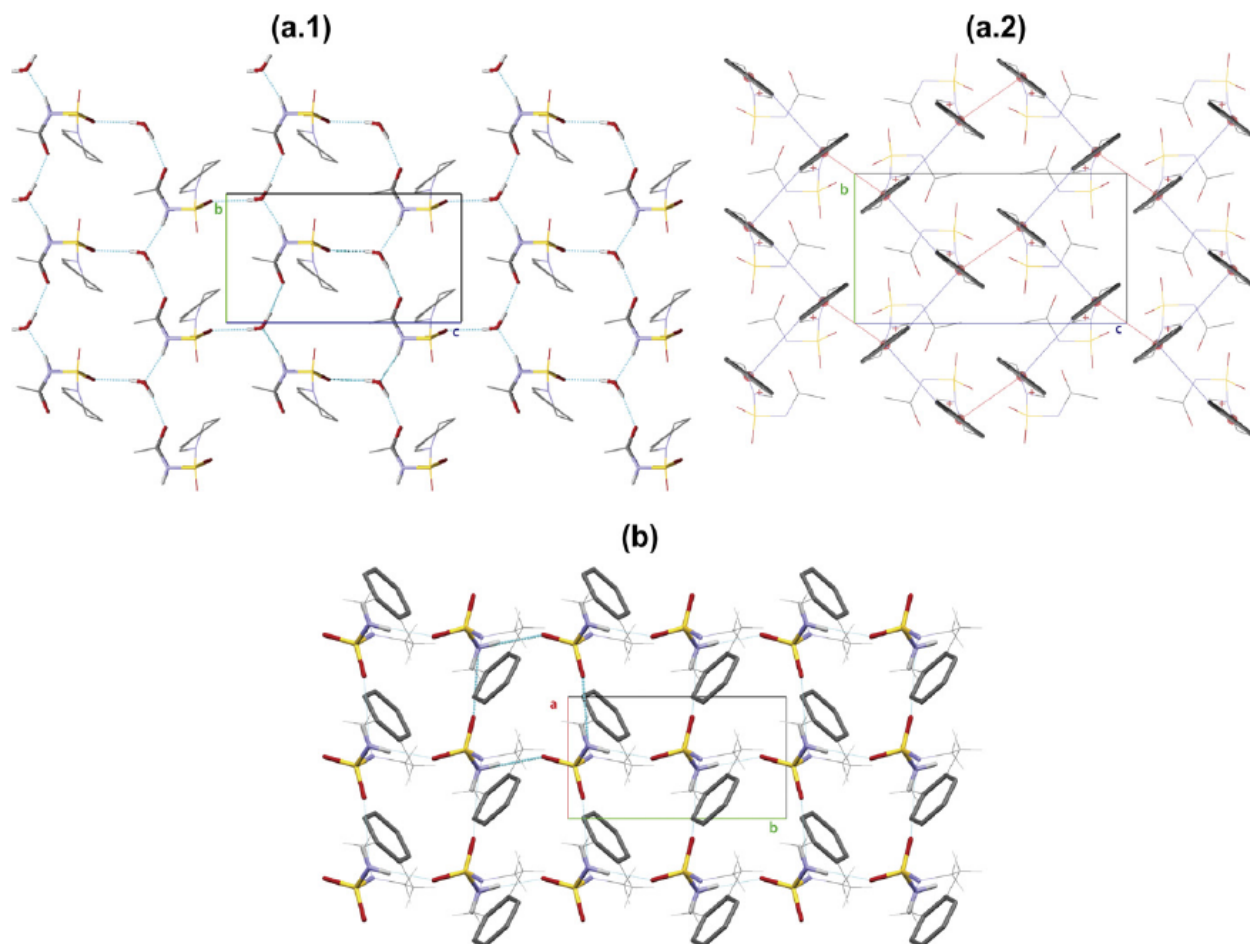
Fig. 5, in the third column showing C...H/H...C contacts, the fingerprint plots for **5** in **I** and **4** in **II** are very similar with large spikes for the shortest contacts around 2.7 Å (1.6 Å + 1.1 Å) slightly inferior to the sum of commonly used van der Waals radii: 2.90 Å for C...H. This zone is linked to the weak C...H–C intermolecular interactions observed in **I** as C–H... $\pi$  interactions and to the red spots observed near C(9) and C(7) atoms in the Hirshfeld surface mapped for **5** in **I**. C–H... $\pi$  hydrogen bonds have a directional preference with the C–H above an aromatic ring and pointing towards the centroid Eg of an aromatic ring and are described using three parameters: C...Eg distance, d(pln): distance from H to the aromatic  $\pi$  plane and  $\alpha$ : C–H... $\pi$  access angle, in comparison with the medium values given for such weak intermolecular bonds after a complete analysis of the CSD [35] (Table 9).

