

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

لأعلا مبلعتلا قرأزوي ملعلا شحبلا و ي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار- عنابة

Année 2020

FACULTÉ DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

**THESE doctorat en sciences**

Pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences

*Spécialité: Chimie*

*Option: Catalyse*

**SYNTHESE SUR SUPPORT SOLIDE DE MOLECULES BIOACTIVES  
CONTENANT LE MOTIF SULFONYLE**

**Présenté par: BENALI Nesma**

Devant le jury composé de:

ZEROR Saoussen	Président	Professeur	Université Badji Mokhtar-Annaba
BOUGHELOUM Chafika	Encadreur	MCA	Université Badji Mokhtar-Annaba
BENDJEDOU Amel	Examineur	Professeur	Université Cherif Messadia-Souk Ahras
BERREDJEM Yamina	Examineur	Professeur	Université Cherif Messadia-Souk Ahras
BELLOUM Mohamed	Examineur	Professeur	Université Batna 1 Hadj Lakhdar
BOUKACHABIA Mourad	Examineur	MCA	Université Badji Mokhtar-Annaba

A

*Mes parents*

*Mon mari*

*Mes enfants*

*Mes frères*

*Mes sœurs*

## ملخص :

تم تصميم العديد من الأدوات الاصطناعية وصلقلها للسماح بالوصول إلى الجزيئات المعقدة بشكل متزايد. من بين هذه المنهجيات، تلك التي تستخدم الحفز غير المتجانس تحتل مكانة بارزة. في الواقع ، يمكن استخدام العديد من المواد الصلبة مثل متعدد الأنيونات (HPA) بكمية تحفيزية للسماح بتكوين روابط كربون-كربون أو كربون-ذرة مغايرة بطريقة فعالة وانتقائية ، مع الحد من تكوين النفايات والمنتجات الثانوية. تحقيقاً لهذه الغاية ، نحن مهتمون بتصميم جزيئات جديدة نشطة بيولوجياً، على التسلسل: أسيل السلفوناميد ، و السلفوناميد - إيميدات حلقة و السلفوناميد- بنزوثيرازول. لقد طورنا أولاً طريقة جديدة لأسيلة السلفوناميدات لتخليق أسيل السلفوناميد والإيميدات الحلقة التي تحتوي على مجموعة السلفونيل في وجود محفز صلب في وسط بيئي. قمنا بعد ذلك بتطوير تخليق سلسلة جديدة من سلفوناميد-بنزوثيرازول عن طريق تفاعل وعاء واحد تحت إشعاع فوق صوتي في وجود نفس المحفز. تم الحصول على المركبات المختلفة المحتوية على وحدة السلفونيل مع عوائد جيدة عن طريق تطبيق  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$  كمحفز صلب. تم تحسين بعض المعلمات التي تتحكم في امتصاص أنهيديد الخل إلى التباين المختار. أيضا ، تم إجراء دراسة مقارنة حول متساوي درجة حرارة الامتزاز من أجل تحديد النموذج الأنسب. **الكلمات الدالة :** متعدد الأنيونات،  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$  ، محفز صلب، أسيل السلفوناميد، إيميد دوري ، مشتقات البنزوثيرازول، قدرات الإمتزاز ، وضع الإمتزاز.

## Résumé

De nombreux outils synthétiques ont été conçus et affinés afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes. Parmi ces méthodologies, celles qui utilisent la catalyse hétérogène occupent une place de choix. En effet, de nombreux solides tels que les hétéropolyanions (HPA) peuvent être employés en quantité catalytique pour permettre la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome de manière efficace et sélective, tout en limitant la formation de déchets et de sous-produits.

A cet effet, nous nous sommes intéressés à la conception de nouvelles molécules bioactives, en séries: les *N*-acyl sulfonamides, sulfonamide-imides cycliques et sulfonamide-benzothiazoles.

Nous avons tout d'abord mis au point une nouvelle méthode d'acylation des sulfonamides afin de synthétiser les *N*-acyl sulfonamides et les imides cycliques contenant le groupement sulfonyle en présence d'un catalyseur solide en milieu écologique.

Nous avons ensuite développé la synthèse d'une série de nouveaux sulfonamide-benzothiazoles par une réaction one-pot sous irradiation ultrasonique en présence du même catalyseur.

Divers composés contenant le motif sulfonyle ont pu être obtenus avec de bons rendements grâce à l'application de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur solide.

Quelques paramètres qui gouvernent l'adsorption de l'anhydride acétique sur l'hétéropolyanion choisi ont été optimisés. Egalement, une étude comparative portant sur les isothermes d'adsorption est menée afin de déterminer le modèle le plus adéquat.

**Mots clés:** Hétéropolyanions,  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , catalyseur solide, *N*-acylsulfonamides, imides cycliques, benzothiazoles, capacité d'adsorption, mode d'adsorption.

## Abstract

Many synthetic tools have been designed and refined to provide access to increasingly complex molecules. Among these methodologies, those which use heterogeneous catalysis occupy a prominent place. Indeed, many solids such as heteropolyanions (HPA) can be used in a catalytic amount to allow the formation of carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds in an efficient and selective manner, while limiting the formation of waste and by-products.

For this purpose, we are interested in the design of new bioactive molecules, in series *N*-acyl sulfonamides, cyclic imide-sulfonamides and sulfonamide-benzothiazoles.

We first developed a new method of acylation of sulfonamides in order to synthesize *N*-acyl sulfonamides and cyclic imides containing the sulfonyl group in the presence of a solid catalyst in an ecological environment.

We then developed the synthesis of a series of new sulfonamide-benzothiazoles by a one-pot reaction under ultrasonic irradiation in the presence of the same catalyst.

Various compounds containing the sulfonyl unit have been obtained with good yields by applying  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  as solid catalyst.

Some parameters which govern the adsorption of acetic anhydride to the chosen heteropolyanion have been optimized. Also, a comparative study on adsorption isotherms is carried out in order to determine the most suitable model.

**Keywords:** Heteropolyanions,  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , solid catalyst, *N*-acylsulfonamides, cyclic imides, benzothiazoles, adsorption capacity, adsorption mode.

## REMERCIEMENTS

*Mes premiers éloges vont à mon mari, et mes enfants 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 Madame **Chafika BOUGHELOUM**, MCA à l'Université d'Annaba, qui a dirigé ce travail. Je la 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.*

*J'exprime ma gratitude à Madame la Professeure **Saoussen ZEROR** qui a accepté de présider le jury de thèse.*

*Mes plus sincères remerciements vont également à Mesdames **Amel BENJEDDOU** et **Yamina BERREDJEM**, Professeures à l'Université de Souk Ahras pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie également le professeur **Mohamed BELLOUM** de l'université de Batna 1 pour avoir voulu apporter son appréciation à cette thèse comme membre de jury.*

*Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je remercie également Monsieur **Mourad BOUKACHABIA** qui a accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie Monsieur **Abdelrani MESSALHI**, 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.*

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

## SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Abréviations

Introduction générale..... 1

### *Chapitre I : Aperçu Bibliographique sur quelques molécules bioactives*

1.A. Aperçu Bibliographique sur les imides cycliques .....	10
1.A.1. Produits naturels des imides cycliques .....	11
1.A.2. Imides cycliques comme produits médicamenteux.....	14
1.A.3. Quelques propriétés biologiques des imides cycliques.....	17
1.A.3.1. Activité anti-inflammatoire .....	18
1.A.3.2. Activité antibactérienne et antifongique.....	19
1.A.3.3. Activité anticancéreuse.....	21
1.A.3.4. Activité anticonvulsivante .....	25
1.A.4. Méthodes d'accès aux imides cycliques.....	27
1.A.4.1. Synthèse à partir d'anhydrides cycliques.....	27
1.A.4. 2. Synthèse à partir de diacides.....	29
1.A.4. 3. Synthèse à partir des diols.....	32
1.A.4. 4. Synthèse a partir d'un alcyne.....	32
1.A.4.5. Synthèse par fonctionnalisation des imides cycliques.....	34
a) Différentes voies de fonctionnalisation du succinimide.....	34
b) Différentes voies de fonctionnalisation du maléimide.....	35
c) Différentes voies de fonctionnalisation du phtalimide.....	37
1.2. Généralités sur les benzothiazoles.....	43

1.2.1. Propriétés pharmacologiques .....	43
1.2.2. Voies de synthèse des benzothiazoles.....	44
1.3. Généralités sur les sulfonamides.....	48
Conclusion.....	51

**Chapitre II** : Réaction à multicomposants (One pot); Ultrasons; Catalyseur solide; Solvant vert: Applications dans le contexte de la Chimie verte

2.1-Réaction à multicomposants (One pot).....	54
2.2- Les ultrasons.....	56
2.3-Catalyseur solide: Les hétéropolyanions (HPA).....	58
2.4- Solvant vert: H <sub>2</sub> O.....	62
2.5-Quelques synthèses utilisant des méthodes vertes.....	62
2.5.1- Synthèse de nucleosides contenant le motif 1,2,3-triazole .....	62
2.5.2- Synthèse de 4,6-diarylpyrimidin-2(1 <i>H</i> )-ones .....	63
2.5.3- Synthèse des phthalhydrazide-triones .....	65
2.5.4- Synthèse de 2-oxo-benzo[1,4]oxazines.....	65

**Chapitre III** : résultats et discussion

3.1. Synthèse des mono et bis imides cycliques contenant le motif sulfonamide.	70
Conclusion .....	78
3.2. Synthèse des benzothiazoles contenant le motif sulfonyle ou imide cyclique .	80
Conclusion.....	89
3.3. Evaluation antibactérienne.....	90
3.3.1 Evaluation de l'activité antibactérienne des imides cycliques (P1, P2, P3).	90
3.3.1.1. Matériel biologique.....	91

3.3.1.2. Méthodes .....	92
3.4-Protocoles expérimentaux .....	95
3.5-Préparation des imides cycliques contenant le motif sulfonamide.....	98
3.6- Préparation des dérivés benzothiazole.....	100
4- Préparation of imide cyclique (3a-3f) and (4a-24u) derivatives containing sulfonamide or benzothiazole moiety.....	118
Conclusion générale .....	131

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AcOEt</b>	Acétate d'éthyle
<b>CDI</b>	1, 1-Carbonyldiimidazole
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>°C</b>	Degré Celsius
<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>DPPOX</b>	Diphenyl 2-oxo-3-oxazolinyldiphosphate
<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>HMDS</b>	Hexamethyldisilazane
<b>h</b>	Heure
<b>ICS</b>	Isocyanate de chlorosulfonyle
<b><i>J</i></b>	(RMN) constante de couplage
<b>K10</b>	Montmorillonite K10
<b>KOtBu</b>	Tert-butoxyde de potassium
<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>MW</b>	Micro-ondes
<b>NCS</b>	<i>N</i> -chlorosuccinimide
<b>n-BuLi</b>	<i>n</i> -Butyllithium
<b>PPA</b>	poly acide phosphorique
<b>PCl<sub>3</sub></b>	Trichlorure de phosphore
<b>Ph</b>	Phényle
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Triphénylphosphine
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b><i>Rf</i></b>	(CCM) rapport frontal
<b>SM</b>	Spectroscopie de masse
<b>s</b>	(RMN) singulet
<b>T.a</b>	température ambiante
<b>t</b>	(RMN) triplet
<b>T3P:</b>	Anhydride d'acide propane-phosphonique
<b>TsCl</b>	Chlorure de tosylo ou chlorure de <i>para</i> -Toluènesulfonylo
<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>tert</i> -Buthanol
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>THF</b>	Tetrahydrofurane
<b>Δ</b>	Reflux
<b>δ</b>	(RMN) déplacement chimique
<b>tARN</b>	inhibiteurs antibactériens de synthétase
<b>MMP</b>	inhibiteurs des métalloprotéases
<b>SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	chlorure de sulfuryle
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	
<b>ClSO<sub>3</sub>H</b>	l'acide chlorosulfonique
<b>FP- 2</b>	protéase cystéine falcipain-2
<b>DHF</b>	reductase dihydrofolate
<b>RSO<sub>2</sub>Cl</b>	chlorure de sulfonylo
<b>KOtBu</b>	sel de potassium

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** acide sulfurique

**FeO** oxide de fer

**ZnCl<sub>2</sub>** chlorure de Zinc

## LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
1	Structures chimiques de quelques sulfonamides commerciales.	2
2	Structures chimiques de quelques sulfonamides acylés utilisés en clinique.	3
3	Structure de composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide	9
4	Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.	10
5	Structures chimiques de quelques sulfonamides cycliques.	11
6	Structures des <i>N</i> -acylsulfonamides utilisés en clinique.	18
7	Structure chimique de Célécoxib acylé.	19
8	Structures naturelles d'antibiotiques contenant le motif succinimide.	27
9	3,4-Bisindolymaleimides.	27
10	Médicaments contenant le motif imide cyclique.	28
11	Quelques molécules contenant les deux motifs imide cyclique et sulfonamide.	29
12	Noyau Benzothiazole.	31
13	Molécules avec des fragments sulfonamide et benzothiazole.	33
14	Structure de Keggin $[X^{n+}M_{12}O_{40}]^{(8-n)-}$ .	42
15	Structure de Dawson $[X_2^{n+}M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$ .	43
16	Structure d'Anderson $[XM_6O_{24}]^{n-}$ .	43
17	HPA de Structure «Sandwich» symétrique.	44
18	(a) Structure type «Banane». (b) Structure type «Couronne».	45
19	Spectres IR des différents hétéropolyanions.	58
20	Spectre RMN $^{31}P$ de $HCs_5P_2W_{18}O_{62}$ .	59
21	Réutilisation du catalyseur $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .	68
22	Variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction du temps.	91
23	Transformée linéaire de l'isotherme de Langmuir : $1/Q_e$ en fonction de $1/C_e$ .	93
24	Transformée linéaire de l'isotherme de Freundlich : $\ln(Q_e)$ en fonction de $\ln(C_e)$ .	94

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse des 2-chloroethylnitrososulfamides (CENS) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).	12
2	Synthèse des analogues des carbamate sulfamides à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).	12
3	Synthèse des sulfamides symétriques à partir du chlorure de sulfuryle (SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).	13
4	Synthèse des sulfamides cycliques à partir de chlorure de sulfuryle (SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).	14
5	Synthèse de sulfonamides (16) à partir de l'acide chlorosulfonique et l'acide carboxylique	15
6	Synthèse des dérivés de chalcone sulfonamide (19) à partir de l'acide chlorosulfonique.	16
7	Synthèse des sulfonamides à partir du chlorure de sulfonyle et les amines.	16
8	Synthèse de sulfonamide dérivé de triazole (25) à partir du chlorure de sulfonyle et l'acide aminé.	17
9	Acylation de sulfonamide JNJ-7706621.	20
10	Acylation de benzothiophène sulfonamide en présence d'EDC.	21
11	Acylation des sulfonamides en présence du réactif Mukaiyama.	21
12	Acylation des sulfonamides en présence d'acide sulfurique H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .	22
13	Acylation des sulfonamides en présence de K10/FeO.	23
14	Acylation des sulfonamides en présence d'acide de Lewis ZnCl <sub>2</sub> .	23
15	Acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis TiCl <sub>4</sub> .	24
16	Acylation catalytique de sulfonamide en présence d'H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> sur silice.	24
17	Quelques voies de synthèse des imides cycliques.	30
18	Réactions des dérivés 2-amino benzothiazole.	35
19	Acylation des sulfamides en présence de H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> comme catalyseur	51
20	Synthèse des succinimides (69) et maleimides (70) en présence de H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> comme catalyseur.	51
21	Synthèse des benzimidazoles.	52
22	synthèse des 4-arylaminoquinazolines.	52
23	Synthèse de flavones.	53
24	Synthèse des sulfonamides primaires et secondaires.	61
25	Acylation de tosyl-sulfonamide (77i) avec l'anhydride acétique.	61
26	N-acylation du sulfonamide primaire (77i) en présence de Cs <sub>5</sub> HP <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> utilisant des anhydrides cycliques.	65
27	Résumé graphique.	75
28	Réaction modèle	75

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
1	Méthodes de synthèse des benzothiazoles.	34
2	Fréquences de vibration en IR des composés $\alpha$ $K_6P_2W_{18}O_{62}$ , $H_6P_2W_{18}O_{62}$ , et $HCs_5P_2W_{18}O_{62}$ .	59
3	Effet de la quantité catalytique de $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ sur la synthèse de <b>(4i)</b> .	62
4	Effet du solvant sur la synthèse de <b>(4i)</b> .	63
5	Effet de différents catalyseurs sur la synthèse de <b>(4i)</b> .	63
6	<i>N</i> -acylation de 4-méthylphenyl sulfonamide <b>(77i)</b> avec des agents acylants acycliques en présence de $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .	64
7	Synthèse des <i>N</i> -acyl sulfonamides <b>(4a-j)</b> , <b>(4'a-m)</b> et les imides cycliques <b>(5n-r)</b> à partir des sulfonamides primaires en présence du catalyseur $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .	69
8	Synthèse des <i>N</i> -acyl sulfonamides <b>(79a-f)</b> à partir des sulfonamides secondaires <b>(78a-f)</b> en présence du catalyseur $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .	72
9	Optimisation des conditions de réaction en un seul pot et en deux étapes.	78
10	Utilisation de $Cs_5P_2W_{18}O_{62}$ dans la synthèse en un pot de nouveaux benzothiazoles contenant le motif sulfonamide <b>(6a-6u)</b> .	80
11	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 .	92
12	Valeurs de $1/C_e$ (L /mg), $1/Q_e$ (g/mg).	92
13	Valeurs de $\ln C_e$ et $\ln Q_e$ .	93

## Introduction générale

Au cours des dernières années, le nombre de composés organiques contenant le motif sulfonyle n'a cessé d'augmenter essentiellement pour des applications en chimie médicinale. Dans ce cadre la mise au point de nouvelles méthodes efficaces et sélectives pour la synthèse de ce type de composés est une thématique de recherche en plein essor.

L'application des catalyseurs solides en chimie organique synthétique permet d'effectuer de nouvelles réactions et d'accéder rapidement à des produits originaux difficilement accessibles par les méthodes classiques.

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

L'introduction des sulfonamides en médecine clinique dans les années 1930 a marqué le début de la chimiothérapie.

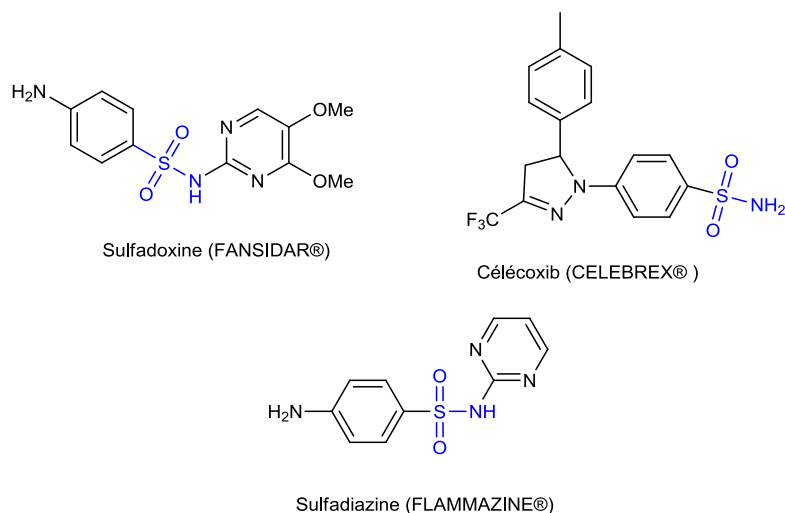
Parmi les composés actifs utilisés, on peut citer la sulfadoxine<sup>1</sup> (anti-parasitaire), le célécoxib<sup>2</sup> (anti-inflammatoire) et la sulfadiazine (antibiotique)<sup>3</sup>.

---

<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.



**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 décennies, 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 synthétase 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>.

<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.; Bravoa, R. D.; Colinas, 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> Smaine, F. Z.; Pacchiano, F.; Rami, M.; Barragan-Montero, V.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Winum, J.Y.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* . **2008**, 18, 6332.

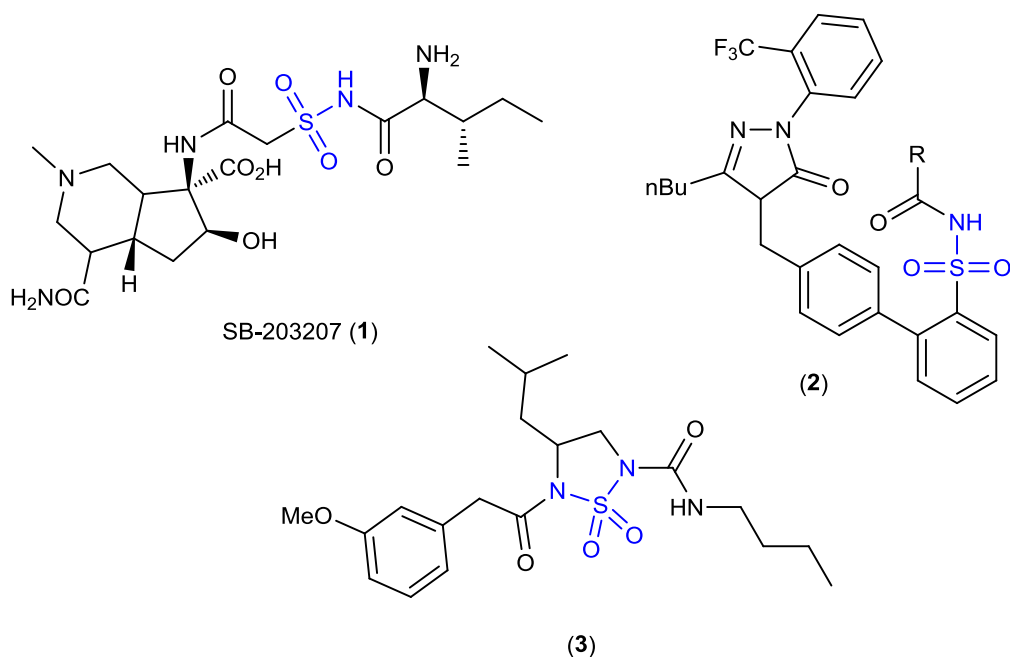
<sup>8</sup> Reitz, A. B.; Smith, G. R.; Parker, M. H. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19, 1449.

<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> Chang, L. L.; Ashton, W.T.; Flanagan, K. L.; Chen, T. B 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.

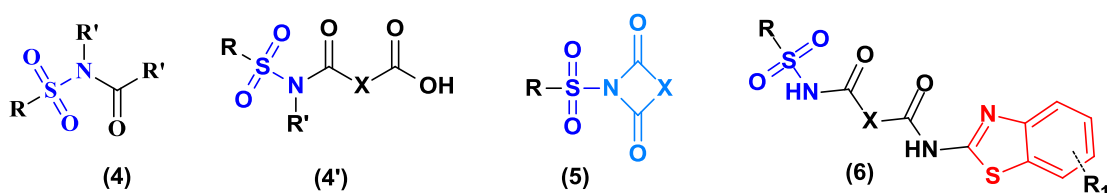


**Figure 2:** Structures chimiques de quelques sulfonamides acylés utilisés en clinique.

Egalement, les composés hétérocycliques, en l'occurrence les imides cycliques et les benzothiazoles: pharmacophores importants sont des structures privilégiées en chimie médicinale, en raison de leur large applicabilité contre les agents pathogènes, les champignons, les virus et les bactéries; et leur synthèse a toujours été un sujet de grand intérêt.

Il paraît évident que la présence de ces deux motifs (imide cyclique ou benzothiazole) dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Dans notre travail, nous avons fait appel aux hétéropolyanions (**HPA**) de type Dawson en tant que catalyseurs pour la synthèse des molécules bioactives: les *N*-acylsulfonamides (**4**) et (**4'**) et quelques hétérocycles contenant le motif sulfonyle comme les imides cycliques (**5**) et les benzothiazoles (**6**).



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, 17, 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 composés contenant le motif sulfonyle, et permet d'allier les concepts de chimie verte avec les notions de recyclage et d'économie d'atomes.

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<sub>2</sub>-N) et leurs dérivés acylés avant d'aborder ensuite leurs différentes méthodes de synthèse.

La deuxième section est dédiée aux généralités et propriétés pharmacologiques de quelques hétérocycles en l'occurrence les imides cycliques et les benzothiazoles, puisque une combinaison entre ces deux derniers avec le motif sulfonamide à été réalisé dans ce travail.

Dans le chapitre II, nous rappelons de façon concise la découverte et l'utilisation des hétéropolyanions dans les domaines de la chimie, avec une attention particulière sur

---

<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.

leurs différentes propriétés. Suivra ensuite une partie réservée à leurs applications en synthèse organique.

Les méthodes de préparation des hétéropolyanions utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des molécules bioactives, ainsi que leurs caractérisations spectroscopiques sont présentés dans ce chapitre.

Le chapitre III est divisé en quatre parties où sont présentés:

1- Les résultats obtenus dans la synthèse des composés contenant le motif sulfonyle, utilisant des catalyseurs solides en phase hétérogène. Dans cette partie, nous décrirons les approches réalisées à partir du catalyseur: hétéropolyanion de type Dawson dans la synthèse des sulfonamides acylés et les imides cycliques. La mise au point de la méthode de synthèse y sera discutée.

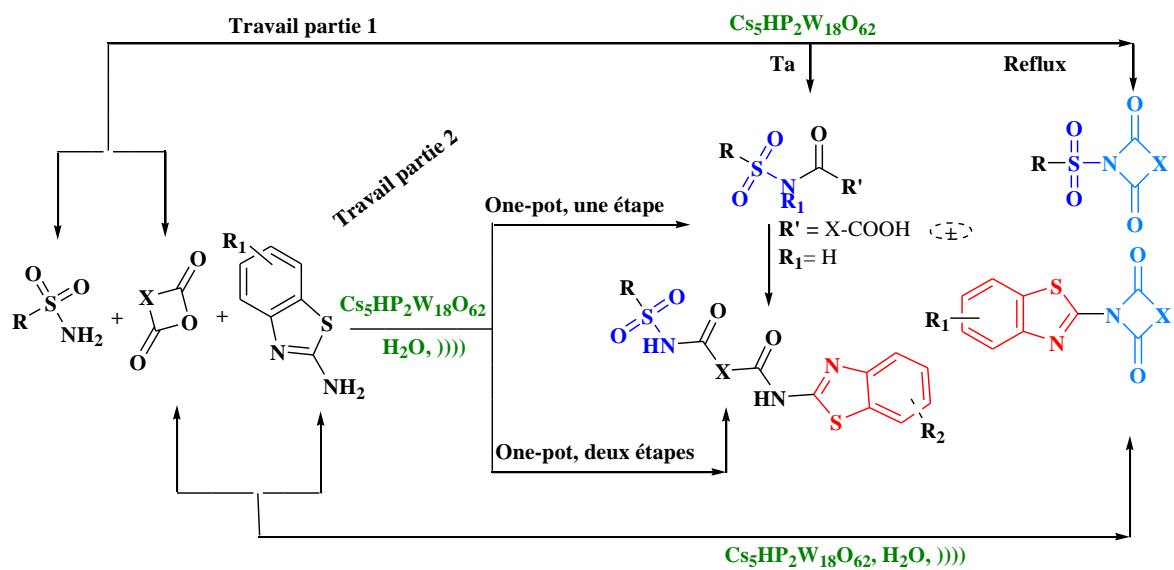
2- Cette deuxième partie, traite de l'utilisation du même catalyseur dans l'accès à d'autres types de molécules. L'accent sera mis plus particulièrement sur la réaction en one pot pour la synthèse des benzothiazoles contenant le motif sulfonyle.

3- Etude des propriétés thermodynamiques essentielles de l'hétéropolyanion utilisé dans la synthèse des molécules bioactives. Les paramètres calculés sont: la capacité et le mode d'adsorption.

4-Enfin les protocoles expérimentaux seront rassemblés à la fin du chapitre.

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

# Schéma Synoptique



$\text{R}' = \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{X}-\text{COOH}$   
 $\text{X} = \text{CH}_2-\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CH}, \text{ClC}=\text{CCl}, \text{CH}_3\text{C}=\text{CCH}_3, (\text{CH}_2)_3, \text{Ar}$   
 $\text{R} = \text{Alkylamine}, \text{arylamine}, \text{aryl}$   
 $\text{R}_1 = \text{H}, \text{Alkyl ou aryl}$   
 $\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{NO}_2$



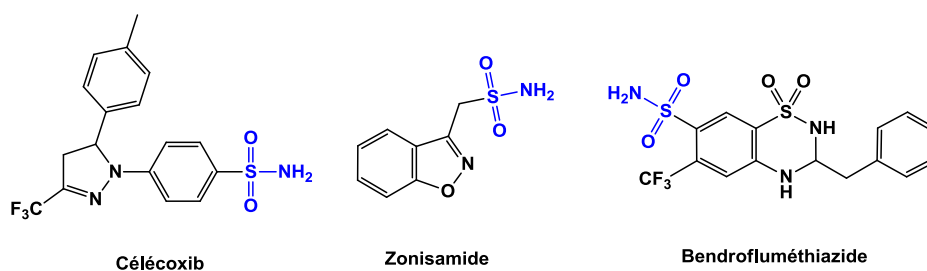
# *Chapitre I*

## *Aperçu Bibliographique sur quelques molécules bioactives*

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

Les sulfonamides représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique<sup>19</sup>. Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques et hypoglycémiques, agents antiviraux, agents anti-inflammatoires, et comme inhibiteurs de protéase<sup>20</sup>.

Beaucoup de drogues contenant le motif sulfonamide (-SO<sub>2</sub>-N) ont été classé parmi les composés pharmaceutiques tels que : le célécoxib<sup>21</sup> (anti-inflammatoire), zonisamide<sup>22</sup> (antiépileptique) et bendrofluméthiazide<sup>23</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.

<sup>19</sup> (a) Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2. (b) Cannor, 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>20</sup> Tu, H.; Powers, J.; Liu, J.; Ursu, S.; Sodom, A.; Yan, X.; Xu, H.; Meining, 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.

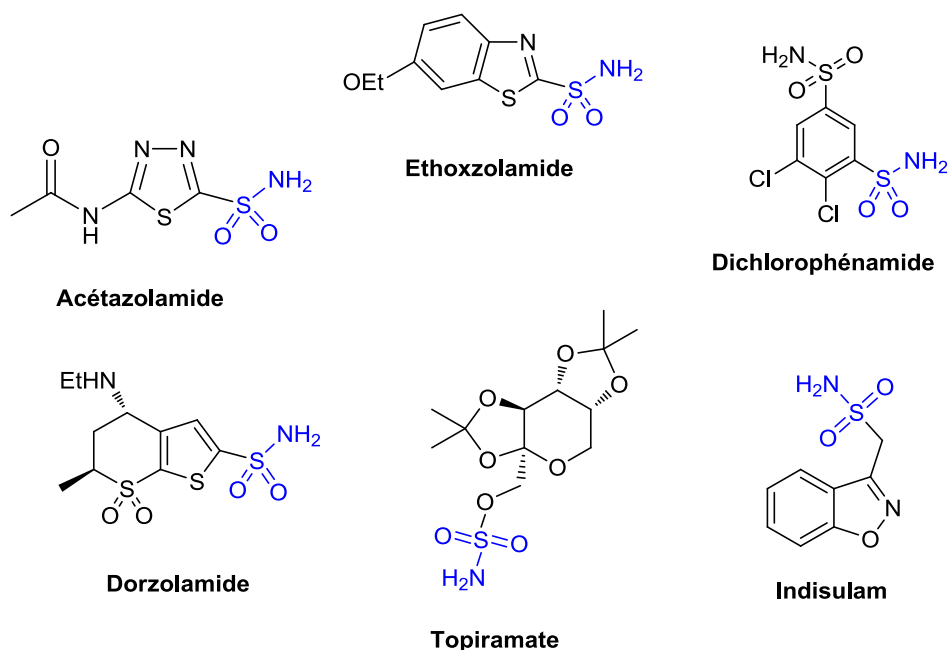
<sup>21</sup> Penning, D. T.; Talley, J. J.; Bertenshaw, R. S.; Carter, S. J.; Collins, W. P.; Docter, S.; Graneto, J. M.; Lee, F. L.; Malecha, W. J.; Miyashiro, M. J.; Rogers, S. R.; Rogier, J. D.; Yu, S. S.; Anderson, D. G.; Burton, G. E.; Cogburn, N. J.; Gregory, A. S.; Koboldt, M. C.; Perkins, E. W.; Seibert, K.; Veenhuizen, W. A.; Zhang, Y. Y.; Isakson, C. P. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

<sup>22</sup> Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3-S9.

<sup>23</sup> Pang, H. Y.; Yang, L. L.; Shuang, M. S.; Dong, C.; Thompson, M. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

Les sulfonamides sont également largement utilisés dans le traitement de glaucome par inhibition d'anhydrase carbonique. Parmi ces composés on peut citer : l'acétazolamide, l'éthoxzolamide, le dichlorophénamide et le dorzolamide<sup>24</sup>.

Les sulfonamides ont été administrés aussi dans le traitement de maladies telles que : l'obésité (Topiramate), le cancer (Indisulam)<sup>25</sup> (**Fig. 4**).



