

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté : Mathématique, informatique et sciences de la matière
Département : Chimie
Laboratoire de domiciliation : LCA

THÈSE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN 3^{ème} CYCLE

Domaine : MISM Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Moléculaire

Présentée par :

BENDIF Besma

Intitulée

**Physicochimie et pharmaco-modulation d'agent électrophile polyvalent
de Sulfamoyles : Étude théorique et expérimentale.**

Soutenue le : **01/02/2022**

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Affiliation	Membre
Mr R. OUMEDDOUR	Pr.	Univ. Guelma	Président
Mme N. BENSOUILAH	MCA.	ENP. Alger	Encadreur
Mr R. MERDES	Pr.	Univ. Guelma	Examinateur
Mme H. GUEBAILIA	Pr.	Univ. Guelma	Examinateur
Mr N. AOUF	Pr.	Univ. Annaba	Examinateur
Mr N. BENOSMANE. N	Pr.	Univ. Boumerdes	Examinateur
Mme H. FISLI	MCA.	Univ. Guelma	Invitée
Mme M. Ibrahim-Ouali	Pr.	Univ. France	Invitée

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté : Mathématique, informatique et sciences de la matière
Département : Chimie
Laboratoire de domiciliation : LCA

THÈSE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN 3^{ème} CYCLE

Domaine : MISM Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Moléculaire

Présentée par :

BENDIF Besma

Intitulée

**Physicochimie et pharmaco-modulation d'agent électrophile polyvalent
de Sulfamoyles : Étude théorique et expérimentale.**

Soutenue le : 01/02/2022

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Affiliation	Membre
Mr R. OUMEDDOUR	Pr.	Univ. Guelma	Président
Mme N. BENSOUILAH	MCA.	ENP. Alger	Encadreur
Mr R. MERDES	Pr.	Univ. Guelma	Examinateur
Mme H. GUEBAILIA	Pr.	Univ. Guelma	Examinateur
Mr N. AOUF	Pr.	Univ. Annaba	Examinateur
Mr N. BENOSMANE. N	Pr.	Univ. Boumerdes	Examinateur
Mme H. FISLI	MCA.	Univ. Guelma	Invitée
Mme M. Ibrahim-Ouali	Pr.	Univ. France	Invitée

“Chacun vaut ce que valent les objectifs de son effort.”

Marc-Aurèle

Table des matières

Résumé.....	
Abstracts.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des tableaux	
Liste des figures.....	
Remerciements.....	

INTRODUCTION GENERALE : Situation et présentation du sujet

Partie I : Des Oxazoles vers les Thiazoles Etude expérimentale

CHAPITRE 1 : Des oxazoles aux thiazoles & vers de nouveaux composés

I- Une brève histoire des Oxazolidinones	3
I-1-1 Structures et propriétés	3
I-1-2 Applications thérapeutiques	4
I-1-3 Autres cibles thérapeutiques	6
I-2 Mécanisme d'action des Oxazolidinones	7
I-3 Aperçu des méthodes classiques de synthèse	8
I-1-1 Carbonylation et cycloaddition	8
I-1-2 Cyclocarbamation	13
I-1-3 Cyclisation et activation /modification des liens C-H	15
II- Les Sulfonamides	18
II-1 La fraction intemporelle ?	18
II-2-1 Mécanisme d'action des Sulfonamides :	19
II-2-2 La poly- pharmacologie	20
II-3 État de l'art de la synthèse des sulfamides	22
II-1-1 Synthèse sans métal de transition	22
II-1-2 Synthèse de sulfamide catalysée par des métaux de transitions	28
-Pd	28
-Cu	29
-Rh	31
III- La perspective combinatoire pour le multi-cibles	32
IV- Les N-Aryl, N'-sulfamoyl Oxazolidinones	34
IV-1 Etat de l'art sur la synthèse des N-Aryl, N'-sulfamoyl Oxazolidinones	34
V- Vers de nouveaux analogues	38
V-1 Préparation d'Oxazolidinones contenant le motif sulfonyle substitué	40
VI- Réactivité chimique	44
VI-1 Notion des orbitales moléculaires frontières	44

CHAPITRE 2 : Les S-hétérocycles¹ au service de la médecine

I-	Introduction des hétérocycles soufrés	49
II-	Activité biologique des S-hétérocycles	51
III-	Intromission des Thiazinanone et les Thiazolidinones	52
III-1	Des Thiazinanes aux Thiazinanones	55
III-2	Bibliographie sur les principales méthodes de synthèse des Hétérocycles Soufrés contenant un autre hétéroatome	54
III-2-1	Synthèse des dérivés 1,3-thiazinane-4-one	54
III-2-2	Synthèse des dérivés 1,3-thiazinane-2-one	
III-3	Les Thiazolidinone	60
III-3-1	La synthèse des 2-Thiazolidinones	61
III-3-2	Les 4-thiazolidinones	63
III-3-3	Les thiazolidine-2,4-dione	64
IV-	Conclusion et perspectives	65

CHAPITRE 3 : Stratégie de synthèse éco-innovante de nouveaux hétérocycles fonctionnels type 2H-1,3-thiazin-2-ones

I-	Note générale	67
II-	Produits	67
III-	Outils et Appareillages	67
IV-	Procédure expérimentale de synthèse	68
IV-1	Préparation des produits de départ	68
A-	Reduction du méthyl 2-mercaptoacetate	68
B-	Estérification de la L-cystéine	69
C-	Cyclisation de la L-cystéine	70
V-	Voie générale de synthèse des 2H-1,3-thiazin-2-ones	70
VI-	Optimisation des conditions réactionnelles	71
VI-1	Effet de la base	71
VI-2	Étude du solvant et de la température	71
VI-3	Synthèse des dérivés des N-aryl-1,3-thiazinane-3-sulfonamide	73

¹ Hétérocycles soufrés

Partie II : De la pharmacocinétique a la pharmacodynamique Investigation In silico

CHAPITRE 4 : Introduction aux Méthodes in silico de prédiction

I- Pourquoi l' <i>in silico</i> ?	97
I-1 Qu'est-ce que le Docking moléculaire ?	98
I-1-1 L'essentiel du Docking moléculaire	99
II- Profilage pharmacocinétique ² ?	100
III- Méthodes et résultats	
III-1 Détermination des propriétés ADMET	101
A- Propriétés « Drug-like » et « Lead-like »	101
B- Profilage pharmacocinétique (Qikprop)	102
III-2 Le Docking moléculaire par ajustement induit (IFD)	104
A- Docking de prédiction de l'activité antibactérienne	105
B- Docking de prédiction de l'activité antifongique	109

Conclusion Générale

Annexes

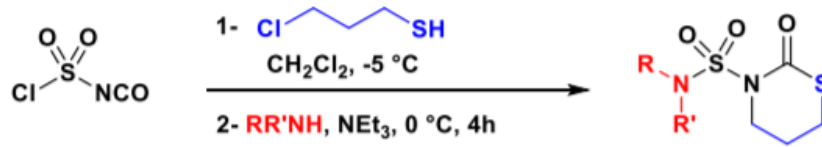
² Ligprep M, Macromodel G. QikProp; Schrodinger, LLC; New York, NY, 2011.

ملخص

تحظى الثيازينونات المحتوية على السلفوناميدات باهتمام متزايد نظرًا لأهميتها في تصميم وتطوير جزيئات جديدة ذات أهمية صيدلانية محتملة

تم وصف سلسلة جديدة من N-ثيازين-1-3ان التي تحتوي على السلفوناميد .

تم تصنيع المركبات في غلات جيدة في تفاعل واحد من كلوروسولفونيل أيزوسيانات، -كلورو-1-بروبانثيول والعديد من الأمينات الأليفاتية الأولية والثانوية، أو الأمينات العطرية غير المتجانسة. تم إنشاء بنية أحد هذه المركبات بواسطة علم البلورات بالأشعة السينية، وتم تقييم هذه المركبات لنشاطها البيولوجي.



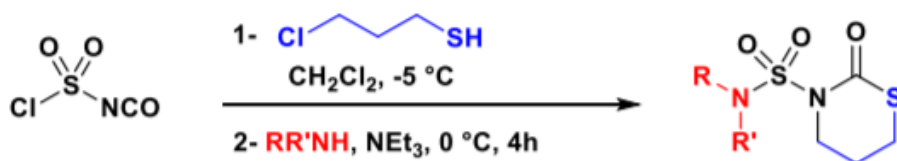
20. مثال سريع، فعال وغير مكلف

الكلمات الدالة:

ثيازينان، ثيازوليدينون، كلوروسولفونيل أيزوسيانات، السلفوناميد

Résumé

Les thiazinones contenant des sulfamides connaissent un intérêt accru en raison de leur importance dans la conception et le développement de nouvelles molécules d'intérêt pharmaceutique potentiel. La synthèse d'une série de nouvelles 2H-1,3-thiazine-2-ones N-substituées contenant un sulfonamide est décrite. Les composés ont été synthétisés avec de bons rendements dans une réaction en un seul récipient à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl (CSI) disponible dans le commerce, de 3-chloro-1-propanethiol et de diverses amines aliphatiques primaires et secondaires, aromatiques ou hétéroaromatiques. La structure de l'un de ces composés a été établie par cristallographie aux rayons X. Les composés sont évalués pour leur activité biologique.

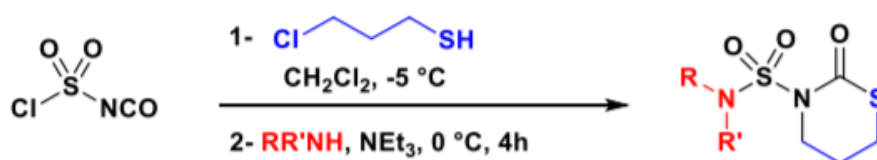


20 exemples : Rapide, efficace et moins onéreuse.

Mots clé : Chlorosulfonyl isocyanate ; Sulfamide ; Thiazolidinone, Thiazolinane.

Abstract

Thiazinones containing sulfonamides are experiencing increased interest due to their importance in the design and development of new molecules of potential pharmaceutical interest. The synthesis of a series of new Nsubstituted 2H-1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide is described. The compounds were synthesized in good yields in a one-pot reaction starting from commercially available chlorosulfonyl isocyanate (CSI), 3- chloro-1-propanethiol, and various primary and secondary aliphatic, aromatic or heteroaromatic amines. The structure of one of these compounds was established by X-ray crystallography. The compounds are being evaluated for their biological activity.



20 examples: rapid, efficient, inexpensive

Keywords : Chlorosulfonyl isocyanate ; Sulfamide ; thiazolidinone, thiazin-2-one.

Abréviation :

ADME	: absorption (A) ; distribution (D) ; métabolisme (M) ; excrétion du principe actif et de ses métabolites (E) .
PABA	:P-aminobenzoïque
ICS	: isocyanate de chlorosulfonyl
DMF	: N,N-Diméthylformamide
C-S	: liaison carbone-soufre
C-N	: liaison carbone-soufre
C-O	: liaison carbone-oxygène
C-H	: liaison carbone-hydrogène
Met	: méthyle
Et	: éthyle
Ph	: Phényle
Tf	: trifluorométhanesulfonyl
Ts	: para-toluènesulfonyl
Ac	: acétyl
Ar	: aryle
Bn	: benzyle
t-Bu	: tert-butyle
Boc	: tert-butyloxy-carbonyl
THF	: tétrahydrofurane
Net ₃	: Triméthylamine
TEA	: Triméthylamine
MeCN	: acétonitrile
DCE	:dichloroéthane
DMAP	: 4-Diméthylaminopyridine
MW	: irradiation micro-onde
Δ	: chauffage thermique
Hv	: irradiation lumineuse
rt.	: température ambiante
h	: heure
min	: minute
Im ₂ CO	: Carbonyldiimidazole
DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DABSO	: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide)
TBHP	: tert-Butyl hydroperoxide
DCM	: dichlorométhane
DMSO	: diméthylesulfoxyde
NBS	: N-Bromosuccinimide
NCS	: N-Chlorosuccinimide
RMN 1H	: résonance magnétique nucléaire du proton
RMN C13	: résonance magnétique nucléaire du carbone
CDCl ₃	: chloroforme deutéré
Pf	: point de fusion
eq	: équivalent
cat.	: quantité catalytique

mol	: mole
J	: constante de couplage
ppm	: partie par million
Hz	: hertz
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	: Lowest Occupied Molecular Orbital
HRMS	: High Resoltuion Mass Spectrometry
RX	: rayons X
s	: singulet
d	: doublet
t	: triplet
m	: multiplet
dd	: doublet dédoublé
q	: qudruplet

Liste des figures :