For **4** in **II**, this zone is linked to the red spots observed near C(8) and C(11) atoms in the Hirshfeld surface, these C atoms do not correspond to C–H... $\pi$  interactions because they are too far away from the centroid Eg of the nearest aromatic ring and the projection of the C–H bond in the plane of this nearest aromatic ring fall outside into the ring. The corresponding C–H...C interactions are so weak that they would not be considered in the following text.

In the last column showing C...C contacts, nothing appears for **II** whereas for **5** in **I**, a triangular area is observed with the shortest contacts around 3.4 Å (1.7 Å + 1.7 Å) equal to the sum of commonly used van der Waals radii: 3.4 Å for C...C. On one hand, this allows us to confirm that no face to face  $\pi$ ... $\pi$  interaction is observed in **II**. Indeed, the shortest distance between centroids in displaced stacking  $\pi$ ... $\pi$  interactions is 5.275 Å with a calculated offset of 3.874 Å, too much long to be considered. On the other hand, weak



**Fig. 7.** Sandwich tridimensional packing in (a) **I** in (ac) plane (BAABAA organization) and (b) **II** in (bc) plane (BABA organization).



**Fig. 8.** A and B layers projection of the sandwich organisation: details of (a.1) a “honeycomb” like A layer in **I** and (a.2) a B layer in the (bc) plane in **I** and (b) a A layer in the (ab) plane in **II**. Intermolecular hydrogen bonding, C–H $\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  interactions are represented respectively with cyan, blue and red dotted lines. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

$\pi\cdots\pi$  displaced stacking interactions are taken on board in **I**, with a measured distance of 3.683 Å between centroids in face to face interactions and a calculated offset of 1.297 Å.

A detail of the set of C–H $\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  intermolecular interactions around **5** in the crystal structure **I** is given on Fig. 6b.

### 3.3. Tridimensional packing

The structure **I** is the result of the superposition of two different supramolecular networks: a primary structure based upon intermolecular strong classical hydrogen bond interactions and a secondary network based upon C–H $\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  intermolecular interactions. A similar topology is used with **II**, with a primary network based upon strong classical hydrogen bonds interactions and a secondary structure based upon very weak C–H $\cdots\pi$  intermolecular interactions. In these conditions, both can be described as sandwich structures (Fig. 7). Alternation rates between layers A and B in the two sandwich structures are slightly different. Hydrogen bonds are mainly involved in layers A, whereas layers B consist of hydrophobic regions mainly based upon C–H $\cdots\pi$ , C–H $\cdots\pi$  or  $\pi\cdots\pi$  intermolecular interactions. In terms of interaction strengths, layers A, ensuring positions and distances of the molecules in the structure, are stronger than hydrophobic layers B, mainly ensuring ring orientations among themselves. In the following description, C–H $\cdots\pi$  interactions are also named edge-to-face interaction or T-shaped interactions when C–H is involved in a  $\pi$  ring.  $\pi\cdots\pi$

intermolecular interactions are also called  $\pi$  stacking interactions when no offset is observed or offset stacking and  $\pi\cdots\pi$  displaced stacking interactions when an offset is observed.

In **I**, A and B layers alternate with the ( $\cdots$ AABAAB $\cdots$ ) rate along the **a** axis (Fig. 7a).

In polar A layer, viewed down the crystallographic **a** axis, Hydrogen bonds involving water O(W1), carbonyl O(3), sulfonyl O(1) and amido N(2) atoms make up an hexagonal “honeycomb” like network. (Fig. 8a.1).

In hydrophobic B layer, viewed down the crystallographic **a** axis, a sandwich herringbone motif is observed [36].

The herringbone motif is constructed from edge-to-face interactions, represented with blue dotted lines, while offset stackings, as well as edge-to-face interactions, are observed in the sandwich herringbone motif where molecules stack in pairs, represented with red dotted lines (Fig. 8a.2). Moreover, the calculated value of the ratio (%C–H)/(%C $\cdots$ C) is 5.16. This ratio value is in accordance with the structure observed, even if it is slightly superior to the limit given for the sandwich herringbone structure in PAHs (Polynuclear Aromatics Hydrocarbons) by Loots and Barbour [37]. In the case of nitrogen containing molecules, weak C–H $\cdots$ N interactions are generally stronger than the  $\pi$  interactions. The presence of additional N $\cdots$ H contacts has an effect on the fingerprint plot analysis and slightly changes the limit ratio values.

In **II**, A and B layers alternates with the ( $\cdots$ ABAB $\cdots$ ) rate along the **c** axis (Fig. 7b). In A layer, viewed down the crystallographic

c axis, Hydrogen bonds involving oxygen sulfonyl O(1) and O(2) and amino N(2) atoms make up a squared network (Fig. 8b.1). In B layer, are observed extremely weak C—H...C non bonded interactions.