**Figure 4:** Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

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

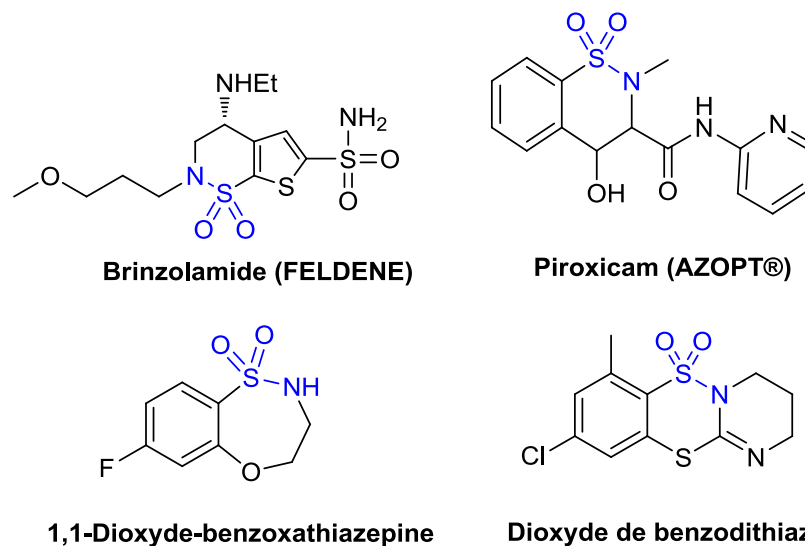
### I.1.2. Propriétés biologiques des sulfonamides cycliques

Parmi les sulfonamides cycliques biologiquement actifs, on peut citer le brinzolamide (traitement de glaucome), le piroxicam (inhibiteur de COX (cyclo-oxygénase))

<sup>24</sup> Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

<sup>25</sup> Supuran, C. T. *Nature. Reviews. Drug. Discovery.* **2008**, 7, 168.

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>26</sup> (**Fig. 5**).



**Figure 5:** Structures chimiques de quelques sulfonamides cycliques.

### I.1.3. Synthèse des sulfonamides

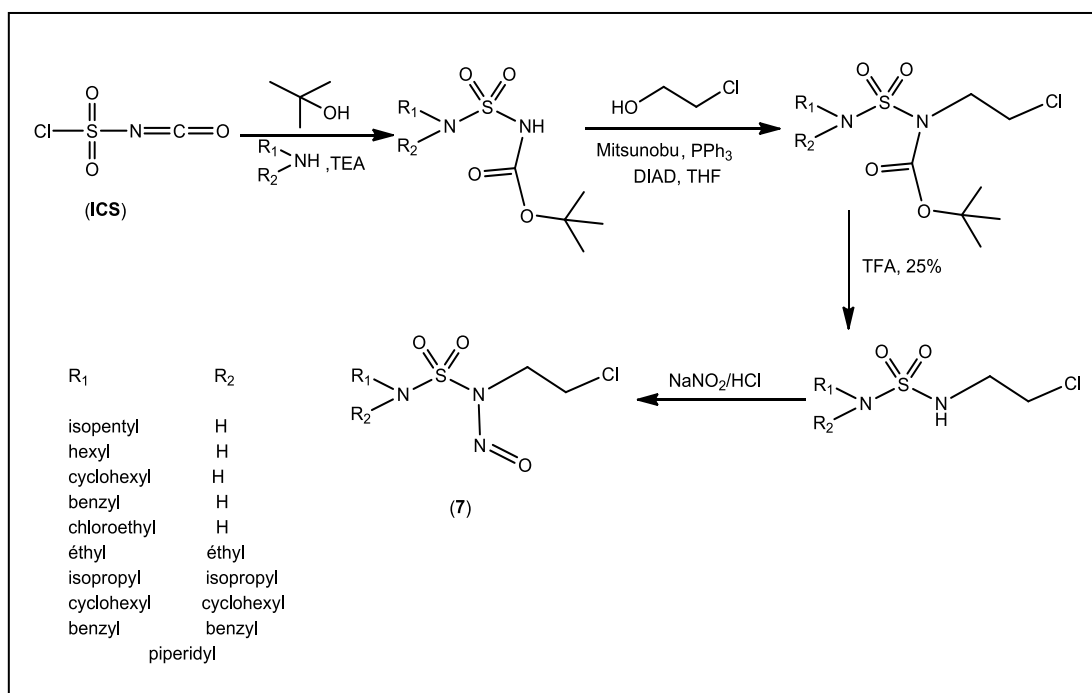
La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de sulfonamides est cruciale pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique. Parmi les méthodes décrites dans la littérature et qui permettent leur obtention par différents réactifs de départ, On peut citer :

#### I.1.3.a). Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS)

\* Abdaoui et al<sup>27</sup> ont préparé des 2- chloroethylnitrososulfamides (CENS), utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) comme réactif de départ. Quatre étapes de synthèse (carbamoxylation-sulfamoxylation, alkylation de Mitsunobu, deprotection, et nitrosation) étaient nécessaires à l'obtention de ces dérivés (**7**), avec un rendement de 47-57 % (**Schéma 1**).

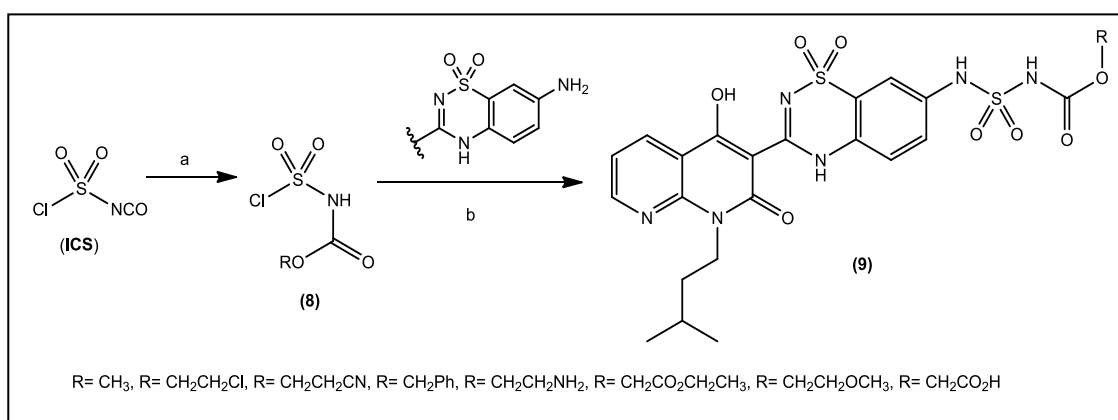
<sup>26</sup> Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N. *Synth.* **2009**, 18, 3127.

<sup>27</sup> Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1227.



**Schéma 1:** Synthèse des 2-chloroethylnitrososulfamides (CENS) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

\*\* Les carbamate-sulfamides (**9**) ayant une activité biochimique contre la polymérase du VHC génotype 1, ont été synthétisés à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle. Le traitement de l'ICS par différents alcools primaires conduit aux chlorures de sulfonyle (**8**) qui réagit avec l'aniline thiadiazine<sup>28</sup> afin de produire les carbamate-sulfamides(**9**) (Schéma 2)

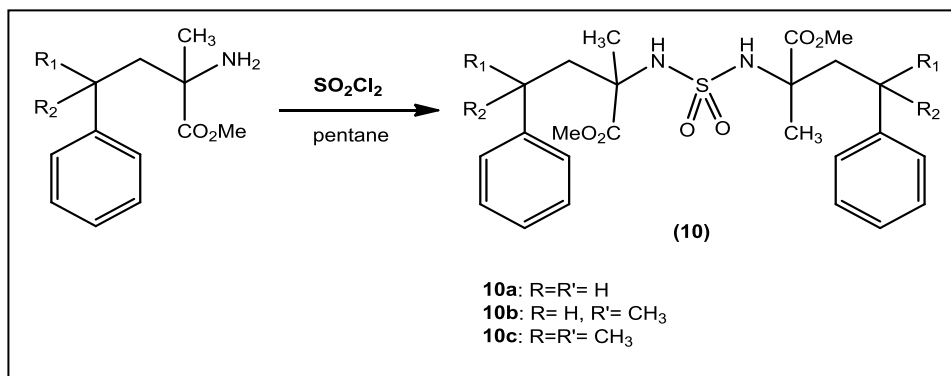


**Schéma 2:** Synthèse des analogues des carbamate sulfamides à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

<sup>28</sup> Rockway, T. W.; Zhang, R.; Liu, D.; Betebenner, D. A.; McDaniel, K. F.; Beno, D.; Montgomery, D.; Jiang, W. W.; Masse, S.; Kati, W. M.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3833.

### I.1.3.b). Synthèse à partir du chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

\* Danek et al<sup>29</sup> ont décrit la synthèse des sulfamides symétriques (**10a-c**) *N,N'*-disubstitués à partir du chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et les  $\alpha$ -aminoesters aromatiques en présence de pentane comme solvant (**Schéma 3**).

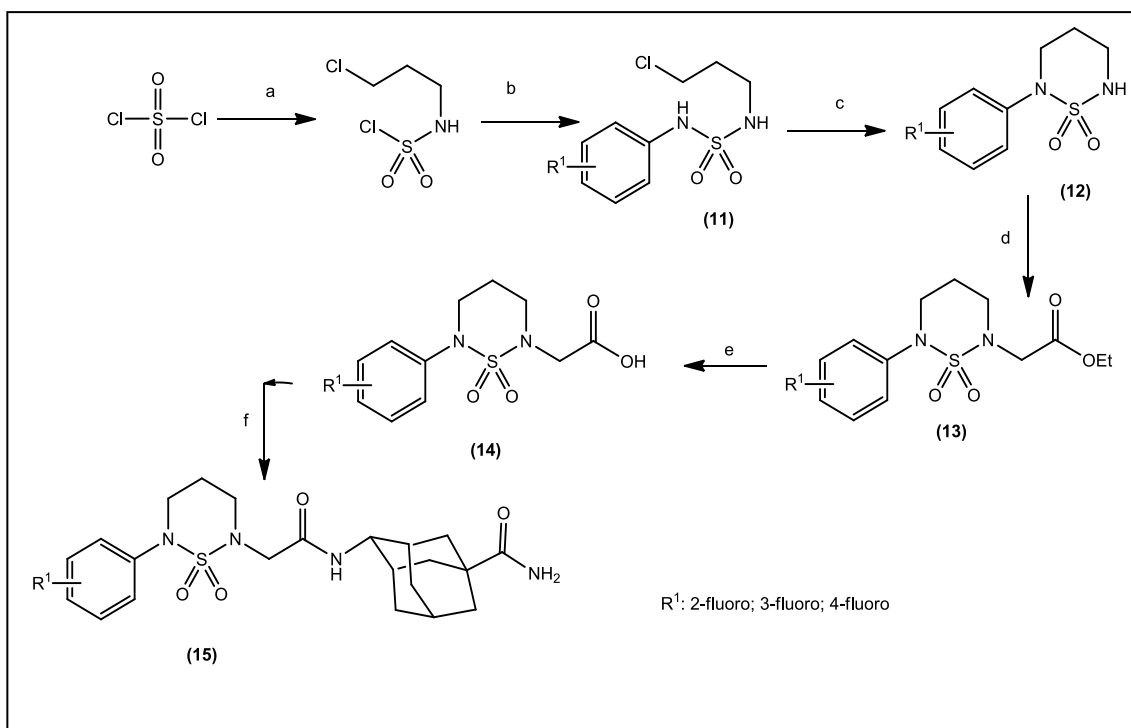


**Schéma 3:** Synthèse des sulfamides symétriques à partir du chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

\*\* Kim et al<sup>30</sup> ont décrit la préparation des sulfamides cycliques à six chaînons (**14**). Ces hétérocycles jouent un rôle très important dans l'inhibition de l'enzyme de type 11 $\beta$ -HSD1 (11 $\beta$ -Hydroxystéroïde d'hydrogénase 1), et ont montré une bonne activité *in vitro* chez l'homme et le rat. Leur préparation a été réalisée par la condensation de chlorure de sulfuryle avec le 3-chloropropylamine suivi d'une réaction de substitution nucléophile par l'aniline pour former les sulfamides (**11**), qui vont subir une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) afin d'accéder aux produits (**12**). Ces derniers subissent une attaque par le bromoacétate d'éthyle pour donner les cyclosulfamides disubstitués (**13**), qui s'hydrolysent (**14**) puis réagissent avec adamantyl amine pour obtenir les *N*-phenyl-cyclosulfamides substitués (**15**) (**Schéma 4**)

<sup>29</sup> Danek, S. K.; Kelly, D. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

<sup>30</sup> Kim, S. H.; Bok, J. H.; Lee, J. H.; Kim, I. H.; Kwon, S. W.; Lee, G. B.; Kang, S. K.; Park, J. S.; Jung, W. H.; Kim, H. Y.; Rhee, S. D.; Ahn, S. H.; Bae, M. A.; Ha, D. C.; Kim, K. Y.; Ahn, J. H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 88.

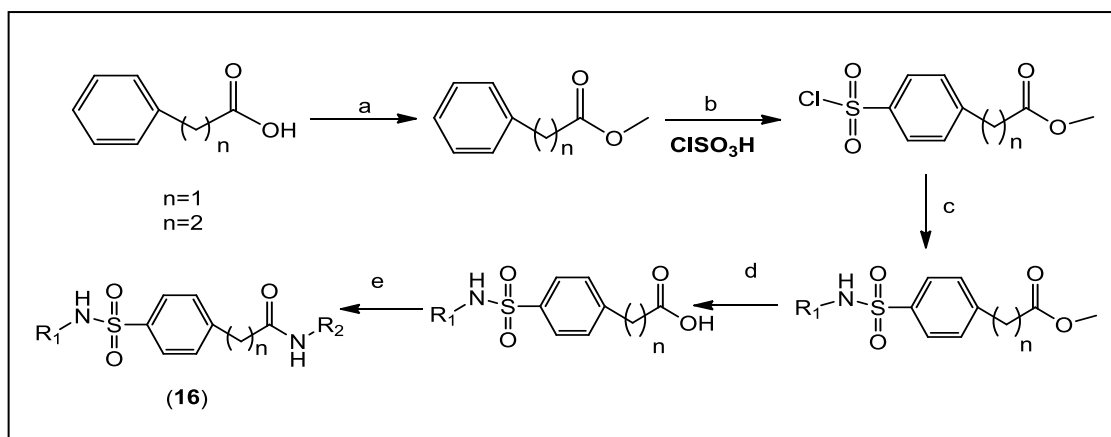


**Schéma 4:** Synthèse des sulfamides cycliques à partir de chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### I.1.3.c). Synthèse à partir de l'acide chlorosulfonique (ClSO<sub>3</sub>H)

\* Une série de molécules contenant le motif sulfonamide (16), a été synthétisée à partir de l'acide chlorosulfonique (ClSO<sub>3</sub>H) en présence de l'acide carboxylique et testée pour la maladie de la malaria par H. Huang<sup>31</sup>. Ces molécules ont une double inhibition de 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) (Schéma 5).

<sup>31</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*, 58.



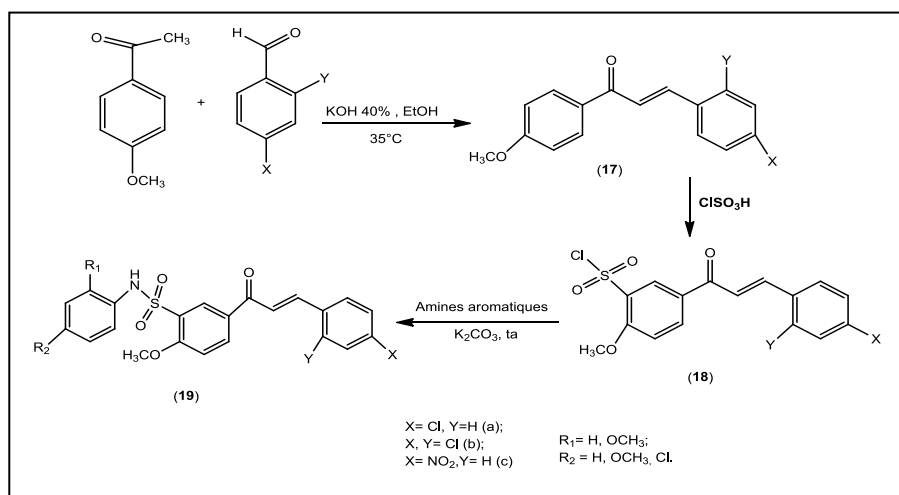
(a) CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, reflux (Rdt: 80–90%); (b) ClSO<sub>3</sub>H (Rdt: 60–70%);  
 (c) R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub>, pyridine, 25 °C (Rdt: 60–70%); (d) THF/CH<sub>3</sub>OH/ H<sub>2</sub>O = 3:1:1, LiOH, 25 °C (Rdt: 75–85%); (e) (i) (COCl)<sub>2</sub>, 0 °C, (ii) R<sub>2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

**Schéma 5:** Synthèse de sulfonamides (16) à partir de l'acide chlorosulfonique et l'acide carboxylique

\*\* Une nouvelle série de molécules hybrides, en combinant les caractéristiques structurales des chalcones et des sulfonamides pour tester leur activité anticancéreuse à été rapportée par<sup>32</sup> Pesaran Seiid Bonakda.

La synthèse des dérivés chalcone sulfonamide (**19**) a été réalisée par la réaction de condensation de Claisen – Schmidt d'aldéhydes aromatiques avec la 4-méthoxy acétophénone, en utilisant de l'hydroxyde de potassium à 40% comme base dans l'éthanol. Ensuite, les composés obtenus (**17**) ont réagi avec l'acide chlorosulfonique à 0– 5 °C pour donner les chlorures de sulfonyle correspondants. Enfin, la réaction des chlorures de chalcone sulfonyle (**18**) avec les amines aromatiques substituées en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> produit les chalcone-sulfonamides (**19**) avec un rendement de 79-89% dans des conditions sans solvant ( **Schéma 6**).

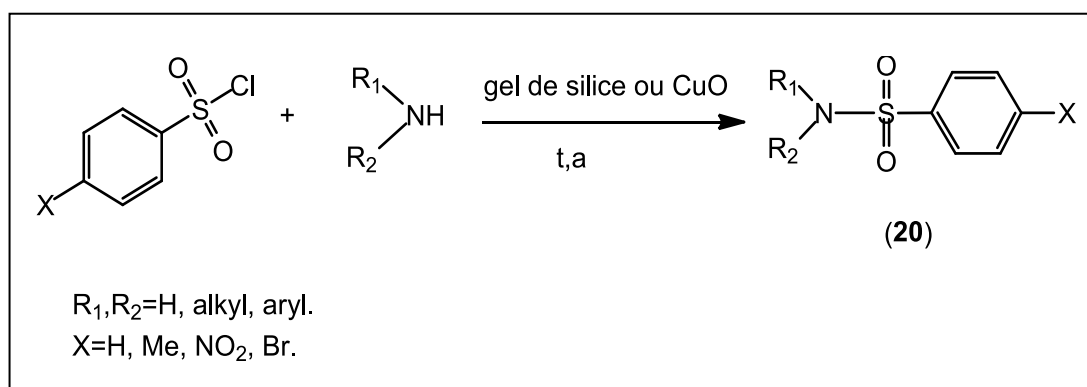
<sup>32</sup> Bonakda, P.S.; Farokhpour, M.; Esafahani, H.N.; Massah, R. *Iran. J. Pharm. Sci.* **2017**, 16, 565.



**Schéma 6:** Synthèse des dérivés de chalcone sulfonamide (19) à partir de l'acide chlorosulfonique.

### I.1.3.d). Synthèse à partir du chlorure de sulfonyle (RSO<sub>2</sub>Cl)

\* L'universalité du chlorure de sulfonyle comme réactif dans la synthèse des sulfonamides a été bien établie par M. Jafarpour et al<sup>33</sup> en 2009, puis par G.A. Meshram et al<sup>34</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 (20) ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma 7**)

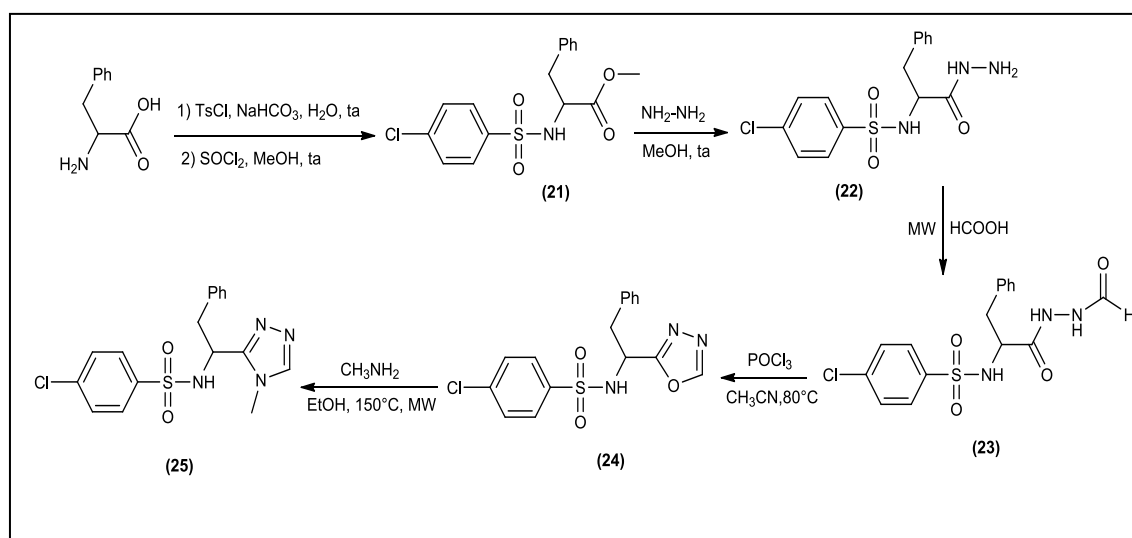


**Schéma 7:** Synthèse des sulfonamides à partir du chlorure de sulfonyle et les amines.

<sup>33</sup> Jafarpour, M.; Rezaeifard, A.; Aliabadi, M. *Appl. Catal. A: J.* **2009**, 358, 49.

<sup>34</sup> Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 1117.

\*\* Edward J. Hennessy et al<sup>35</sup>. ont synthétisé une nouvelle classe d'hétérocycles dérivés de triazole contenant le motif sulfonamide. La synthèse a été réalisée en six étapes successives, à partir d'acide aminé. Une réaction de *N*-sulfonation a été effectuée par l'action de chlorure de 4-chlorobenzensulfonyle en présence de NaHCO<sub>3</sub> dans l'eau à température ambiante, suivie par une estérification de la fonction acide. Le composé résultant **(21)** est ensuite transformé à un dérivé d'hydrazine **(22)**, en utilisant l'hydrazine hydraté. Le traitement de ce dérivé par l'acide formique sous irradiations micro-ondes a permis la formation du composé **(23)**. Ce dernier subit ensuite une réaction de déshydratation par l'action de trichlorure de phosphoryle (POCl<sub>3</sub>) dans l'acétonitrile à reflux. La dernière étape de cette synthèse consiste en un réarrangement au niveau d'hétérocycle d'oxadiazole qui a permis d'aboutir avec succès au composé souhaité **(25)** (Schéma 8)



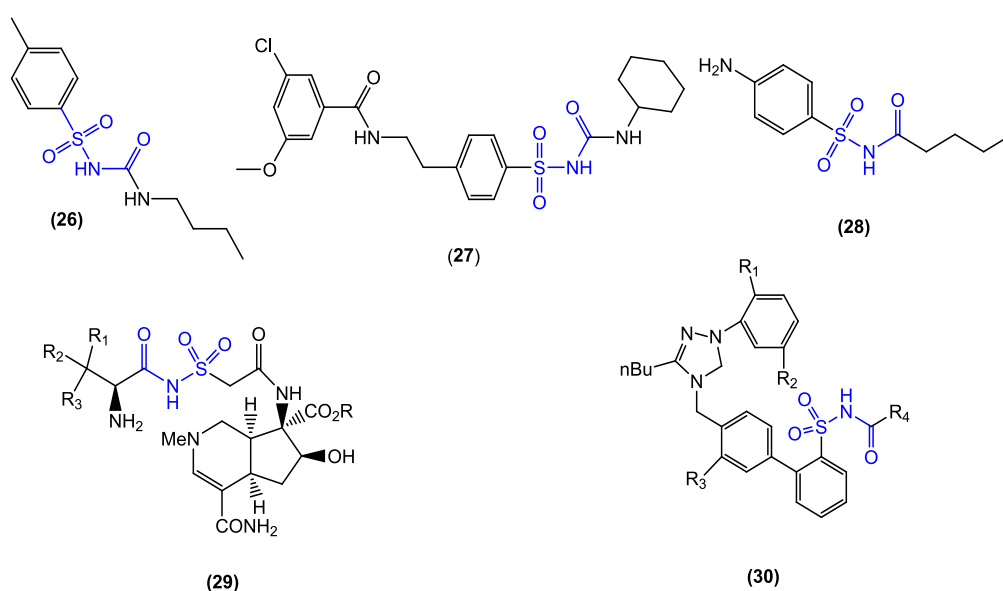
**Schéma 8:** Synthèse de sulfonamide dérivé de triazole **(25)** à partir du chlorure de sulfonyle et l'acide aminé.

## 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

<sup>35</sup> Hennessy, E. J.; Grewal, G.; Byth, K.; Kamhi, V. M.; Li, D.; Lyne, P.; Oza, V.; Ronco, L.; Rooney, M.T.; Saeh, J. C.; Su, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2041.

*N*-acylsulfonamides substitués ( $R-SO_2-NCO$ ) (**26-30**) (**Fig. 6**) 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 (**29**) possèdent des inhibiteurs antibactériens pour tRNA synthétase<sup>36</sup> et les molécules (**30**) servent d'antagonistes de l'angiotensine II pour le traitement de l'ostéoporose<sup>37</sup>. Le tolbutamide (**26**), le glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>) (**27**) et le carbutamide (Glucidoral<sup>®</sup>) (**28**) sont des antidiabétiques qui agissent directement sur les cellules  $\beta$  pancréatiques en provoquant la libération de l'insuline<sup>38</sup> (**Fig. 6**).



**Figure 6:** Structures des *N*-acylsulfonamides utilisés en clinique.

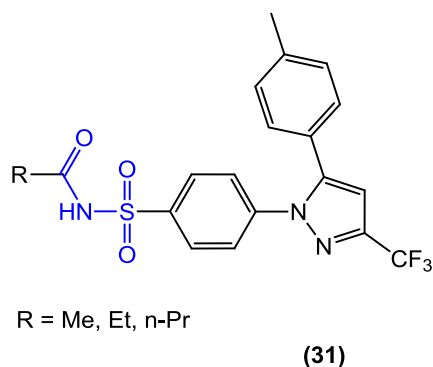
Un autre axe de recherche a été progressé pour une activité antivirale remarquable où un très grand nombre de molécules ont été synthétisées et constamment évaluées pour un

<sup>36</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>37</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>38</sup> Melander, A. Oral anti-diabetic drugs: an overview. *Diabetic Medicine.* **1996**, 13, 143.

bon index thérapeutique contre des virus résistants. Citons comme exemple le Célécoxib acylé<sup>39</sup> (31) (Fig. 7).



**Figure 7:** 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 des *N*-acylsulfonamides en milieu basique

##### En présence d'un sel de potassium (K<sup>+</sup>O<sup>-</sup>tBu):

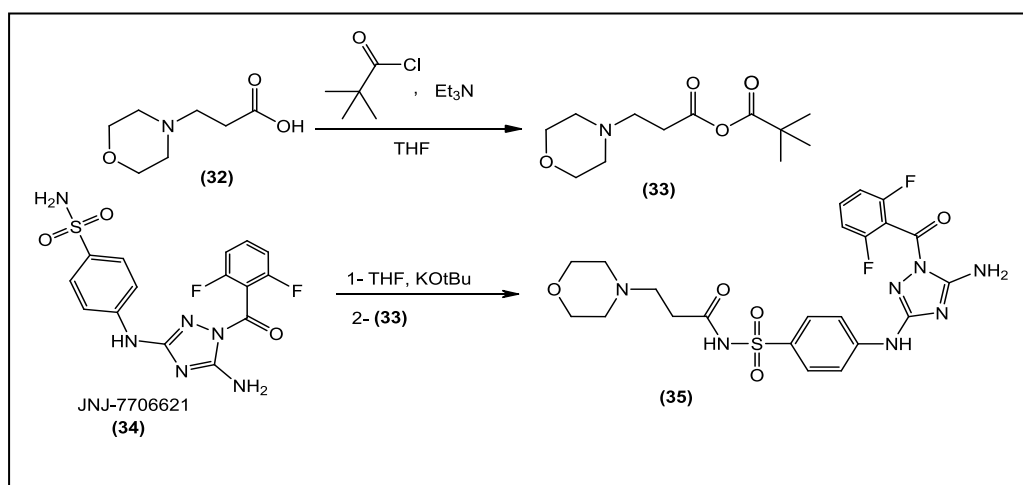
Le sulfonamide JNJ-7706621(34) présente une activité antiproliférative contre de diverses cellules humaines cancéreuses<sup>40</sup>.

<sup>39</sup> **Réf 21:** 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>40</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.

Pour augmenter l'efficacité de cette molécule S. Huang et ses collaborateurs<sup>41</sup> ont réalisé une acylation sur le motif SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

Le traitement de l'acide 3-morpholin-4-yl propénoïque (**32**) par le chlorure de pivaloyle en présence d'Et<sub>3</sub>N dans le THF fournit l'anhydride correspondant (**33**). La déprotonation régiosélective de sulfonamide JNJ-7706621 (**34**) 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 (**35**) avec le départ d'une mole de C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-COOH (**Schéma 9**).



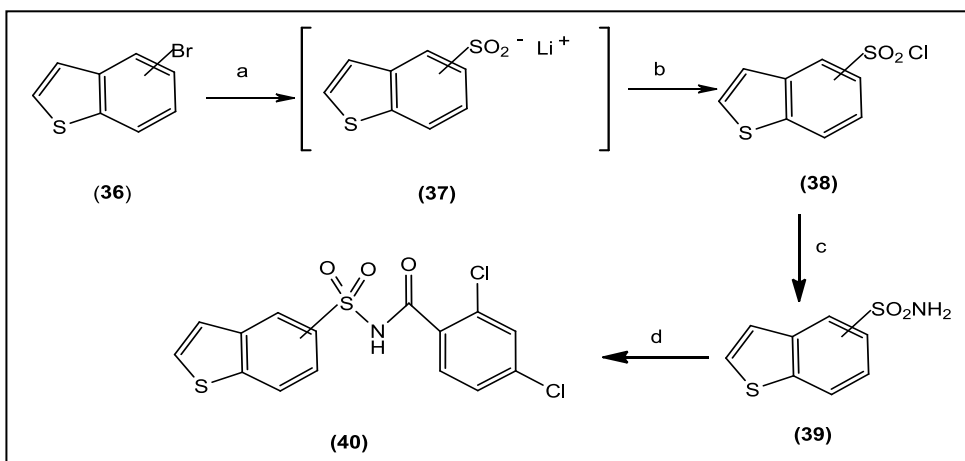
**Schéma 9:** Acylation de sulfonamide JNJ-7706621.

#### En présence de 3-éthyl, 1-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC):

La condensation du dérivé (**39**) obtenu à partir du bromobenzothiophène (**36**), 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>42</sup> (**40**) (**Schéma 10**).

<sup>41</sup> Huang, S.; Connolly, P. J.; Lin, R.; Emanuel, S.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3639.

<sup>42</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.

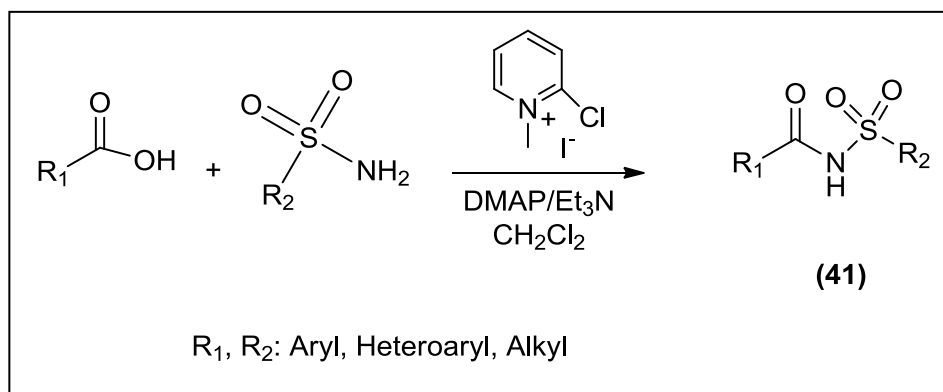


(a) n-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; **2.**  $\text{SO}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (b) NCS (c)  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; (d) acide 2, 4-dichlorobenzoiïque, EDC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a

**Schéma 10:** Acylation de benzothiophène sulfonamide en présence d'EDC.

**En présence du réactif Mukaiyama:**

Très récemment, une méthode rapide et pratique utilisant le réactif Mukaiyama a été développée pour préparer des acyl sulfonamides (**41**) à partir d'acides carboxyliques et les sulfonamides.. Cette méthodologie est efficace pour une gamme d'acides et de sulfonamides se déroulant avec des rendements modérés à bons, la majorité des réactions étant achevées en une heure dans des conditions optimisées<sup>43</sup>. (**Schéma 11**).