Figure 1. Les différents isomères des oxazolidinones.	3
Figure 2. Molécules développées contenant le motif oxazolidin-2-one	4
Figure 3. Produits naturels contenant le motif oxazolidin-2-one.	4
Figure 4. Pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one.	5
Figure 5. Structures biologiquement actives.	6
Figure 6. Mécanisme d'action du Linézolide.	7
Figure 7. Structure tridimensionnelle du ribosome	8
Figure 8. Première sulfamide synthétisée autant qu'antibiotique	18
Figure 9. Mécanisme d'action compétitif des sulfamides et du PABA.	19
Figure 10. Exemples de quelques molécules développées à activité sélective	20
Figure 11. Fonctionnalisation et site d'attaque des ICSs.	35
Figure 12. Schéma récapitulatif de la perspective de synthèse visant l'augmentation de l'encombrement stérique et le potentiel hydrophobique.	39
Figure 13. Différents motifs S-hétérocycliques	50
Figure 14. La liste des médicaments comportant un cycle soufré validés par la FDA	51
Figure 15. Les différents isomères des thiazinanes.	52
Figure 16. Produits naturels et molécules bioactives contenant le motif 1,3-thiazine.	52
Figure 17. Exemple d'un isomère en expansion : le Thiazinanone.	53
Figure 18. La structure du Thiazolidinone.	60
Figure 19. La poly-activité biologique du motif thiazolidinone	60
Figure 20. Schéma simplifié du processus de liaison de la protéine (P) et le ligand (L).	98
Figure 21. Le mode de liaison du composé 4l	107
Figure 22. Le mode de liaison du composé 4n dans le cavité active de <i>l'E. coli</i> (PBD : 3TYE).	108
Figure 23. Le composé 4o au sein de la cavité d'interaction de la DHPS	108
Figure 24. Diagramme des interactions et le mode de liaison du composé 4s dans le cavité active de <i>la CYP51</i> .	111
Figure 25. A gauche contribution hydrophobique de type pi-pi entre cycles aromatiques (4n@5V5Z , à droite, mise en évidence des interactions hydrophobiques (potentiel) impliquées dans la stabilisation du complexe.	111
Figure 26. Digrammes des interactions des complexes CYP51@ 4g,4l et 4o .	112

Liste des tableaux :

Tableau 1. Représentation des orbitales frontières HUMO et LUMO des dérivés ONPOS.	44
Tableau 2. Résumé des condition opératoires et leurs impacts sur la réaction.	71
Tableau 3. Des propriétés pharmacocinétiques des candidats et du Sulfaméthoxazole (SMZ) profilé par différentes règles.	102
Tableau 4. Valeurs des descripteurs pharmacocinétique calculé par le module Qikprop.	102
Tableau 5. Valeurs des énergies estimées de l'insertion dans le site actif de la DHPS ainsi que les liaisons et les acides aminés impliqués.	106
Tableau 6. Valeurs des énergies de complexation des ligands avec les résidus latéraux de la CYP51 a inhibition antifongique.	109

À

La mémoire de ma tendre grand-mère,

Ma mimi,

L'amour de ma vie :

BOUZIT AKILA

Que dieu ait son âme et l'accueille dans son vaste paradis.

À

Mes parents,

Mon Mari,

A, Mes frères, Akram et Amine,

A, Meriem et mes nièces,

Ainsi qu'à ceux pour qui je compte...

La persévérance gagne le succès.

Michel Dupuy

Remerciements :

Ces travaux de thèse n'auraient pas été possibles sans le soutien de beaucoup de personnes dont l'aide, le conseil et l'encouragement manifesté, à mon égard m'ont permis de progresser.

Tout d'abord, je tiens à rendre hommage au défunt, le Professeur ABDAOUI Mohamed, mon directeur de thèse que dieu a appelé au cours de chemin, Allah yerahmou. Très heureuse et fière de l'avoir connu et d'avoir travaillé sous son aile, d'autant plus, il fait partie des personnes pour qui je suis engagée à honorer.

Je tiens à remercier ma directrice de recherche actuelle, Dr. BENSOUILAH Nadjia, pour notre belle relation et d'avoir accepté de m'accompagner dans l'aboutissement de ce projet de thèse, je la remercie pour son investissement, pour sa patience et sa bienveillance engagée tout le long de son encadrement. Je lui suis reconnaissante pour la confiance qu'elle m'a accordée et d'avoir cru en moi.

Je souhaite particulièrement remercier Madame Malika IBRAHIM-OUALI, pour l'opportunité qu'elle m'a offerte. Je la remercie vivement de m'avoir accueilli sans conditions dans son laboratoire à l'ISM2, Aix Marseille Université, et d'avoir tout mis à ma disposition afin de concrétiser mon projet de thèse. Je la remercie pour son soutien autant personnel que scientifique, pour sa présence et son dévouement notamment son accompagnement en toute modestie. La rigueur scientifique et la persévérance au travail que j'ai acquises à son contact me seront utiles dans ma future carrière.

Je remercie également Dr. Frédérique DUMUR de l'ICR, Aix Marseille Université, pour sa considérable collaboration, son accueil et sa précieuse contribution.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur KHATMI Djamel Eddine, grâce à qui tout a pris forme. Le premier qui m'a initié à la modélisation moléculaire, le premier qui m'a donné la parole et le premier qui m'a poussé vers la recherche tout en m'ouvrant la porte ! D'ailleurs c'est grâce à lui que j'ai connu le généreux Professeur HUMBEL Stéphane. Je profite de l'occasion pour lui adresser mes sincères reconnaissance et ma reconnaissance de m'avoir accueilli, formé et dirigé lors des différents séjours dans son laboratoire, je le remercie profondément pour son humilité et son hospitalité irréprochable, ainsi que toute l'équipe Ctom13.

J'aimerais, par la suite, remercier les professeurs OUMEDDOUR Rabeh, MERDES Rachid, AOUF Noureddine, BENOSMANE Nadjib ainsi que le Professeur GUEBAYIA.A Habiba d'avoir acceptés de m'accorder de leurs temps pour évaluer ce manuscrite et d'honorer la soutenance en faisant partie des jury de thèse .

Je suis également très reconnaissante envers le gouvernement Algérien et au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique pour l'octroi de la bourse PNE.

Je profite de l'occasion, pour témoigner toute ma sympathie à Monsieur Mounir NESSAIB, qui m'a sans conditions gentiment orienté et assister lors de mes premières synthèses,

Sans oublier les membres du personnel de l'Université de Guelma, pour leurs orientations, tolérances, aides et disponibilités. Notamment, les Professeurs ELLAGOUNE Saleh, MEDDOUR Athmane, HAMDY Rachid, KHBIZI Ali.

Je tiens aussi à remercier les membres de mon équipe LCA et particulièrement notre chef d'équipe Docteur FISLI Hassina, notre sympathique ingénieur Madame BOULTIF Assia.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à mes collègues passés et présents avec lesquels j'ai eu la chance de travailler au quotidien. Ils m'ont beaucoup appris et ont fait du milieu de la recherche un environnement stimulant et enrichissant. Je tiens, tout d'abord, à remercier Nadjet MESSOUAOUDI qui m'a initié puis jumelée lors de mes premières années, Monsieur et Mme STITI Habiba pour leurs bienveillances, encouragements et bonne humeur au quotidien.

Je remercie tous les membres de LCAO avec qui j'ai pu collaborer et interagir au cours de ces années notamment Professeur BOUTMEUR.

Enfin, mes remerciements vont à l'équipe administrative de la faculté MISM surtout Hanane, Chafika et Mourad.

Je remercie aussi toutes les belles rencontres à l'ISM2 a Aix Marseille Université, j'en cite Jocelyne, Alain, Nicolas, merci à vous d'avoir adoucis mes périodes difficiles, j'en retiens que des rires.

Je profite aussi de ces quelques lignes pour remercier mes amis, notamment Mouhcen BOULBAZINE, Neeraj, Huda, Meriem ainsi que Hizia et tous les gens que j'ai eu la chance

de rencontrer lors de mes séjours scientifiques et qui sont vite devenus des amis. Merci d'avoir été là et de m'avoir encouragé durant mes plus délicates périodes.

Je ne pourrais finir cette page sans remercier ceux qui, dans l'ombre, ont joués un rôle important dans l'accomplissement de ces travaux. Les mots ne suffiront pas à leurs montrer ma profonde gratitude envers tout le support affectif que j'ai reçu de leurs parts. Malgré la distance ou carrément un monde qui nous sépare, ils n'ont pas cessé d'être présents, ni de m'encourager et de me remettre sur ma ligne de mire quand je m'égaré. Sans vous, je ne serai ce que je suis et je ne serai pas là où j'en suis. Je ne saurais suffisamment remercier, ma chère grande mère et mon pilier BOUZIT Akila ullah yerhamha, papa et maman, mes petits frères à qui je dédie ce manuscrit.

Finalement, Je tiens à remercier mon ami, confident et mari G.Mehdi .Merci pour ta présence et ton écoute au quotidien. Merci d'avoir cru à mes rêves et de m'avoir soutenue et donné la force de continuer.

Le plus beau reste à venir...

Besma.

Patience et persévérance conduisent à la réalisation des espérances.

Amor Abbasi

INTRODUCTION

L'arrivée des antibiotiques dès les années 1940 avait donné une incroyable puissance aux médecins ^{A1}. Des infections naguère dévastatrices – fièvre typhoïde, coqueluche, tuberculose, certaines pneumonies, etc. – allaient être vaincues grâce à ces armes radicales contre les nombreuses maladies dues à des bactéries, mais comme certains l'avaient prédit, les bactéries ont peu à peu trouvé des parades contre les antibiotiques ^{B2,C3} [Annexe1].

Aujourd'hui, de nombreuses espèces sont multirésistantes, insensibles à plusieurs antibiotiques. Le problème devenu critique dans les hôpitaux se développe désormais en médecine « de ville ». Ce combat est primordial et nous avons toujours besoin de rechercher pour avancer. En effet, l'importance des sulfamides a incité de nombreux chercheurs à développer de nouveaux composés à activité plus élevée et / ou à mettre en place des méthodes de synthèse efficaces, car le groupement sulfone est le pivot de l'activité antibactérienne des sulfamides.

Les dérivés de sulfamide sont des motifs fréquemment observés en chimie médicale. Près d'un siècle après les travaux pionniers de **Gerhard Domagk** menant au premier antibiotique sulfamide « Prontosil » ^{D4}, les sulfamides restent encore des molécules très sollicitées dans le traitement des infections^{E5}.

Le choix du motif Oxazolidinones relativement récent s'avère discutable, compte tenu de son spectre d'activité antibactérien. Les Oxazolidinones, dont le représentant principal est le Linézolide, sont actifs exclusivement sur les pathogènes Gram-positifs ^{F6}. En revanche, les S-Hétérocycles à cinq^{G7}, six voir à sept chaînons sont les anneaux les plus explorés, les thiazoles ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux et de ce fait, diverses voies de préparation sont décrites dans la littérature et leurs diverses propriétés thérapeutiques tel qu'anticancéreux, antiviraux, anti-inflammatoires et antimicrobiens, antituberculeux ...*etc.* n'a pas cessés d'être démontrés.

^{A1} Hutchings .MI. ; Truman. AW. ; Wilkinson .B. Curr Opin Microbiol. 2019 Oct ;51 :72-80.

^{B2} Frieri M. ; Kumar K, Boutin A. J Infect Public Health. 2017 ;10(4):369-378.

^{C3} Harold C. Neu. *SCIENCE* 1992 • 257 (5073). :1064 - 1073

^{D4} Farah Y. ; Oussama M. In-vitro In-vivo In-silico Journal 2018- 1(1) :1-15.

^{E5} Jeśman. C. ; Młodzik A. Pol Merkur Lekarski. 2011 May ;30(179) :320-2.

^{F6} D-J. Diekema, Ronald N Jones, The Lancet .2001 ; 358(9297) :1975-1982,

^{G7} J-P. Canselier. ;C. Clément J. Chim. Phys., Vol. 75 (1978), p. 880–888

Dans le but de contrer les résistances aux antibiotiques et d'augmenter l'efficacité, les récentes recherches ont donné naissance aux Thiazolidines. Ces derniers sont des analogues soufrés des Oxazolidines, constitués d'un chaînon à cinq branches comprenant le soufre et l'azote, positionnés respectivement au 1 et 3. De même, les Thiazolidine-4-one et les Thiazolidine-2,4-diones, réputés pour leur attrayante poly-pharmacologiques ne cessent de couronner les recherches actuelles. Aussi, il est important de relever, qu'en plus de l'importance de ces chaînons autant que fractions biologiquement actives, le motif de base « la Thiazolidine » sert de prodrogue naturelle dérivé de la cystéine, une vertu qui lui octroie une attention supplémentaire dans la recherche pharmaceutique.