#### 4. Conclusion

In conclusion, we are reporting a new catalytic method for the synthesis of acylsulfamides using  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  as efficient, reusable and eco-friendly heterogeneous inorganic catalyst. The advantages include low cost, ease of catalyst handling, requirement of very small amount of catalyst as 1 mmol%, mild reaction conditions and carried out at room temperature with excellent yield.

As studying and optimising synthesis conditions, we have obtained suitable crystals of *N*-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide **5** to allow a complete structural study.

The detailed analysis of crystal structures **II**, before acylation, and **I**, after acylation, let us show the role of weak interactions both at the molecular as well as supramolecular level.

At a molecular level, in the two molecules, configurations at N(1) atoms are constrained by the mutual effects of intramolecular C—H...O hydrogen bonds and the conformation of the bicyclic moieties.

The use of decomposed 2D-fingerprint plots of Hirshfeld surfaces allowed us to find out the types of directional N—H...O, C—H...O, C—H... $\pi$  and  $\pi$ ... $\pi$  interactions. We identified the major interactions at the subsequent levels of the crystal architecture starting from the molecule and ending with the 3D crystal.

The crystal structure **I** consists in a sandwich structure with alternation of layers parallel to the (100) plane. Bi-layers of polar regions where sulfamide, amido, carbonyl and water atoms are involved in a two dimensional hexagonal network that enclose an hydrophobic layer where displaced face to face and T-edge  $\pi$  interactions ensure a sandwich herringbone organization.

As previously published for the crystal structure **II** of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-sulfonamide **4**, its crystal structure consists also in layers of hydrophobic regions that enclose the bicyclic moiety and polar regions where the sulfamide atoms are involved in a two-dimensional squared hydrogen bond network parallel to the (001) plane [17].

#### Acknowledgments

This work was generously supported by the (*Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DG-RSDT*) at MESRS (Ministry of Scientific Research, Algeria). The authors thank Dr. Robila Belghiche for her help in solid catalyst preparation and Pr. Marc Lecouvey for his advice.