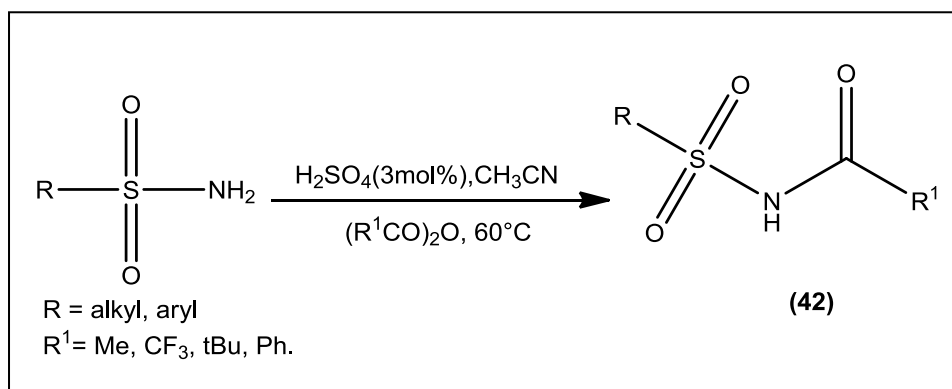
**Schéma 11:** Acylation des sulfonamides en présence du réactif Mukaiyama

<sup>43</sup> Chen, L.; Luo, G. *Tetrahedron. Lett.* **2019**, 60, 268.

### I.2.1.b) 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>44</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 (**42**) sont obtenus avec de bon rendement (**Schéma 12**).



**Schéma 12:** Acylation des sulfonamides en présence d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

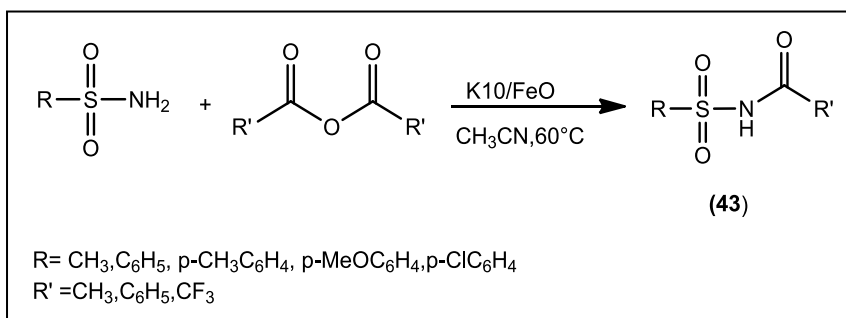
#### En présence de la montmorillonite K10 dopée au Fer

L'argile montmorillonite K10, qui est un aluminosilicate cristallin, peut se comporter à la fois comme un acide protique et un acide de Bronsted (fonction d'acidité de Hammett, H 0: -5,5 à 5,9) et a une grande surface spécifique (500–760 m<sup>2</sup> / g), par rapport à d'autres catalyseurs acides solides comme le gel de silice (400–600 m<sup>2</sup> / g). Il est donc utilisé dans plusieurs types de réactions, par exemple:

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>45</sup> ont pu synthétiser des *N*-acylsulfonamides (**43**) avec des rendements quasi-quantitatifs et cela en présence d'une quantité catalytique de la montmorillonite K10 dopé au FeO (**Schéma 13**)

<sup>44</sup> Martin, M.T.; Roschangar, F.; Eaddy, J.F. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 5461.

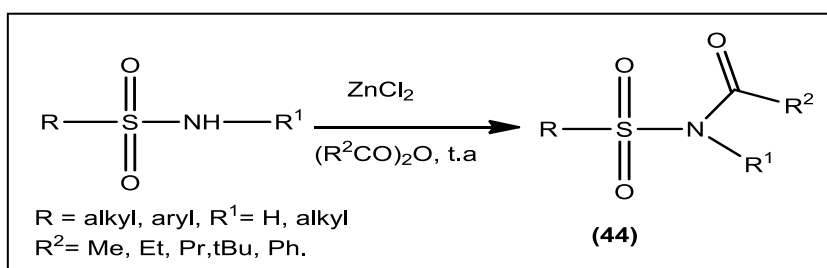
<sup>45</sup> Singh, D. U.; Singh, P. R.; Samant, S. D. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 4805.



**Schéma 13:** Acylation des sulfonamides en présence de K10/FeO.

#### En présence d'acide de Lewis (ZnCl<sub>2</sub>):

Une synthèse efficace des *N*-acylsulfonamides a été décrite par Reddy et ses collaborateurs<sup>46</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 (44) (Schéma 14) avec des rendements compris entre 82% et 98%.



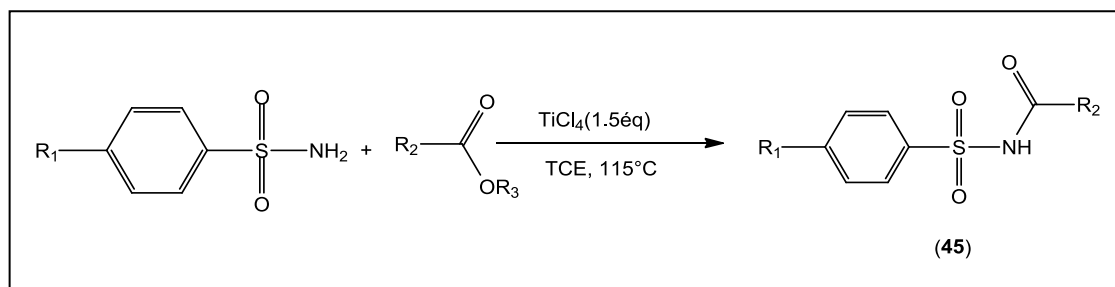
**Schéma 14:** Acylation des sulfonamides en présence d'acide de Lewis ZnCl<sub>2</sub>.

#### En présence de chlorure de titane TiCl<sub>4</sub>:

Une autre méthode a été réalisée par Shaomin Fu et al<sup>47</sup>, permettant la synthèse des *N*-acylsulfonamides (45) qui repose sur une directe acylation des sulfonamides avec l'ester carboxylique comme agent acylant en présence d'acide de Lewis TiCl<sub>4</sub> (Schéma 15)

<sup>46</sup> Reddy, C. R.; Mahipal, B.; Yaragorla, S. R. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 7528.

<sup>47</sup> Fu, S.; Lian, X.; Ma, T.; Chen, W.; Zheng, M.; Zeng, W. *Tetrahedron. Lett.* **2010**, 51, 5834.

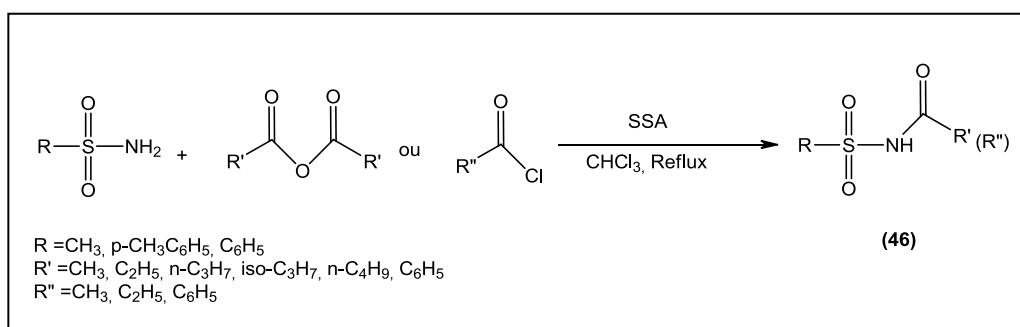


**Schéma 15:** Acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis  $\text{TiCl}_4$ .

### 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>48</sup>.

En 2008, Massah et al<sup>49</sup> ont utilisé ce catalyseur pour la préparation de *N*-acylsulfonamides (46). 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 16).



**Schéma 16 :** Acylation catalytique de sulfonamide en présence d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  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 :  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ <sup>50</sup>,

<sup>48</sup> Zolfigol, M. A. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9509.

<sup>49</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>50</sup> Massah, A.R.; Dabagh, M.; Shahidi, S.; Naghash, H.J. *J. Iran. Chem.Soc.* **2009**, 6, 405.

acide phosphorique sur silice(SPA)<sup>51</sup> et  $M(\text{HSO}_4)_n$  catalyseur a base du métal<sup>52</sup> avec lequel ils ont synthétisés les *N*-acylsulfonamides et les bis *N*-acylsulfonamides.

Ainsi, en 2009 Liqiang Wu et coll<sup>53</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.

### **I. 3. Généralités et activités pharmacologiques de quelques hétérocycles**

La synthèse de nouveaux composés hétérocycliques a toujours été un sujet de grand intérêt en raison de leur large applicabilité contre les agents pathogènes, les champignons, les virus et les bactéries. Les composés hétérocycliques sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques). Parmi une grande variété de composés hétérocycliques: les imides cycliques et les benzothiazoles, possédant un intérêt certain pour des applications en chimie médicinale.

Compte tenu de l'importance de ces composés, dans le présent travail, est prévu de synthétiser des sulfonamides contenant quelques hétérocycles: le motif imide cyclique et/ou le benzothiazole en développant de nouvelles méthodologies.

Avant d'exposer nos résultats expérimentaux, des généralités et quelques propriétés pharmacologiques ainsi que les stratégies de synthèse qui en découlent, des imides cycliques et des benzothiazoles feront l'objet de quelques rappels bibliographiques complémentaires.

---

<sup>51</sup> Massah, A.R.; Dabaghshar, M.; Momeni, A.R.; Aliyan, H.; Naghash. H.J. *Turk. J. Chem.* **2007**, 31, 611.

<sup>52</sup> Massah, A. R.; Asadi, B.; Hoseinpour, M.; Molseghi, A.; Kalbasi, R. J.; Naghash. H. J. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 7696.

<sup>53</sup> Wu, L.; Yang, C.; Zhang, C.; Yang, L. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, 30, 1665.

### I.3.1. Généralités sur les imides cycliques

Les imides cycliques, tels que le succinimide, le maléimide et le phtalimide sont des unités de construction particulièrement intéressantes en raison de leur apparition fréquente dans un grand nombre de composés biologiquement actifs. Leurs molécules contiennent un cycle imide et la structure générale  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ , de sorte que leur hydrophobicité et leurs structures neutres leur permettent de traverser facilement les membranes biologiques.

#### I.3.1.1. Propriétés pharmacologiques

Les différentes classes d'imides cycliques ont reçu une grande attention en raison de leurs activités anticonvulsivantes, anti-inflammatoires, antihyperlipidémiques et antitumorales<sup>54, 55, 56, 57, 58, 59, 60</sup>.

Parmi les produits naturels connus, on peut citer le Moiramide B et Andrimide (**Fig. 8**) qui ont été décrits comme de nouveaux antibiotiques<sup>61</sup> présentant une activité antibactérienne puissante contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline.

Une famille de nouveaux alcaloïdes naturels, comme l'AEE Hirsutellones<sup>62</sup> (**Fig. 8**) à été identifiée pour la lutte contre la Tuberculose.

---

<sup>54</sup> Laronze, M.; Boisbrun, M.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Laronzea, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2263.

<sup>55</sup> Amr, A. E. G. E.; Sabry, N. M.; Abdulla, M. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 699.

<sup>56</sup> Anizon, F.; Belin, L.; Moreau, P.; Sancelme, M.; Voldoire, A.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Thomas, M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3456.

<sup>57</sup> Zentz, F.; Valla, A.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A. G.; Sirot, D. *Il Farmaco.* **2002**, 57, 421

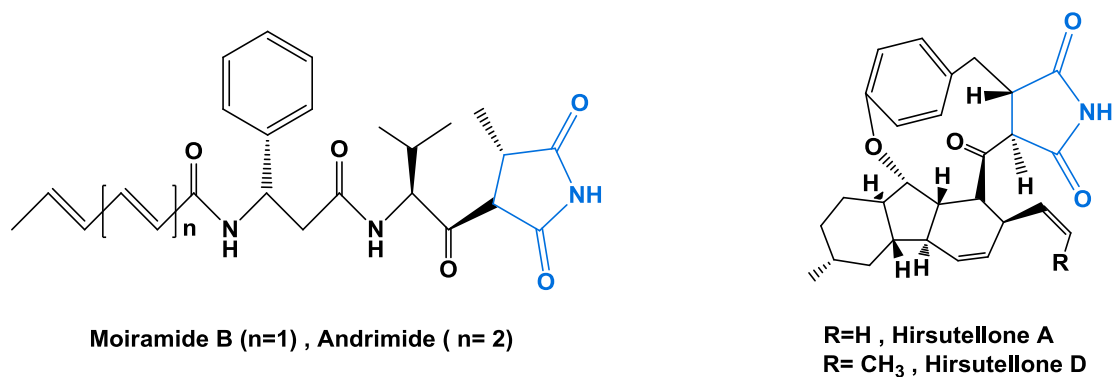
<sup>58</sup> Abdel-Aziz, A. A.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 612.

<sup>59</sup> Abdel-Aziz, A. A.-M.; ElTahir, K. E. H.; Asiri, Y. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1648.

<sup>60</sup> Abdel-Aziz, A. A.-M.; El-Azab, A. S.; Attia, S. M.; Al-Obaid, A. M.; Al-Omar, M. A.; El-Subbagh, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4324.

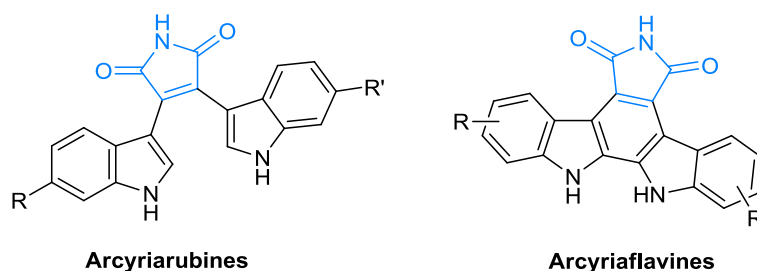
<sup>61</sup> Freiberg, C.H.P.; Fischer, N.A.; Brunner. *Chemother.* **49**, **2005**, 749-759.

<sup>62</sup> Freiberg, C. N.A.; Brunner, G.; Schiffer, T.; Lampe, J.; Pohlmann, M.; Brands, M.; Raabe, D.; Haëbich, K. ; Ziegelbauer, J.; *Biol. Chem.* **279**, **2004**, 26066-26073.



**Figure 8:** Structures naturelles d'antibiotiques contenant le motif succinimide  
Les dérivés 3,4-bisindolylmaléimides et leurs analogues, tels que les arcyriarubines et les arcyriaflavines (**Fig. 9**), sont les maléimides les plus décrits dans la littérature.

Ils représentent en effet des structures intéressantes pour l'industrie pharmaceutique<sup>63</sup> et possèdent des activités anticancéreuses, antidiabétiques, antibactériennes, antivirales, antimicrobiennes, antigéniques, etc.<sup>64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74.</sup>



**Figure 9:** 3,4-Bisindolylmaleimides

<sup>63</sup> Sanchez, C. ; Mendez, C. ; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007-1045.

<sup>64</sup> Peifer, C. ; Stoiber, T. ; Unger, E. ; Totzke, F. ; Schächtele, C. ; Marmé, D. ; Brenk, R. ; Klebe, G. ; Schollmeyer, D. ; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1271-1281.

<sup>65</sup> Mahboobi, S. ; Eichhorn, E. ; Popp, A. ; Sellmer, A. ; Elz, S. ; Möllmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 176-191.

<sup>66</sup> Katoh, M. ; Dodo, K. ; Fujita, M. ; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3109-3113.

<sup>67</sup> Dodo, K. ; Katoh, M. ; Shimizu, T. ; Takahashi, M. ; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3114-3118.

<sup>68</sup> Gaisina, I. ; Gallier, F. ; Ougolkov, A. V. ; Kim, K. H. ; Kurome, T. ; Guo, S. ; Holzle, D. ; Luchini, D. N. ; Blond, S. Y. ; Billadeau, D. D. ; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1853-1863.

<sup>69</sup> Ye, Q. ; Xu, G. ; Lv, D. ; Cheng, Z. ; Li, J. ; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4302-4312.

<sup>70</sup> Zhang, H. C. ; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3245-3250.

<sup>71</sup> Zhang, H. C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3049-3053.

<sup>72</sup> Meijer, L. ; Flajolet, M. ; Greengard, P. *Trends in pharmacological Sciences.* **2004**, *25*, 471-480.

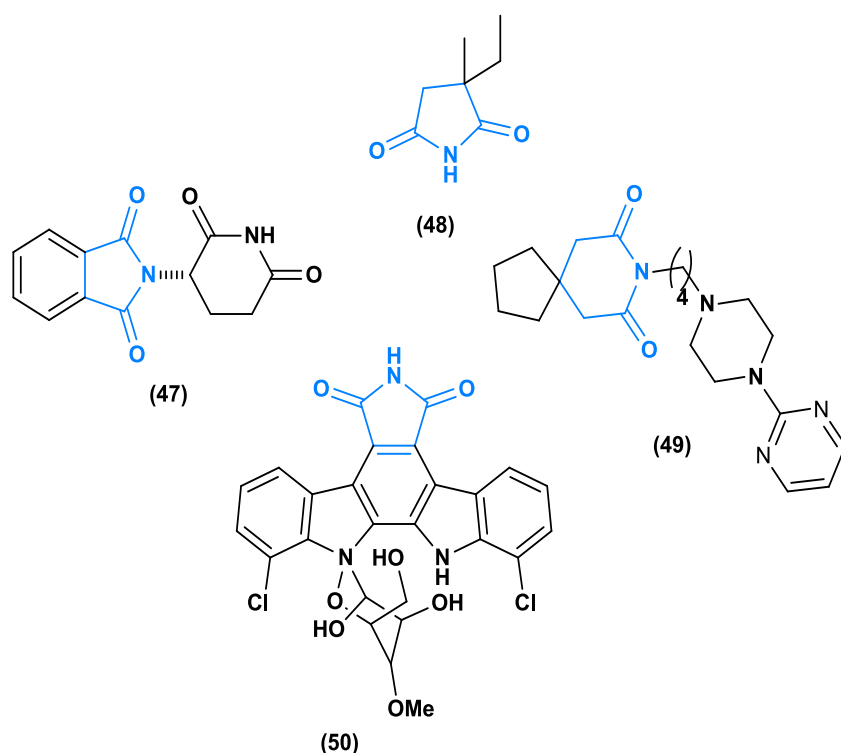
<sup>73</sup> Kozikowski, A. P. ; Gaisina, I. N. ; Yuan, H. ; Petukhov, P. A. ; Blond, S. Y. ; Fedolak, A. ; Caldarone, B. ; McGonigle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8328-8332.

<sup>74</sup> Kozikowski, A. P. ; Gaisina, I. N. ; Petukhov, P. A. ; Sridhar, J. ; King, L. T. ; Blond, S. Y. ; Duka, T. ; Rusnak, M. ; Sidhu, A. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 256-266.

Plusieurs médicaments sont développés à partir de dérivés d'imides cycliques. Par exemple, la Thalidomide (**47**) est un inhibiteur de COX-1 / COX-2, avec une efficacité comparable à celle du médicament représentatif, l'Aspirine<sup>75, 76</sup>.

L'Ethosuximide (**48**) a une forte activité anticonvulsivante<sup>77, 78</sup> et la Buspirone (**49**), qui appartient à la classe des anxiolytiques non benzodiazépines, est utilisée pour traiter l'anxiété<sup>79</sup>.

Egalement, la Rebeccamycine (**50**), un inhibiteur de topoisomérase I, présente une activité antitumorale contre les leucémies et le mélanome B16 implantés chez des souris, et inhibe la croissance de cellules humaines d'adénocarcinome du poumon<sup>80, 81, 82, 83</sup>.(Fig. 10).



**Figure 10** : Médicaments contenant le motif imide cyclique.

<sup>75</sup> Noguchi, T.; Shimazawa, R.; Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 1043, 12.

<sup>76</sup> Sano, H.; Noguchi, T.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Miyachi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3079

<sup>77</sup> Cechinel Filho, V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes, R.; Nunes, R. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 230-241.

<sup>78</sup> Kaminski, K.; Obniska, J.; Chlebek, I.; Wiklik, B.; Rzepka, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6821-6830.

<sup>79</sup> Cybulski, J.; Chilmoneczyk, Z.; Szelejewski, W.; Wojtasiewicz, K.; Wrobel, J. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 313-315.

<sup>80</sup> Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1177-1185.

<sup>81</sup> Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123-140.

<sup>82</sup> Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 668-678.

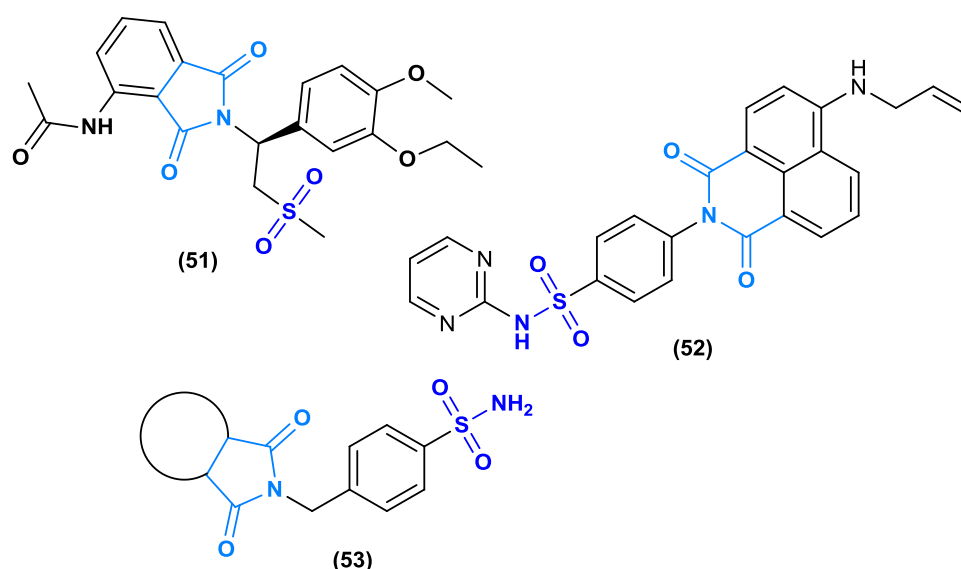
<sup>83</sup> Nettleton, D. E.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4011-4014.

L'introduction du groupe sulfonamide avec certains cycles tels que l'oxazolidinone<sup>84</sup>, le phthalimide<sup>85</sup>, et la quinolone<sup>86</sup> pourrait être très intéressante en raison de ses activités biologiques élevées<sup>87, 88, 89, 90</sup>.

Cette combinaison se trouve avec un fragment imide cyclique tel que: Apremilast (Otezla®) (**51**), le médicament sulfonamide servant d'inhibiteur de la phosphodiesterase, indiqué aux adultes pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère<sup>91</sup>.

Shaki et al. ont rapporté la synthèse d'un nouveau dérivé de naphtalimide cationique contenant le motif sulfonamide et son intermédiaire (**52**) avec une fluorescence jaune-vert, et ont été évalués pour leur activité antimicrobienne in vitro<sup>92</sup>.

De plus, une série de sulfonamides incorporant des fragments imides cycliques (**53**) ont été étudiés comme inhibiteurs de plusieurs isoformes de l'anhydrase  $\alpha$ -carbonique humaine (hCA, EC 4.2.1.1)<sup>93</sup>. (**Fig. 11**)



**Figure 11:** Quelques molécules contenant les deux motifs imide cyclique et sulfonamide.

<sup>84</sup> Kim, S. J.; Jung, M. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H.; Oh, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5815.

<sup>85</sup> Abdel-Aziz, A. M.; El-Azab, A. S.; Ceruso, M.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5185.

<sup>86</sup> Abdelgawad, M. A.; Lamie, P. F.; Ahmed, O. M. *Med chem.* **2016**, *6*, 604.

<sup>87</sup> Abraham, D. J.; (Ed.), *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery* John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, **2003**.

<sup>88</sup> Gadad, A. K.; Mahajanshetti, C. S.; Nimbalkar, S.; Raichurkar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 853.

<sup>89</sup> Zani, F.; Vicini, P. *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 219.

<sup>90</sup> Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N. *Synthesis.* **2009**, *18*, 3127.

<sup>91</sup> Schafer, P.H.; Parton, A.; Gandhi, A.K.; Capone, L.; Adams, M.; Wu, L.; Bartlett, J.B.; Loveland, M.A.; Gilhar, A.; Cheung, Y. F.; et al. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *159*, 842-855

<sup>92</sup> Shaki, H.; Khosravi, A.; Gharanjig, K.; Mahboubi, A. *Int J Tec. Res Appl.* **2015**; *29*, 103-106.

<sup>93</sup> Abdel-Aziz, A. M.; El-Azab, A. S.; Ceruso, M.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5185.

### I.3.1.2. Voies de synthèse

L'intérêt des imides cycliques en chimie thérapeutique a stimulé le développement des méthodes de préparation de ce type d'hétérocycle.

Nous représenterons dans ce qui suit quelques voies permettant l'accès à ces molécules sous forme d'un schéma (Schéma17).

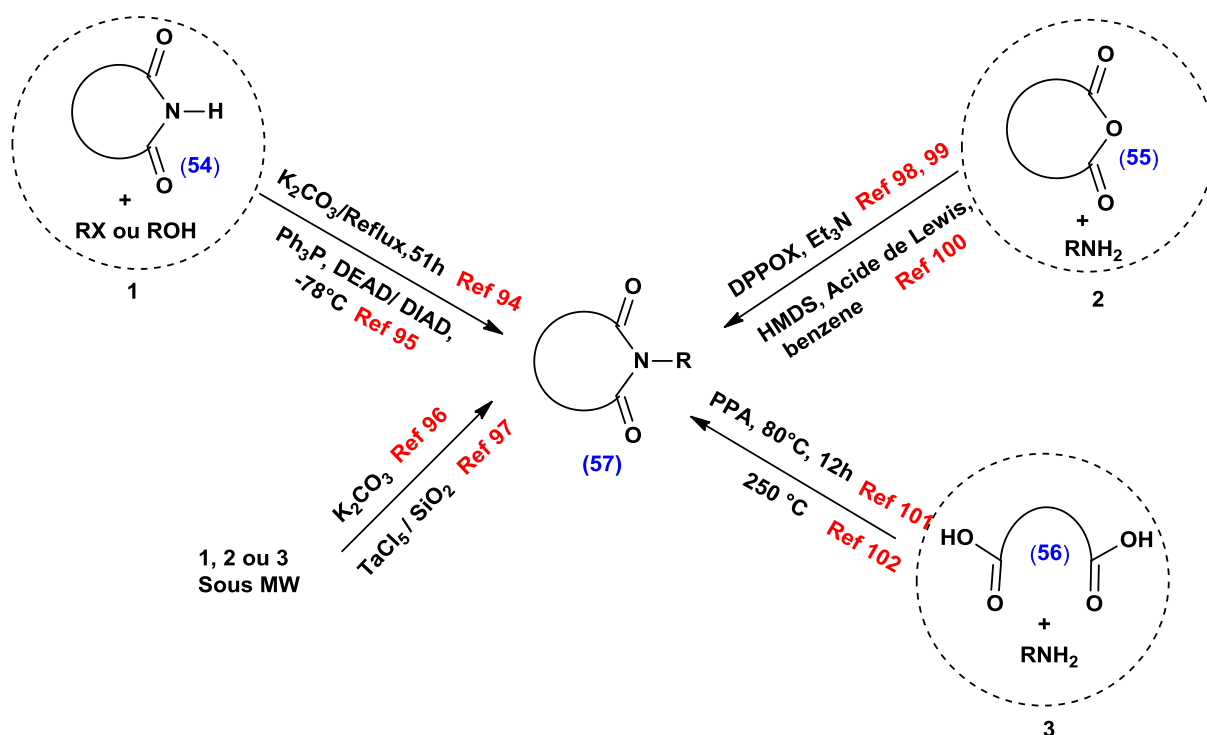


Schéma 17: Quelques voies de synthèse des imides cycliques

La plupart des procédures de synthèse des imides cycliques (57) décrites dans la littérature, font appel à la condensation directe des dérivés imides cycliques (54) avec des dérivés halogénés ou des alcools<sup>94, 95, 96</sup> ou par condensation des anhydrides cycliques (55) et/ou des diacides (56) avec des nucléophiles azotés comme les amines<sup>97, 98, 99, 100</sup>,

<sup>94</sup> Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco*, 56, 2001, 785–789.

<sup>95</sup> Walker, M. A. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35, 665–668.

<sup>96</sup> Harsha, N.; Romesh, C. B.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Research*, 1998, 272–273.

<sup>97</sup> Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Uma, G. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 8089–8092.

<sup>98</sup> Mehta, N. B.; Phillips, A. P.; Lui, F. F.; Brooks, R. E. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1012–1015.

<sup>99</sup> Abdel-Aziz, A. A.-M. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 614–626.

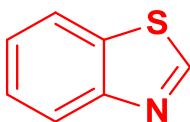
<sup>100</sup> Reddy, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2652–2654.

<sup>101</sup>, <sup>102</sup> suivie d'une déshydratation. Les voies synthétiques signalées ci-dessus pour le composé (57) souffrent de plusieurs inconvénients tels que (i) l'utilisation de réactifs coûteux ou d'acides de Lewis (ii) l'utilisation de milieux solvants cancérigènes<sup>103</sup> (iii) la température élevée<sup>104</sup> (iv) les longs temps de réaction<sup>105</sup> (v) la formation de nombreux sous-produits conduisant à de faibles rendements<sup>106</sup>. La synthèse assistée par irradiation aux micro-ondes s'est avérée plus avantageuse en termes d'accélération de vitesse et de temps de réaction par rapport aux méthodes conventionnelles, mais souvent elle nécessite l'utilisation des catalyseurs, comme TaCl<sub>5</sub> difficilement manipulable<sup>107</sup>.

Compte tenu de ces inconvénients, des études approfondies et des tentatives pour développer de nouvelles procédures simples et efficaces pour la synthèse de ces composés sont nécessaires.

### I.3.2. Généralités sur les benzothiazoles

Le benzothiazole est un système bicyclique privilégié. Il contient un cycle benzénique fusionné à un cycle thiazole (Fig. 12). Le petit noyau du benzothiazole est présent dans des composés impliqués dans la recherche visant à évaluer de nouveaux produits possédant des propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes. Ces composés ont d'énormes applications en chimie organique et médicinale.



**Figure 12:** Noyau Benzothiazole

---

<sup>101</sup> Werner, W. K. R. M.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weitzel, T. *Tetrahedron. Lett.*, **2003**, 44, 2133–2136.

<sup>102</sup> Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Settimo, F. Da; Simorini, F.; LaMotta, C.; Martinelli, A.; Boldrini, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 49–58.

<sup>103</sup> Réf 100: Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2652–2654.

<sup>104</sup> Réf 102: Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Settimo, F. Da; Simorini, F.; LaMotta, C.; Martinelli, A.; Boldrini, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 49.

<sup>105</sup> Réf 94: Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco*, 56, 2001, 785–789.

<sup>106</sup> Réf 95: Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 665–668.

<sup>107</sup> Réf 97: Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Uma, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8089–8092.

### I.3.2.1. Propriétés pharmacologiques

Les benzothiazoles possèdent un large éventail de bioactivités, y compris antimicrobien<sup>108</sup>, anti-inflammatoire<sup>109</sup>, antidiabétique<sup>110</sup>, inhibiteur de la protéine tyrosine<sup>111</sup> et diurétiques<sup>112</sup>. De plus, les benzothiazoles sont présents dans une gamme de composés naturels marins ou terrestres qui ont des activités biologiques utiles.

Les benzothiazoles ont été thérapeutiquement utiles dans le traitement de diverses maladies telles que les troubles neurodégénératifs, l'ischémie cérébrale locale, les myorelaxants centraux et le cancer<sup>113, 114, 115, 116</sup>.

Les benzothiazoles ont un profil biologique prometteur et sont faciles d'accès, ce qui fait de ce pharmacophore une entité intéressante pour la conception de nouveaux benzothiazoles. Egalement, la fraction benzothiazole a de larges applications dans les colorants tels que la thioflavine<sup>117</sup>.

Plusieurs médicaments commercialisés sont développés à partir de dérivés de benzothiazole. Par exemple, le riluzole (**58**) est un antagoniste des récepteurs du glutamate, utilisé pour traiter la sclérose latérale amyotrophique et les troubles anxieux<sup>118</sup>, Zopolrestat (**59**) présente des effets antidiabétiques<sup>119</sup> et le frentizole (**60**), le dérivé de l'urée du benzothiazole est utilisé comme agent antiviral<sup>120</sup>.

---

<sup>108</sup> Soni, B.; Bhandari, A.; Ranawat, M. S.; Sharma, P.; Singh, R.; Sharma, S.; Prajapat, R. P. *Pharmacophore*, **2011**, 2, 36.

<sup>109</sup> Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Rao, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 657.

<sup>110</sup> Moreno-Díaz, H.; Villalobos-Molina, R.; Ortiz-Andrade, R.; Díaz-Coutiño, D.; Medina-Franco, J. L.; Webster, S. P.; Estrada-Soto, S.; Ibarra-Barajas, M.; León-Rivera, I.; Navarrete-Vázquez, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2871.

<sup>111</sup> Sparks, R. B.; Polam, P.; Zhu, W.; Crawley, M. L.; Takvorian, A.; McLaughlin, E.; Wei, M.; Gonneville, L.; Taylor, N et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 736.

<sup>112</sup> Yar, M. S.; Ansari, Z. H. *Acta Pol Pharm*, **2009**, 66, 387.

<sup>113</sup> Siddiqui, N.; Rana, A.; Khan, S.; Haque, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4178.

<sup>114</sup> Wu, C.; Wei, J.; Gao, K.; Wang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2789.