Notre travail de thèse est centré sur la synthèse d'une nouvelle famille de Thiazolidine-2-one issue de la réaction one pot de l'isocyanate de Chlorosulfonyl^{H8} avec différentes amines en présence des thiols halogénés. Ainsi, notre manuscrit est scindé en cinq chapitres partagés en deux parties :

Partie I : Des Oxazoles vers les Thiazoles

- 1- Dans le premier chapitre nous présenterons une synthèse bibliographique sur les oxazoles ou thiazoles vers de nouveaux composés.
- 2- Le deuxième chapitre est dédié à une description générale des *S*-hétérocycles au service de la médecine.
- 3- Dans le troisième chapitre nous dresserons une vision globale sur la Stratégie de synthèse éco-innovante de nouveaux hétérocycles fonctionnels de type 2H-1,3-thiazin-2-ones.

Ce chapitre est réservé aux : Méthodes de synthèses, matériels et présentation des résultats.

Partie II : De la pharmacocinétique à la pharmacodynamique

- 4- Dans le quatrième chapitre nous discutons tous les résultats *In silico* du profilage ADME et obtenue lors de l'amarrage moléculaire.

Pour terminer, une conclusion générale est dressée consolidant l'ensemble des aboutissements suivie de perspectives qu'on a brièvement dégagées.

^{H8} Durga Nath Dhar ; K. S. Keshava Murthy .Synthesis 1986; 1986(6): 437-449.

PARTIE I
DES OXAZOLES VERS LES THIAZOLES
Etude expérimentale

CHAPITRE I
Des Oxazoles aux Thiazoles & Vers de nouveaux composés

I- Une brève histoire des Oxazolidinones :

I-1 Structures et propriétés :

L'un des objectifs de la recherche en chimie thérapeutique, réside essentiellement dans la conception ou le développement de nouvelles molécules à faible coût, ayant un potentiel biologique important. Les Oxazolidinones font partie de cette famille. Ces petits hétérocycles sont toujours d'actualité et ne cessent de séduire les chercheurs pour leurs intéressantes propriétés et leurs multiples utilisations. En effet, les Oxazolidinones sont des cycles d'Oxazolidines hétéroatomiques à cinq chaînons, appartenant à la famille des oxazoles¹. Renfermant un oxygène, un azote, trois carbones et une fonction carbonyle. Il en existe 6 isomères de position :

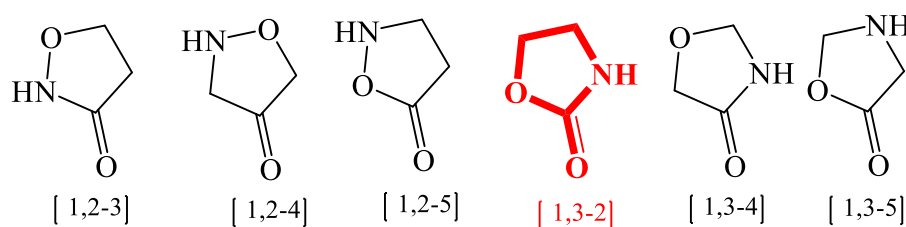


Figure 1. Les différents isomères des Oxazolidinones.

1,2-oxazolidine-3-one, 1,2-oxazolidine-4-one, 1,2-oxazolidine-5-one, **1,3-oxazolidine-2-one**, 1,3-oxazolidine-4-one, 1,3-oxazolidine-5-one.

Dans le cadre de ce projet de thèse, nous nous sommes intéressés à un seul type d'Oxazolidinone. Celui-ci se distingue par un méthylène oxydé en carbonyle entre les deux hétéroatomes : azote et oxygène^{2,3}.

La délocalisation électronique présente entre l'atome d'azote, la fonction carbonyle et l'atome d'oxygène, confère à ces oxazolidin-2-ones une stabilité accrue et une meilleure capacité à se comporter en tant que dipôle. De plus, l'atome d'azote peut agir soit comme un donneur ou un accepteur d'hydrogène ce qui justifie encore une fois l'intérêt de ce motif intéressant en chimie du médicament.

¹ Pandit, N., Singla, R. K. ; Shrivastava, B. Int. J. Med. Chem. **2012**, 59, 1-24.

² Dyen, M. E. ; Swern, D. Chem. Rev. **1967**, 67, 197-246.

³ Turley, J. W. Acta Cryst. **1972**, 28, 140-143.

I-1-2 Applications thérapeutiques :

Les Oxazolidinones sont une classe d'antibiotiques majoritairement synthétiques et comptent parmi les antibiotiques les plus récents. Plusieurs études ont été menées dans les années 1950-1960 sur différents composés, comme le Furazolidone, le Furaltadone ou encore le Methoxadone (**Figure 2**).

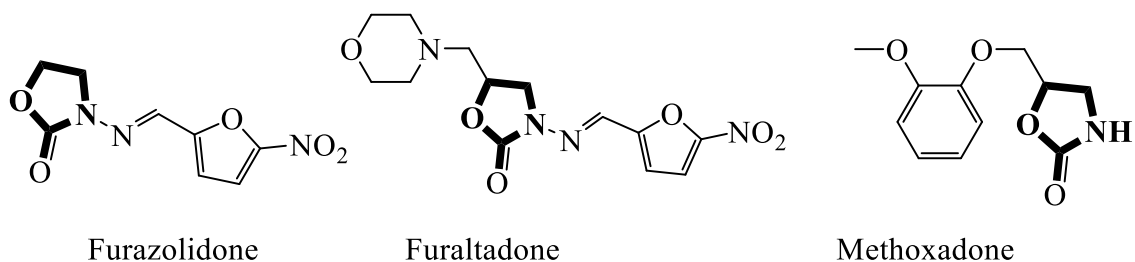


Figure 2. Molécules développées contenant le motif oxazolidin-2-one.

Il est à noter, que ces motifs sont rarement d'origine naturelle et parmi le peu de molécules isolées on a les : Cytosaxone^{4,5}, Streptazoline⁶ et l'Artabonatine.

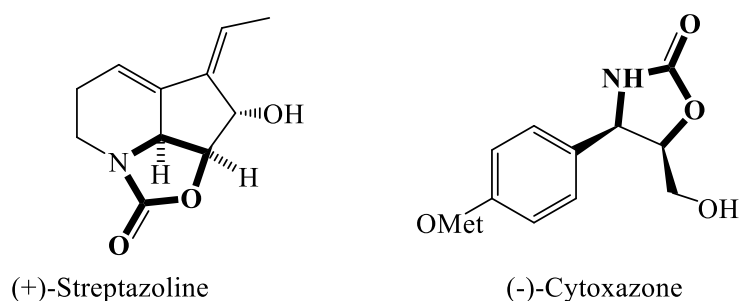


Figure 3. Produits naturels contenant le motif oxazolidin-2-one.

⁴ Kakeya, H., Morishita, M., Koshino, H., Morita, T.-i. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1052- 1053.

⁵ Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S. *J. Med. Chem.* **2014**, 80, 295-307.

⁶ Drautz, H., Zähler, H., Kupfer, E. *Chim. Acta* **1981**, 64, 1752-1765.

En 1987, l'activité de ce type de molécule a été démontrée par un industriel du Pont de Nemours, au cours du criblage de plusieurs milliers de structures contenant le motif Oxazolidinone, une molécule ¹⁰ s'est distinguée *in vivo* pour son potentiel antibiotique, dotée d'intéressantes propriétés pharmacocinétiques [DuP 105 et DuP 721]^{7,8}.

En 1996, **Pharmacia & Upjohn Corporation** (qui fait partie maintenant de Pfizer) a intensivement travaillé sur cette famille de composés avant de découvrir le (S)-N-((3-fluoro-4-morpholonylphényl) -2-oxo-oxazolidin-2-yl) méthyl) acétamide, alias **Linézolide**⁹. Il s'agit du premier antibiotique de la famille des oxazolidin-2-ones que **La Food and Drug Administration** a validé son usage clinique ainsi que sa mise sur le marché sous le nom de Zyvox® (aux USA en 2000 et 2002 en France).

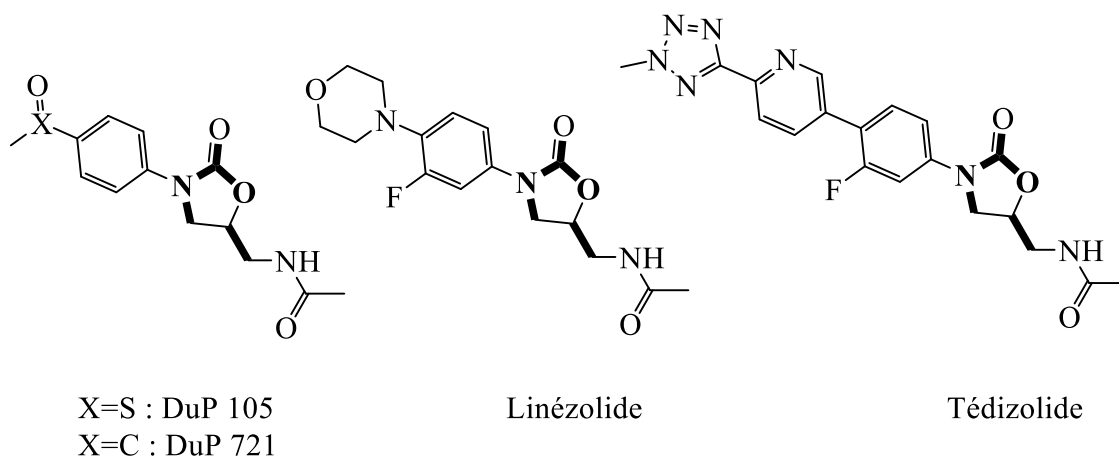


Figure 4. Pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one.

Le Linézolide est à nos jours utilisé contre les infections sévères causées par des bactéries de gram-positives, les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les *Enterococcus* résistant à la vancomycine ^{10,11}. Depuis sa découverte, des composés

⁷ Slee, A. M., Wuonola, M. A., McRipley, R. J. AAC. **1987**, 31, 1791-1797. 4

⁸Burghardt, H., Schimz, K.-L. ; Müller, M. FEBS Lett. **1998**, 425, 40-4

⁹ Michalska, K., Karpiuk, I., Król, M. ; Tyski, S. Bioorg. Med. Chem. **2013**, 21, 577-591.

¹⁰ Wilson, D. N., Schlunzen, F., Harms, J. M., Starosta, A. L. PNAS **2008**, 105, 13339-13344

¹¹ Shaw, K. J. ; Barbachyn, M. R. Ann. N. Y. Acad. Sci. **2011**, 1241, 48-70.

similaires ont été développés afin d'améliorer les performances du Linézolide^{12,13}, réduire les effets secondaires et pallier les résistances apparues la mi- 2000 [**Annexe.1**]^{14,15}.

Le Sultézolide, le Radézolide, le Tedizolide ou encore le Cadazolide, un conjugué fluoroquinolone-**Oxazolidinone**, ces derniers ont quand même réussi à atteindre la phase clinique. Cependant, le Linézolide reste un antibiotique à spectre d'activité restreint puisque son action sur les bacilles Gram-négatifs est faible à inexistante dans les concentrations autorisées chez l'homme. En revanche, les nouvelles Oxazolidinones ne semblent pas être capables d'élargir significativement ce spectre^{16,17}.

Toutefois, la découverte d'Oxazolidinones capables d'inhiber la croissance des bacilles Gram-négatives est l'un des objectifs majeurs de la recherche sur cette famille d'antibiotiques. C'est aussi l'un des ressorts du présent projet.

I-1-3 Autres cibles thérapeutiques :

On retrouve également les Oxazolidinones dans d'autres molécules à différentes visées thérapeutiques, comme le **Rivaroxaban** utilisé comme anticoagulant depuis 2011, **Zolmitriptan**¹⁸ (traitement de la migraine), commercialisé par la firme AstraZeneca sous le nom de Zomig®, ou le composé 128, un inhibiteur potentiel du VIH-1, développé par Amin et coll, ainsi que d'autres travaux en cours et qui ne cessent de démontrer l'existence d'une potentialité **multi-thérapeutique** des Oxazolidin-2-ones¹⁹.

¹² Kurasaki, H., Tsuda, K., Shinoyama, M. *Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 623-628. 4

¹³ Caldwell, N., Campbell, P. S., Jamieson, C. J. *Org. Chem.* **2014**, 79, 9347-9354

¹⁴ Bassetti, M. ; Merelli, M. ; Temperoni, C. ; Astilean, A. *Ann. Clin. microbiol. antimicrobien.* **2013**, 12 (1), 22.

¹⁵ Butler, M. S. ; Blaskovich, M. A. ; Cooper, M. A. *J. Antibiot.* **2013**, 66 (10), 571–591.

¹⁶ Vinh, D. C. ; Rubinstein, E. *J. Infect.* **2009**, 59, S59–S74.

¹⁷ Renslo, A. R. *Antibacterial. Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2010**, 8 (5), 565–574.

¹⁸ Girotra, P., Singh, S. K. ; Kumar, G. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, 85, 92-101.

¹⁹ Hussain, H., Green, I. R., Krohn, K. ; Ahmed, I. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 640-693.