#### References

- [1] A. Haim, *Cal. West Med.* 55 (1941) 123–125.
- [2] J. Hultén, N.M. Bonham, U. Nilroth, T. Hansson, G. Zuccarello, A. Bouzide, J. Åqvist, B. Classon, U.H. Danielson, A. Karlén, I. Kvarnström, B. Samuelsson, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 885–897; K. Bäckbro, S. Löwgren, K. Österlund, J. Atepo, T. Unge, J. Hultén, N.M. Bonham, W. Schaal, A. Karlén, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 898–902; A. Spaltenstein, M.R. Almond, W.J. Bock, D.G. Cleary, E.S. Furfine, R.J. Hazen, W.M. Kazmierski, F.C. Salituro, R.D. Tung, L.L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 1159–1162; W. Schaal, A. Karlsson, G. Ahlsén, J. Lindberg, H.O. Andersson, U.H. Danielson, B. Classon, T. Unge, B. Samuelsson, J. Hultén, A. Hallberg, A. Karlén, *J. Med. Chem.* 44 (2000) 155–169.
- [3] R. Kuang, J.B. Epp, S. Ruan, H. Yu, P. Huang, S. He, J. Tu, N.M. Schechter, J. Turbov, C.J. Froelich, W.C. Groutas, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 8128–8129; W.C. Groutas, S. He, R. Kuang, S. Ruan, J. Tu, H.-K. Chan, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 1543–1548; J. Zhong, X. Gan, K.R. Alliston, Z. Lai, H. Yu, C.S. Groutas, T. Wong, W.C. Groutas, *J. Comb. Chem.* 6 (2004) 556–563; J.-Y. Winum, A. Scozzafava, J.-L. Montero, C.T. Supuran, *Med. Res. Rev.* 26 (2006) 767–792.
- [4] A. Casini, J. Antel, F. Abbate, A. Scozzafava, S. David, H. Waldeck, S. Schäfer, C.T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 841–845; A. Thiry, J.-M. Dogne, C.T. Supuran, B. Masereel, *Curr. Pharm. Design* 14 (2008) 661–671; R. Gitto, S. Agnello, S. Ferro, L. De Luca, D. Vullo, J. Brynda, P. Mader, C.T. Supuran, A. Chimirri, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2401–2408.
- [5] X.-C. Cheng, Q. Wang, H. Fang, W.-F. Xu, *Curr. Med. Chem.* 15 (2008) 368–373.
- [6] B. Gong, C. Zheng, H. Zeng, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 9766–9767; F. Hof, C. Nuckolls, S.L. Craig, T. Martin, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 10991–10996; F. Hof, P.M. Iovine, D.W. Johnson, J. Rebek, *Org. Lett.* 3 (2001) 4247–4249.
- [7] K. Kondo, E. Sekimoto, K. Miki, Y. Murakami, *Perkin Trans. 1* (1998) 2973–2974.
- [8] M.T. Martin, F. Roschangar, J.F. Eaddy, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 5461–5463.
- [9] C. Raji Reddy, B. Mahipal, S.R. Yaragoria, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 7528–7532.
- [10] D.U. Singh, P.R. Singh, S.D. Samant, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4805–4807; A. Reza Massah, A. Reza Momeni, M. Dabagh, H. Aliyan, H. Javaherian Naghash, *Synthetic Commun.* 38 (2008) 265–273.
- [11] M.G. Banwell, C.F. Crasto, C.J. Easton, A.K. Forrester, T. Karoli, D.R. March, L. Mensah, M.R. Nairn, P.J. O'Hanlon, M.D. Oldham, W. Yue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 2263–2266.
- [12] Y. Wang, D.L. Soper, M.J. Dirr, M.A. deLong, B. De, J.A. Wos, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 48 (2000) 1332–1337.
- [13] A.R. Katritzky, S. Hoffmann, K. Suzuki, *ARKIVOC* 2004 (2004) 14–22.
- [14] G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, second ed., Wiley-VCH, 2008.
- [15] G. Li, Y. Gu, Y. Ding, H. Zhang, J. Wang, Q. Gao, L. Yan, J. Suo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 218 (2004) 147–152.
- [16] L. Wu, C. Yang, C. Zhang, L. Yang, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (2009) 1665–1666.
- [17] R. Bouasla, M. Berredjem, N.-E. Aouf, C. Barbey, *Acta Crystallogr. Sect. E* 64 (2008) o432.
- [18] G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 565–573; C.S. Lai, F. Mohr, E.R.T. Tiekink, *CrystEngComm* 8 (2006) 909–915; S. Takahashi, T. Jukurogi, T. Katagiri, K. Uneyama, *CrystEngComm* 8 (2006) 320–326.
- [19] M.A. Spackman, P.G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.* 267 (1997) 215–220; J.J. McKinnon, A.S. Mitchell, M.A. Spackman, *Chem. – A Eur. J.* 4 (1998) 2136–2141.
- [20] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32; J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
- [21] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *CrystEngComm* 4 (2002) 378–392.
- [22] M. Berredjem, R. Bouasla, N.-E. Aouf, C. Barbey, *X-ray Struct. Anal. Online* 26 (2010) 13–14; C. Barbey, R. Bouasla, M. Berredjem, N. Dupont, P. Retailleau, N.-E. Aouf, M. Lecouvey, *Tetrahedron* 68 (2012) 9125–9130.
- [23] I. Kozhevnikov, *Catalysts for Fine Chemical Synthesis*, vol. 2, *Catalysis by Polyoxometalates*, Wiley ed., England, 2002.
- [24] In: Enraf-Nonius (Ed.), *Enraf-Nonius*, Delft, The Netherlands, 1994.
- [25] G.M. Sheldrick, in: *University of Göttingen, Germany*, 1997.; G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* 64 (2008) 112–122.
- [26] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838; A.L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7–13.
- [27] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Crystallogr. Sect. B* 60 (2004) 627–668; S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, in: *University of Western Australia*, 2012.
- [28] F.H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* 58 (2002) 380–388.
- [29] J.-D. Lee, C.-H. Lee, H. Nakamura, J. Ko, S.O. Kang, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 5483–5486.
- [30] G. Klebe, F. Diederich, *Ser. A: Phys. Eng. Sci.* 345 (1993) 37–48.
- [31] E.A. Meyer, R.K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 1210–1250.
- [32] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Van De Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [33] J. Gawroński, K. Gawrońska, P. Skowronek, U. Rychlewska, B. Warzajtis, J. Rychlewski, M. Hoffmann, A. Szarecka, *Tetrahedron* 53 (1997) 6113–6144; U. Rychlewska, B. Warzajtis, *Acta Crystallogr. Sect. B* 57 (2001) 415–427.
- [34] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 441–451.
- [35] M. Nishio, *CrystEngComm* 6 (2004) 130–158; M. Nishio, Y. Umezawa, K. Honda, S. Tsuboyama, H. Suezawa, *CrystEngComm* 11 (2009) 1757–1788; M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 13873–13900; S. Tsuzuki, *Ann. Reports Sect. C (Phys. Chem.)* 108 (2012) 69–95.
- [36] G.R. Desiraju, A. Gavezzotti, *Acta Crystallogr. Sect. B* 45 (1989) 473–482; G.R. Desiraju, A. Gavezzotti, *Chem. Commun.* (1989) 621–623.
- [37] L. Loots, L.J. Barbour, *CrystEngComm* 14 (2012) 300.