<sup>115</sup> Diouf, O.; Depreux, P.; Lesieur, D.; Poupaert, J. H.; Caignard, D. H. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 715.

<sup>116</sup> Choi, M. M.; Kim, E. A.; Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Yang, S. J.; Choi, S. Y.; Kim, T. U.; Cho, S. W.; Huh, J. W. *Toxicology*. **2007**, 239, 156–166.

<sup>117</sup> Klunk, W. E.; Wang, Y.; Huang, G.; Debnath, M. L.; Holt D. P.; Shao, L.; Hamilton, R. L.; Ikonovic, M. D.; DeKosky, S. T.; Mathis, C. A. *J. Neurosci.* **2003**, 23, 2086–2092.

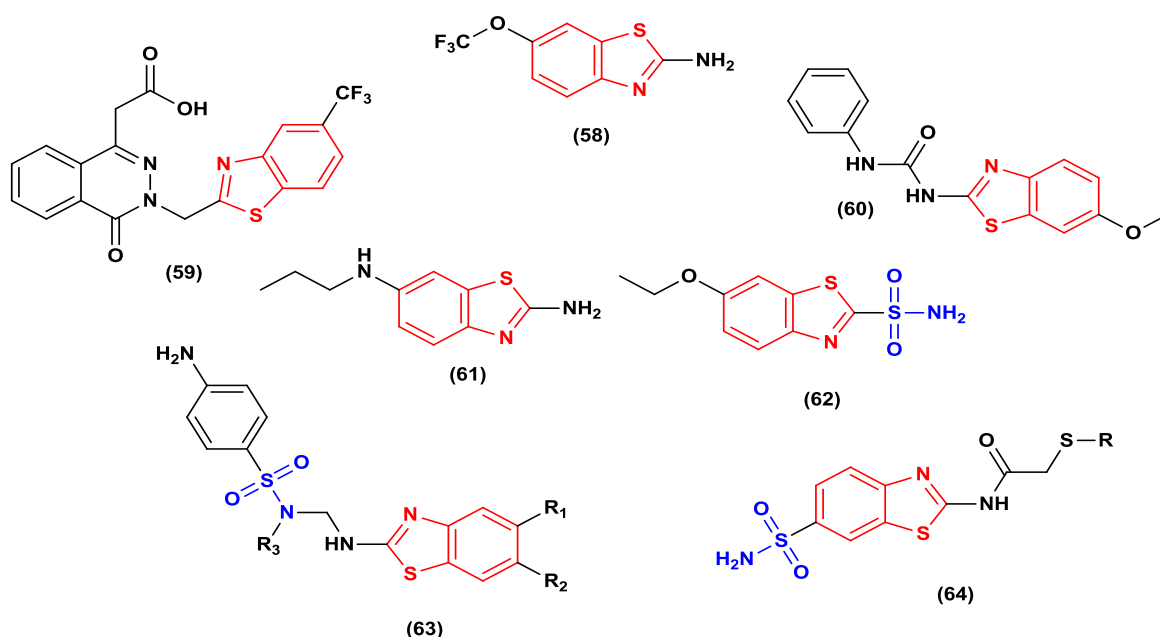
<sup>118</sup> Zarate, C. A.; Payne, J. L.; Quiroz, J.; Sporn, J.; Denicoff, K. K.; Luckenbaugh, D.; Charney, D. S.; Manji, H. K. *Am J Psychiatry*, **2004**, 161, 171.

<sup>119</sup> Carvalho, V. F.; Barreto, E. O.; Serra, M. F.; Cordeiro, R. S.; Martins, M. A.; Fortes, Z. B.; Esilva, P. M. *Eur J Pharmacol.* **2006**, 549, 173.

<sup>120</sup> Rooth, W.; Srikrishnan, T. *J. Chem. Crystallogr.* **1999**, 29, 1187.

Pramipexole (**61**) vendu sous la marque Mirapex (parmi autres), est un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson<sup>121</sup>.

Egalement, le noyau benzothiazole se trouve combiné avec le sulfonamide tels que: l'Ethoxzolomide (**62**), le sulfonamide servant de diurétique et les molécules (**63**) d'antituberculeux<sup>122</sup>. De plus, de nouveaux benzothiazole-6-sulfonamides (**64**) ont été décrits par Ibrahim et al comme des inhibiteurs très puissants des isoformes I, II, IX et XII de l'anhydrase carbonique<sup>123</sup> (**Fig. 13**).



**Figure 13.** Molécules avec des fragments sulfonamide et benzothiazole.

### I.3.2.2. Voies de synthèse

De nos jours, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse des composés biologiquement actifs représente l'axe majeur de la recherche scientifique en synthèse organique. Le but est de créer des nouvelles molécules selon des méthodes de synthèses

<sup>121</sup> Sporn, J.; Ghaemi, S. N.; Sambur, M. R. ;Rankin, R. M. A.; Recht, J.; Sachs, G. S.; Rosenbaum , J. F.; Fava , M. *Ann. Clin. Psychiatry*. **2000**, 12, 137–140.

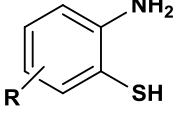
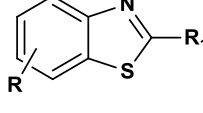
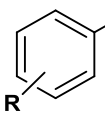
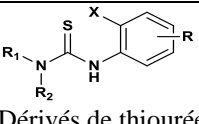
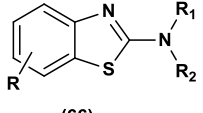
<sup>122</sup> Nayeem, N.; Denny, G. *Der Pharma Chemica*. **2012**, 4, 1277.

<sup>123</sup> Ibrahim, D. A.; Lasheen, D. S.; Zaky, M. Y.; Ibrahim, A. W.; Vullo, D.; Ceruso, M.; Supuran, C. T.; Abou El Ella, D. A. *Bioorg. Med. Chem*. **2015**, 23, 4989.

innovantes. Bien que de nombreuses méthodes conduisent aux benzothiazoles, la cyclocondensation constitue une méthode non seulement générale mais encore la plus utilisée pour leurs préparations.

La plupart des procédures de synthèse des benzothiazoles décrites dans la littérature font appel à la condensation des dérivés 2-aminothiophenol avec des alcools<sup>124</sup>, des aldéhydes<sup>125</sup>, acides aromatiques<sup>126</sup> ou des composés dicarboxylés<sup>127</sup>. Egalement les dérivés d'aniline<sup>128</sup> et les thiourées<sup>129</sup> ont été utilisés comme produits de départ pour leurs préparations. Le Tableau 1 illustre les différentes voies possibles pour la synthèse des benzothiazoles.

**Tableau 1:** Méthodes de synthèse des benzothiazoles.

Réactifs de départ		Conditions	Benzothiazoles
 Dérivés de 2-aminothiophenol	ROH	T3P/DMSO/AcOEt, 0°C à ta, 4h	 (65)
//	R <sub>1</sub> COOH	PPA, 170-250°C, 4h.	//
//	Diones (R <sub>1</sub> COCOR)	EtOH, reflux, 5h	//
 Dérivés d'aniline	R <sub>1</sub> NCS	a) MeOH, reflux, 1h. b) Br <sub>2</sub> /CHCl <sub>3</sub> , 0°C, 1h	//
 Dérivés de thiourée	Intracyclisation	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /dioxane, 130°C, 2h	 (66)

<sup>124</sup> Raghavendra, G. M.; Ramesha, A. B.; Revanna, C. N.; Nandeesh, K. N.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5571–5574.

<sup>125</sup> Khan, K. M.; Rahim, F.; Halim, S. A.; Taha, M.; Khan, M.; Perveen, Zaheer-ul-Haq, S.; Mesaik, M. A.; Choudhary, M. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4286–4294.

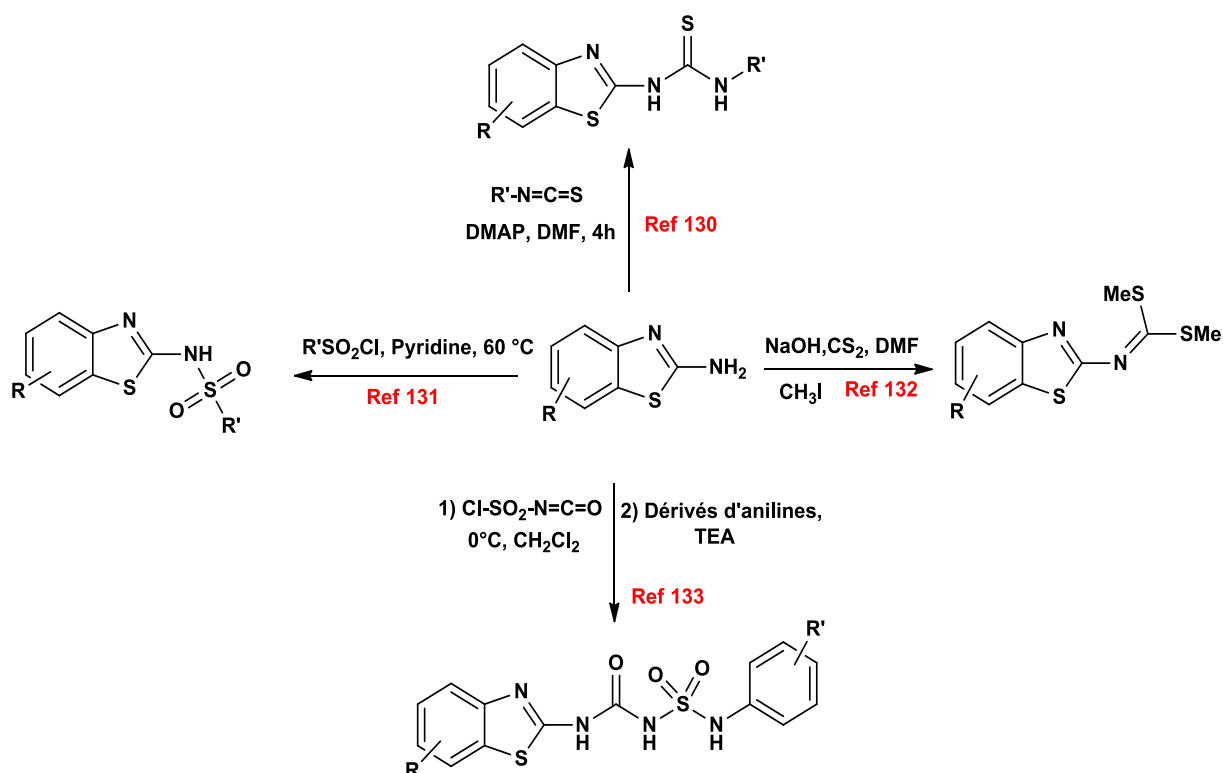
<sup>126</sup> You, Q. D.; Li, Z. Y.; Huang, C. H.; Yang, Q.; Wang, X. J.; Guo, Q. L.; Chen, X. G.; He, X. G.; Li, T. K.; Chern, J. W. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5649–5661.

<sup>127</sup> Karali, N.; Guzel, O.; Ozsoy, N.; Ozbey, S.; Salman, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1068–1077.

<sup>128</sup> Manjula, S.N.; Kutty, M. N.; Parihar, K. V.; Reddy, S. A. M.; Ramani, V.; Gadad, A. K.; Singh, G.; Kutty, N. G.; Rao, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2923–2929.

<sup>129</sup> Alla, S. K.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7502–7511.

En raison de leurs propriétés intéressantes, une autre approche synthétique couramment utilisée, développée par plusieurs chercheurs, consiste à accéder à une panoplie de dérivés benzothiazole, et ce par la fonctionalisation du noyau benzothiazole avec des dérivés diversement substitués<sup>130, 131, 132, 133</sup> (Schéma 18).



**Schéma 18:** Réactions des dérivés 2-amino benzothiazole

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes signalées pour la synthèse des dérivés benzothiazole, mais la plupart de ces méthodes ont des limites telles que l'utilisation de solvants, la matière de départ n'est pas facilement disponible et l'utilisation de matières de départ coûteuses, comme le montrent les méthodes de la littérature. Par conséquent, il existe encore de larges possibilités de développement de nouvelles méthodes de synthèse des dérivés benzothiazole, afin de surmonter les inconvénients mentionnés ci-dessus.

<sup>130</sup> Kumbhare, R. M.; Dadmal, T.; Kosurkar, U.; Sridhar, V.; Rao, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 453–455.

<sup>131</sup> Argyropoulou, I.; Geronikaki, A.; Vicini, P.; Zani, F. *Aekivoc* **2009** (vi) 89-102.

<sup>132</sup> Alejandro, C.; Itzia, I.; Padilla, M.; Efren, B.; Minerva, J. *Arkivoc*, **2008** (v), 200.

<sup>133</sup> Cheraïet, Z.; Meliani, S.; Nesaïb, M.; Hessainia, S.; Boukhari, A.; Djahoudi, A.; Regainia, Z. *Arch Pharm Chem Life Sci.* **2019**;e1800341. doi.org/10.1002/ardp.201800341.

## Conclusion du chapitre I

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. Egalement, l'importance des hétérocycles, en l'occurrence les imides cycliques et les benzothiazoles à été soulignée dans ce chapitre puisque une combinaison de ces molécules avec les sulfonamides a été réalisée dans ce travail.

Au cours de ces dernières années, plusieurs méthodes portant des modifications sur les réactions de synthèse de ces composés, afin d'améliorer les rendements et faciliter les modes opératoires ont été supposées.

Selon tous ces points, il semble digne de construire de nouvelles molécules par combinaison à la fois des fragments hétérocycliques et sulfonamide dans la même structure, qui peuvent exercer des activités biologiques potentielles en prenant soin d'introduire des méthodes simples et pratiques.



## *Chapitre II*

### *Choix des systèmes hétéropolyanioniques comme catalyseurs pour la synthèse des composé contenant le motif sulfonyle*

## Chapitre II : Choix des systèmes hétéropolyanioniques comme catalyseurs pour la synthèse des composés contenant le motif sulfonyle

De nombreux outils synthétiques ont été conçus et affinés afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes. Parmi ces méthodologies, celles qui utilisent la catalyse occupant une place de choix. En effet, de nombreux solides tels que les hétéropolyanions (HPA) peuvent être employés en quantité catalytique pour permettre la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome de manière efficace et sélective, tout en limitant la formation de déchets et de sous-produits (économie d'atomes).

Les hétéropolyanions (HPA) 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>134, 135, 136</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 des années. 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.

### II.1. Historique

L'étude des hétéropolyanions a débuté au 19<sup>ème</sup> siècle par la synthèse du 12-phosphomolybdate d'ammonium<sup>137</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>138</sup>. Les propriétés intéressantes de l'acide tungsto-silicique et des sels correspondants, ont conduit d'abord à leurs applications en chimie analytique<sup>139</sup>

---

<sup>134</sup> Gao, R.; Chen, H.; Le, Y.; Dai, W.; Fan, K. *Appl. Catal. A*. **2009**, 352, 61.

<sup>135</sup> Liu, Y.; Xu, L.; Xu, B.B.; Jia, L.P.; Guo, W.H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 297, 86

<sup>136</sup> Barna, A.V.; Lampeka, Y. D. *Theor. Exper. Chem.* **2007**, 43, 316.

<sup>137</sup> Berzelius, J.; *Pogg. Ann. Phys. Chem.* **1826**, 6, 380.

<sup>138</sup> Svanberg, L.; Struve, S. *Prakt. Chem.* **1848**, 44, 257.

<sup>139</sup> Marignac, C. *Ann. Chem.* **1864**, 3, 5.

en 1862. Plus tard, en **1908**, **Miolati**<sup>140</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>141, 142</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 Å dans le cas de P<sup>+5</sup>), 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 (H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, 6H<sub>2</sub>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>143</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.

## II.2. Définition des hétéropolyanions

L'acidification d'ions oxométallates [MO<sub>4</sub>]<sup>n-</sup>, de degré d'oxydation élevé et en général de configuration d<sup>0</sup> 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<sub>4</sub><sup>P-</sup>, 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.

---

<sup>140</sup> Miolati, A.; Pizzighelli, R. *Prakt. J. Chem.* **1908**, 77, 417.

<sup>141</sup> Rosenheim, A.; Jaenicke, J.; *Anorg. Z. Allog. Chem.* **1917**, 100, 304.

<sup>142</sup> Rosenheim, A.; *Handbuch. A. der Anorganischen Chemie*. Vol. IV, Part. 1begg,R, Auerbach, F.Eds. Hirzel Verlage, Leipzig, **1921**, 977-1064.

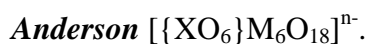
<sup>143</sup> Keggin, J. F. *Pro. R. Soc. London Ser. A.* **1934**, 144, 75.

La polycondensation conduit alors à une espèce mixte appelée hétéropolyanion<sup>144</sup>. Cette réaction est régie par des facteurs divers tels que l'acidité du milieu, la concentration des espèces ou la nature des solvants.

### II.3. Les différents types d'hétéropolyanions (HPA):

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

Les hétéroatomes sont piégés à l'intérieur de la cavité formée par les octaèdres  $MO_6$  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:



#### II.3. 1. Structure de *Keggin*

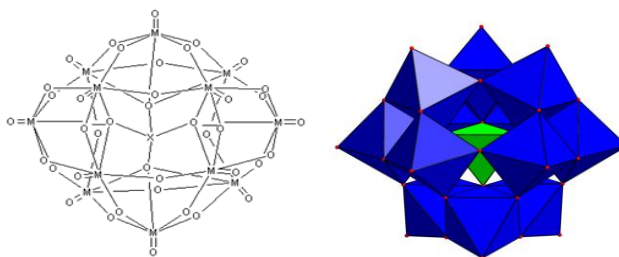
Ce sont des anions de symétrie tétraédrique, connus dans la littérature depuis 1933 sous le nom d'anions de *Keggin*<sup>145, 146</sup>(Fig.14). Leur structure se présente comme un assemblage compact d'octaèdres  $MO_6$  (M : Mo, W) autour d'un tétraèdre central  $XO_4$ . Un groupement  $M_3O_{13}$  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*.

---

<sup>144</sup> Pop, M. T. Heteropoly and Isopoly Oxometalates. Springer-Verlage, Berlin. **1983**.

<sup>145</sup> Keggin, J. F. *Nature*. **1933**, 131, 908.

<sup>146</sup> Illingworth, J. W.; Keggin, J. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 575.



**Figure 14:** 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  $\varepsilon$  ont été proposés dans la littérature<sup>147</sup>, mais seuls les isomères  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ont été caractérisés structurellement.

### II.3.2. 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  $[X_2M_{18}O_{62}]^{3-}$ .

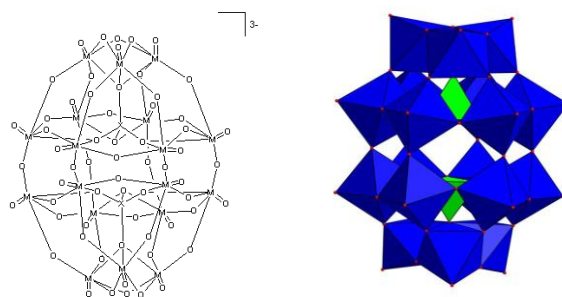
Leur structure a été établie pour la première fois par **Dawson**<sup>148</sup> en 1953 mais avait déjà été proposée auparavant par **Wells**<sup>149</sup> en 1945.

Celles-ci sont connues sous le nom de structures de *Dawson* ou de *Wells-Dawson* (**Fig. 15**).

<sup>147</sup> Baker, L. C. W. Figgis, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3794.

<sup>148</sup> Dawson, B. *Acta. Cryst.* **1953**, 6, 113.

<sup>149</sup> Wells, A. F. *Structural Inorganic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford. **1945**, 344.

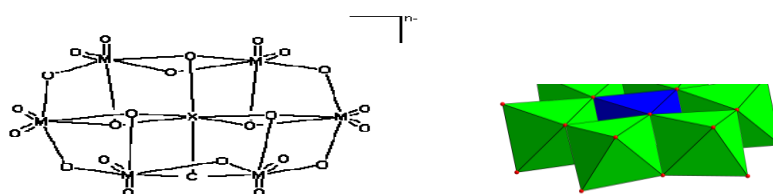


**Figure 15:** Structure de Dawson  $[X_2^{n+}M_{18}O_{62}]^{(16-2n)-}$

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*.

### II.3. 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. 16) dans laquelle l'hétéroatome est coordonné à six octaèdres  $MO_6$  partageant des arêtes formant un hexagone autour d'un octaèdre  $XO_6$ .

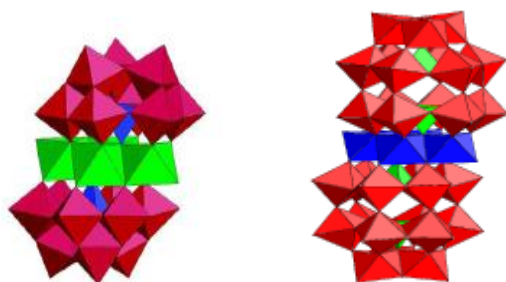


**Figure 16:** Structure d'Anderson  $[XM_6O_{24}]^{n-}$ .

### II.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: il s'agit de dérivés de type: «Sandwich»: «Banane» et «Couronne».

Les HPA 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) (**Fig. 17**) 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>150</sup>. Durant les années 1980-1990, d'autres groupes de travail ont élaboré des composés ayant cette structure<sup>151, 152</sup>



**Figure 17:** HPA de Structure «Sandwich» symétrique

La figure 18 montre deux autres structures originales: La structure de type «Couronne»:  $K_{28}Li_5H_7[P_8W_{48}O_{184}]$  ( $P_8W_{48}$ ), synthétisée par **Contant et Tézé**<sup>153</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>154</sup>.

La structure originale dite structure «Banane» a été obtenue en 2004<sup>155, 156</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

<sup>150</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>151</sup> Robert, F.; Leyrie, M.; Hervé, G. *Acta. Cryst.* **1982**, 38, 358.

<sup>152</sup> (a) Knoth, W. H.; Domaille, P. J.; Harlow, R. L. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3886. (b) Finke, R. G.; Droegge, M. W.; Domaille, P. J. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3886.

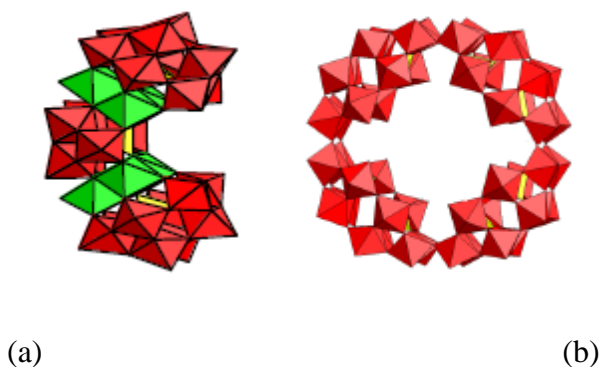
<sup>153</sup> Keita, B.; Lu, Y. W.; Nadjo, L.; Contant, R. *Electrochem. Commun.* **2000**, 2, 720.

<sup>154</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nierlich, M.; Kortz, U.; Berthet, P.; Nadjo, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5143.

<sup>155</sup> Ritorito, M. D.; Anderson, T. M.; Neiwert, W. A.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 44.

<sup>156</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.

$[XW_9M_2M'O_{40}]$  ( $M = Ni^{II}$ ,  $M' = Mn^{II}$ ,  $X = P$ ) sont reliées par un fragment  $[XW_6O_{16}]$  pour former une structure ayant une forme «banane».



**Figure 18:** (a) Structure type «Banane». (b) Structure type «Couronne».

## II.5. Propriétés des hétéropolyanions (HPA) :

Les HPA possèdent de nombreuses propriétés intéressantes:

- En milieu aqueux, la plupart de ces composés sont solubles et sont des acides forts et stables.

Cette stabilité, favorise leur utilisation dans certaines réactions de catalyse homogène à la place des acides minéraux conventionnels tels que  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ ...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>157, 158</sup>. Ont cependant pu mesurer des fonctions d'acidité de Hammett ( $H_o$ ) de solutions concentrées de  $H_3PW_{12}O_{40}$  et  $H_4SiW_{12}O_{40}$ , dans l'eau, dans 40 % de dioxane aqueux et dans l'acide acétique, par la méthode des indicateurs colorés.

<sup>157</sup> Khozhevnikov, I. V.; Khankhasaeva, S. T.; Kulikov, S. M. *Kinet. Katal.* **1987**, 29, 76.

<sup>158</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *J. Electroanal. Chem.* **1987**, 227, 77.

- Dans les milieux organiques, ils sont généralement très peu solubles, mais leur solubilité dépend du solvant<sup>159</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 <sup>1</sup>H. Divers travaux ont montré que les protons sont sous forme d'ions hydronium<sup>160</sup> H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. 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 conduits 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>161</sup>.
  
- Les HPAs peuvent s'adsorber sur une surface ou être confinés sur cette surface par l'intermédiaire d'un polymère<sup>162</sup>. Plusieurs travaux d'électrochimie consacrés à cette immobilisation des HPA sur des surfaces d'électrodes, y compris dans des matrices

---

<sup>159</sup> Wada, T. *Acad. Sci.* **1964**, 259, 553.

<sup>160</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>161</sup> Keita, B.; Essaadi, K.; Nadjo, L.; *J. Electroanal. Chem.* **1989**, 259, 127.

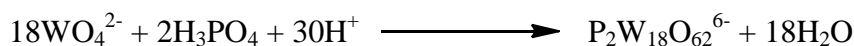
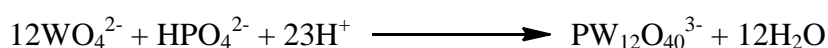
<sup>162</sup> Keita, B.; Belhouari, A.; Nadjo, L.; Contant, R. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, 381, 243.

d'origine organique ou inorganique<sup>163, 164, 165, 166, 167</sup>, montrent que les propriétés physico-chimiques connues en solution sont en général conservées. Ces comportements ont favorisé le développement d'électrodes modifiées originales.

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:



## II.6. Synthèse d'hétéropolyacides (HPA)

La synthèse d'hétéropolyacides est basée sur la méthode classique dite « éthérate ». Elle a été reprise par Courtin<sup>168</sup>

pour la synthèse de l'acide phosphovanadomolybdique et a été améliorée par la suite<sup>169</sup>.

La synthèse des hétéropolyacides se déroule généralement en trois étapes<sup>170</sup>:

Précipitation ou formation d'un sel alcalin acide de l'hétéropolyanion en solution acide.

Extraction à l'éther, après redissolution du sel et acidification.

Cristallisation à froid de l'acide d'une solution aqueuse saturée obtenue par déplacement de l'éther par addition d'un minimum d'eau.

---

<sup>163</sup> Zhai, S.; Liu, J.; Jiang, J.; Dong, S. *Electroanal.* **2003**, 15, 14.

<sup>164</sup> Cheng, L.; Pacey, G. E.; Cox, J. A. *Electrochim. Acta.* **2001**, 46, 4223.

<sup>165</sup> Sun, C.; Zhao, J.; Xu, H.; Sun, Y.; Zhang, X.; Shen, J. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, 435, 63.

<sup>166</sup> Mbomekallé, I. M.; Keita, B.; Nierlich, M.; Kortz, U.; Berthet, P.; Nadjó, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5143.

<sup>167</sup> Xi, X.; Dong, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 114, 257.

<sup>168</sup> Courtin, P. *Revue de chimie minérale.* **1971**, 8, 75.

<sup>169</sup> Rabia, C.; Bettahar, M. M.; Launay, S.; Hervé, G.; Fournier, M. *J. Chim. Phys. Biol.* **1995**, 92, 1442.

<sup>170</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, C.; Fournier, M.; Frank, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 207.

## II.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  $[(O_3POPO_3)W_{12}O_{36}]^{16-}$  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>171, 172, 173, 174, 175</sup>.

- **En science des matériaux**, une attention croissante est accordée aux HPAs en raison de leur versatilité chimique, structurale et électronique. Ainsi, des études ont été effectuées sur: la luminescence des HPAs substitués<sup>176, 177</sup>, et le fonctionnement des cellules photovoltaïques liquides à base d'isopolymolybdates d'ammonium.

Les travaux concernant la photoréduction de divers hétéropolyanions 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>178, 179</sup>. Des travaux effectués par B. Keita et coll<sup>180</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.

---

<sup>171</sup> Hill, C. L.; *Ed. Chemical Reviews*. **1998**, 98, 1.

<sup>172</sup> Pope, M. T.; Müller, A. Ed. in *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Antiretroviral Activity*, Kluwer Academic Publications, Dordrecht. **1994**.

<sup>173</sup> Pope, M. T. Müller, A. Ed. in *Polyoxometalate Chemistry: From Topology via Self-Assembly to applications*, Kluwer Academic Publications, Dordrecht. **2001**.

<sup>174</sup> Pope, M. T.; Müller, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 34.

<sup>175</sup> Saha, A.; Crans, D. C.; Pope, M. T.; Simone, C. Glew, R. H. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 3511.

<sup>176</sup> Yamase, T.; Ikwa, T. *Inorg. Chim. Acta.* **1980**, 45, 55.

<sup>177</sup> Papaconstantinou, E. *J. Chem. Soc.* **1982**, 12.

<sup>178</sup> Akid, R.; Darwent, J. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1985**, 395.

<sup>179</sup> Dimotikali, D.; Papaconstantinou, E. *Inorg. Chim. Acta.* **1984**, 87, 177.

<sup>180</sup> Keita, B.; Nadjo, L. *J. Chim. Phys.* **1988**, 85, 227.

- **Dans le traitement des déchets radioactifs**, les HPAs 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>181, 182, 183</sup>. On peut, également réduire l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène jusqu'au stade de formation de l'eau<sup>184, 185</sup>. Les résultats concernant la réduction catalytique de l'oxygène peuvent être utilisés pour améliorer le fonctionnement des piles à combustible.

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

- la réduction des alcools (méthanol) en hydrocarbures<sup>186</sup>.

L'oxydation des hydrocarbures insaturés en cétones, aldéhydes, acides ou alcools<sup>187</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.

---

<sup>181</sup> Keita, B.; Mbomékalle, I.M.; Nadjo, L.; Contant, R.; *Electrochem. Commun.* **2001**, 3, 267.

<sup>182</sup> Sabo, H.; Shigeta, S.; Abe, Y.; Aoki, H.; Kato, M. *Brevet. Japonais n°23 013.* **1975**.

<sup>183</sup> Belhouari, A.; Keita, B.; Nadjo, L.; Contant, R. *New. J. Chem.* **1998**, 83.

<sup>184</sup> Toth, J. E.; Melton, J. D.; Cabelli, D.; Bielski, B. H. J.; Anson, F. C. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 1952.

<sup>185</sup> Keita, B.; Benaissa, M.; Nadjo, L.; Contant, R. *Electrochem. Commun.* **2002**, 4, 663.

<sup>186</sup> Baba, T.; Sakai, J.; Watanabe, H.; Ono, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2555.

<sup>187</sup> **Réf 15:** Anderson, T. M.; Hardcastle, K. I.; Okun, N.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 6418.

- **En chimie analytique**, les HPAs sont souvent utilisés pour séparer, identifier et quantifier plusieurs éléments tels que As, P, Si, Ge, Ti, Zn <sup>188</sup>...etc, .
- **En raison de la photosensibilité** de ces composés, l'acide phosphotungstique a été utilisé par les photographes comme surface photosensible <sup>189, 190</sup> .
- **En catalyse**, En raison de leurs propriétés particulières, les hétéropolyanions sont d'excellents catalyseurs <sup>191</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 HPAs 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.

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).

## II.8. Quelques synthèses organiques utilisant les HPA comme catalyseurs

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

### II.8.1. Réaction d'acylation: Synthèse des *N*-acylsulfamides

D'après le travail de C. Bougheloum <sup>192</sup> l'acylation des sulfamides (**67**) a été réalisée par des anhydrides acycliques en présence d'hétéropolyacides type Dawson sous reflux utilisant l'acétonitrile comme solvant. De très bons rendements des dérivés *N*-

<sup>188</sup> Contant, R.; Fruchart, J. M.; Hervé, G.; Tézé, A. *Acad. Sci. Ser. C*. **1974**, 278, 199.

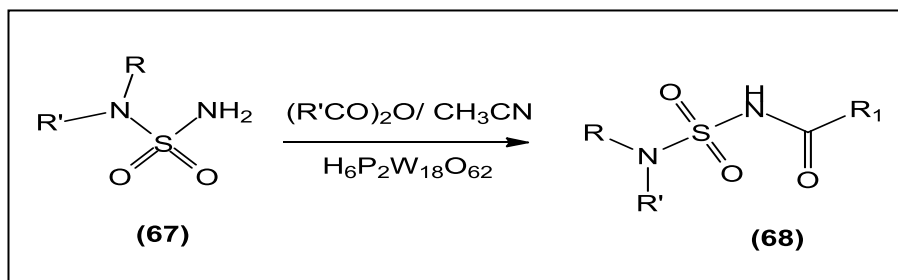
<sup>189</sup> Glafkides, P. *Chimie et Physique Photographiques*. Paul Montel, Ed. Paris **1976**.

<sup>190</sup> Montel, P. *Public. Photo-cinéma*. 3ème édit. Paris. **1967**.

<sup>191</sup> **Réf 14:** Kozhevnikov, I. *Catalysts for Fine Chemical Synthesis, Catalysis by Polyoxometalates*, Wiley ed. England. **2002**.2.