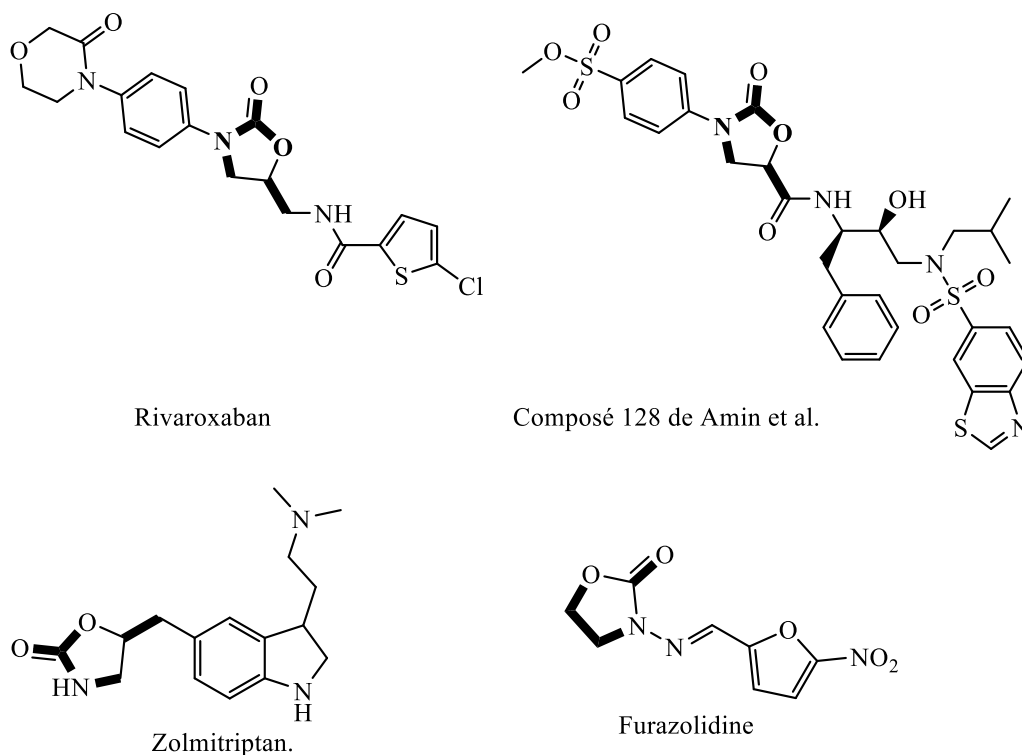


Figure 5. Structures biologiquement actives.

Les antibiotiques et leurs motifs ont été éminemment étudiés dans le cadre de cette thèse [Annexe.2], nous avons reporté dans les sections respectives, les mécanismes d'action des deux catégories d'antibiotiques dans l'ambition d'élaborer le concept multi-cibles thérapeutique.

I-2 Mécanisme d'action des Oxazolidinones :

Les pharmacophores contenant les motifs Oxazolidinones agissent en inhibant la synthèse protéique dans la cellule bactérienne. Ils se fixent directement et de façon anticipée sur l'ARNr 23S de la sous unité ribosomique 50S, empêchant la fixation de la N-formylméthionine-ARNt (f-met-ARNt), et par conséquent freine la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est essentiel à la réplication de l'ADN, entraînant l'arrêt de la biosynthèse et de transcriptions essentielles provoquant la mort cellulaire du microbe^{20,21,22}. **(Figure 6).**

²⁰ Takrouri, K., Cooper, H. D., Spaulding, A. Infect. Dis. **2016**, 2, 405-426.

²¹ Ippolito, J. A. ; Kanyo, Z. F. ; Wang, D. J. Med. Chem. **2008**, 51 3353–3356.

²² Wilson, D. N. ; Schlunzen, F. ; Harms, J. M. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **2008**, 105 (36), 13339–13344.

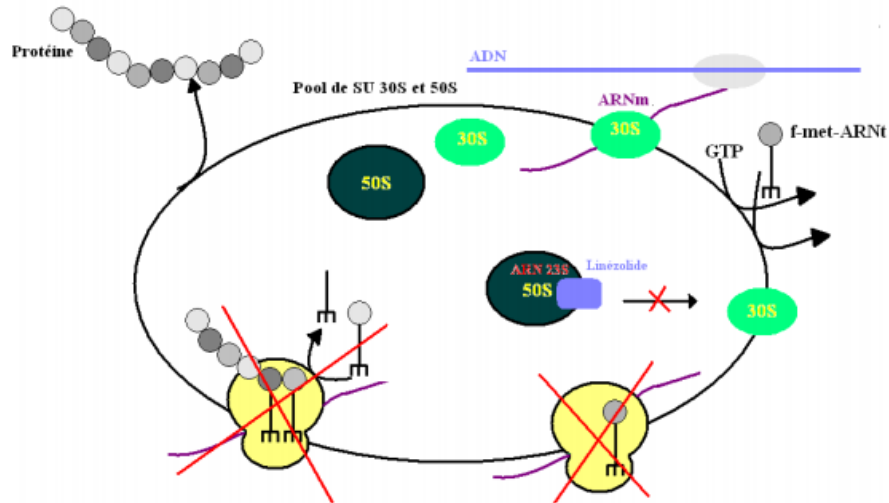


Figure 6. Mécanisme d'action du linézolide.

Par ailleurs, il semblerait que, chez l'homme, les Oxazolidinones se lient à l'ARN ribosomal au niveau mitochondrial, mais pas sur les ribosomes cytoplasmiques. L'interaction de ces molécules avec les ribosomes mitochondriaux induirait une inhibition de la synthèse protéique au niveau des mitochondries, ce qui pourrait expliquer les effets secondaires (effet myélosuppresseur) observés au cours d'un traitement par linézolide²³.

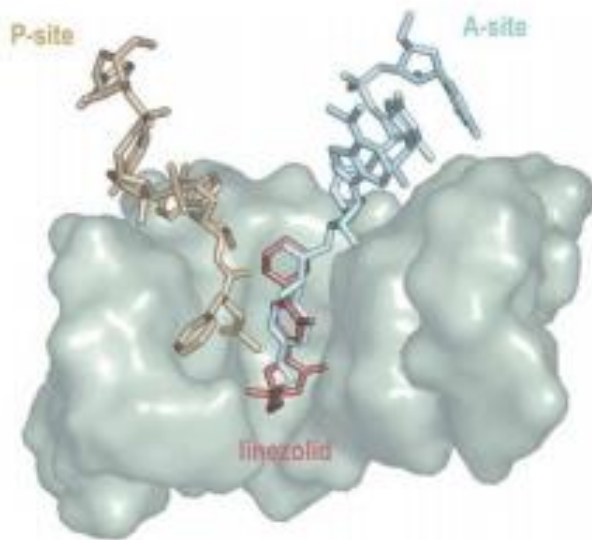


Figure 7. Structure tridimensionnelle du ribosome montrant la position prise par le linézolide dans le site A. En jaune : ARNt dans le site P, en bleu : ARNt dans le site A, en rouge : position du linézolide. Tirée de Wilson et coll²⁴

²³ Shaw, K. J. ; Barbachyn, M. R. Ann. N. Y. Acad. Sci. **2011**, 1241, 48-70.

²⁴ Wilson, D. N. Ann. N. Y. Acad. Sci. **2011**, 1241 (1), 1-16.

I-3 Aperçu des méthodes classiques de synthèse :

Vu le vaste intérêt que représente les Oxazolidinones, différentes approches ont été décrites par les chimistes afin de les synthétiser. Globalement, ces carbamates cycliques à cinq chaînons sont préparés par des réactions de cyclisation catalysée, ou par des réactions de carbonylation.

I-3-1 Carbonylation et Cycloaddition :

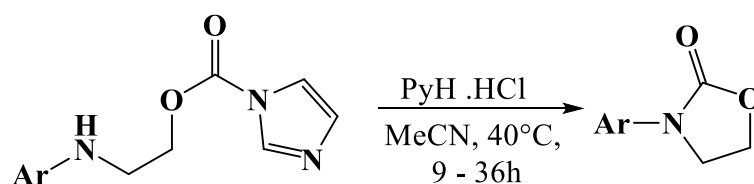
❖ A partir des amines et leurs dérivées :

Les amino-alcools sont les réactifs les plus utilisés dans la préparation des oxazolidin-2-ones. Ils sont obtenus soit par la réduction des acides aminés correspondants, ou par l' amino-hydroxylation de **Sharpless**.

Ces amino-alcool génèrent des oxazolidin-2-ones en les exposant à une des différentes sources électrophiles de C=O, ces sources peuvent aller d'une simple base inorganique (carbonate de sodium) jusqu'au carbonyldiimidazole (CDI) ou le phosgène.

Ce dernier, pour des raisons de sécurité, a été interdit, et remplacé par le dioxyde de carbone (CO₂). Des réactions de cyclisation intermoléculaire ou intermédiaire ont été également décrites ci-dessous.

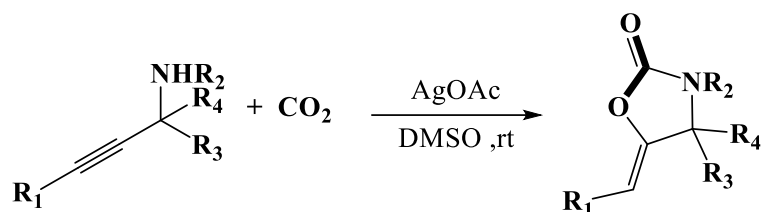
Stephen T. Heller et coll²⁵. ont développé une méthode d'activation des dérivés de carbonyl-imidazole en présence de sels de pyridinium comme catalyseurs. Ce mode d'activation a été appliqué à la synthèse d'Oxazolidinones difficiles d'accès sans phosgène à partir des amino-alcools.



Synthèse 1. Estérification médiée par l'imidazole carbamate²⁵.

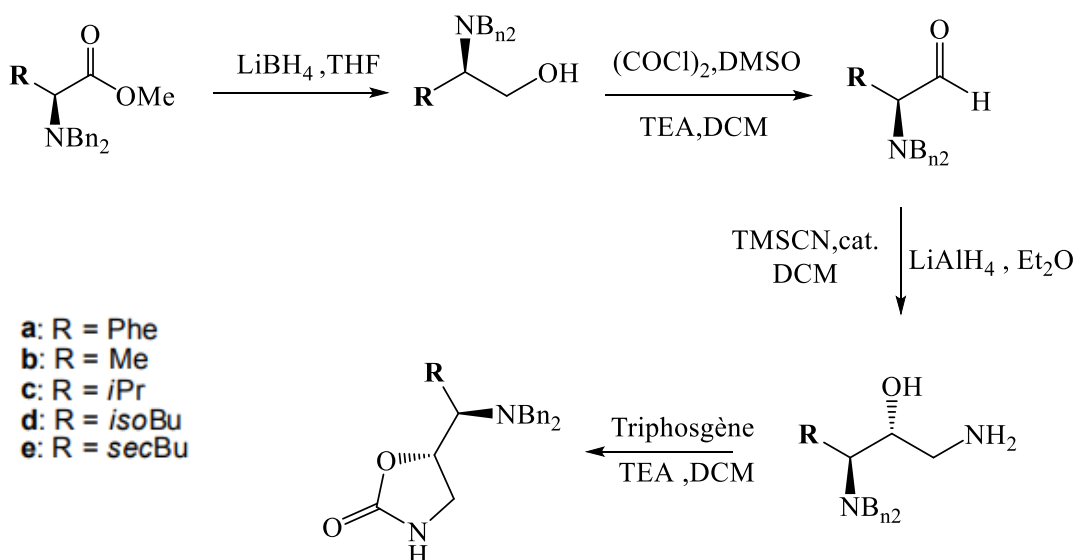
²⁵ ST Heller, T. Fu, R. Sarpong, Org. Lett., **2012**, 14, 1970-1973.

Une réaction moins récente de la conception d'Oxazolidinone est décrite par **S. Yoshida²⁶ et coll.** en 2009, dont la stratégie consiste d'incorporer le dioxyde de carbone catalysé à diverses amines propargyliques dans des conditions opératoires douces et avec d'excellents rendements.



Synthèse 2. D'incorporation de dioxyde de carbone catalysée par l'argent dans diverses amines propargyliques avec des conditions optimales²⁶.

Rivero et coll.²⁷ ont décrit une suite réactionnelle en utilisant l'acide aminé comme substrat de départ, à commencer par la déprotection et la réduction de la fonction ester, suivie de la réaction de **Strecker**. L'amino-alcool obtenu s'est cyclisé spontanément à l'ajout du triphosgène en formant l'Oxazolidinone.

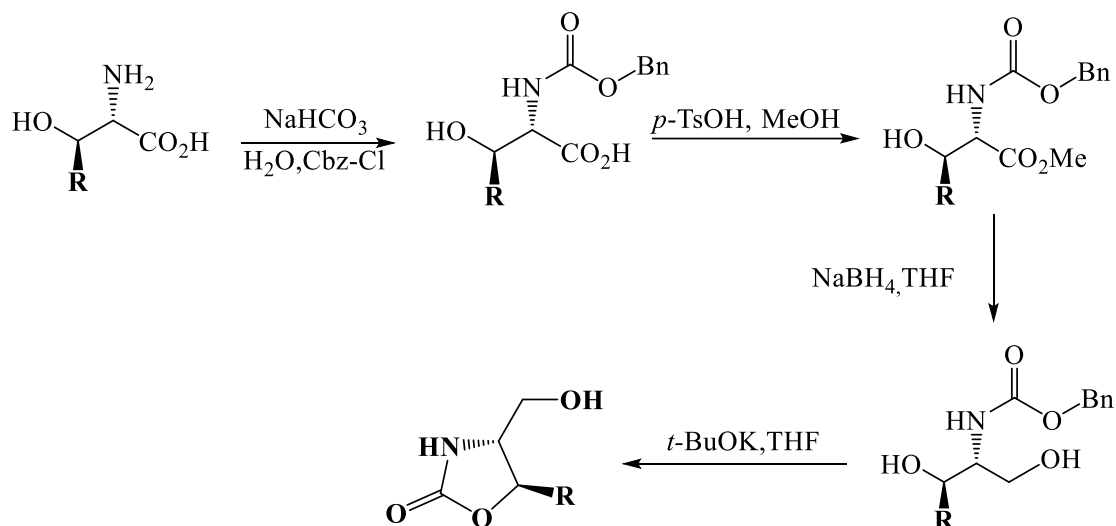


Synthèse 3. des 1,3-oxazolidin-2-ones substitués en position 5²⁷.

²⁶ S. Yoshida. ; K. Fukui. ; S. Kikuchi. Chem. Lett., **2009**, 786-787.

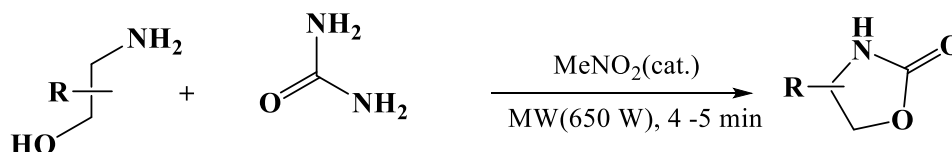
²⁷ Ochoa-Teran, A. ; Rivero, I. A., Arkivoc., **2008**, 330-343.

Jung et coll.²⁸ ont également synthétisé une nouvelle série d'Oxazolidinones phosphatées à potentialité antibactérienne et ce à partir d'acide aminé. Ils ont tout d'abord procédé à une acylation d'amine suivie d'une estérification de la fonction acide. Une fois la protection établie, une réduction de l'amino-ester en un amino-diol par NaBH₄ est faite dans le THF. Ce dernier est facilement cyclisé en oxazolidin-2-one en présence de tert-butylate de potassium.



Synthèse 4. des l'oxazolidin-2-ones comme produits intermédiaires vers les acides phosphoniques d'oxazolidinones²⁸.

Une approche de carbonylation catalysée est décrite aussi ci-dessous, de type domino à partir d'urée comme source électrophile et d'un alcool ainsi qu'un diol vicinal.

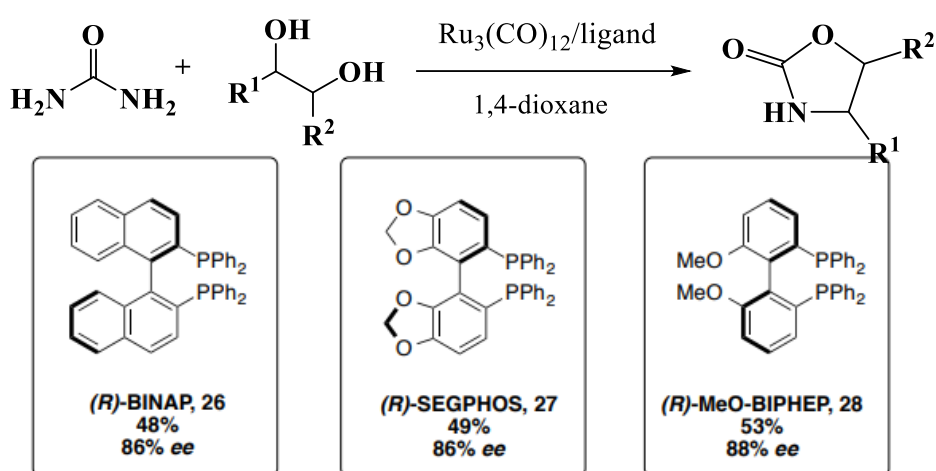


Synthèse 5. Des oxazolidinones par condensation entre des dérivés d'amino-éthanol et urées sous microonde²⁹.

²⁸ Hwang, J. ; Yeom, S. ; Jung, K., Bull. Korean Chem. Soc., **2007**, 28, 821-826

Bratulescu et coll.²⁹ ont réussi à former des oxazolidin-2-ones par irradiation aux micro-ondes à partir de deux réactifs seulement : des urées et l'éthanolamine dans du nitrométhane qui génère à l'absorption un milieu pâteux avec des points catalytiques chauds.

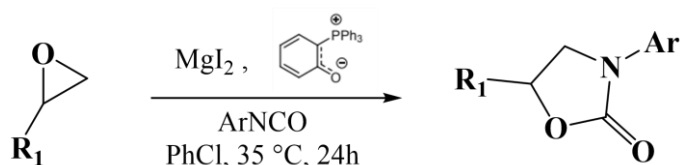
Quelques années plus tard, **Pena-Lopez et coll.**³⁰ décrivent plus explicitement une approche similaire à la précédente, où la liaison C-O du carbamate est formée en premier lieu quand l'alcool primaire du diol réagit avec l'urée, suivie de l'oxydation de l'alcool catalysé qui donne un composé carbonylé intermédiaire, ce dernier se cyclise en formant la liaison C-N du chaînon souhaité.



Synthèse 6. De la (S)-4-phényloxazolidin-2-one en utilisant un ligand bidentate à chiralité axiale.

❖ A partir des époxydes :

Pour accéder aux Oxazolidinones, des réactions de cycloaddition des époxydes catalysés par l'isocyanate ont été largement rapportées. Néanmoins, beaucoup de ces travaux étaient limités par leur faible rendement et faible régiosélectivité dus aux conditions opératoires drastiques adoptées ainsi que la présence des réactions parasites.



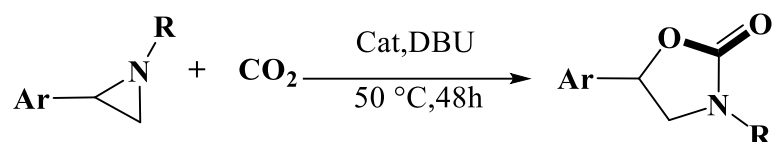
Synthèse 7. de couplage d'époxydes avec des hétérocumulènes utilisant un ylure de phosphonium comme ligand³¹.

²⁹ G. Bratulescu. *Synthesis*, **2007**, 3111-3112.

³⁰ Pena-Lopez, M. ; Neumann, H. ; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55, 1-6.

En 2020, Le groupe de **Yasunori Toda**³¹ a constaté que, la combinaison d'ylures de phosphonium et de sels d'halogénure métallique catalysait efficacement la réaction des époxydes avec le dioxyde de carbone et dans des conditions douces (1 atm de dioxyde de carbone à 35 °C). Ils ont réussi à obtenir des carbonates cycliques à cinq chaînons avec de bons rendements et sans sous-produits. Par la suite ils ont démontré qu'avec les mêmes conditions, Les époxydes terminaux avec des isocyanates peuvent être convertis en N- aryl Oxazolidinone.

❖ **A partir des aziridines :**



Synthèse 8. Cycloaddition d'aziridine avec CO₂/CS₂ catalysée par des complexes amidato lanthanides divalents³².

Y. Xie et coll.³² ont publié une synthèse d'Oxazolidinones à partir des aziridines couplés au dioxyde de carbone (CO₂) sous catalyseurs (complexes de lanthanides), similaire à celle avec les époxydes³³. Cette procédure a gagné de l'importance vu les conditions douce de synthèse et son bon rendement. Il est à noter que les mêmes auteurs ont pu générer dans les mêmes conditions des thiazolidine-2-thiones en présence du disulfure de carbone (CS₂).

I-3-2 Cyclocarbamation :

Plus de 20 ans après les travaux pionniers de **Breslow**³⁴, le groupe de **Du Bois**³⁵ a démontré la première insertion intramoléculaire efficace d'un carbamate dans un lien Csp³-H catalysée par un dimère de rhodium (II) en présence d'un oxydant (MgO), cette transformation est stéréospécifique et permet la formation d'oxazolidin-2-ones substitués avec

³¹ Y. Toda, K. Hashimoto, Y. Mori, H. Suga, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 10980-10987.

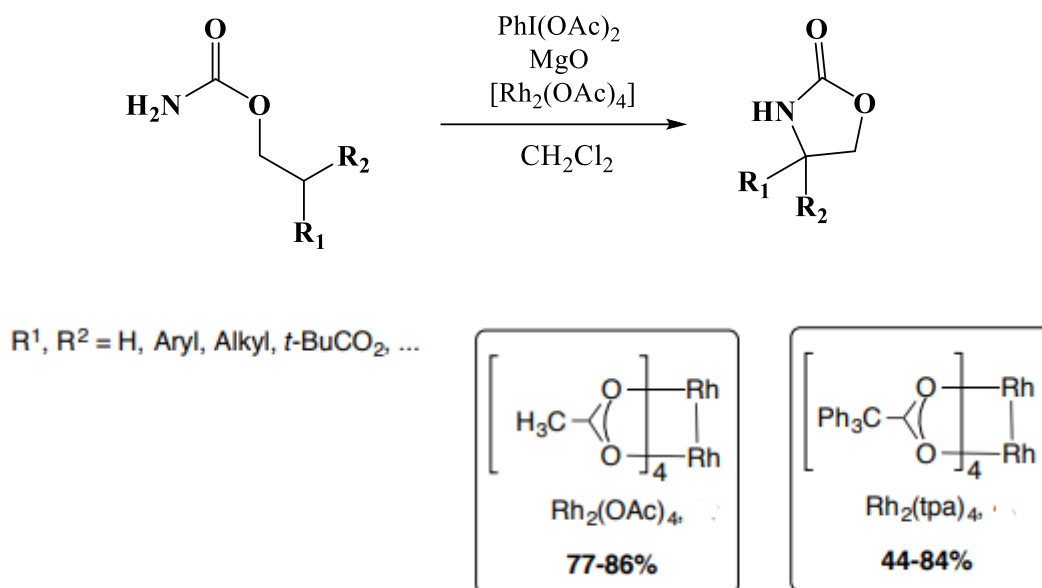
³² Y. Xie, C. Lu, B. Zhao, Q. Wang, Y. Yao, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 1951-1958.

³³ Deepak, B. N. ; Surjyakanta, R. ; Kulamani, P. *Appl. Catal. A : Gen.*, **2014**, *469*, 340.

³⁴ Espino, C. G. ; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

³⁵ Kim, M. ; Mulcahy, J. V. ; Espino, C. G. ; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-1076

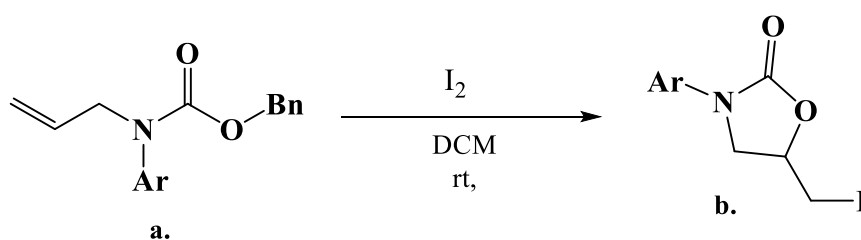
de bons rendements. Cette approche a été revue et complétée par les chercheurs au fil des années^{36,37,38}, on exposera plus loin quelques exemples similaires.



Synthèse 9. Du premier exemple d'insertion intermoléculaire d'un carbamate dans un lien Csp³-H catalysé par un dimère rhodium (II).

❖ Iodocyclocarbamation :

En 1980, l'équipe de **Fraser-Reid**³⁹ a décrit pour la première fois l'iodocyclocarbamation des allyl-carbamate en présence de l'idonium bis-collidine perchlorate [I(coll)₂ClO₄]. Dans le but de former des Oxazolidinones *trans* fonctionnalisées à de très bons rendements, **Abbigail C.Bell et coll.**⁴⁰ sont revenus sur cette synthèse en 2020.



Synthèse 10. La synthèse des 3-aryl- et 3-hétéroaryloxazolidin-2-ones et tétrahydro-3-aryl-1,3-oxazine-2-ones fonctionnalisées via la réaction d'iodocyclocarbamation⁴⁰.