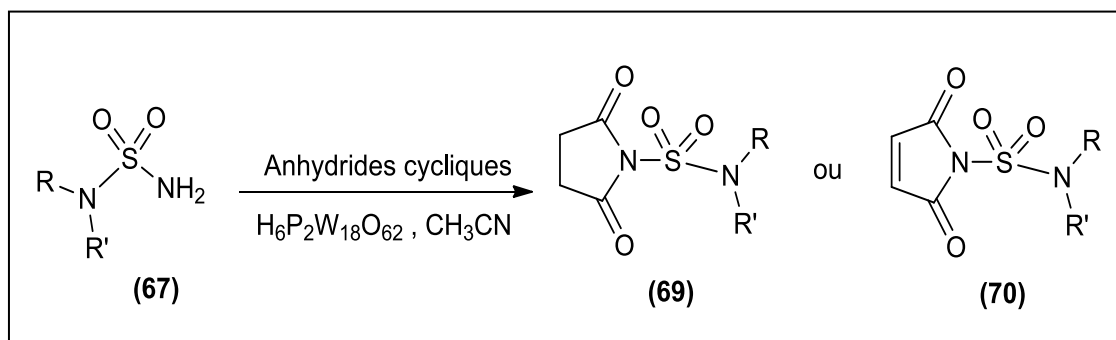
<sup>192</sup> Bougheloum, C.; Barbey, C.; Berredjem, M.; Messalhi, A.; Dupont, N.; *J. Mol. Struct.* **2013**, 1041, 6-15.

acylsulfonamides (**68**) ont été obtenus (85-90%) avec un temps réactionnel de 0.25 à 1 heure. Le schéma 19 présente un exemple de cette réaction :



**Schéma 19:** Acylation des sulfamides en présence de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur.

Egalement, ils ont appliqué la même stratégie pour la synthèse de nouveaux hétérocycles: les pyrrolidine-2,5-diones (**69**) et les 1 *H* pyrrole-2,5-dione (**70**) en réalisant une condensation des mêmes sulfamides avec des anhydrides cycliques en présence des hétéropolyanions comme catalyseurs <sup>193, 194</sup>.



**Schéma 20:** Synthèse des succinimides (69) et maleimides (70) en présence de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur.

## II.8.2. Réaction de condensation: Synthèse des benzimidazoles

M.Heravi<sup>195</sup> a 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 Pryssler; -  $\text{H}_4[\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}]$  type Keggin,

<sup>193</sup> Bougheloum, C.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 269.

<sup>194</sup> Bougheloum, C.; Guezane Lakoud, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1344.

<sup>195</sup> Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Cat. Commun.* **2008**, 9, 504.

ont permis la condensation d'une phénylènediamine (o-PDA) (**71**) avec un chlorure d'acide pour conduire à la benzimidazole correspondante (**72**) avec des rendements quasi quantitatifs. (Schéma 21).

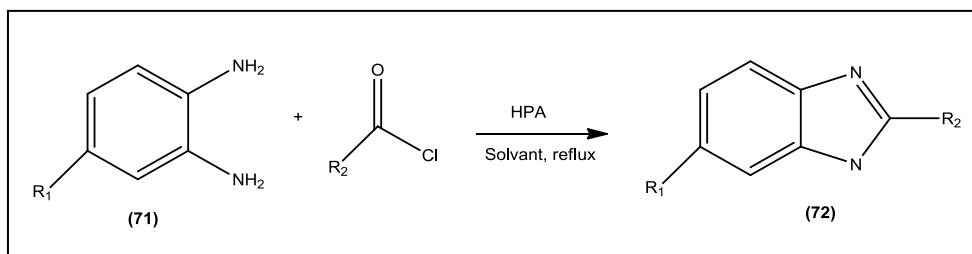


Schéma 21: Synthèse des benzimidazoles.

### II.8.3. Réaction à trois composants synthèse de 4-arylaminoquinazolines

Des hétéropolyacides de types Dawson et Keggin ont pu être utilisés comme catalyseurs de la réaction à trois composants<sup>196</sup>. Ils ont été employés dans la préparation de 4-arylaminoquinazolines (**74**) à partir de la réaction des 2-aminobenzamide (**73**), orthoesters, et anilines substituées. Ces catalyseurs ont été réutilisés plusieurs fois dans la même synthèse sans perdre aucune de leurs activités catalytiques (schéma 22).

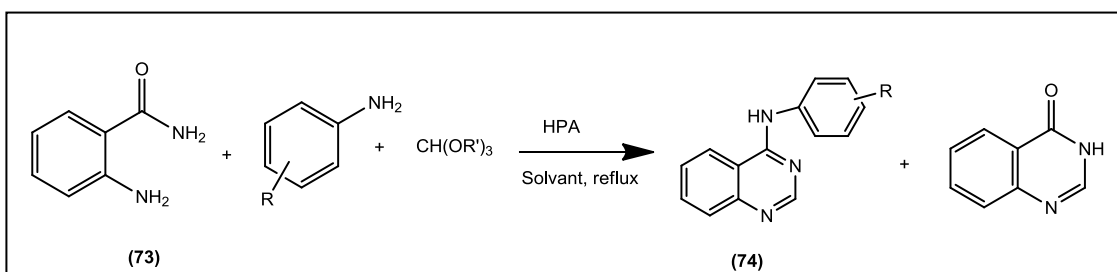


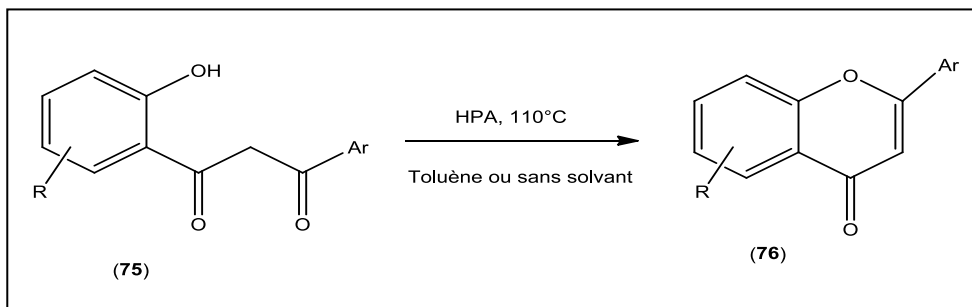
Schéma 22: synthèse des 4-arylaminoquinazolines.

### II.8.4. Réaction de cyclisation: Synthèse de flavones

La cyclisation de 1-(2-hydroxyphényl)-3-aryl-1,3-propanediones (**75**) en présence des hétéropolyanions (HPA) dans le toluène ou sans, fournit les flavones (**76**), les

<sup>196</sup> Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Haj, N. M.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 943.

rendements de ces composés synthétisés ont été améliorés en supportant les HPA sur différentes quantités de silice <sup>197</sup> (Schéma 23).



**Schéma 23:** Synthèse de flavones.

Les hétéropolyanions type Dawson ont été employés avec succès comme catalyseurs de quelques processus synthétiques et réactions chimiques. Ces catalyseurs solides présentent plusieurs avantages comme: non toxicité, compatibilité environnementale, et en particulier la manipulation simple.

## Conclusion chapitre II

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les hétéropolyanions et démontré leur efficacité dans de nombreux domaines.

Leur usage grandissant, nous amène à s'intéresser à leur application en synthèse organique, où ils sont exploités pour la réalisation de certaines réactions qui ont été impossibles sous des conditions sans catalyse.

Nous avons rapporté en particulier quelques exemples sur des contributions antérieures de notre équipe, qui ont réalisé des réactions en présence des hétéropolyanions. La préparation et la caractérisation du catalyseur choisi pour nos synthèses à été décrite dans cette partie.

---

<sup>197</sup> Bennardi, D.; Romanelli, G.; Autino, J.; Baronetti, G.; Thomas, G. *ARKIVOC*, **2008**, 123.



## *Chapitre III*

### *Resultats et discussion*

### III.1. Synthèse et caractérisation spectroscopique des hétéropolyanions

Le catalyseur  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  utilisé dans nos synthèses, a été préparé par la collaboration de nos collègues du laboratoire des matériaux inorganiques en trois étapes (a, b, c).

#### III.1. 1. Etapes de préparation de $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$

##### a) Préparation de $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$

Le précurseur  $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature<sup>198</sup>.

##### Mode opératoire

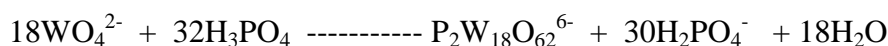
12.5 g de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dissous dans 25 ml d'eau et 10.5 ml d' $\text{H}_3\text{PO}_4$  concentré (85%) sont portés à reflux pendant 4 heures. La solution d'abord incolore, devient de plus en plus jaune au fur et à mesure que la réaction avance. A la fin du temps de réaction, la solution est refroidie à température ambiante, le produit formé précipité par 10 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solide, récupéré par filtration puis lavé par une solution de 2.5 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  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  $\text{KCl}$  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  $\text{K}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , sel de Preyssler, qui sera éliminé par filtration. L'addition de 1.25 g de  $\text{KCl}$  au filtrat permet d'obtenir le mélange des isomères ( $\alpha+\beta$ )  $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ . 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  $\text{KCl}$  sont ajoutés. L'isomère  $\alpha$   $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  est récupéré par filtration, puis laissé sécher à l'air libre pendant 2 jours.

La principale réaction chimique qui a lieu est:

---

<sup>198</sup> Contant, R. Thèse de doctorat. Paris. 1972.



### b) Préparation de la forme acide de l'hétéropolyanion saturé

L'extraction de la forme acide, à partir de l'espèce saturée de Dawson  $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , par la méthode dite « éthérate »<sup>199</sup> conduit au composé  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

#### Mode opératoire

10 g du sel hétéropolyanionique est 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 10mL 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 jour

### c) Synthèse de $\text{HCs}_5\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$

La synthèse de  $\text{HCs}_5\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  obéit au protocole opératoire suivant<sup>200, 201</sup>

À un équivalent de  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , sont ajoutés 6 équivalents de CsCl, Après 10 min d'agitation, le précipité formé est filtré puis séché à l'air libre.

L'addition des ions  $\text{Cs}^+$  sur la forme acide  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  en milieu aqueux, en quantité stoechiométrique 6 :1, conduit à une substitution de cinq protons par des ions  $\text{Cs}^+$ . Le composé obtenu est  $\text{HCs}_5\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

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.1.2. Caractérisation

La formation d'un hétéropolyanion peut être identifiée, par spectroscopie IR (Fig. 19), à partir de quatre bandes caractéristiques de la structure de Dawson dans le domaine 700

<sup>199</sup> Réf 168: Courtin, P. *Revue de chimie minérale*. **1971**, 8, 75.

<sup>200</sup> Abbessi, M. *Thèse de Doctorat. Paris*. VI, **1989**.

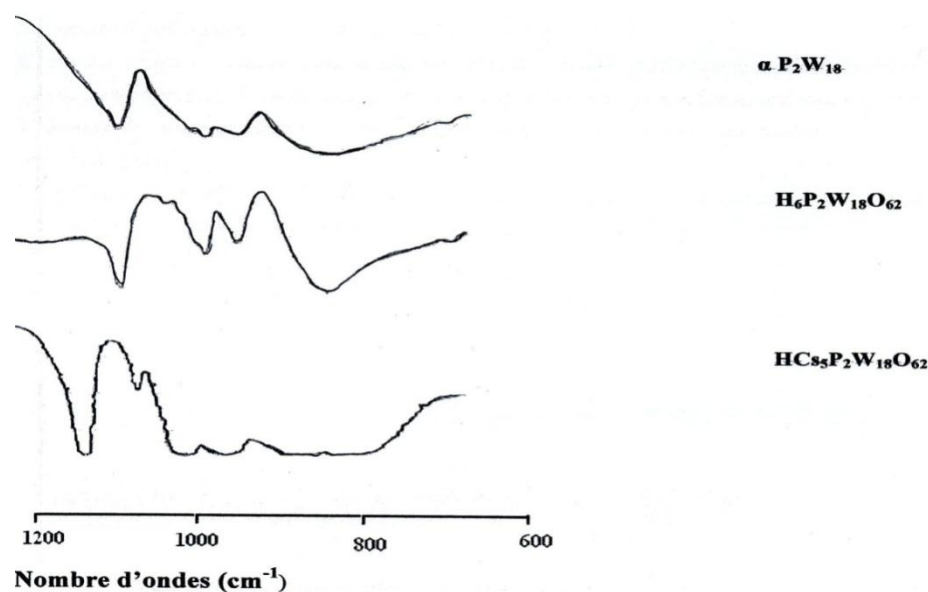
<sup>201</sup> Yadav, G. D.; Mistry, C. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 172, 135.

– 1200  $\text{cm}^{-1}$ . Les valeurs des bandes sont résumées dans le tableau 1. Le spectre correspondant à la forme acide  $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  est caractérisé par une bande d'élongation P-O située à 1080  $\text{cm}^{-1}$  et par les bandes  $\text{W}=\text{O}_{\text{terminal}}$ , 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  $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot n \text{H}_2\text{O}$  ( $\alpha \text{P}_2\text{W}_{18}$ ), induit une légère déviation de la bande P-Oa.

L'incorporation des ions  $\text{Cs}^+$  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>202</sup>. Cela signifie que la répartition des ions métalliques n'est pas équivalente autour des deux atomes de phosphore.



**Figure 19:** Spectres IR des différents hétéropolyanions.

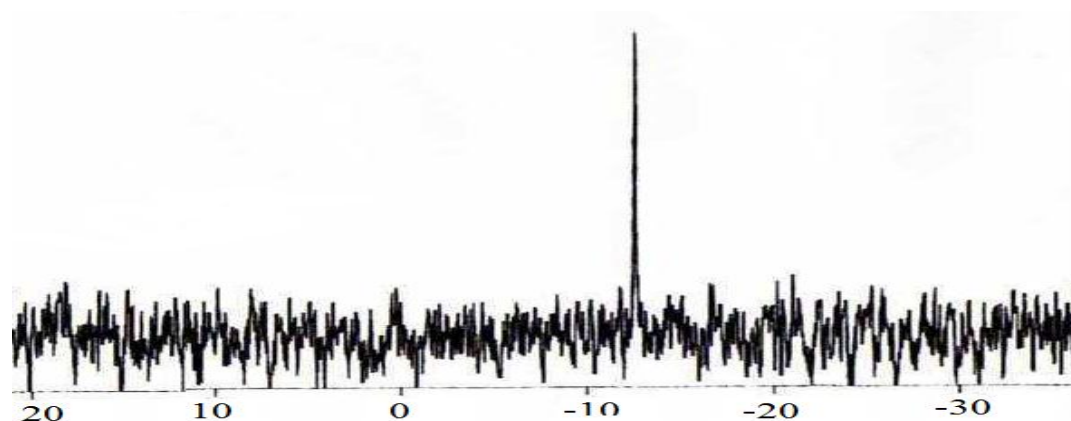
<sup>202</sup> Rocchiccioli-Deltcheff, R.; Thouvenot, R. *Spectro. lett.* **1979**, 12, 127.

**Tableau 2 :** Fréquences de vibration en IR des composés  $\alpha$   $K_6P_2W_{18}O_{62}$ ,  $H_6P_2W_{18}O_{62}$ ,  
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
$HCS_5P_2W_{18}O_{62}$	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.

Le spectre RMN  $^{31}P$ , représenté sur la figure 20, révèle un produit pratiquement pur avec un seul pic de résonance à  $\delta = -12,45$  pp



**Figure 20:** Spectre RMN  $^{31}P$  de  $HCS_5P_2W_{18}O_{62}$

### III.2. Synthèse des acylsulfonamides et les imides cycliques contenant le motif sulfonyle catalysée par Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>

À la suite des efforts de l'équipe de notre laboratoire, pour le développement de nouvelles méthodes simples et très opportunes pour la synthèse des molécules bioactives et dans la continuité des recherches sur l'utilisation des hétéropolyanions type Dawson (HPA) comme catalyseurs, nous décrivons dans cette première partie la synthèse des composés contenant le motif sulfonyle via une acylation de différents sulfonamides primaires et secondaires avec des anhydrides acycliques et cycliques en présence du sel de césium de l'hétéropolyanion de Wells–Dawson (HCs<sub>5</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>) utilisé pour la première fois comme catalyseur dans la réaction d'acylation.

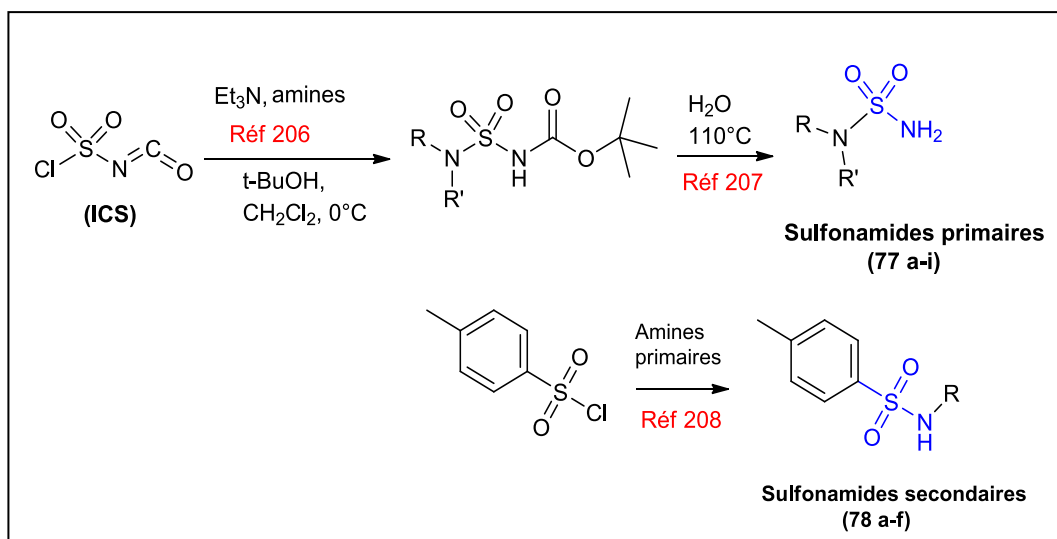
Dans ce travail, les sulfonamides primaires utilisés (**77a-h**, sauf **77i**: composé commercial) ont été préparés selon les protocoles de la littérature, impliquant une carbamoylation-sulfamoylation en deux étapes en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) comme réactif approprié pour l'introduction du fragment sulfonyle<sup>203</sup>, suivi par une déprotection du groupement Boc dans l'eau<sup>204</sup>, tandis que les sulfonamides secondaires (**78a-f**) ont été préparés par la réaction des amines correspondantes avec du chlorure de *p*-toluènesulfonyle en présence d'acétonitrile comme solvant sans catalyseur<sup>205</sup> (**Schéma 24**).

---

<sup>203</sup> Réf 27: Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1227-1235.

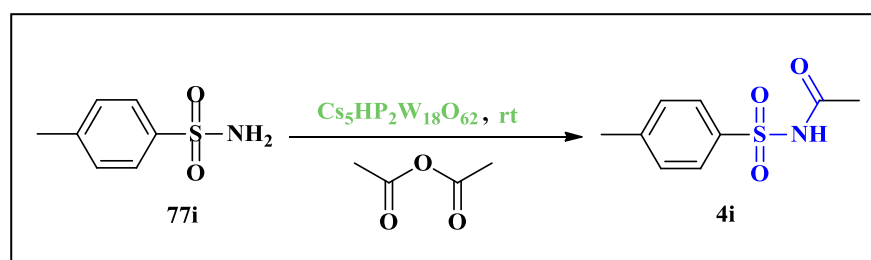
<sup>204</sup> Wang, G.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1438-1440.

<sup>205</sup> Meshram, G. A. Vishvanath D. Patil. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117-1121.



**Schéma 24:** Synthèse des sulfonamides primaires et secondaires

La *N*-acylation du 4-méthylphényl sulfonamide commercial (**77i**) (1 mmol) avec l'anhydride acétique (AA) (2 mmol) à température ambiante a été étudiée (**Schéma 25**).



**Schéma 25:** Acylation de tosyl-sulfonamide (**77i**) avec l'anhydride acétique.

Premièrement, nous avons utilisé différents taux catalytiques de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  de 1 à 10 mmol%. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 3.

Le *N*-acyl sulfonamide (**4i**) est obtenu avec des conversions modérées à élevées ( $49\% \leq \text{conversion} \leq 96\%$ ) (Tableau 3, entrées 2 à 8). Les résultats montrent un effet significatif de la quantité de catalyseur. On constate que la quantité catalytique optimale de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  est de 5 mmol%, et conduit à une vitesse de réaction considérablement augmentée, de 1,5 h en présence de 2 mmol% à 20 min en utilisant 5 mmol% de ce catalyseur (Tableau 3, entrée 5).

De plus, sans catalyseur, une faible conversion a été observée (Tableau 3, entrée 1) et avec 1 mmol %, un rendement très inférieur en produit (**4i**) est détecté (tableau 3, entrée 2). Ces résultats confirment non seulement l'utilité de ce catalyseur pour réaliser l'acylation du sulfonamide mais également son efficacité avec une quantité catalytique optimale de 5 mmol%.

**Tableau 3.** Effet de la quantité catalytique de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  en présence d' $\text{H}_2\text{O}$  sur la synthèse de (**4i**).

Entrée	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (mmol %)	Temps (min)	Conversion (%)
1	Sans	120	28
2	1	90	49
3	2	60	57
4	4	60	69
5	5	20	96
6	6	20	96
7	8	30	95
8	10	90	95

Conversion (%) : Calculé par RMN. $\text{H}^1$ .

Ensuite, le sulfonamide (**77i**) avec l'anhydride acétique a été utilisé dans différents solvants en présence de 5 mmol% de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

Sur cette base, l'eau a été choisie comme solvant vert pour une étude plus approfondie (Tableau 4, entrée 6). Ces résultats peuvent être attribués à la capacité du solvant à stabiliser l'intermédiaire acylium.

**Tableau 4.** Effet du solvant sur la synthèse de **(4i)**.

Entrée	Solvant	Temps (min)	Conversion (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	120	45
2	CHCl <sub>3</sub>	120	65
3	THF	90	70
4	Toluene	60	80
5	CH <sub>3</sub> CN	30	96
6	H <sub>2</sub> O	20	96
7	EtOH	30	90

Egalement, La réaction a été effectuée dans H<sub>2</sub>O en présence de divers catalyseurs tels que H<sub>3</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>, H<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>Mo<sub>6</sub>O<sub>62</sub>, Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> et la montmorillonite K10 (**Tableau 5**).

Il a été observé que Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> était le meilleur catalyseur pour la réaction, malgré la bonne conversion également obtenue avec les autres hétéropolyacides de type Dawson (**Tableau 5**, entrées 3 et 4). Ces derniers ont une solubilité élevée dans l'eau et les solvants polaires, ce qui rend leur récupération difficile. Les HPA sont généralement peu ou insolubles dans les solvants polaires, de sorte que le problème lié à la récupération peut être réglé.

**Tableau 5.** Effet de différents catalyseurs sur la synthèse de **(4i)**.

Entrée	Catalyseur (5 % mmol)	Temps (min)	Conversion (%)
1	K10	120	15
2	H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	90	45
3	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	30	90
4	H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>12</sub> Mo <sub>6</sub> O <sub>62</sub>	30	80
5	Cs <sub>5</sub> HP <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	20	96

En utilisant 5 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>, le sulfonamide primaire (**77i**) a été réagit avec trois autres agents acylants acycliques: chlorure d'acétyl (CA), acétate d'éthyle (AE) et anhydride benzoïque (AB) (**Tableau 6**).

L'anhydride acétique (AA) s'est révélé plus réactif que le chlorure d'acétyle et l'acétate d'éthyle. Les réactions se sont déroulées en douceur avec l'anhydride acétique, tandis que les réactions avec le chlorure d'acétyle ont pris plus de temps. La réaction du 4-méthylphényl sulfonamide avec l'anhydride benzoïque (Tableau 6, entrée 4) a été beaucoup plus lente (90 min) et a donné un rendement de 65% du produit final (**4j**) (Tableau 7, entrée 17). Cela peut être dû à des effets stériques et électroniques défavorables de l'anhydride benzoïque.

**Tableau 6.** *N*-acylation de 4-méthylphényl sulfonamide (**77i**) avec des agents acylants acycliques en présence de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>.

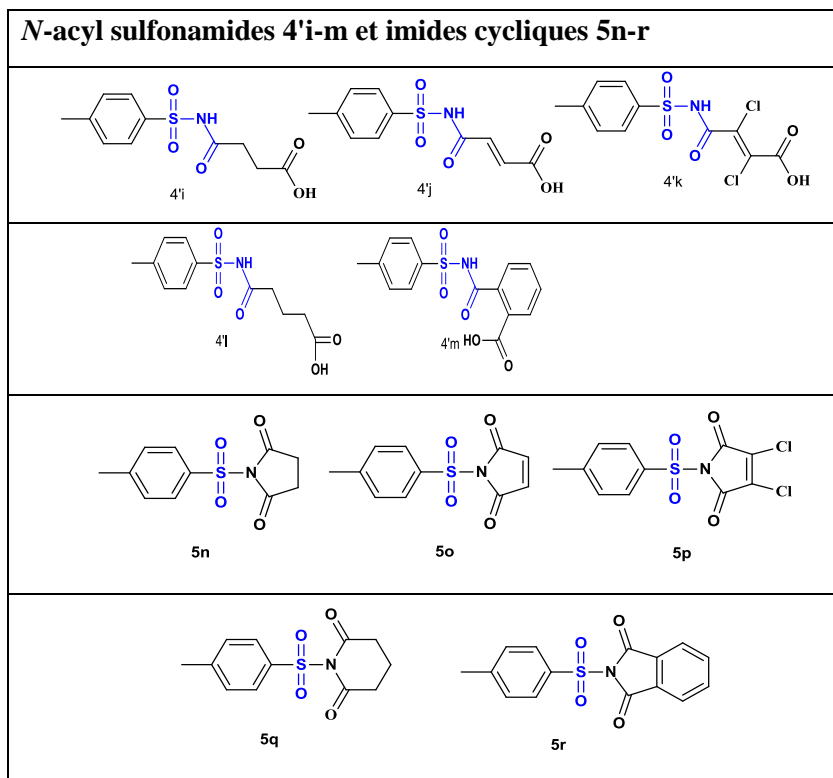
Entrée	Agent acylant (2 mmol)	Temps (min)	Conversion (%)
1	AA	20	96
2	CA	40	95
3	AE	30	92
4	AB	90	71

Encouragés par le résultat préliminaire de la présence d'anhydride acétique à température ambiante, nous avons utilisé différents anhydrides cycliques: anhydride succinique (AS), anhydride maléique (AM), 2,3-dichloro anhydride maléique (DCAM), anhydride glutarique (AG) et anhydride phtalique (AP), sur la réaction modèle pour la synthèse de nouveaux *N*-acyl sulfonamides contenant le groupement acide carboxylique (**4'i-m**) catalysée par Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (**Schéma 26**).

Par conséquent, à température ambiante, la réaction du 4-méthylphényl sulfonamide (**77i**) avec l'anhydride succinique (AS) s'est révélée plus réactive que les anhydrides maléique et glutarique. La réaction s'est déroulée en douceur pour donner le produit final (**4'i**) avec un rendement élevé (90%). De plus, l'anhydride maléique (AM) en présence de 5 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> dans H<sub>2</sub>O à température ambiante a donné le produit correspondant (**4'j**) avec un rendement de 79%. Le même sulfonamide (**77i**) a été condensé en (**4'k**) avec un bon rendement (75%) en utilisant le 2, 3-dichloro anhydride maléique (DCAM) dans des conditions similaires.

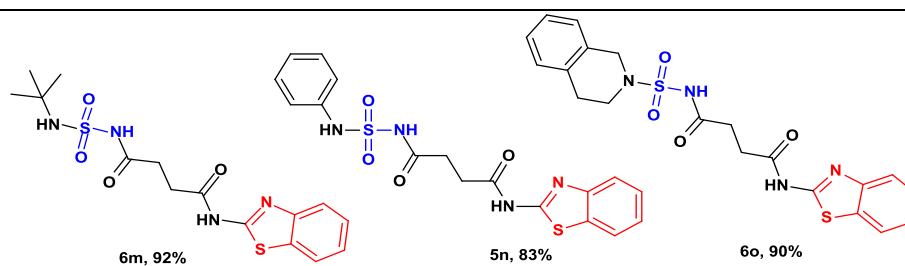
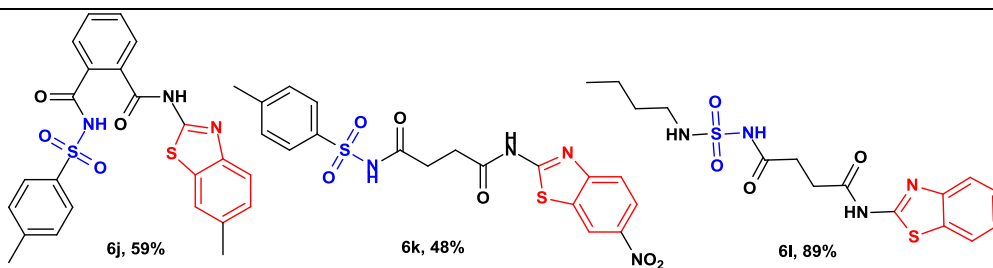
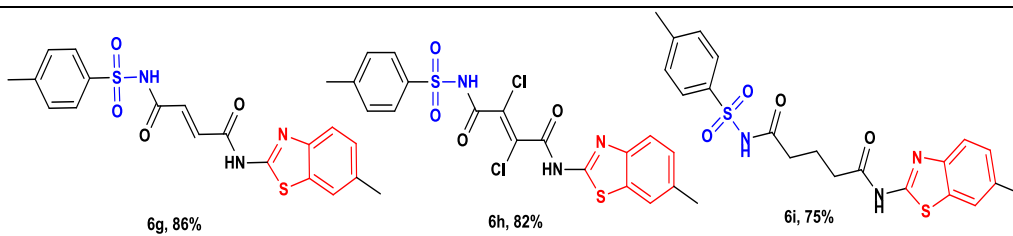
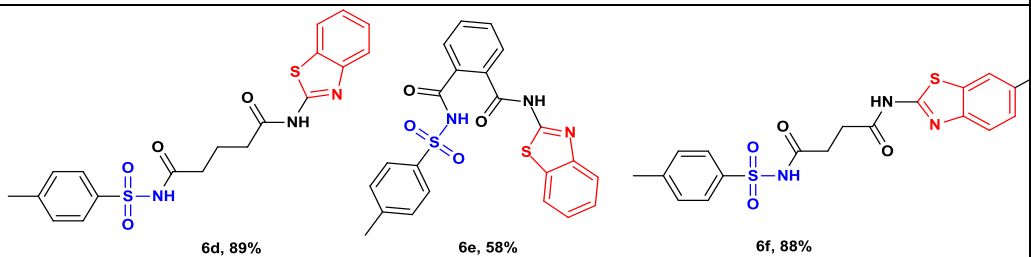
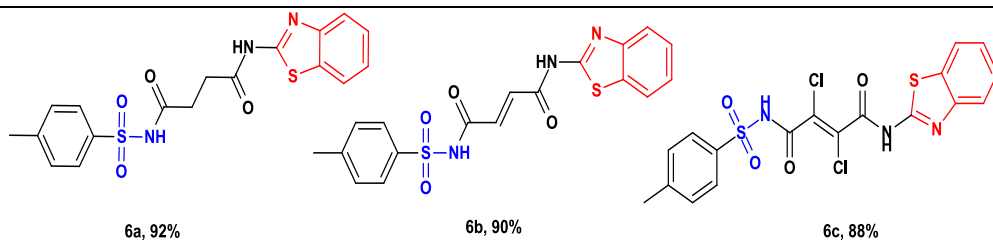
L'anhydride glutarique (AG) a également participé avec succès à la réaction de condensation avec le sulfonamide (**77i**) pour donner le *N*-acylsulfonamide

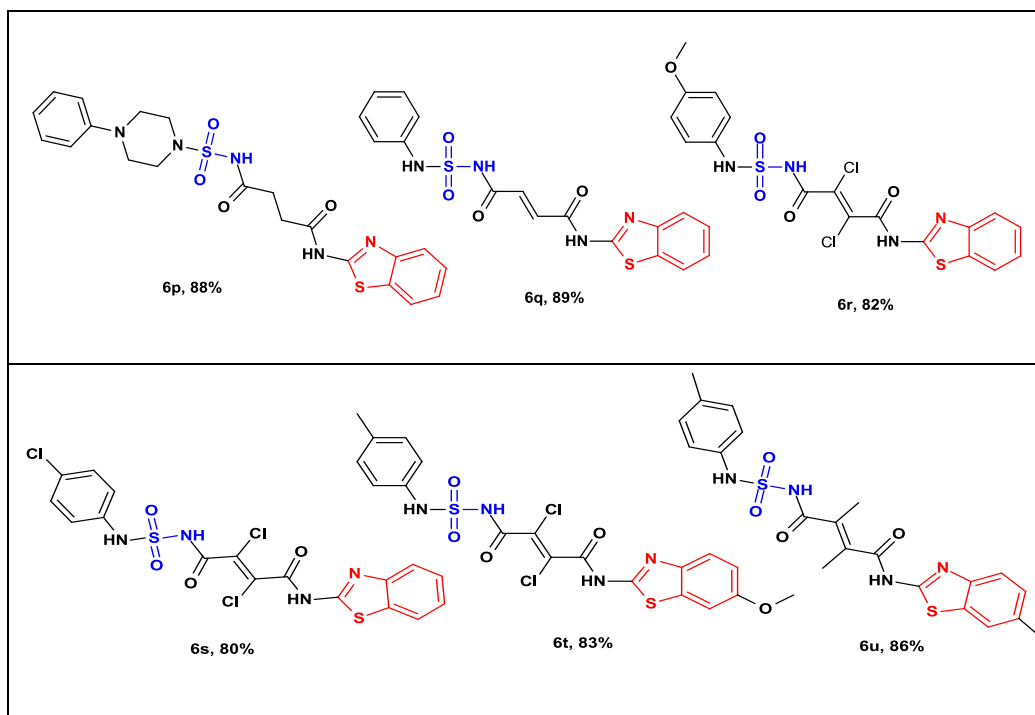
correspondant (**4'l**) (80%). Dans le cas de l'anhydride phtalique (AP), la condensation était beaucoup plus lente en raison de ses effets stériques, et le produit résultant (**4'm**) a été obtenu avec un rendement modéré (55%) (Tableau 7, entrées 18-22).