³⁶ Grigg, R. D. ; Rigoli, J. W. ; Pearce, S. D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 280-283

³⁷ Cui, Y. ; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 4210-4212.

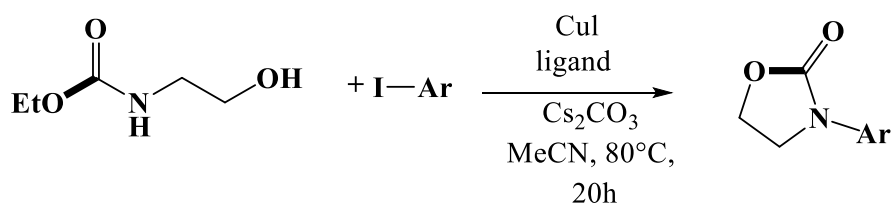
³⁸ Li, Z. ; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313-4322.

³⁹ Pauls, H. W. ; Fraser-Reid, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3956-3957.

⁴⁰ AC, Bell. ; AB, Boomsma. ; NE, Flikweert. ; RM, Hohlman. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6323-6337.

Il est à noter, que lors de l'iodocyclocarbamation, on forme exclusivement des cycles à cinq chaînons, avec un excellent ratio diastéréoisomérique, majoritairement d'isomérisie *trans* qui semblent thermodynamiquement être plus stables. D'un point de vue mécanistique, le diiode réagit d'abord avec l'oléfine terminale **a**. afin de former le pont iodonium intermédiaire, qui par la suite s'ouvre à l'attaque du carbonyle en générant deux intermédiaires, qui produisent après clivage du lien C-O-Bn l'oxazolidin-2-one **b**.

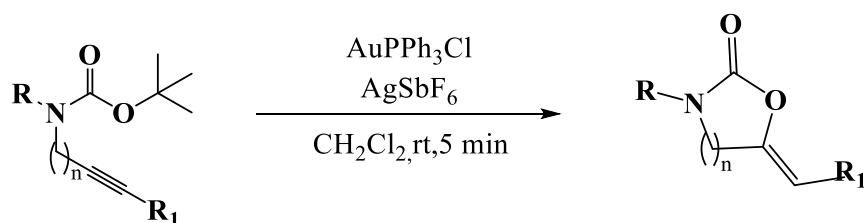
William Mahy⁴¹ et ses collaborateurs ont rapporté une synthèse one pot de *N*-aryl Oxazolidinones à de très bon rendement. Il s'agit d'une **cyclisation** intramoléculaire séquentielle de carbamates d'aminoalcools suivie d'un couplage croisé catalysé par le CuI dans des conditions douces.



Synthèse 11. One pot de *N*-aryl oxazolidinones catalysée par le cuivre⁴¹.

I-3-3 Cyclisation et activation /modification des liaisons C-H :

En 2000, le groupe de **R. Robles-Machin**⁴² a mis en place un efficace mode opératoire permettant de convertir généreusement les dérivés d'amines propargyliques *N*-Boc-protégées en présence d'un complexe catalytique d'or cationique (AuI) en alkyldène-oxazolidin-2-ones dans des conditions réactionnelles très douces.

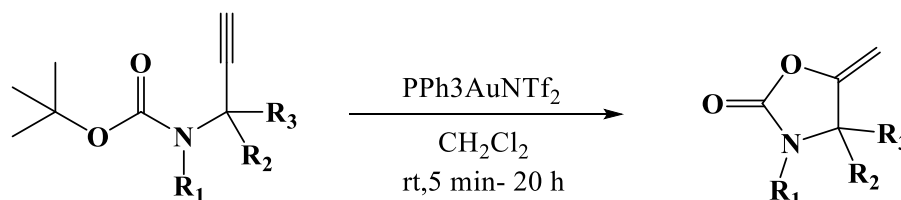


Synthèse 12. catalysée par l'or (I) des 5-méthylène-1,3-oxazolidine-2-ones⁴².

⁴¹ W. Mahy, K.Pawel. Plucinski, CG Frost, Org. Lett., **2014**, 16, 5020-5021.

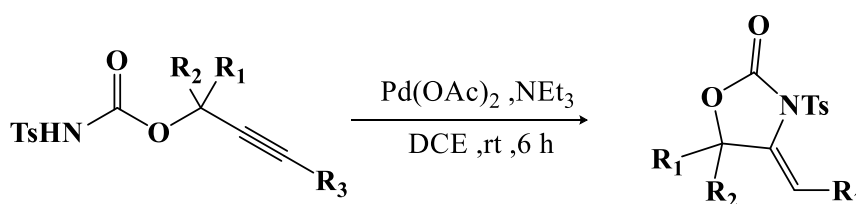
⁴² R. Robles-Machin. ; J. Adrio, JC. Carretero. ; J. Org. Chem., **2006**, 71, 4951-4955.

Dans la même année, **Buzas et coll.**⁴³ ont rapporté le même réarrangement cité plus haut, catalysé en revanche par un complexe d'or (I) développé dans leur propre laboratoire. L'objectif était de synthétiser, à partir des *tert*-butyl-carbamates propargyliques, une série de méthylène-1,3-oxazolidin-2-ones substituées en position 4 et 5 avec d'excellent rendement et sous condition douce, leur objectif était atteint.



Synthèse 13. des 4 et 5-alkyldiene-1,3-oxazolidin-2-ones.

Une méthodologie simple et efficace a été développée par l'équipe de **Jan-E. Backvall** : La synthèse d'Oxazolidinones via une cyclisation du propargyl Carbamates⁴⁴ catalysée par l'acétate de palladium.



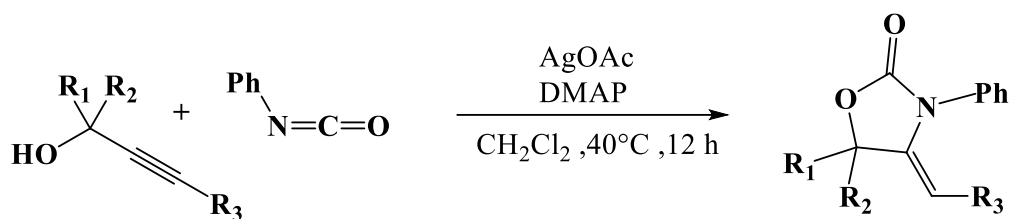
Synthèse 13. d'oxazolidinones, d'oxazolidinthiones, d'imidazolidinthiones et d'imidazolidinones à partir des matières premières propargyliques correspondantes en utilisant Pd(OAc) 2 et n- Bu 4 NOAc comme catalyseurs dans du DCE à température ambiante.

Une année plus tard **Tohru Yamada et coll.**⁴⁵, ont également réussi à obtenir des Oxazolidinones à partir d'alcools propargyliques contenant des alcynes internes, en combinant l'acétate d'argent et le *N,N*-diméthylaminopyridine et l'isocyanate de phényle.

⁴³ Buzas, F. Gagosz, Synlett, **2006**, 2727-2730.

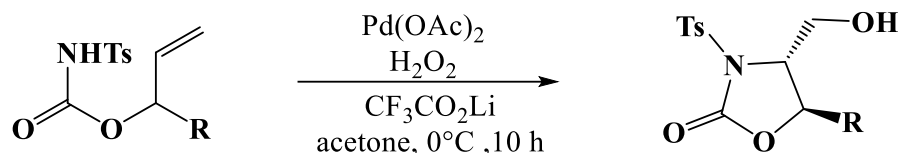
⁴⁴ SK Alamsetti, AK. Persson, J.-E. Bäckvall, Org. Lett., **2014**, 16, 1434-1437.

⁴⁵ K. Sekine. ; T. Mawatari. ; T. Yamada. Synlett, **2015**, 26, 2447-2450.



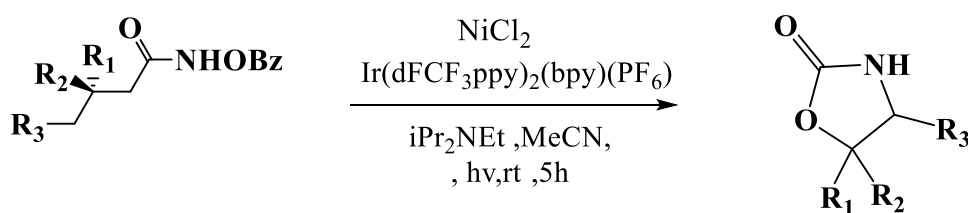
Synthese 14. d'oxazolidin-2-ones à partir d'alcools propargyliques contenant des alcynes internes et de l'isocyanate de phényle⁴⁵.

En 2014, le groupe **H. Zhu**⁴⁶ a étudié une autre approche de synthèse basée sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H. Il s'agit d'une aminohydroxylation intramoléculaire, générée par un clivage oxydatif de la liaison alkyle C-Pd, dans laquelle H_2O_2 est le seul oxydant impliqué. Une variété d'alcools hétérocycliques apparentés a pu être obtenue avec de bons rendements.



Synthese 15. Par aminohydroxylation intramoléculaire catalysée au palladium d'alcène.

La combinaison de la photocatalyse à la lumière visible et de la catalyse à base Nickel et de Zinc permettent une amination et une oxygénation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ intermoléculaire de carbamates non activés issus d'alcool tertiaire⁴⁷.



Synthese 16. des oxazolidinones par activation de l'amination et l'oxygénation de $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$.

⁴⁶ H. Zhu. ; P. Chen. ; G. Liu. ; J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 1766-1769.

⁴⁷ Q. Guo. ; X. Ren. ; Z. Lu. ; Org. Lett., **2019**, 21, 880-884.

II- Les Sulfamides :

II-1 La fraction intemporelle ?

En chimie médicinale, la fraction Sulfonamide est fréquemment utilisée en raison de sa structure polyvalente et de son large spectre de bio-activité. D'ailleurs, il existe sur le marché plusieurs médicaments à multiples applications thérapeutiques hébergeant ce motif :

On peut à cet effet les diviser en deux catégories : les Sulfamides non antibiotiques et les Sulfamides antibiotiques.

Les antibiotiques, ont près d'un siècle d'existence, l'histoire remonte à **Domagk** et **Flemming**, qui travaillèrent considérablement sur le développement de la thérapie anti-infectieuse. Traumatisés par la mortalité drastique causée par les infections microbiennes lors de la première guerre mondiale. **Domagk** découvrait qu'un produit de synthèse : **la Sulfamidochrysoïdine (Prontosil)** était expérimentalement efficace dans le traitement des cobayes contre le streptocoque, malheureusement inefficace sur le streptocoque *in vitro* ! Plus tard, l'équipe de **Tréfouël** développe et explique que **la Sulfamidochrysoïdine** est métabolisée dans les micro-organismes, et que finalement **Domagk** avait vu juste. La **Prontosil**, était active autant *in vitro* qu'*in vivo*, et fut le premier Sulfamide antibiotique découvert.

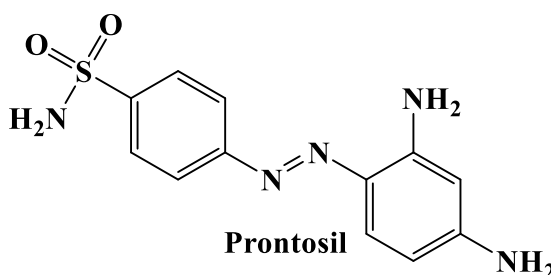


Figure 8. Premier Sulfamide synthétisé autant qu'antibiotique.

II-2-1 Mécanisme d'action des Sulfonamides :

Les Sulfamides (ou mieux Sulfonamides) sont des dérivés soufrés de noyaux aromatiques. Les Sulfamides sont des para-amino-phenyl Sulfonamides (**Sulfa Drug**) [Annexe 3]. Dans le but de comprendre le mode d'action des Sulfamides autant qu'antibiotique, **Wood** émit l'hypothèse que, pour avoir une action germicide sans attaquer les cellules de l'hôte, ces composés devaient agir sur un facteur de croissance indispensable aux bactéries. Cette hypothèse s'avéra exacte, le facteur de croissance étant l'acide folique, que les micro-organismes doivent synthétiser (étant incapables), contrairement aux cellules eucaryotes, permettant d'incorporer cette vitamine (B9) à partir du milieu extérieur. **La figure 9** montre la succession des réactions qui aboutissent à la synthèse de l'acide folique et des bases puriques chez les microbes.