**Schéma 26.** N-acylation du sulfonamide primaire (**77i**) en présence de  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$  utilisant des anhydrides cycliques.

### N-acylsulfonamide 4'i-m, Rdt%





Dans les travaux précédents, certains de ces anhydrides cycliques ont été soumis à la réaction de condensation avec d'autres sulfonamides, en utilisant  $H_6P_2W_{18}O_{62}$  comme catalyseur.

Au reflux, cette réaction a conduit à la formation de dérivés imides cycliques: pyrrolidine-2,5-diones<sup>206</sup> et 1*H*-Pyrrole-2,5-diones<sup>207</sup>. Ce genre de composés jouent le rôle d'une classe importante de substrats organiques à usage biologique et chimique.

Ils les attribuent également à des médicaments et plusieurs d'entre eux sont largement consommés en tant qu'agents analgésiques, anticonvulsivants et anti-nociceptifs<sup>208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215</sup>

<sup>206</sup> Réf 193: Bougheloum, C.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 269.

<sup>207</sup> Réf 194: Bougheloum, C.; Guezane Lakoud, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1344.

<sup>208</sup> Réf 76: Sano, H.; Noguchi, T.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Miyachi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3079.

<sup>209</sup> Réf 77: Cechinel Filho, V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes, R.; Nunes, R. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 230-241.

<sup>210</sup> Réf 78: Kaminski, K.; Obniska, J.; Chlebek, I.; Wiklik, B.; Rzepka, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6821-6830.

<sup>211</sup> Réf 79: Cybulski, J.; Chilmonczyk, Z.; Szelejewski, W.; Wojtasiewicz, K.; Wrobel, J. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 313-315.

<sup>212</sup> Réf 80: Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1177-1185.

<sup>213</sup> Réf 81: Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123-140.

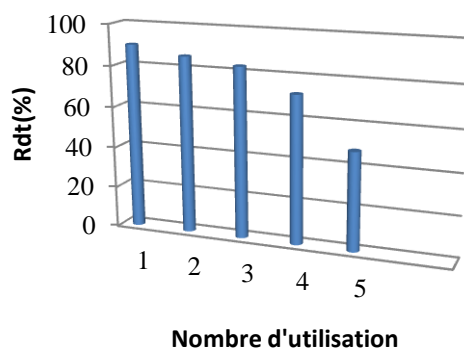
<sup>214</sup> Réf 82: Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 668-678.

<sup>215</sup> Réf 83: Nettleton, D. E.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4011-4014.

Pour cet objectif, et afin d'améliorer les performances du  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  en tant que catalyseur solide, nous avons poursuivi notre étude en examinant la réaction modèle (Schéma 26) du sulfonamide (**77i**) et des anhydrides cycliques dans l'eau, pour voir comment la réaction s'est déroulée au reflux. La formation d'imides cycliques contenant un groupement sulfonyle (**5n-r**) avec de bons rendements a été observée en présence de sel de césium de l'hétéropolyanion de Wells–Dawson comme catalyseur, mais avec des temps de réaction plus longs (Tableau 7, entrées 23-27).

L'utilisation de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  a non seulement prouvé son efficacité en acylation, mais à également permis pour la première fois l'obtention de nouvelles séries de *N*-acylsulfonamides contenant un fragment acide carboxylique (4'a-m) et des imides cycliques (5n-r) avec de bons rendements.

Egalement, l'activité du catalyseur recyclé à été examinée dans des conditions optimisées, car elle est hautement préférable pour un procédé plus écologique. Après l'achèvement de la réaction, le  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  a été éliminé par filtration, lavé avec  $\text{H}_2\text{O}$  et séché à  $45^\circ\text{C}$ . Le  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  récupéré a catalysé la même réaction (Schéma 25) sans diminution significative de l'activité catalytique même après les quatre essais, ce qui prouve son efficacité (Fig. 21).

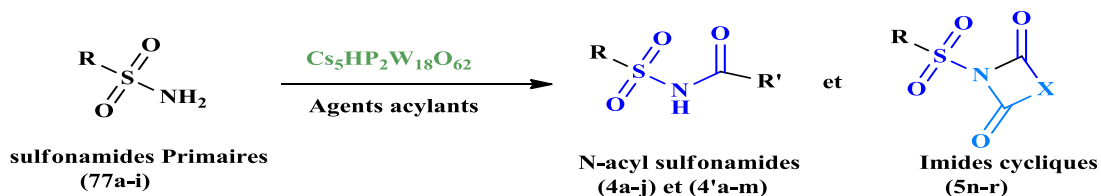


**Figure 21.** Réutilisation du catalyseur  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

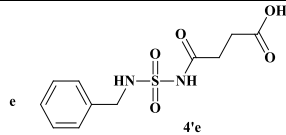
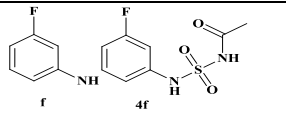
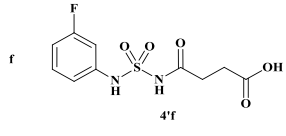
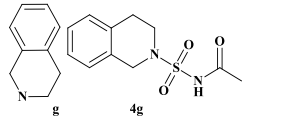
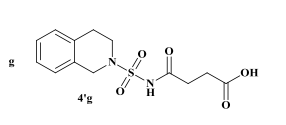
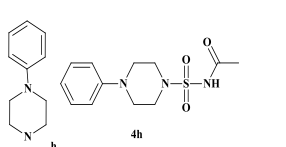
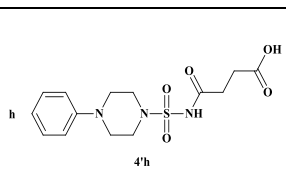
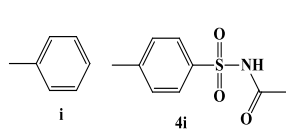
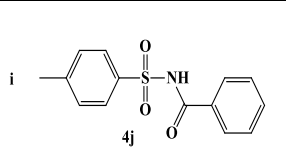
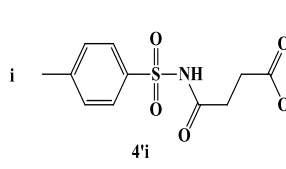
Fort de ces résultats, nous avons étendu cette procédure de synthèse à plusieurs sulfonamides primaires (77a-h) avec des anhydrides: acétique et succinique en présence

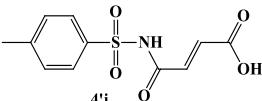
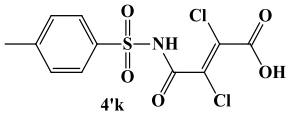
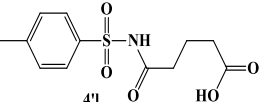
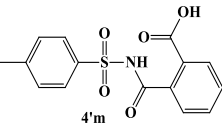
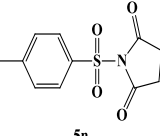
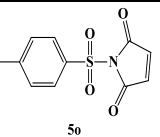
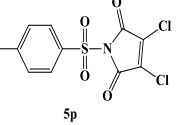
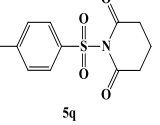
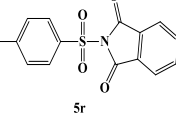
de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  (5 mmol%). Comme le montre le tableau 5, la plupart des sulfonamides primaires ont donné des rendements plus élevés, entre 76 et 92%.

**Tableau 7.** Synthèse des *N*-acyl sulfonamides (**4a-j**), (**4'a-m**) et les imides cycliques (**5n-r**) à partir des sulfonamides primaires en présence du catalyseur  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .



Entrée <sup>a</sup>	R/ Produits	Temps (min)	Rdt (%)
1		20	91
2		20	89
3		20	92
4		20	90
5		30	79
6		25	92
7		25	88
8		25	85

9		30	86
10		30	76
11		30	74
12		30	88
13		30	85
14		30	85
15		30	84
16 <sup>c</sup>		20	92
17		90	65
18		35	90

19	i  4'j	35	79
20	i  4'k	45	75
21	i  4'l	45	80
22	i  4'm	50	55
23 <sup>d</sup>	i  5n	90	82
24	i  5o	90	78
25	i  5p	90	73
26	i  5q	90	77
27	i  5r	120	60

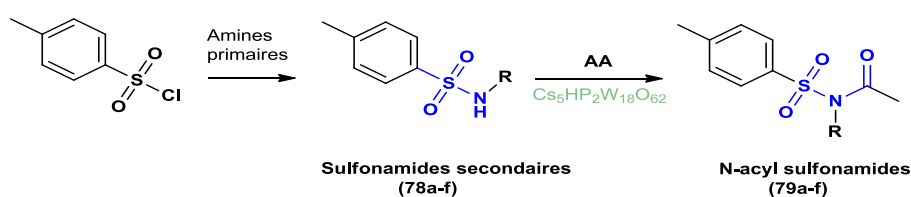
Ensuite, avec 5 mmol% de catalyseur, divers sulfonamides secondaires (**78a-f**) préparés selon la littérature<sup>216</sup> ont été testés, et les résultats sont répertoriés dans le tableau 8.

<sup>216</sup> Réf 208: Meshram, G. A. Vishvanath D. Patil. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1117-1121.

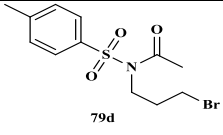
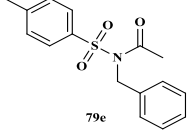
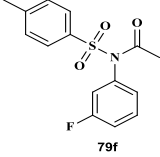
En comparaison entre les résultats du tableau 7 et du tableau 8, en ce qui concerne les rendements, les temps de réaction et les quantités catalytiques du catalyseur est intéressante. Dans presque tous les cas, les réactions des sulfonamides primaires en présence de 5 mmol% de catalyseurs ont été plus rapides que celles des sulfonamides secondaires en présence de 5 mmol% de catalyseurs et les produits sont obtenues avec des rendements plus élevés. Probablement, le facteur le plus important est l'encombrement stérique. Les groupements volumineux autour de l'azote (butyle, t-butyle, chloroéthyle, bromopropyle, benzyle et fluoro-phényle) diminuent la nucléophilicité des sulfonamides secondaires par rapport aux sulfonamides primaires.

Par conséquent, la réaction des sulfonamides secondaires s'effectue en présence de 10 mmol% de catalyseurs. Cette quantité de catalyseur s'est révélée fonctionner à merveille pour tous les sulfonamides secondaires choisis, et a fourni d'autres nouveaux dérivés de *N*-acyl sulfonamide (79a-f) avec des rendements élevés.

**Tableau 8.** Synthèse des *N*-acyl sulfonamides (79a-f) à partir des sulfonamides secondaires (78a-f) en présence du catalyseur  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$



Entrée	<i>N</i> -acyl sulfonamides	Temps (min)	Rdt (%)
1	 79a	30	85
2	 79b	40	88
3	 79c	45	81

4		45	80
5		35	79
6		45	75

### Conclusion de la partie 1

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible d'accéder aux composés contenant le motif sulfonyle à partir d'une acylation de divers sulfonamides dérivés d'amines primaires ou secondaires (linéaire ou cyclique) avec des anhydrides acycliques et cycliques, et ceci en appliquant une méthode simple et rapide en présence de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  (HPA) comme catalyseur.

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 *N*-acylsulfonamides et des imides cycliques, et sont obtenus avec des 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. Les résultats de ce travail ont été concrétisés par une publication dans une revue indexée dans des bases de données sélectives<sup>217</sup>.

<sup>217</sup> Benali, N.; Bougheloum, C.; Alioua, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A. *Synth, commun*, **2018**, 48, 3099-3112.

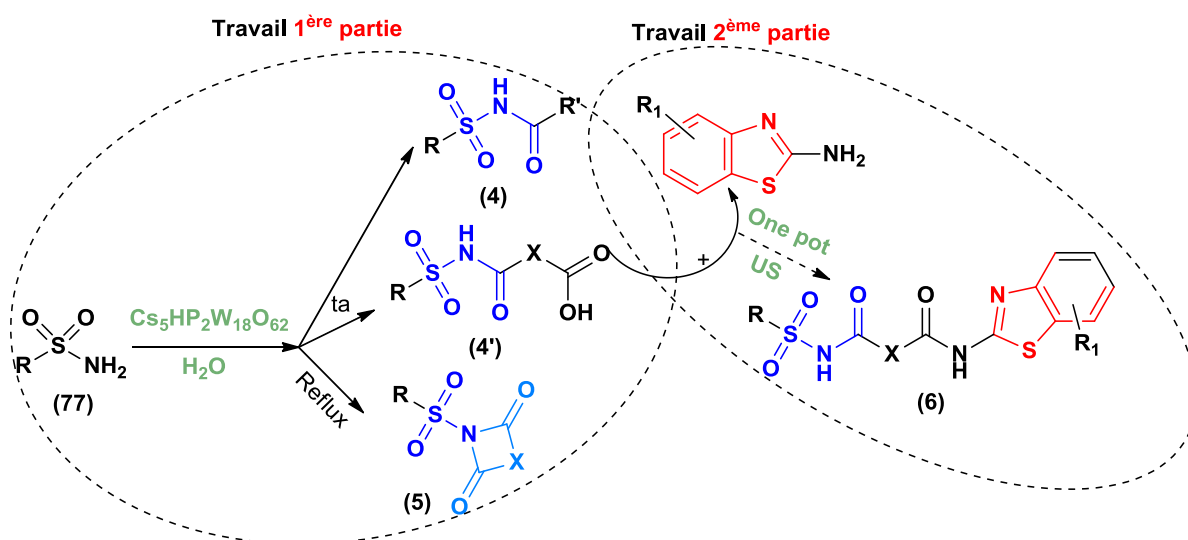
### III.3. Synthèse des benzothiazoles contenant le motif sulfonyle

Les composés hétérocycliques comme les benzothiazoles ont démontré et prouvé leur grande ampleur contre plusieurs agents et leur synthèse est devenu un domaine d'intérêt croissant.

Dans cette partie du travail, nous tentons de développer une approche prometteuse qui consiste une synthèse douce et propre de nouveaux composés contenant le motif sulfonamide en utilisant des dérivés commerciaux de 2-aminobenzothiazole, efficaces du point de vue facilité d'introduction directe du motif benzothiazole. A cet effet, nous exposerons une nouvelle méthode de synthèse de ces composés, catalysée par le même hétéropolyanion sous ultrasons: technique alternative compatible avec les principes de la chimie verte, visant une performance accrue, un meilleur respect de l'environnement et une diminution de la facture énergétique.

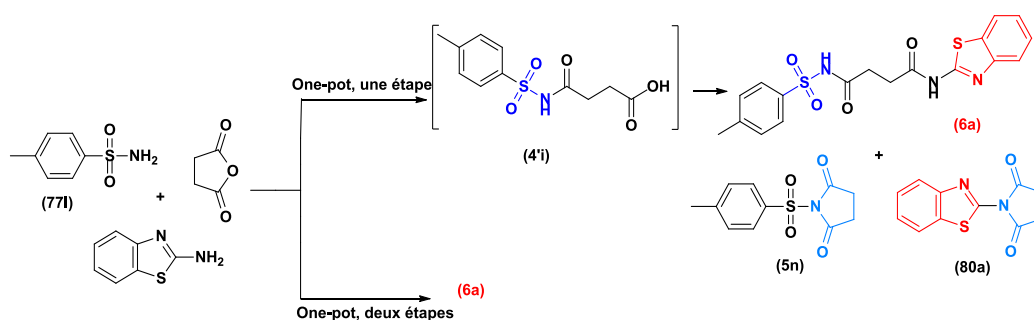
De plus et du point de vue de la simplicité de la synthèse, la réaction en un seul pot (one pot), dans lesquelles deux ou plusieurs étapes sont achevées sans isolement d'aucun intermédiaire, pourrait fournir un accès beaucoup plus efficace et simple aux molécules cibles.

En continuité de notre travail réalisé dans la première partie, nous avons envisagé que l'acide carboxylique (**4'**), produit à partir de sulfonamide (**77**) et d'anhydride cyclique puisse être un intermédiaire et réagir avec un dérivé de 2-amino benzothiazole pour former un nouveau produit (**6**) contenant les deux motifs: sulfonamide et benzothiazole (**Schéma 27**).



### Schéma 27: Résumé graphique

Initialement, un protocole en une étape et à un seul pot à température ambiante a été examiné, en utilisant les mêmes conditions déjà optimisées dans le travail de la première partie<sup>218</sup> (5 mmol%  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  comme catalyseur et de l'eau comme solvant) pour la préparation de (6a) à partir du sulfonamide (77i), l'anhydride succinique (AS) et le 2-amino benzothiazole comme réaction modèle (Schéma 28).



### Schéma 28: Réaction modèle

<sup>218</sup> Réf 220: Benali, N.; Bougheloum, C.; Alioua, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A. *Synth. commun.* **2018**, 48, 3099-3112.

La formation du composé souhaité (**6a**) contenant des fragments benzothiazole et sulfonamide a été observée avec le solide étudié à température ambiante, mais le rendement était très insatisfaisant (<10%) (Schéma 28).

Le faible rendement est dû à la formation concomitante de sous-produits, car le  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  favorise la condensation de l'anhydride succinique une fois avec le sulfonamide (**77i**) pour donner l'imide cyclique (**5n**), puis avec du 2-amino benzothiazole pour donner un autre imide cyclique (**80a**).

Afin d'améliorer les performances de cette réaction en un pot, elle a été réalisée avec un autre protocole en deux étapes.

Ce protocole impliquant la réaction du sulfonamide (**77i**) avec de l'anhydride succinique et du  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  dans l'eau, suivi de la réaction de couplage in situ avec le 2-amino benzothiazole à température ambiante.

Il a été noté que la réaction en un seul pot en deux étapes était plus efficace et ne donnait que le produit souhaité (**6a**) avec une légère amélioration du rendement de la réaction (25%) en 4 heures. Pour améliorer encore le rendement et diminuer le temps de réaction, la réaction ci-dessus a été effectuée dans de nombreuses conditions.

Les résultats correspondants sont rassemblés dans le tableau 9.

L'utilisation d'un protocole à un pot et en deux étapes assisté par ultrasons s'est avérée plus avantageuse en termes d'accélération de vitesse, de charges et de temps de réaction (92% en 6 min) (Tableau 9, entrée 15) par rapport à l'irradiation aux micro-ondes et méthodes à température ambiante (76% en 25 min et 35% en 240 min respectivement) (Tableau 9, entrées 19 et 20). De plus, nous avons observé que lorsque la réaction en un seul pot en deux étapes était accélérée sous irradiation aux ultrasons dans un temps de réaction plus court (6 min) (Tableau 9, entrée 15), conduisait à un rendement plus élevé (92%) de composé (**2a**), par rapport à des temps de réaction plus longs (Tableau 9, entrées 5 et 14).

Lorsque l'influence des solvants a été étudiée, nous avons constaté que seul le  $\text{H}_2\text{O}$  était critique pour l'efficacité de la réaction (Tableau 9, entrée 5). L'utilisation d'autres solvants, tels que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le toluène et le chloroforme a

entraîné une baisse du rendement en produit (**6a**) (tableau 9, entrées 7 à 10). Comme nous le savons, l'eau est un solvant vert et environnementale, et son utilisation dans la synthèse organique pourrait éviter l'emploi de certains solvants toxiques, tels que l'acétonitrile, le toluène, etc.

Afin de trouver la quantité minimale de H<sub>2</sub>O requise pour obtenir un rendement maximal à court terme, la réaction a été effectuée dans différents volumes de H<sub>2</sub>O et il a été constaté que la quantité minimale de H<sub>2</sub>O requise pour obtenir le rendement maximal du produit est de 2 ml. (Tableau 9, entrée 14).

Le sulfonamide contenant le fragment benzothiazole (**6a**) (Schéma 28) est obtenu avec des rendements élevés (50% -86%) (Tableau 9, entrées 2 à 5) en utilisant une quantité catalytique de 5 à 12 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>. Les résultats montrent un effet significatif de la quantité de catalyseur. On constate que l'augmentation de la quantité catalytique de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> conduit à une vitesse de réaction considérablement élevée, de 45 min avec 5 mmol% à 15 min en utilisant 10 mmol% de ce catalyseur (Tableau 9, entrées 2 à 5). Pour des quantités de catalyseur comprises entre 5 et 8 mmol%, le temps de réaction est de 30 min et les rendements varient de 50% à 69% (Tableau 9, entrées 2 à 4). De plus, sans catalyseur, seules des traces de (**6a**) sont détectées (tableau 9, entrée 1).

L'utilité de ce catalyseur pour réaliser la réaction en un seul pot en deux étapes a été confirmée non seulement par ces résultats, mais par un autre test effectué à l'étape 2 de la réaction.

Ici, l'acide carboxylique intermédiaire (**4'i**) a été isolé et mis à réagir avec du 2-amino benzothiazole en présence et sans catalyseur.

Il est à noter que l'acide carboxylique intermédiaire (**4'i**) a déjà été obtenu dans le travail de la première partie en présence de 5 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> comme catalyseur et l'eau comme solvant. De plus, nous avons constaté que la deuxième étape ne se déroule qu'en présence de ce catalyseur, d'où son rendement élevé.

Ainsi, la réaction de tous les composants en présence de 10 mmol% de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  dans 2 ml d'eau sous irradiation aux ultrasons s'est avérée être les conditions optimales pour la réaction en un seul pot en deux étapes.

**Tableau 9:** Optimisation des conditions de réaction en un seul pot et en deux étapes :

Entrée <sup>a</sup>	Catalyseur (mmol%)	Solvant (mL)	Conditions	Temps (min) /Rdt (%)
1	Sans	H <sub>2</sub> O	))))	45/traces
2	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (5)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	30/50
3	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (6)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	25/61
4	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (8)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	20/69
5	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	15/86
6	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (12)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	15/86
7	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	CH <sub>3</sub> CN (2)	))))	15/48
8	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	THF (2)	))))	15/54
9	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	Toluene (2)	))))	15/58
10	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	CHCl <sub>3</sub> (2)	))))	15/40
11	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (0.5)	))))	15/60
12	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (1)	))))	15/69
13	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (1.5)	))))	15/80
14	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	10/89
15	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2)	))))	06/92
16	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2.5)	))))	10/85
17	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (3)	))))	10/75
18	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (4)	))))	10/64
19	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2)	TA	240/35
20	$\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ (10)	H <sub>2</sub> O (2)	MW	30/76

Pour étendre l'utilisation du sel de césium de l'hétéropolyacide de Wells–Dawson ( $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ ) et sa réactivité catalytique, les conditions de réaction ont été

appliquées sur une série de sulfonamides diversement substitués préparés selon la littérature<sup>219, 220</sup>, couplés à diverses anhydrides cycliques et certains dérivés de 2-amino benzothiazole en présence de 10 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> dans 2 ml d'eau comme solvant vert sous irradiations ultra-sonores.

Les dérivés de benzothiazole contenant un fragment sulfonamide (**6a-6u**) ont été obtenus avec un rendement de 48% à 92% en 6 à 15 minutes, selon les structures de l'anhydride cyclique et de l'amine (Tableau 10).

L'utilisation de différents anhydrides cycliques: l'anhydride maléique (AM), l'anhydride 2,3-dichloro maléique (DCAM) et l'anhydride glutarique (AG) conduit respectivement aux nouveaux benzothiazoles contenant une fraction sulfonamide (**6a-6d**) avec un rendement de 88% à 92% lors de l'utilisation du 2-amino benzothiazole et du sulfonamide (**77i**). Dans le cas de l'anhydride phtalique (AP), la condensation était beaucoup plus lente en raison de ses effets stériques et le produit résultant (**6e**) a été obtenu avec un rendement inférieur (58%) (Tableau 10).

De même, en présence de 2-amino benzothiazole substitué tel que le 2-amino-6-méthylbenzothiazole avec la série d'anhydrides cycliques ci-dessus, les benzothiazoles contenant un fragment sulfonamide (**6f-6j**) ont été obtenus avec un rendement de 59% à 88%.

L'emploi de 2-amino-6-nitrobenzothiazole fournit un rendement modéré en produit (**6k**) (48%), en raison de la présence du groupe nitro (Tableau 10). En effet, la réaction de divers sulfonamides (dérivés d'amines primaires et secondaires, aromatiques et aliphatiques ou cycliques et acycliques) avec de l'anhydride succinique et du 2-aminobenzothiazole conduit à des dérivés de benzothiazoles contenant le motif sulfonamide (**6l-6u**) avec d'excellents rendements de l'ordre de 83% - 92%.

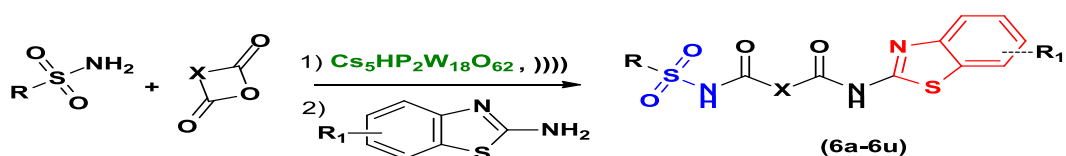
---

<sup>219</sup> Réf 206: Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1227-1235.

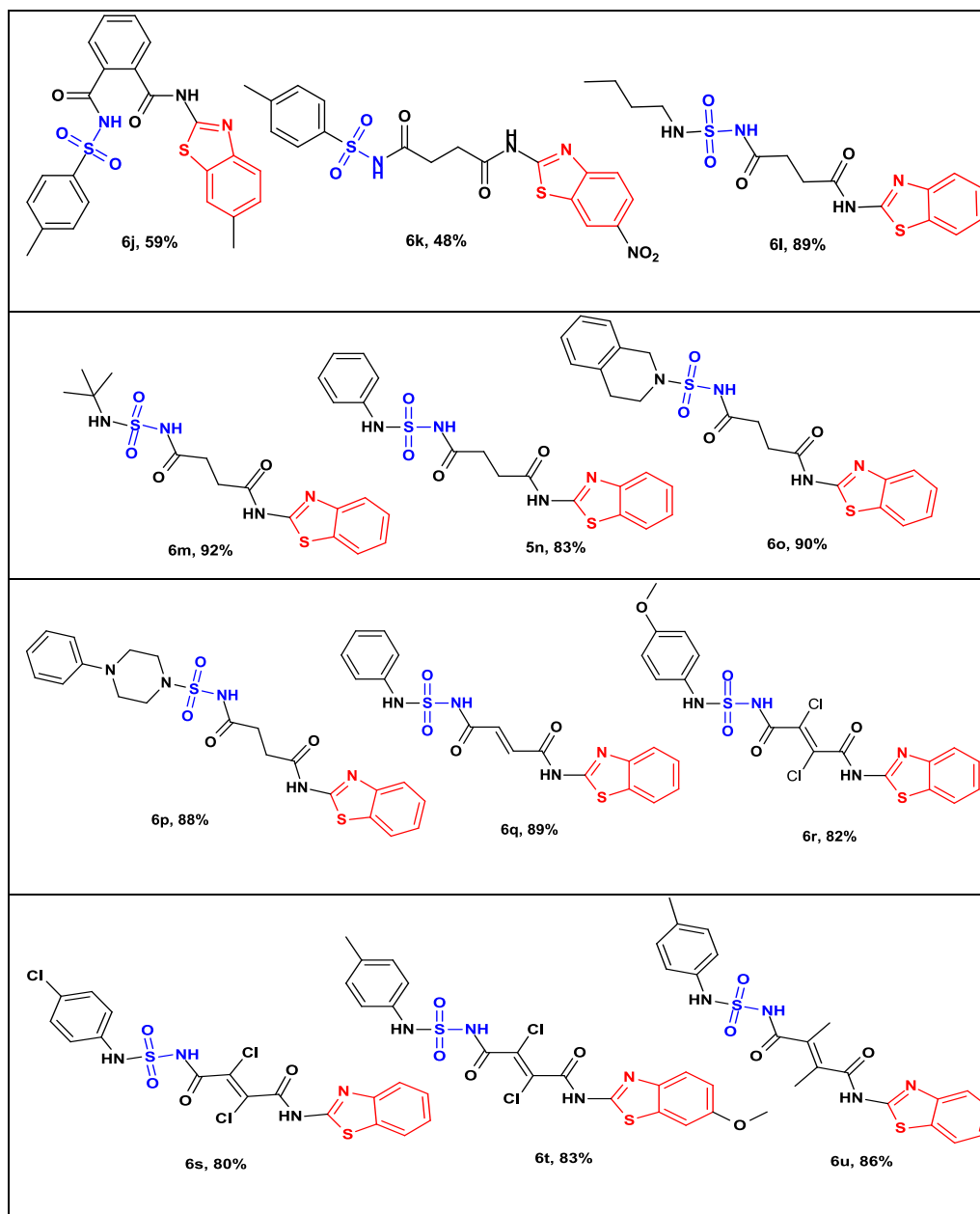
<sup>220</sup> Réf 207: Wang, G.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1438-1440.

Les structures des nouveaux benzothiazoles contenant un fragment sulfonamide présentées dans le tableau 10 ont été déterminées par RMN proton, RMN du carbone et spectroscopie de masse, ainsi que par analyse élémentaire.

**Tableau 10.** Utilisation de  $\text{Cs}_5\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  dans la synthèse en un pot de nouveaux benzothiazoles contenant le motif sulfonamide (6a-6u).



Benzothiazoles contenant le motif sulfonamide (6a-6u), Rdt%		
6a, 92%	6b, 90%	6c, 88%
6d, 89%	6e, 58%	6f, 88%
6g, 86%	6h, 82%	6i, 75%



Comme le montre le schéma 28, lors de l'utilisation d'un protocole en un seul pot et en une seule étape pour la synthèse du benzothiazole contenant le groupement sulfonamide (**6a**), nous avons remarqué la formation des composés (**5n**) et (**80a**).

Bien que ces derniers composés soient considérés comme des sous-produits mais d'une grande importance, car ils contiennent une fraction imide cyclique connue par leurs bioactivités potentielles<sup>221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228</sup>.

Des structures similaires au composé (**5n**) ont été déjà obtenues dans nos travaux précédents<sup>229, 230</sup>, mais le composé (**80a**) n'est jamais mentionné dans la littérature.

A cet effet, la synthèse comme ce type de molécule (**80a**) à été trouvée intéressante, et a été effectué par un autre membre du laboratoire, en faisant réagir le 2-amino benzothiazole substitué et des anhydrides cycliques dans les mêmes conditions (10 mmol% de Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> dans 2 mL d'eau sous irradiation ultrasonore).

La structure des composés obtenus a été établie à partir des données spectrales et les analyses élémentaires. (Voir annexes).

## Conclusion de la partie 2

La procédure décrite pour la synthèse de nouveaux benzothiazoles, qui se déroule efficacement sous irradiation aux ultrasons, présente une alternative propre et utile.

Les résultats montrent que la réaction en un seul pot utilisant le sel de césium de l'hétéropolyacide de Wells-Dawson (Cs<sub>5</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>) comme catalyseur dans l'eau en tant que solvant vert, a été efficace et a donné les benzothiazoles souhaités contenant des fragments sulfonamide ou imide cyclique avec des bons rendements. L'approche décrite était simple et respectueuse de l'environnement.

---

<sup>221</sup> Réf 76: Sano, H.; Noguchi, T.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Miyachi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3079.

<sup>222</sup> Réf 77: Cechinel Filho, V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes, R.; Nunes, R. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 230-241.

<sup>223</sup> Réf 78: Kaminski, K.; Obniska, J.; Chlebek, I.; Wiklik, B.; Rzepka, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6821-6830.

<sup>224</sup> Réf 79: Cybulski, J.; Chilmonczyk, Z.; Szelejewski, W.; Wojtasiewicz, K.; Wrobel, J. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 313-315.

<sup>225</sup> Réf 80: Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1177-1185.

<sup>226</sup> Réf 81: Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123-140.

<sup>227</sup> Réf 82: Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 668-678.

<sup>228</sup> Réf 83: Nettleton, D. E.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4011-4014.

<sup>229</sup> Réf 193: Bougheloum, C.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 269

<sup>230</sup> Réf 194: Bougheloum, C.; Guezane Lakoud, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 134.

L'ensemble des résultats de ce dernier travail ont été publiés dans une revue de spécialité<sup>231</sup>.

### **III.4. Détermination de la capacité et le mode d'adsorption du catalyseur solide Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>:**

#### **1. Introduction**

Les voies catalytiques en milieu hétérogène ouverte en synthèse organique, permet l'obtention sans difficulté des composés à intérêt potentiel, et allier les concepts de chimie verte avec les notions de recyclage et d'économie d'atomes.

En catalyse hétérogène, l'adsorption est une étape primordiale, entre le catalyseur solide et les réactifs qui peuvent être gazeux ou en solution aqueuse. Or, la détermination de la capacité et le mode d'adsorption du catalyseur est très importante afin de pouvoir optimiser les conditions opératoires.