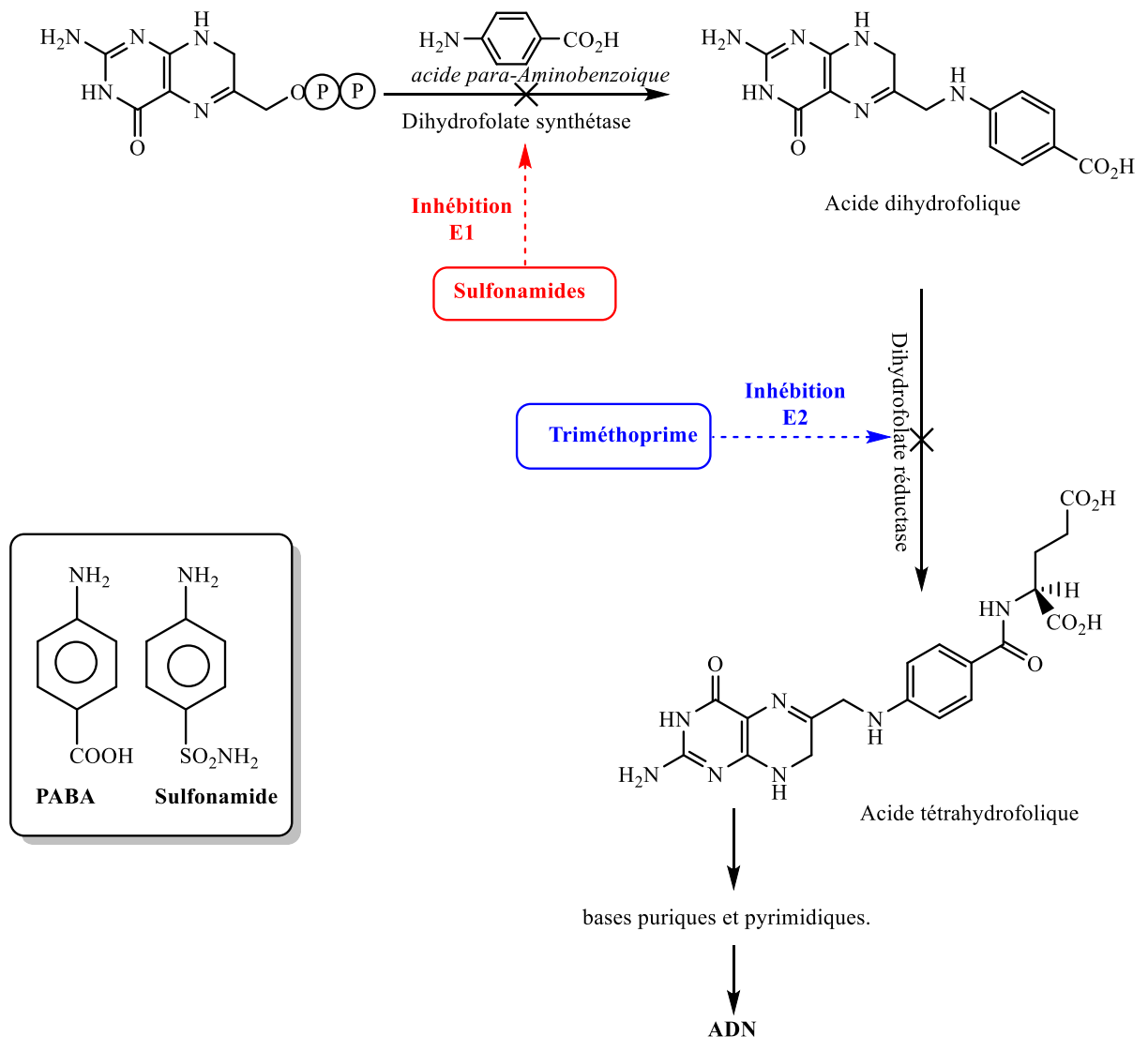


Figure 9. Mécanisme d'action compétitif des Sulfamides et du PABA.

Les Sulfamides étant des analogues de l'acide folique (l'acide para-aminobenzène sulfonique, ou acide p-aminobenzoïque, dit PABA), bloquent de manière compétitive la synthèse de l'acide dihydroptéroïque en inhibant la Dihydroptéroate-synthétase : Ils apparaissent donc comme étant les premiers médicaments anti-foliques.

D'autant plus, les 2,4-diaminopyridines (Le triméthoprim), en tant qu'analogues de l'acide dihydrofolique, inhibent spécifiquement la deuxième réaction, contrôlée par la dihydrofolate-réductase bactérienne. Par conséquent l'association Sulfamide-diaminopyridine est désormais bactéricide. En outre, l'inhibition successive de la réaction enzymatique de l'acide tétrahydrofolique, cofacteur indispensable de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Dans l'industrie agrochimique également, le motif Sulfonamide apparaît dans une variété de pesticides, y compris l'Asulam, l'Orzaline, la Fomesafen, l'Halosafen et la Sulfentrazone⁴⁸.

II-2-2 La poly- pharmacologie :

En 2016, les Sulfonamides représentaient 15 % des 100 médicaments les plus recommandés⁴⁹, et il ne s'agissait pas que d'antibiotique. L'acétazolamide, le Bumétanide, le Valdécoxib, le Célécoxib, le Dorzolamide, le Glyburide, le Sumatriptan, le Sultiame et le Célécoxib.

Une gamme de Sulfa Drug est utilisée pour diverses prescriptions et applications, soit diurétiques, anti-inflammatoires, anti-glaucomes, antidiabétiques, anti-migraineux, anticonvulsivants, antidépessives et autant qu'inhibiteurs de la COX-2. Plus encor, la recherche a démontré que les composés incluant un fragment Sulfamide, pourraient être un réticulant potentiel contre la propagation des cellules cancéreuses, mais encore, il a été démontré qu'ils peuvent aussi intervenir dans l'atténuation des maladies neurologiques notamment l'Alzheimer.

Le manuscrit vise à donner un aperçu des avancées récentes des composés bioactifs à base de Sulfamides, leurs importances dans le développement des médicaments existants en mettant l'accent sur les approches multi-ciblages, et leur nouvelle contribution à la chimie médicinale contemporaine.

⁴⁸ P. Devendar. ; GF. Yang. Top. Curr. Chem. 2017, 375, 82.

⁴⁹ <http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top@pharmaceuticals-poster>, accessed on December 01, 2017.

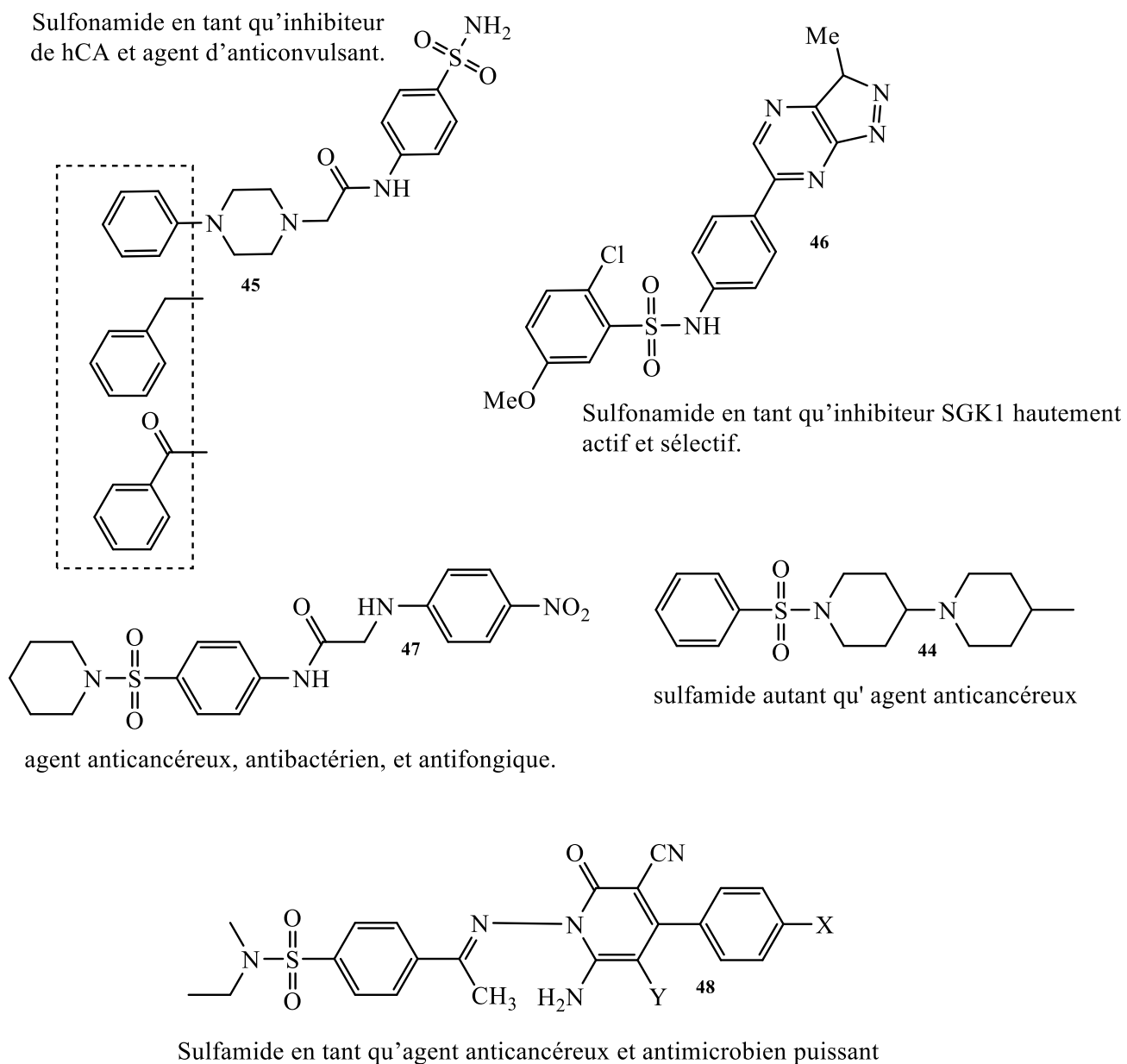


Figure 10. Exemples de quelques molécules développées à activité sélective ou multiples^{50, 51, 52, 53, 54}.

⁵⁰ W. Wang. ; L. Zhang. ; L. Morlock, ; N.S. Williams. *J. Med. Chem.* 62 (2019) 5217-5241.

⁵¹ CB. Mishra. ; S. Kumari. ; A. Angeli. ; S.M. Monti. *J. Med. Chem.* 60 (2017) 2456-2469.

⁵² N. Halland, F. Schmidt, T. Weiss. *ACS Med. Chem. Lett.* 6 (2015) 73-78.

⁵³ EM. Hussein. ; MM. Al-Rooqi. ; SM. Abd El-Galil. *BMC Chemistry*, 13 (2019) 91.

⁵⁴ KF. Debbabi. ; MS. Bashandy. ; SA. Al-Harbi. *J. Mol. Struct.* 1131 (2017) 124-135.

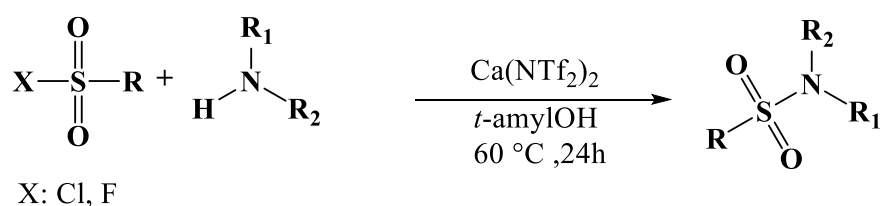
II-3 Etat de l'art de la synthèse des Sulfamides :

Compte tenu du rôle important du fragment, une infinité de recherches ont été élaborées, nous nous sommes à cet effet reportés aux récentes méthodes plus au moins réalisables par notre équipe.

Pour une illustration claire, les synthèses de Sulfonamide ont été divisées en deux catégories : (i) synthèse sans métal de transition et (ii) synthèse de Sulfamide catalysé.

La plupart des procédures antérieures pour la synthèse des Sulfamides impliquant des composés aminés et des chlorures de sulfonyle en présence d'une base (approche classique de la synthèse du Sulfamide) a attiré une attention considérable pour la bonne réactivité et la simplicité des protocoles.

II-3-1 Synthèse sans métal de transition :



Synthèse 17. de sulfonamide via l'activation du triflimidure de calcium des fluorures de sulfonyle.

Ball et ses collègues ont décrit une méthode utilisant le triflimide de calcium [Ca(NTf₂)₂] comme acide de Lewis pour activer les fluorures de sulfonyle (RSO₂X) vers une addition nucléophile avec des amines (NHR₁R₂) en présence de l'alcool tert-amylique. L'objectif est de réaliser une série d'aryle, d'alkyle et d'hétéro-aryle Sulfonamide avec de très bons rendements⁵⁵. Il convient de mentionner que, très récemment **Willis et coll.**⁵⁶ ont également publié une série de Sulfamides, issus d'un procédé similaire.

Pour continuer avec les aryles Sulfonamides, en **2013**, **Buchward et coll.** Avaient mis au point une stratégie de synthèse à partir de chlorosulfate de phényle, d'acides aryle-boronique et d'amines⁵⁷.

⁵⁵ P. Mukherjee. ; CP. Woroch. ; L. Cleary. ; M. Ruznak. *Org. Lett.* 20 (2018) 3943–3947.