L'étude que nous nous proposons de mener consiste à étudier l'adsorption d'un composé organique (anhydride acétique: agent acylant utilisé dans la réaction d'acylation) par le catalyseur solide (hétéropolyanion de type Dawson: Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>) où l'optimisation des paramètres qui gouvernent l'adsorption de l'anhydride acétique sur l'hétéropolyanion choisi seront examinés.

Egalement, une étude comparative portant sur les isothermes d'adsorption est menée afin de déterminer le modèle le plus adéquat.

Mais avant d'exposer les résultats d'étude, des généralités sur le phénomène d'adsorption ainsi que les isothermes d'adsorption qui en découlent feront l'objet de quelques rappels bibliographiques.

---

<sup>231</sup> Bougheloum, C.; Alioua, S.; Belghiche, R.; Benali, N.; Messalhi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 120–131.

## **2. 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.

## **3. Types d'adsorption**

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

### **a) 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.

### **b) 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>232</sup>.

---

<sup>232</sup> Gregg, S.J.; Sing, K.S. Adsorption surface area and porosity, *Academic press, London*, 1982.

La représentation la plus utilisée est l'isotherme d'adsorption. Son utilisation permet de calculer les valeurs thermodynamiques induites par le phénomène.

#### 4. 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.

Elle 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>233</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 (°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 :

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

---

<sup>233</sup> Vijay, K .S.; Perm, N.T. *J.Chem.Tech.Biotechnol.* **1997**, 69, 376-382.

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:

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

## 5. Isothermes d'adsorption

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.

### a) Isotherme de Langmuir

L'isotherme de Langmuir<sup>234</sup>, repose sur les hypothèses suivantes et permet d'interpréter de nombreux faits expérimentaux.

---

<sup>234</sup> Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 2221–2295.

- 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:

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

$C_e$  : 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 :

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

$q_e$  : 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 :

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

### b) Isotherme de Freundlich

En 1906, Freundlich<sup>235</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

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

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:

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

---

<sup>235</sup> Freundlich, H.M.F. *Z. Phys. Chem.* **1906**, 57, 385–470.

$C_e$  : 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.

### c) 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

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

Solides en utilisant l'azote gazeux.

Cette isotherme est décrite par l'expression:

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

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

(x/m)<sub>max</sub> : capacité maximale d'adsorption du solide, en (mg/g).

## 6. Résultats de l'étude

Dans ce travail, nous avons utilisé un hétéropolyanion (HPA) saturé de type Dawson, de formule générale :  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ , 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 d'utilisation comme adsorbant de composés organiques<sup>236</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.

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  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .

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

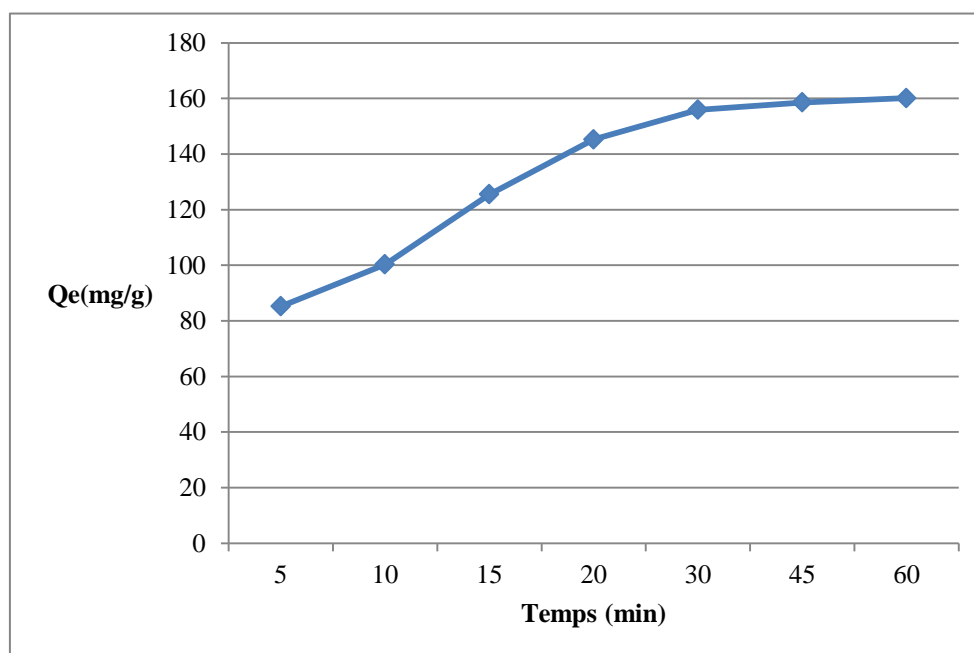
#### a) Cinétique d'adsorption

La cinétique d'adsorption est un préalable nécessaire à la détermination du temps nécessaire pour établir un équilibre entre l'adsorbat et l'adsorbant. La quantité d'anhydride acétique adsorbée par gramme d'hétéropolyanion en fonction du temps d'adsorption est représentée par la Figure 22, 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.

---

<sup>236</sup> Koreichi, S.; Belgiche, R.; Bechiri, O. *Rev.Sci.Technol., Synthèse*. **2012**, 25, 17-23.

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



**Figure 22:** Variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction du temps.

Nous remarquons d'après les résultats de la figure 22, qu'un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé est atteint après 90 minutes de contact avec le solide  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .

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

#### **b) Détermination de la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$**

L'étude consiste à préparer des solutions d'anhydride acétique de concentrations variables. Les solutions ainsi préparées (200 mL) sont mises chacune pendant 2 heures au contact de 0,2 gramme d'hétéropolyanion sous une agitation de 300 tr/min, le temps que s'établisse un pseudo-équilibre adsorbant-adsorbé.

Un prélèvement est ensuite effectué pour permettre de suivre la variation de la quantité adsorbée d'anhydride acétique en fonction de sa concentration initiale jusqu'à l'équilibre par spectrophotomètre d'absorption UV visible.

Les valeurs résultats expérimentaux sont regroupées dans le tableau 11.

**Tableau 11** : Valeurs expérimentales de  $Q_e$  et  $C_e$  de l'anhydride acétique, en fonction de sa concentration initiale ; masse du solide = 0,2 g

$C_0$ (mg/L)	100	150	200	250	300	350	400
$C_e$ (mg/L)	53.76	93.00	134.64	170.50	210.00	223.41	273.11
$Q_e$ (mg/g)	46.24	57.00	65.36	79.50	90.00	126.53	126.89

## 6.2. Application des modèles d'adsorption pour la détermination de la capacité d'adsorption de $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$

### a) Modèle de Langmuir

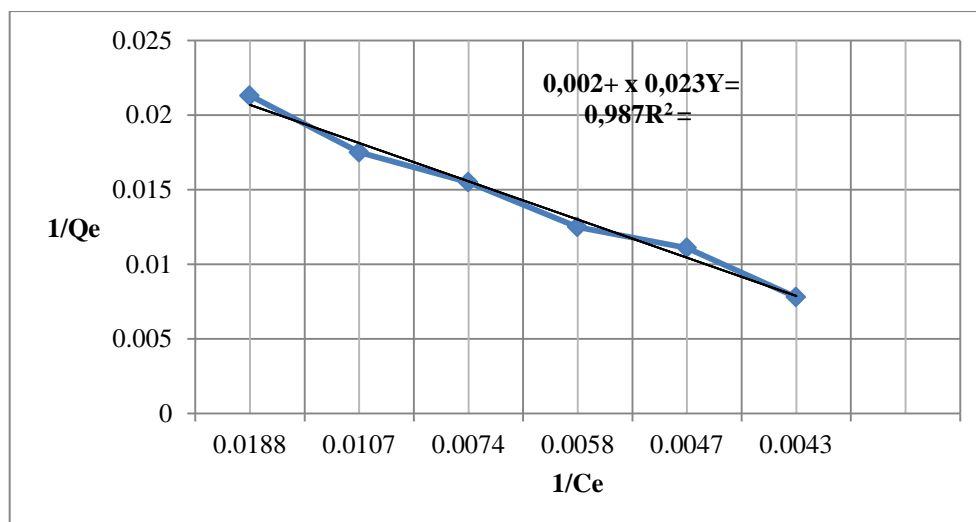
La linéarisation du modèle de Langmuir est représentée par l'expression:

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

**Tableau 12** : Valeurs de  $1/C_e$  (L/mg),  $1/Q_e$  (g/mg).

$1/C_e$ (L/mg)	0.0186	0.0107	0.0074	0.0058	0.0047	0.0044
$1/Q_e$ (g/mg)	0.0216	0.0175	0.0153	0.0125	0.0111	0.0078

En portant les valeurs de  $1/(x/m) = 1/Q_e$  en fonction de  $1/C_e$  (Tableau 12) on se basant sur les valeurs expérimentales du tableau 11, on obtient une droite de la forme :  $y = Ax + B$  où la pente =  $1/b \cdot (x/m)_0 = 1/b \cdot Q_0$  et l'ordonnée à l'origine =  $1/Q_0$  permettent de calculer la quantité maximum d'anhydride acétique  $(x/m)_0$ , adsorbée par gramme de solide, selon le mode de Langmuir (**Figure 23**).



**Figure 23:** Transformée linéaire de l'isotherme de Langmuir :  $1/Q_e$  en fonction de  $1/C_e$ .

Le coefficient de corrélation obtenu est  $R_1^2 = 0,9874$

La valeur de la capacité d'adsorption du solide  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ , calculée selon ce modèle, sous nos conditions opératoires, est de 214.59 mg d'anhydride acétique / gramme de  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .

### b) Modèle de Freundlich

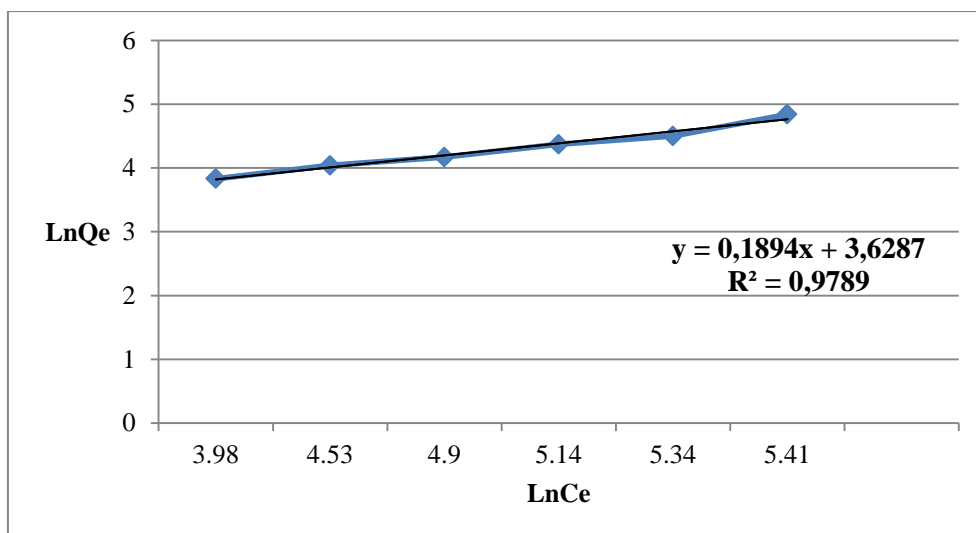
La linéarisation du modèle de Freundlich est représentée par l'expression:

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

**Tableau 13 :** Valeurs de  $\ln C_e$  et  $\ln Q_e$ .

$\ln C_e$	3.98	4.53	4.90	5.14	5.34	5.41
$\ln Q_e$	3.83	4.04	4.17	4.37	4.50	4.84

En portant les valeurs expérimentales (tableau 13) 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 (**Figure 24**).



**Figure 24** : Transformée linéaire de l'isotherme de Freundlich :  $\ln(Q_e)$  en fonction de  $\ln(C_e)$ .

Le coefficient de corrélation obtenu est  $R_2^2 = 0,9789$ . 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  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$  selon ce mode.

### Discussion

Les modèles de Langmuir et de Freundlich ont été utilisés pour calculer la capacité d'adsorption de l'hétéropolyanion  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ . Les résultats obtenus à 20°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 est 214.59 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 ( $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ ). 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 :  $R_1^2 = 0,9874$

Freundlich,  $R_2^2 = 0,9789$

Ainsi, le mode d'adsorption du solide  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , semble correspondre à celui de Langmuir. Le mode de Freundlich serait donc exclu. Dans ce cas, on peut dire que la surface de solide  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  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 214.59 mg d'anhydride acétique / gramme de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .

### **Conclusion de la partie 3**

Les résultats obtenus dans l'étude de l'adsorption de l'anhydride acétique à 20°C, à la surface de l'hétéropolyanion  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ , 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 214.59 grammes d'anhydride acétique par gramme de  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ .



## *Conclusion générale*

## Conclusion générale

Nous avons décrit dans ce travail une nouvelle méthode de synthèse des molécules bioactives, faisant intervenir en phase hétérogène un hétéropolyanion de type Dawson ( $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ ) comme catalyseur. La réaction est simple et efficace. Elle permet l'obtention des composés contenant le motif sulfonyle, dont l'intérêt biologique ou pharmacologique est reconnu.

Dans un premier temps et en milieu écologique, la réaction d'acylation d'une série de sulfonamides primaires et secondaires avec des anhydrides acyclique et cyclique a conduit à température ambiante à la formation des *N*-acyl sulfonamides et au reflux à des imides cycliques contenant le motif sulfonyle avec des rendements pouvant atteindre 92%.

Dans la partie qui suit, une nouvelle procédure a été décrite pour la synthèse de nouveaux benzothiazoles contenant le motif sulfonamide, elle s'est déroulée efficacement sous irradiation aux ultrasons.

Les résultats ont montré que la réaction de condensation en one pot, utilisant le même hétéropolyanion type Dawson ( $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ ) comme catalyseur, a été efficace et a donné les benzothiazoles souhaités avec des rendements bons à excellents. L'approche décrite était simple et respectueuse de l'environnement.

La dernière partie traite l'étude de l'adsorption de l'anhydride acétique sur le solide  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ , catalyseur le plus actif dans l'acylation des sulfonamides, et a permis de déterminer:

\* une capacité d'adsorption  $(x/m)_0=Q_0=214.59$  mg d'anhydride acétique / gramme de  $Cs_5HP_2W_{18}O_{62}$ .

\* 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.

Dans les perspectives de développement ultérieur, nous envisageons de:

Application des hétéropolyanions type Dawson dans d'autres types de réaction (alkylation et condensation).

Mener la réaction one pot pour l'obtention de nouvelles molécules à intérêt biologique.

Etudier l'activité biologique de nouvelles molécules synthétisées.

## Protocoles expérimentaux

### 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 µm) 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 produits analysés ont été solubilisés dans le CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD et DMSO. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du CDCl<sub>3</sub> fixé à 7.24 ppm pris comme référence, à 4.8 et 3.3 pour le CD<sub>3</sub>OD ou du DMSO<sub>d6</sub> 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.

Spectrométrie de masse :

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

Cuve à ultrasons

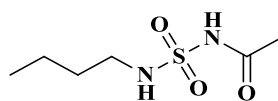
Les activations par ultrasons ont été réalisées à l'aide d'une cuve à ultrason

Fischerbrand FB11020 avec une fréquence de 35 kHz et de puissance 250 W. Toutes les réactions sont réalisées dans un tube plongé dans la cuve remplie d'eau.

### 1- Préparation des *N*-acyl sulfonamides (2a-j), (3a-m), (5a-f) et les imides cycliques (3n-r)

Sous atmosphère d'azote, un mélange de sulfonamide (1 mmol), d'agent acylant (2 mmol) et de catalyseur  $\text{Cs}_5\text{HP}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$  (5 mmol%) dans de l'eau (2 ml), a été agité à température ambiante pour obtenir les composés (2a-j), (3a -m), (5a-f) et sous reflux pour (3n-r). La réaction a été surveillée par CCM. Une fois la réaction terminée, le catalyseur a été éliminé par filtration. Le filtrat a été lavé avec de l'eau (10 ml) et extrait avec EtOAc (3x15 ml). Les couches organiques combinées ont été séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, puis le solvant a été évaporé sous vide et le composé brut a été purifié par Chromatographie éclair (gel de silice Merck 60H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, 9: 1)

pour donner les produits correspondants

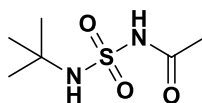


4a

#### *N*-(*N*-butylsulfamoyl) acetamide (4a)

Rendement: 91%, f 131 ° C, R<sub>f</sub> = 0,49 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH, 9/1). **RMN<sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm): 0,92 (t, 3H, J = 5,02 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,02 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 5,15 (t, J = 6,86 Hz, 1H, NH-CO). **RMN<sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 8 ppm): 13,5, 19,8, 29,6, 21,7, 30,9, 43,5, 169,8. Ms (ESI + 70 eVm / s):

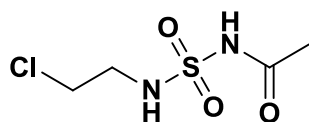
151,04 (14%), 212,10 ([M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 37,10; H, 7,26; N, 14,42; **trouvé:** C, 37,14; H, 7,24; N, 14,45.



4b

#### *N*-(*N*-tert-butylsulfamoyl)acetamide (4b)

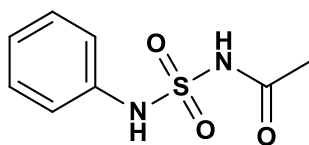
Rendement: 92%, pf 135 ° C, R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1,43 (s, 9H, 3 (CH<sub>3</sub>)), 2,02 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 19,7, 29,7, 44,6, 171,2, Ms (ESI + 70 eV<sub>m</sub> / s): 72,05 (14%), 212,10 ([M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire** (%), **calculé:** C, 37,10; H, 7,26; N, 14,42; **trouvé:** C, 37,08; H, 7,27, N, 14,4°



4c

#### *N*-(*N*-(2-chloroethyl)sulfamoyl)acetamide (4c)

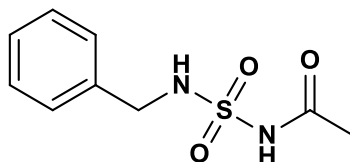
Rendement: 79%, pf 131 ° C, R<sub>f</sub> = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1,97 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3,35 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,60 (t, J = 6,24 Hz, 2H, Cl-CH<sub>2</sub>), 7,60 (s, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, NH). **RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,8, 40,9, 43,2, 171,6. Ms (ESI + 70 eV<sub>m</sub> / s): 201,19 ([M + 1]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 23,94; H, 4,52; Cl, 17,67; N, 13,96; **trouvé:** C, 23,96; H, 4,50; N, 13,91.



4d

#### *N*-(*N*-phenylsulfamoyl)acetamide (4d)

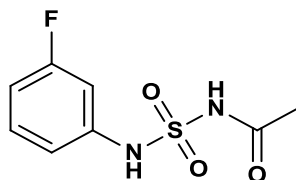
Rendement: 92%, pf 140 ° C, Rf = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1), **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,18 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 6,79 (d, 2H, Ar -H), 7,00 (t, 1H, Ar-H), 7,60 (t, 2H, Ar-H), 8,00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,8, 119,9, 122,8, 129,8, 140,4, 172,5, SM (ESI + 70 eV m / z): 214,04 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 44,85; H 4,70; N, 13,08; **trouvée:** C, 44,81; H 4,73; N, 13,09.



4e

#### *N*-(*N*-benzylsulfamoyl) acetamide (4e)

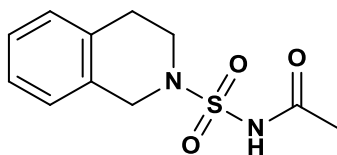
Rendement: 85%, pf 125 ° C, Rf = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,92 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6,05 (t, J = 7,46 Hz, 1H, NH), 7,18 (m, 3H), H-Ar), 7,26 (m, 2H, H-Ar), 8,10 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,1, 44,2, 126,9, 127,2, 128,6, 139,3, 170,0. SM (ESI + 70 eV m / z): 106,05 (4%), 229,09 ([M + 1] +, 13%), 246,11 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 47,35; H, 5,30; N, 12,27; **trouvée:** C, 47,38; H, 5,34; N, 12,23.



4f

#### *N*-(*N*-3-fluorophenylsulfamoyl) Acetamide (4f)

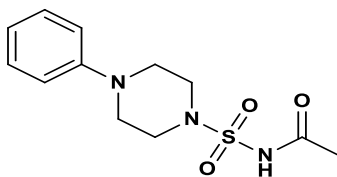
Rendement: 76%, pf 147 ° C, Rf = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,95 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 6,90 (m, 1H, H-Ar), 7,06 (m, 2H, H-Ar), 7,30 (m, 1H, H-Ar), 7,85 (s, 1H, NHamide). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 8 ppm): 22,8, 105,6, 110,1, 114,6, 130,7, 139,4, 163,2, 178,6. SM (ESI + 70 eV m / z): 111,04 (11%), 190,06 (5%), 250,10 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 41,37; H, 3,91; N, 12,06; **trouvée:** C, 41,39; H, 3,89; N, 12,05.



4g

***N*-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamide (4g)**

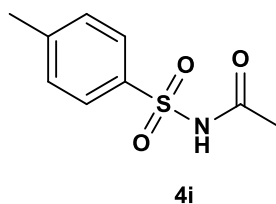
Rendement: 88%, pf 140 ° C, Rf = 0,58 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,95 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,90 (t, 2H, J = 5,8 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,59 (t, 2H, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4,50 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 7,13-7,25 (m, 4H, Ar-H), 8,07 (s, 1H, NHamide). **RMN <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 8 ppm): 22,8, 28,2, 28,6, 43,9, 47,0, 126,0, 126,2, 126,4, 128,6, 131,9, 133,3, 169,5. SM (ESI + 70 eV m / z): 130,99 (12%), 254,99 ([M + 1] +, 42%), 272,02 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 51,95; H, 5,55; N, 11,02; **trouvée:** C, 51,98; H 5,57; N, 11,00.



4h

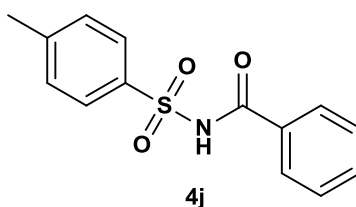
***N*-acetyl-(4-phenylpiperazine-2-sulfonamide (4h)**

Rendement: 85%, pf 147 ° C, Rf = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,09 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,82 (t, J = 6,8, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 3,25 (t, J = 8,1, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 7,03 (m, 3H, Ar-H), 7,30 (t, 2H, Ar-H), 7,95 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 22,8, 44,9, 52,9, 115,3, 121,9, 130,2, 150,3, 169,7. SM (ESI + 70 eV m / z): 240,15 (50%), 282,17 ([M-1], 100%), 301,18 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 43%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 50,87; H, 6,05; N, 14,83; **trouvé:** C, 50,90; H, 6,02; N, 14,85.



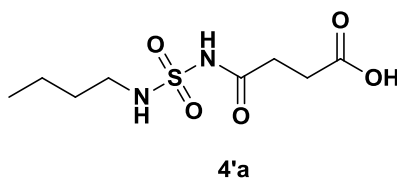
**N-tosylacetamide (4i)**

Rendement: 92%, pf 169 ° C, Rf = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,02 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 8,08 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 21,8, 128,5, 129,4, 136,8, 137,1, 170,6. SM (ESI + 70 eV m / z): 214,02 ([M + 1] +, 70%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 50,69; H, 5,20; N, 6,57; **trouvée:** C, 50,67; H 5,23; N, 6,52.



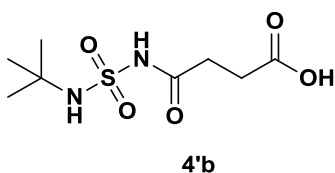
**N-tosylbenzamide (4j)**

Rendement: 92%, pf 169 ° C, Rf = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 9,25 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,8, 126,7, 127,6, 128,5, 130,2, 134,1, 136,1, 142,2, 143,3, 172,6. SM (ESI + 70 eV m / z): 276,06 ([M + 1] +, 78%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 61,07; H, 4,76; N, 5,09; **trouvé:** C, 61,09; H 4,73; N, 5,10.



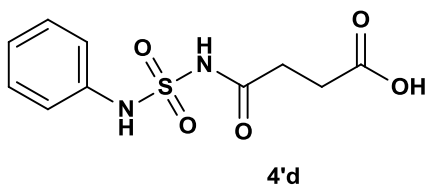
**4-oxo-4-((N-butylsulfamoyl)amino)butanoic acid (4'a)**

Rendement: 90%, pf 131 ° C, Rf = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 0,92 (t, 3H, J = 5,02 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,38 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 3,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 11,02 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 13,5, 19,8, 29,6, 29,7, 30,9, 43,5, 173,6, 175,1. Ms (ESI + 70 eVm / s): 253,13 ([M + 1] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 38,09; H 6,39; N, 11,10; **trouvé:** C, 38,19; H 6,35; N, 11,18.



**4-oxo-4-((N-tert-butylsulfamoyl)amino)butanoic acid (4'b)**

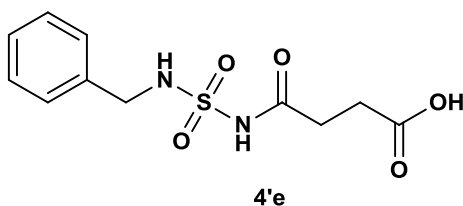
Rendement: 90%, pf 131 ° C, Rf = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 0,92 (t, 3H, J = 5,02 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,38 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 3,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 11,02 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 13,5, 19,8, 29,6, 29,7, 30,9, 43,5, 173,6, 175,1. Ms (ESI + 70 eVm / s): 253,13 ([M + 1] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 38,09; H 6,39; N, 11,10; **trouvé:** C, 38,19; H 6,35; N, 11,18. ...



**4-oxo-4-((N-phenylsulfamoyl)amino)butanoic acid (4'd)**

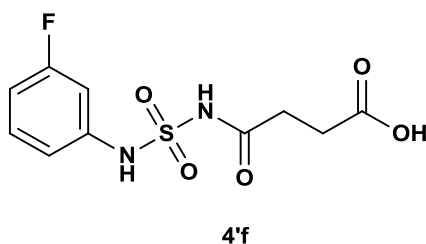
Rendement: 89%, pf 140 ° C, Rf = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1), **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,61 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,89 ( t, J = 7,7, 2H, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 4,05 (s, 1H, NH), 6,79 (m, 5H, Ar-H), 7,74 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,8, 29,9, 121,2, 124,3, 126,1, 140,4, 173,5, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 272

([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 44,12; H, 4,41; N, 10,29; **trouvé:** C, 44,09; H, 4,46; N, 10,32.



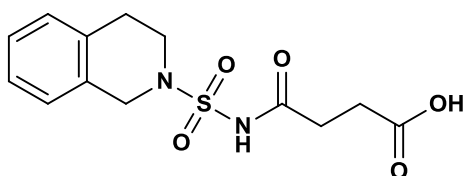
#### 4-oxo-4-((N-benzylsulfamoyl)amino)butanoic acid (4'e)

Rendement: 85%, pf 135 ° C, Rf = 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,54 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>-COamide); 2,75 (t, 2H, J = 7,4, CH<sub>2</sub>-CO 2H), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7,12 (m, 2H, H-Ar), 7,18 (m, 3H, H-Ar), 8,10 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,7, 30,8, 40,5, 122,6, 122,9, 123,8, 133,5, 173,2, 175,2. SM (ESI + 70 eV m / z): 105,98 (8%), 186,01 (5%), 287,01 ([M + 1] +, 15%), 304,02 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 94%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 46,15; H, 4,89; N, 9,79; **trouvé:** C, 46,12; H, 4,92; N, 9,81.



#### 4-oxo-4-((N-3-fluorophenyl)sulfamoyl)amino)butanoic acid (4'f)

Rendement: 77%, pf 148 ° C, Rf = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,62 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>-NHamide), 2,90 (t, 2H, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 6,90 (m, 2H, CHar), 6,96 (m, 1H, CHar), 7,26 (m, 1H, CHar), 7,89 (s, 1H, NHamide), 10,90 (s, 1H, COOH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,8, 29,9, 105,6, 110,1, 114,6, 130,7, 139,4, 163,2, 173,3, 175,6. SM (ESI + 70 eV m / z): 111,04 (12%), 1906,0 (6%), 290,10 ([M + 1] +, 3%), 308,25 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 41,38; H, 3,79; N, 9,65; **trouvé:** C, 41,39; H, 3,76; N, 9,69.

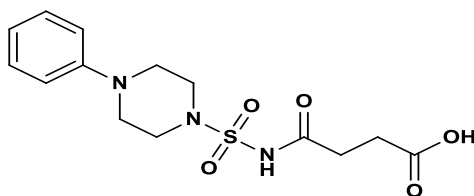


4'g

**4-oxo-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-sulfonamido)butanoic acid**

(4'g)

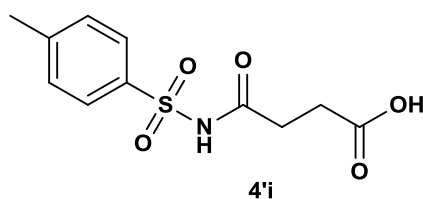
Rendement: 94%, pf 140 ° C, Rf = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,56 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>-CO amide), 2,75 (t, 2H, J = 7,5, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 2,88 (t, 2H, J = 5,8 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,60 (t, 2H, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4,51 (s, 2H, Ar-calculéCH<sub>2</sub>N), 7,05 (m, 1H, Ar-H), 7,09 (m, 1H, Ar -H), 7,17 (m, 2H, Ar-H), 8,07 (s, 1H, NHamide),. **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 28,5, 28,6, 29,9, 44,6, 47,5, 126,2, 126,6, 127,2, 128,9, 131,1, 133,1, 172,5, 175,1. SM (ESI + 70 eV m / z): 131,93 (17%), 210,99 (4%), 257,19 (4%), 313,07 ([M + 1] +, 8%), 330,01 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), : C, 50,00; H, 5,13; N, 8,97; **trouvé:** C, 50,07; H, 5,10; N, 8,99.



4'h

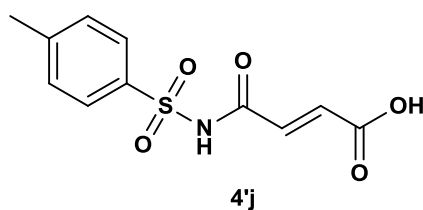
**4-oxo-4-(4-phenylpiperazine-1-sulfonamido)butanoic acid (4'h)**

Rendement: 91%, pf 147 ° C, Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,82 (t, J = 7,6, 2H, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 3,22 (t, J = 6,8, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 3,58 (t, J = 8,1, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 6,87 (m, 3H, Ar-H), 7,29 (m, 2H, Ar-H), 7,59 (s, 1H, NH) . **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,6, 31,1, 46,5, 49,1, 117,1, 121,1 129,5, 150,6, 172,6, 175,1. SM (ESI + 70 eV m / z): 161,20 (6%), 216,00 (6%), 241,99 (7%), 342,10 ([M + H] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 49,26; H 5,57; N, 12,32; **trouvé:** C, 49,30; H, 5,60; N, 12,37.



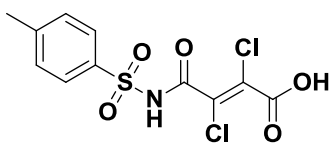
**4-oxo- 4-(4-methylphenylsulfonamido)- butanoic acid (4'i)**

Rendement: 90%, pf 169 ° C, Rf = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,85 (t, J = 7,5, 2H, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H) , 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 8,08 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 29,5, 29,9, 127,1, 130,0, 136,9, 143,9, 172,6, 173,9. SM (ESI + 70 eV m / z): 90,97 (3%), 155,04 (100%), 170,12 (6%), 272,02 ([M + 1] +, 70%). **Anal élémentaire.** (%), calculé: C, 48,70; H 4,79; N, 5,16; **trouvée:** C, 48,72; H, 4,82; N, 5,19.



**(E)-4-oxo- 4-(4-methylphenylsulfonamido)- but-2-enoic acid (4'j)**

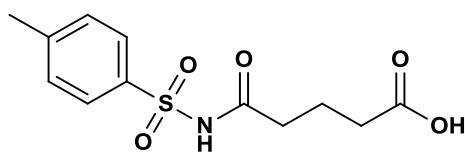
Rendement: 79%, pf 166 ° C, Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,20 (d, 2H, CH = CH), 7,26 (d, 2H, Ar-H), 7,76 (d, 2H, Ar-H) , 9,40 (s, 1H, NH), 12,23 (s, 1H, COOH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,2, 127,3, 129,5, 135,8, 136,5, 141,3, 166,4. **Anal élémentaire.** (%), calculé: C, 49,06; H 4,12; N, 5,20; **trouvée:** C, 49,17; H 4,18; N, 5,17.



4'k

**(E)-2,3-dichloro-4-oxo- 4-(4-methylphenylsulfonamido)- but-2-enoic acid (4'k)**

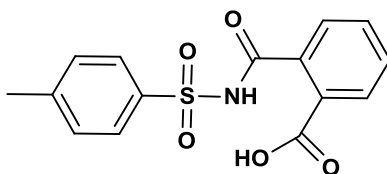
Rendement: 79%, pf 166 ° C, Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,20 (d, 2H, CH = CH), 7,26 (d, 2H, Ar-H), 7,76 ( d, 2H, Ar-H), 9,40 (s, 1H, NH), 12,23 (s, 1H, COOH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,2, 127,3, 129,5, 135,8, 136,5, 141,3, 166,4. **Anal élémentaire**. (%), **calculé**: C, 49,06; 4,12; N, 5,20; **trouvé**: C, 49,17; H 4,18; N, 5,17.



4'l

**5-oxo- 5-(4-methylphenylsulfonamido)-pentanoic acid (4'l)**

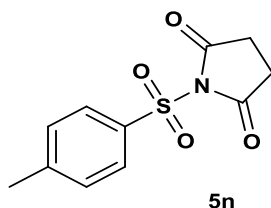
Rendement: 80%, pf 170 ° C, Rf = 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,85 (t, 2H, J = 7,6, 2H, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,45 (t, J = 7,5, 2H, CH<sub>2</sub>- CO<sub>2</sub>H), 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,95 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20,9, 21,6, 32,5, 34,9, 127,1, 129,2, 137,3, 142,9, 172,7, 173,7. **Anal élémentaire** (%), **calculé**: C, 50,52; H, 5,30; N , 4,91; **trouvé**: C, 50,56; H, 5,280; N, 4,93.



4'm

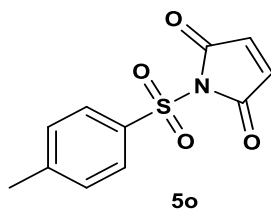
**2-(tosylcarbamoyl)benzoic acid (4'm)**

Rendement: 55%, pf 172 ° C, Rf = 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,91 (d, 2H, Ar-H), 8,09 (d, 2H, Ar-H), 8,26 (s, 1H, NH), 11,58 (s, 1H, COOH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 123,8, 127,7, 128,3, 130,0, 131,4, 132,1, 134,5, 137,2, 137,9, 172,9, 173,7. SM (ESI + 70 eV m / z): 320,17 ([M + 1] +, 100). **Anal élémentaire (%)**, calculé: C, 56,42; H, 4,10; N, 4,39; trouvé: C, 56,49; H, 4,18; N, 4,29.



### 1-tosylpyrrolidine-2,5-dione (5n)

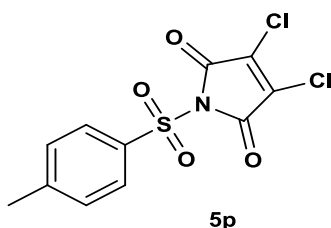
Rendement: 82%, pf 126 ° C, Rf = 0,88 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2,65 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>) -COamide), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,5, 26,9, 128,5, 129,3, 137,6, 137,9, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 254,09 ([M + 1] +, 40%), 271,02 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire**. (%), calculé: C, 52,16; H, 4,38; N, 5,53; trouvé: C, 52,19; H 4,29; N, 5,59.



### 1-tosyl-1H-pyrrole-2,5-dione (5o)

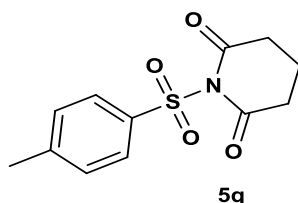
Rendement: 78%, pf 135 ° C, Rf = 0,84 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 6,65 (s, 2H, CH = CH), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,5, 128,5, 129,3, 134,3, 136,3, 137,9, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 252,09 ([M + 1] +, 40%), 269,02 ([M +

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 52,58; H, 3,61; N, 5,57; **trouvée:** C, 52,59; H, 3,58; N, 5,59.



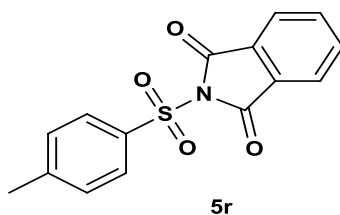
### 3,4-dichloro-1-tosyl-1H-pyrrole-2,5-dione (5p)

Rendement: 73%, PF 136 ° C, R<sub>f</sub> = 0,80 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H ). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,5, 128,5, 129,3, 136,8, 137,6, 137,9, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 321,09 ([M + 1]<sup>+</sup>, 40%), 338,02 ([M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 41,27; H 2,20; N, 4,38; **trouvé:** C, 41,30; H 2,22; N, 4,35.



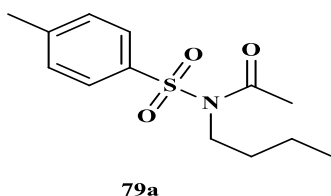
### 1-tosylpiperidine-2,6-dione (5q)

Rendement: 77%, pf 129 ° C, R<sub>f</sub> = 0,86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,35 (t, 2H, J = 7,6, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,40 ( d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 19,2, 21,6, 32,5, 127,1, 129,2, 133,5 , 136,7, 172,7, 173,7. SM (ESI + 70 eV m / z): 268,04 ([M + 1]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire** (%), **calculé:** C, 53,92; H, 4,90; N, 5,24 ; **trouvé:** C, 53,90; H, 4,93; N, 5,21.



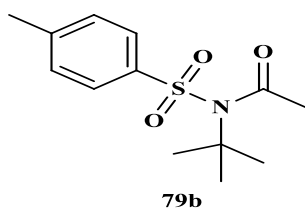
### 2-tosylisoindoline-1,3-dione (5r)

Rendement: 60%, pf 138 ° C, Rf = 0,78 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,5, 124,6, 127,5, 130,0, 131,1, 135,2, 145,1, 164,6. SM (ESI + 70 eV m / z): 302,12 ([M + 1] +, 38%), 319,02 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 59,79; H, 3,68; N, 4,65; **trouvé:** C, 59,76; H 3,70; N, 4,64.



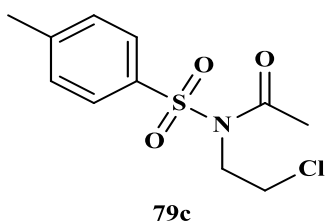
### N-butyl-N-tosylacetamide (79a)

Rendement: 85%, pf: 140 ° C, Rf = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,20 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H, Ar-H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 12,5, 18,6, 19,9, 20,4, 30,5, 42,3, 126,0, 128,8, 136,1, 142,2, 169,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 73,98 (100%), 91,01 (10%), 190,00 (12%), 287,11 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 55%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 57,97; H, 7,11; N, 5,20; **trouvé:** C, 57,95; H 7,14; N, 5,18.



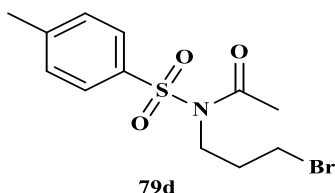
***N*-tert-butyl-*N*-tosylacetamide (79b)**

Rendement: 88%, pf 136 ° C, Rf = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,45 (s, 9H, 3 (CH<sub>3</sub>)), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,25 (d, 2H, Ar-H), 7,75 (d, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 19,8, 20,5, 29,1, 40,2, 126,5, 129,0, 136,1, 142,4, 169,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 155,04 (100%), 227,16 (33%), 269,98 ([M + 1] +, 4%), 287,19 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 10%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 57,97; H, 7,11; N, 5,20; **trouvé:** C, 57,99; H, 7,10; N, 5,22.



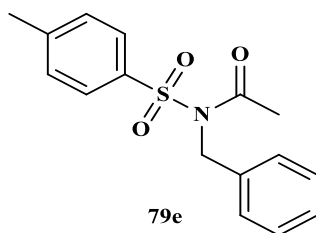
***N*-(2-chloroéthyl)-*N*-tosylacetamide (79c)**

Rendement: 81%, pf 146 ° C, Rf = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,37 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3,50 (t, 6,2 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3,70 (t, J = 5,54 Hz, 2H, Cl-CH<sub>2</sub>), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 20,9, 21,6, 43,9, 44,9, 127,1, 130,0, 136,9, 143,9, 169,9. SM (ESI + 70 eV m / z): 91,08 (55%), 155,04 (100%), 276,08 ([M + 1] +, 54%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 47,91; H, 5,12; N, 5,08; **trouvé:** C, 47,94; H, 5,10; N, 5,11.



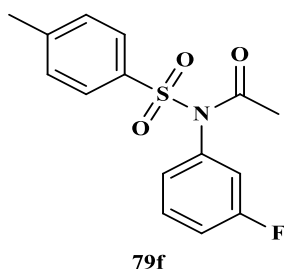
***N*-(3-bromopropyl)-*N*-tosylacetamide (79d)**

Rendement: 80%, pf 149 ° C, Rf = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,24 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,40 (t, J = 6,24 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 19,8, 20,4, 29,1, 31,2, 40,3, 125,9, 128,7, 135,5, 142,7, 170,1. SM (ESI + 70 eV m / z): 335,04 ([M + 1] +, 78%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 43,12; H, 4,83; N, 4,19; **trouvé:** C, 43,09; H, 4,84; N, 4,17.



***N*-benzyl-*N*-tosylacetamide (79e)**

Rendement: 79%, pf 146 ° C, Rf = 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,42 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,40 (m, 1H, Ar-H), 7,75 (m, 2H, Ar-H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 19,9, 20,6, 44,3, 125,8, 126,2, 127,9, 128,3, 129,3, 137,6, 141,6, 142,3, 169,9. SM (ESI + 70 eV m / z): 43,98 (100%), 91,01 (14%), 304,02 ([M + H] +, 12%), 321,11 ([M + NH<sub>4</sub>] +, 55%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 63,34; H 5,65; N, 4,62; **trouvé:** C, 63,37; H 5,64; N, 4,60.



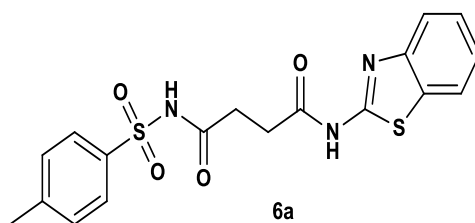
***N*-(3-fluorophenyl)-*N*-tosylacetamide (79f)**

Rendement: 75%, pf 150 ° C, Rf = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,98 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar-H),

6,95 (m, 2H, Ar-H), 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H), **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 19,7, 20,6, 104,9, 110,8, 116,5, 127,2, 128,3, 131,9, 137,3, 138,2, 139,7, 162,3, 171,4. SM (ESI + 70 eV m / z): 308,08 ([M + H]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 58,62; H, 4,59; N, 4,56; **trouvé:** C, 58,60; H 4,62; N, 4,52.

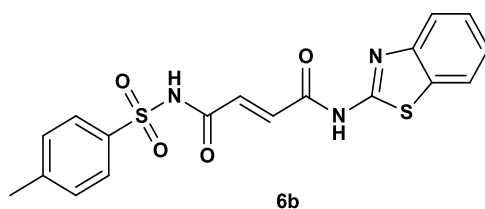
## 2- Preparation des dérivés benzothiazole (6a-6u)

One millimole of sulfonamide was added to a mixture of cyclic anhydride (2 mmol) and Cs<sub>5</sub>HP<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (10 mmol %) in 2 mL of water. Then reaction mixture was subjected to ultrasonication by an ultrasonic bath with a frequency of 35 kHz for appropriate time (3–6 min) at 25 °C. Then, 1 mmol of 2-amino benzothiazole derivative were added with additional irradiation (<10 min). Reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the catalyst was removed by filtration. The filtrate was washed by water (10 mL) and extracted with EtOAc (3x15 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 products.



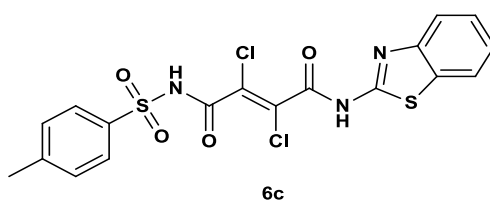
**N<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-N<sup>4</sup>-tosylsuccinamide (6a)**

Rendement: 92%, pf 171 °C, R<sub>f</sub> = 0,46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2,62 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>) -COamide), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 8,08 (s, 1H, NH), 9,10 (s, 1H, NH). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 30,9, 118,9, 120,6, 124,6, 125,1, 127,1, 130,0, 131,2, 136,9, 143,9, 153,1, 172,6, 173,9, 174,5. SM (ESI + 70 eV m / z): 404,07 ([M + 1]<sup>+</sup>, 70%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 53,58; H 4,25; N, 10,41; **trouvé:** C, 53,62; H 4,28; N, 10,37.



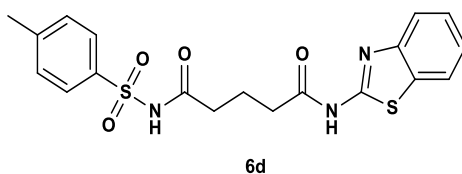
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-tosylfumaramide (6b)**

Rendement: 90%, pf 166 ° C, Rf = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,48 (s, 2H, CH = CH), 7,65 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 7,75 (d, J = 8,5, 2H, Ar-H), 8,09 (d, J = 8,7, 2H, Ar-H), 8,30 (d, J = 8,7, 2H, Ar-H), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,3, 118,8, 120,6, 124,6, 125,2, 127,3, 129,5, 131,2, 135,8, 136,5, 141,3, 153,2, 166,4, 175,1. **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 53,85; H, 3,77; N, 10,47; **trouvée:** C, 53,81; H, 3,79; N, 10,51.



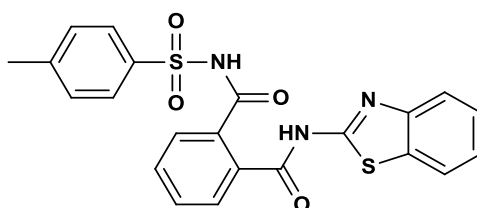
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dichloro-*N*<sup>4</sup>-tosylmaleamide (6c)**

Rendement: 88%, pf 166 ° C, Rf = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,90 (d, J = 6,7, 1H, Ar-H), 7,15 (t, J = 7,5, 1H, Ar-H), 7,32 (d, 2H, Ar-H), 7,55 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 7,69 (d, J = 8,4, 2H, Ar-H), 8,25 (s, 1H, NH), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,3, 118,8, 120,6, 124,6, 125,2, 127,3, 129,5, 131,2, 135,8, 136,5, 141,3, 153,2, 166,4, 174,8. **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 52,72; H, 3,58; N, 9,34; **trouvé:** C, 52,75; H, 3,60; N, 9,30.



***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>5</sup>-tosylglutaramide (6d)**

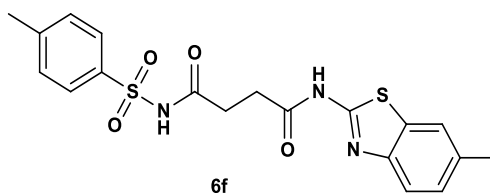
Rendement: 89%, pf 173 ° C, Rf = 0,49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,45 (t, J = 7,5, 4H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,95 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20,9, 21,6, 32,5, 34,9, 118,8, 120,6, 124,6, 125,2, 127,1, 129,2, 131,8, 137,3, 142,9, 153,7, 172,7, 173,7, 174,7. **Anal élémentaire (%)**, calculé: C, 54,66; H, 4,59; N, 10,06; trouvé: C, 54,64; H, 4,62; N, 10,03.



6e

***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*-tosylphthalamide(6e)**

Rendement: 58%, pf 176 ° C, Rf = 0,49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,94 (d, 2H, Ar-H), 8,05 (m, 4H, Ar-H), 8,09 (d, 1H, Ar-H), 8,09 (s, 1H, NH), 9,08 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 118,7, 120,5, 123,8, 124,6, 125,3, 127,7, 128,3, 130,0, 131,4, 131,9, 132,1, 134,5, 137,2, 137,9, 153,1, 172,9, 173,7, 174,8. **Anal élémentaire. (%)**, calculé: C, 58,52; H, 3,79; N, 9,31; trouvé: C, 58,55; H, 3,82; N, 9,28.

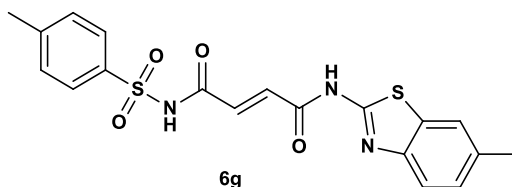


6f

***N*<sup>1</sup>-(6-Methylbenzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-tosylsuccinamide (6f)**

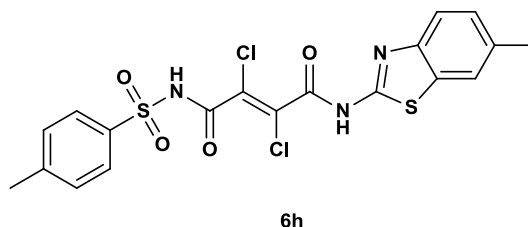
Rendement: 88%, pf 172 ° C, Rf = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,38 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2,64 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>) -COamide), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,60 (s, 1H, Ar-H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H,

CH<sub>arom</sub>), 8,08 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8,08 (s, 1H, NH), 9,10 (s, 1H, NH). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 21,9, 30,9, 118,9, 121,6, 127,1, 128,2, 128,7, 130,0, 131,2, 131,8, 134,1, 136,9, 143,9, 153,1, 153,6, 172,6, 173,9, 174,5, 174,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 418,20 ([M + 1]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 54,66; H, 4,59; N, 10,06; **trouvé:** C, 54,62; H, 4,56; N, 10,13.



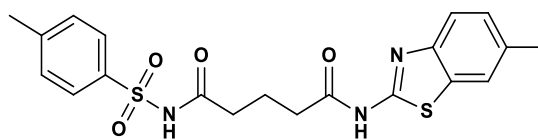
***N*<sup>1</sup>-(6-Methylbenzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-tosylfumaramide (6g)**

Rendement: 86%, pf 169 ° C, R<sub>f</sub> = 0,49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,38 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6,50 (s, 2H, CH = CH), 7,40 (d, J = 7,5, 2H, Ar-H), 7,60 (s, 1H, Ar-H), 7,65 (d, J = 8,2, 1H, Ar-H), 7,75 (d, J = 8,4, 2H, Ar-H), 8,10 (d, J = 8,5, 2H, Ar-H), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 23,3, 118,5, 120,7, 124,9, 125,4, 127,9, 129,3, 131,2, 134,8, 135,8, 137,2, 150,3, 166,9, 167,4, 175,2. **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 54,92; H 4,12; N, 10,11; **trouvé:** C, 54,95; H 4,10; N, 10,14.



***N*<sup>1</sup>-(6-Methyl benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dichloro-*N*<sup>4</sup>-tosylmaleamide (6h)**

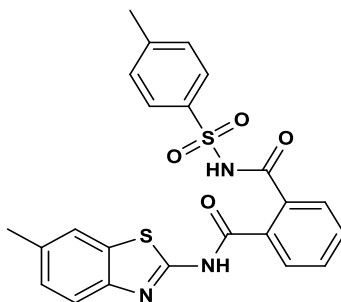
Rendement: 82%, pf 168 ° C, R<sub>f</sub> = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7,34 (d, J = 7,8, 2H, Ar-H), 7,62 (d, J = 8,5, 2H, Ar-H), 7,76 (d, J = 8,3, 2H, Ar-H), 8,01 (s, 1H, NH), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,4, 22,9, 118,5, 120,6, 124,6, 127,2, 128,5, 131,2, 135,8, 136,5, 137,3, 141,3, 151,2, 166,4, 168,3, 174,8. **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 47,11; H 3,12; N, 8,68; **trouvé:** C, 47,16; H, 3,09; N, 8,70.



6i

***N*<sup>1</sup>-(6-Methyl benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>5</sup>-tosylglutaramide (6i)**

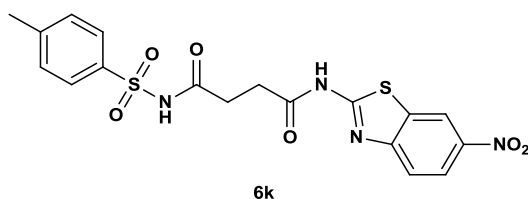
Rendement: 75%, pf 174 ° C, R<sub>f</sub> = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,45 (t, J = 6,5, 4H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,46 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7,30 (d, J = 7,5, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7,75 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8,02 (s, 1H, NH), 9,04 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 20,9, 21,6, 21,9, 32,5, 34,9, 118,8, 121,6, 128,1, 128,7, 129,2, 131,8, 135,3, 138,9, 152,4, 173,8, 174,6, 174,9. **Anal élémentaire (%)**, calculé: C, 55,67; H, 4,91; N, 9,74; **trouvé**: C, 55,64; H, 4,92 ; N, 9,80.



6j

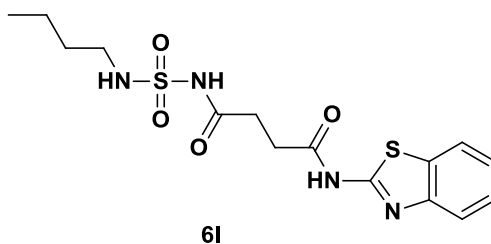
***N*<sup>1</sup>-(6-Methyl benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>2</sup>-tosylphthalamide (6j)**

Rendement: 59%, pf 178 ° C, R<sub>f</sub> = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,45 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ph), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7,75 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7,94 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>), 8,02 (d, J = 8,5, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8,07 (s, 1H, NH), 9,05 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 21,6, 22,2, 118,7, 120,5, 123,8, 124,6, 125,3, 127,7, 128,3, 130,0, 131,4, 131,9, 132,1, 134,6, 137,2, 137,9, 153,1, 172,9, 173,7, 174,2, 174,8. **Anal élémentaire. (%)**, calculé: C, 59,34; H 4,11; N, 9,03; **trouvé**: C, 59,36; H 4,14; N, 9,01.



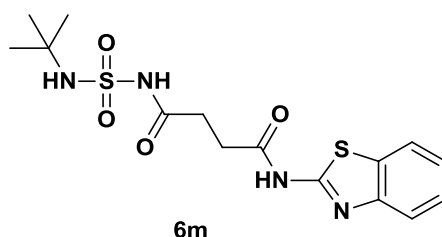
***N*<sup>1</sup>-(6-Nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-tosylsuccinamide**

Rendement: 48%, pf 175 ° C, Rf = 0,43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2,67 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>) -COamide), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 7,40 (s, 1H, Ar-H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 8,08 (s, 1H, NH), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,78 (s, 1H, CHarom), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,6, 21,9, 30,9, 117,8, 119,2, 121,9, 128,2, 131,2, 137,3, 137,7, 144,9, 159,5, 173,9, 174,5, 174,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 448,07 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 48,21; H, 3,60; N, 12,49; **trouvée:** C, 48,26; H 3,63; N, 12,43.



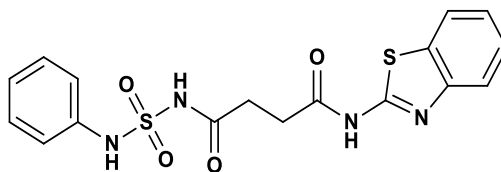
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-(*N*-butylsulfamoyl)succinamide (6l)**

Rendement: 89%, pf 137 ° C, Rf = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,75 (t, 3H, J = 5,02 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,65 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-COamide), 2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7,36 (d, J = 7,8, 2H, Ar-H), 7,70 (d, J = 8,5, 1H, Ar-H), 7,80 (d, J = 8,5, 1H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 13,5, 19,8, 29,6, 29,7, 30,9, 43,5, 118,6, 121,8, 124,9, 125,7, 130,8, 153,4, 173,5, 174,4, 175,1. Ms (ESI + 70 eVm / s): 385,13 ([M + 1] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 46,86; H, 5,24; N, 14,57; **trouvé:** 46,89; H 5,28; N, 14,59.



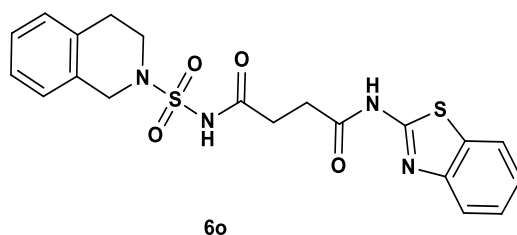
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-(N-tert-butylsulfamoyl)succinamide (6m)**

Rendement: 92%, pf 139 ° C, R<sub>f</sub> = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1,28 (s, 9H, 3 (CH<sub>3</sub>)), 2,46 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-COamide), 7,65 (d, J = 7,5, 2H, Ar-H), 7,75 (d, J = 7,7, 1H, Ar-H), 8,02 (d, J = 8,2, 1H, Ar-H), 9,02 (s, 1H, NH), 9,08 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δppm): 29,4 , 29,7, 44,6, 118,6, 121,8, 124,9, 125,7, 130,8, 153,4, 173,5, 174,4, 175,1. Ms (ESI + 70 eVm / s): 155,03 (67%), 255,02 (14%), 407,13 ([M + Na ] +, 100%). **Anal élémentaire (%)**, **calculé**: C, 46,86; H, 5,24; N, 14,57; **trouvé**: C, 46,90; H, 5,22; N, 14,60.



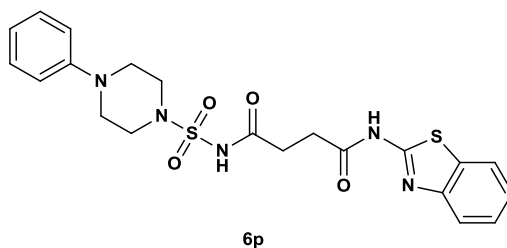
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-(N-phenylsulfamoyl)succinamide(6n)**

Rendement: 83%, PF 148 ° C, R<sub>f</sub> = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1), **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,67 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-COamide), 4,05 (s, 1H, NH ), 6,79 (m, 5H, Ar-H), 7,74 (d, J = 7,5, 2H, Ar-H), 7,92 (d, J = 7,8, 1H, Ar-H), 8,04 (d, J = 8,2 , 1H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,8, 29,9, 118,6, 121,2, 121,8, 124,3, 124,9, 125,7, 126,1, 130,8, 140,4, 153,4, 173,6, 174,6, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 406 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé**: C, 50,48; H, 3,99; N, 13,85; **trouvé**: C, 50,45; H, 3,98; N, 13,89.



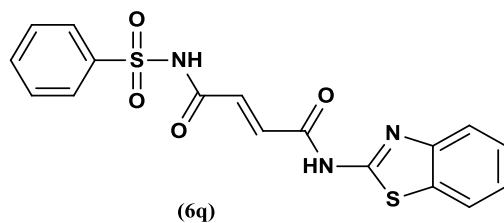
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-((3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl)succinamide(6o)**

Rendement: 90%, pf 143 ° C, Rf = 0,39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,69 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-CO amide), 2,88 (t, 2H, J = 5,8 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 3,60 (t, 2H, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>N) , 4,51 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>N), 7,05 (m, 1H, Ar-H), 7,09 (m, 1H, Ar-H), 7,17 (m, 2H, Ar-H), 7,56 (d, J = 7,8, 2H, Ar-H), 7,92 (d, J = 8,3, 1 H, Ar-H), 8,07 (s, 1 H, NHamide), 8,04 (d, J = 8,5, 1 H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 22,4, 20,0, 32,3, 52,1, 53,2, 119,8, 122,6, 124,3, 125,7, 126,2, 127,1, 128,4, 129,6, 132,4, 135,4, 152,5, 168,4, 171,2, 172,5. SM (ESI + 70 eV m / z): 445,07 ([M + 1] +, 68%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 54,04; H, 4,53; N, 12,60; **trouvé:** C, 54,06; H, 4,50; N, 12,64.



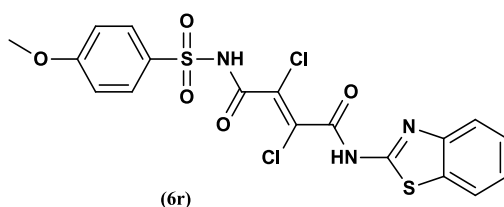
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-((4-phenylpiperazin-1-yl)sulfonyl)succinamide (6p)**

Rendement: 88%, pf 148 ° C, Rf = 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,80 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-COamide), 3,30 (t, J = 6,8, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 3,75 (t, J = 8,1, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 7,05 (m, 3H, Ar-H), 7,30 (t, 2 J = 7,5, H, Ar-H), 7,75 (d, J = 7,7, 2H, Ar-H), 8,25 (d, J = 8,1, 1H, Ar-H), 8,04 (d, J = 8,4, 1 H, Ar-H). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 29,6, 31,1, 46,5, 49,1, 117,1, 118,7, 121,1, 121,9, 124,9, 125,7, 129,5, 130,8, 150,6, 153,4, 173,5, 174,4, 175,1. SM (ESI + 70 eV m / z): 474,10 ([M + H] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 53,26; H, 4,90; N, 14,79; **trouvé:** C, 53,30; H, 4,92; N, 14,77.



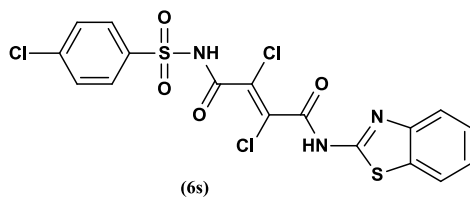
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-*N*<sup>4</sup>-(*N*-phenylsulfonyl)fumaramide (6q)**

Rendement: 89%, pf 141 ° C, R<sub>f</sub> = 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1), **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 6,70 (s, 2H, CH = CH), 7,25 (m, 5H, Ar -H), 7,45 (d, J = 7,5, 2H, Ar-H), 7,64 (d, J = 7,8, 2H, Ar-H), 8,04 (s, 1H, NH), 9,00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 118,6, 119,5, 121,2, 121,8, 124,3, 124,9, 125,7, 126,1, 135,8, 138,7, 153,4, 168,2, 169,6, 175,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 402 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 50,74; H, 3,51; N, 13,92; **trouvé:** C, 50,75; H, 3,54; N, 13,90.



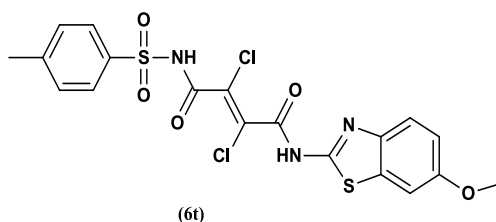
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dichloro-*N*<sup>4</sup>-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)maleamide (6r)**

Rendement: 82%, pf 169 ° C, R<sub>f</sub> = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO, δ ppm): 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,92 (d, J = 7,6, 2H, Ar-H), 7,20 (d, J = 7,9, 2H, Ar-H), 7,60- 7,73 (2d, J = 7,9, 4H, Ar-H), 7,74 (s, 1H, NH), 8,80 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 55,7, 112,8, 115,2, 117,7, 121,6, 124,6, 130,8, 133,8, 135,9, 140,8, 150,1, 157,9. SM (ESI + 70 eV m / z): 485,10 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 44,45; H, 2,69; N, 8,64; **trouvé:** C, 44,47; H, 2,67; N, 8,67.



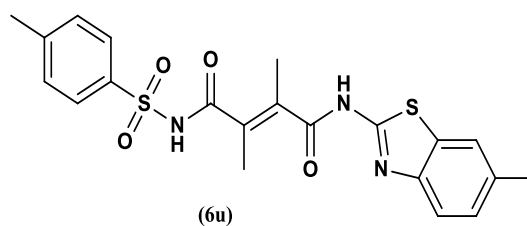
***N*<sup>1</sup>-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dichloro-*N*<sup>4</sup>-((4-chlorophenyl)sulfonyl)maleamide (6s)**

Rendement: 80%, pf 169 ° C, Rf = 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO, δ ppm): 7,32 (d, 2H, Ar-H), 7,43 (d, 2H, Ar-H), 7,64 (d, 2H, Ar-H), 7,66 (d, 2H, Ar-H), 8,20 (s, 1H, NH), 9,10 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 118,8, 121,6, 124,6, 125,2, 128,8, 129,2, 131,2, 137,8, 138,5, 153,2, 163,4, 168,7, 174,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 489,08 ([M]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 41,60; H, 2,05; N, 8,56; **trouvé:** C, 41,63; H, 2,06; N, 8,54.



***N*<sup>1</sup>-(6-Methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dichloro-*N*<sup>4</sup>-tosylmaleamide (6t)**

Rendement: 83%, pf 166 ° C, Rf = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,35 (d, J = 6,7, 1H, Ar-H), 7,63 (d, J = 7,8, 2H, Ar-H), 7,75-7,80 (2d, 4H, Ar-H), 7,78 (d, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 21,3, 56,8, 104,9, 114,8, 118,8, 128,6, 129,6, 131,2, 136,8, 137,3, 145,3, 156,8, 163,4, 168,4, 174,8. SM (ESI + 70 eV m / z): 499,05 ([M]<sup>+</sup>, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 45,61; H, 3,02; N, 8,40; **trouvé:** C, 45,64; H, 3,06; N, 8,42 .



***N*<sup>1</sup>-(6-Methylbenzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dimethyl-*N*<sup>4</sup>-tosylmaleamide (6u)**

Rendement: 86%, pf 160 ° C, R<sub>f</sub> = 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH, 9/1). **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,62 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7,35 (d, J = 6,7, 2H, Ar-H), 7,60 (d, 1H, Ar- H), 7,65 (d, J = 6,9, 2H, Ar-H), 7,78 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 8,12 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, NH) . **RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 8 ppm): 7,8, 8,1, 19,2, 19,6, 116,8, 119,5, 125,6, 128,6, 129,5, 131,8, 133,4, 138,4, 138,9, 150,1, 164,8, 169,2, 175,2. SM (ESI + 70 eV m / z): 443,10 ([M] +, 100%). **Anal élémentaire.** (%), **calculé:** C, 56,87; H 4,77; N, 9,47; **trouvé:** C, 56,90; H, 4,78; N, 9,44.