⁵⁶ T.S.B. Lou. ; S.W. Bagley. ; M.C. Willis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58 (2019) 18859 –18863.

⁵⁷ J.R. DeBergh. ; N. Niljianskul. ; S.L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 10638–10641.

Un peu plus tard, en 2017, **Bode et coll.** ont à leurs tours rapporté la synthèse de **pyridyl-Sulfonamide** par la réaction du chlorure d'aryle sulfonyle avec la 2-amino-6-bromopyridine en présence de pyridine comme base dans l'acétonitrile⁵⁸. La même année en utilisant des méthodes un peu plus conventionnelles, **Saeidian** et ses collègues ont également démontré la synthèse de composés Sulfonamides à base de 1,2,3-triazole⁵⁹.

En outre, les intermédiaires Sulfinates sont un excellent choix dans la synthèse efficace d'analogues contenant des fonctionnalités de Sulfamide. **Shavnya et coll.** ont développé à leurs tours, une synthèse télescopique de Sulfamide aliphatique.

Après la synthèse télescopique, une réaction one pot de Sulfamide aliphatique à partir d'un halogénure d'alkyle et d'hydroxyméthylsulfinate de sodium est développée par **Shavnya et coll.**⁶⁰ Yan et ses collègues a été réexplorée en utilisant également du sulfinate de sodium et une amine, en présence de (n-C₄H₉)₄NBr comme source de brome et de m-CPBA comme oxydant⁶¹. De même, **Zeng et Little et coll.**⁶² ont démontré un protocole électrochimique pour la synthèse du Sulfamide via l'amination oxydative du sulfinate de sodium. Cette réaction a été menée dans une cellule non divisée où une quantité sub-stœchiométrique de NH₄I a été utilisée à la fois en tant que catalyseur redox et électrolyte de soutien. Par conséquent, aucun sel conducteur supplémentaire n'était nécessaire pour cette réaction.

En 2015, le groupe de **Song et Yuan** a publié deux rapports consécutifs sur des méthodes vertes et durables pour la synthèse du Sulfamide à partir de sulfinate de sodium et d'amine primaire et/ou secondaire via le clivage de liaison N-H induit par I₂⁶³. Dans un rapport ultérieur, **Yuan**⁶⁴ a également décrit la préparation de Sulfamide via une réaction médiée par l'hydroperoxyde d'I₂/t-butyle (TBHP) entre l'amine tertiaire et le sulfonate de sodium dans l'eau.

⁵⁸ C.R.K. Changunda. ; A.E. Basson. ; S.F.V. Vuuren. *Tetrahedron* .73 (2017) 137-147.

⁵⁹ H. Saeidian. ; H. Sadighian. ; M. Abdoli. *J. Mol. Struct.*1131 (2017) 73-78.

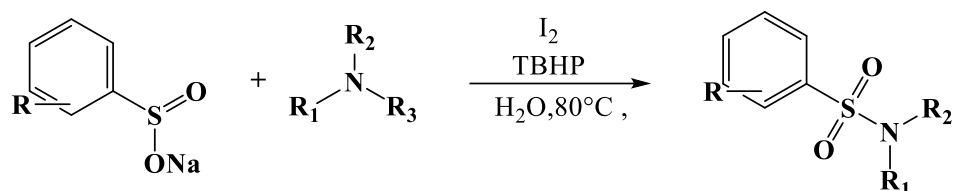
⁶⁰ A. Shavnya. ; S.B. Coffey. ; K.D. Hesp. *Org. Lett.* 18 (2016) 5848–5851.

⁶¹ S. Wu, Y. Zhang. ; M. Zhu. ; J. Yan, *Synlett* .27 (2016) 2699–2704.

⁶² Y.Y. Jiang. ; Q.Q. Wang. ; S. Liang. *Org. Chem.* 81 (2016) 4713–4719.

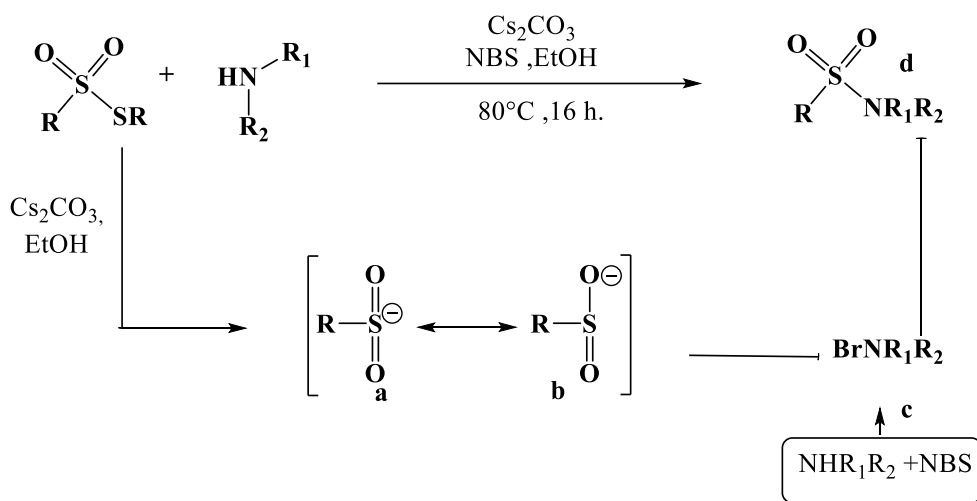
⁶³ X. Pan. ; J. Gao. ; J. Liu. *Green Chem.* (2015) 1400-1403. 52.

⁶⁴ J. Lai. ; L. Chang. ; G. Yuan. *Org. Lett.* 18 (2016) 3194–3197.



Synthèse 18. sélective des sulfonamides et des β -arylsulfonyl énamines par clivage des liaisons C–N et C–H médié par I_2 / TBHP des amines tertiaires

Une autre stratégie de synthèse des Sulfamides via l'anion sulfinate et de thiosulfonate a été démontrée par **Jang et Shyam**⁶⁵. En présence de Cs_2CO_3 dans l'EtOH, la base nucléophile attaque l'atome de soufre divalent du thiosulfonate pour libérer l'anion sulfonate. Par conséquent l'amine subit une halogénéation par NBS ou I_2 afin de former \ominus , avant l'addition par l'anion sulfinate (**a**) pour donner le Sulfamide (**d**).

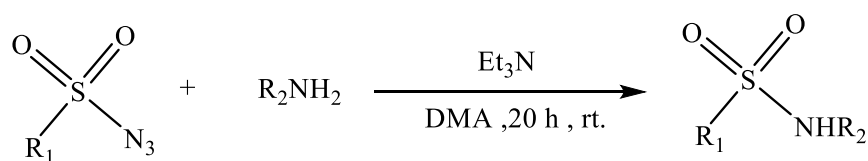


Synthèse 19. Synthèse de sulfones et de sulfonamides via des anions sulfinates ⁶⁵.

Un protocole pour la formation directe de dérivés Sulfonamides substitués à partir d'azides de sulfonyle et d'amines par substitution nucléophile a été développée par **Odell et coll.** ⁶⁶ La réaction entre les azoxydes de sulfonyle avec diverses amines primaires et secondaires sans entrave, s'est déroulée sans difficulté dans un solvant polaire (ici le DMA) en présence de base générant une série de Sulfamides de rendements modérés à excellents.

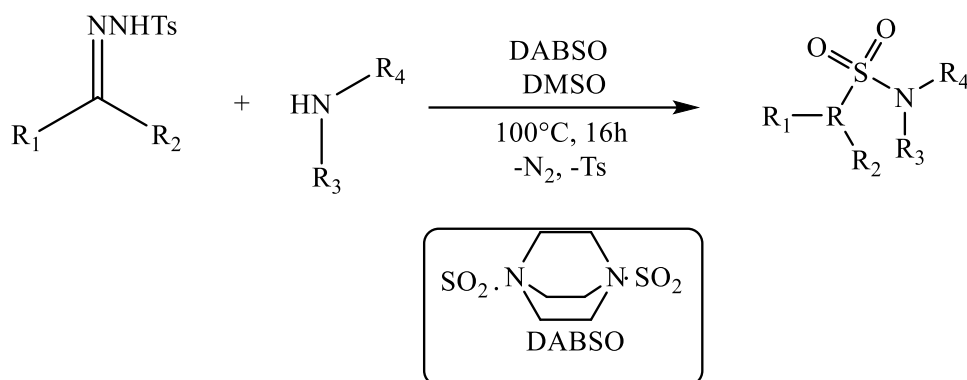
⁶⁵Pranab K. Shyam. ; Hye-Young Jang. J. Org. Chim. **2017**, 82, 3, 1761–1767

⁶⁶S.Y. Chow. ; M.Y. Stevens. ; L.R. Odell. J. Org. Chem. 81 (**2016**) 2681–2691.



Synthèse 20. de carbamates de sulfonyle et de sulfonyl urées à partir d'azotures de sulfonyle utilisant un protocole de carbonylation catalysée au palladium⁶⁶.

Une autre alternative de synthèse des alkyls Sulfonylamides a été présentée par **Tsai et coll.** Il s'agit d'une réaction entre la N-tosylhydrazone et l'amine en présence de DABSO (source de SO₂), le tout dans le DMSO⁶⁷.

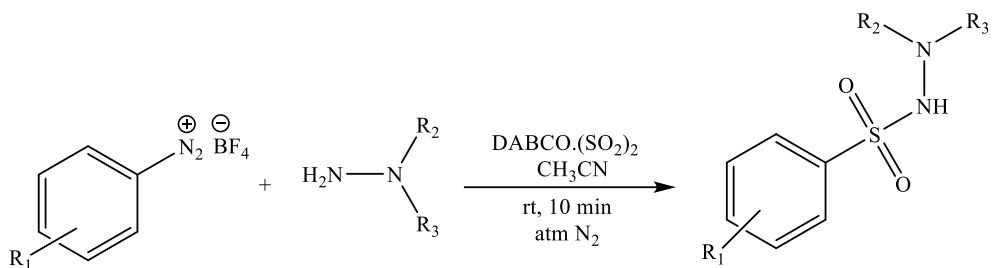


Synthèse 21. en une seule étape de sulfamide à partir des N-Tosylhydrazones⁶⁷.

Dans la même portée, **Wu et coll.** ont rapporté que la réaction de couplage des tétrafluoroborates d'aryldiazonium DABCO. (SO₂)₂ qui est (DABSO) et les hydrazines dans l'acétonitrile sous azote peuvent conduire à divers dérivés d'aryle N-Sulfamide, et en seulement 10 min⁶⁸.

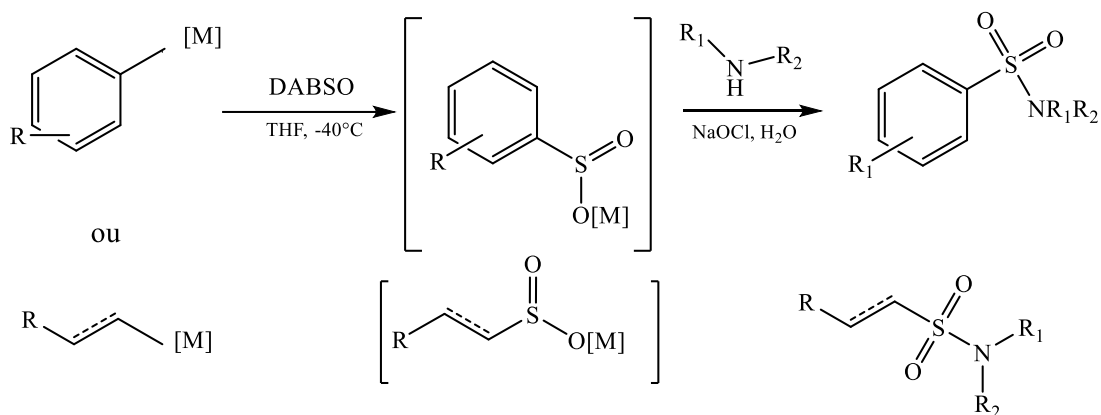
⁶⁷ A.S. Tsai ; J.M. Curto ; B.N. Roche. Org. Lett. 18 (2016) 508–511.

⁶⁸ D. Zheng ; Y. Li ; Y. An. Chem. Commun. 50 (2014) 8886–8888.



Synthèse 22. D'aryl N-aminosulfamide par aminosulfonylation des amines aromatiques, du dioxyde de soufre et des hydrazines⁶⁸.

Une autre méthodologie importante a été développée par **Willis et coll.** pour la synthèse des composés d'aryle Sulfamide en combinant des réactifs de Grignard avec un réactif solide (DABSO) comme source de SO_2 pour former des sulfinates, qui se sont ensuite convertis en composés Sulfamides par le traitement au chlorure de sulfonyle suivi de diverses amines⁶⁹. Plus tard, le même groupe a étendu cette méthodologie pour la synthèse du Sulfamide en évitant l'usage du chlorure de sulfonyl⁷⁰.

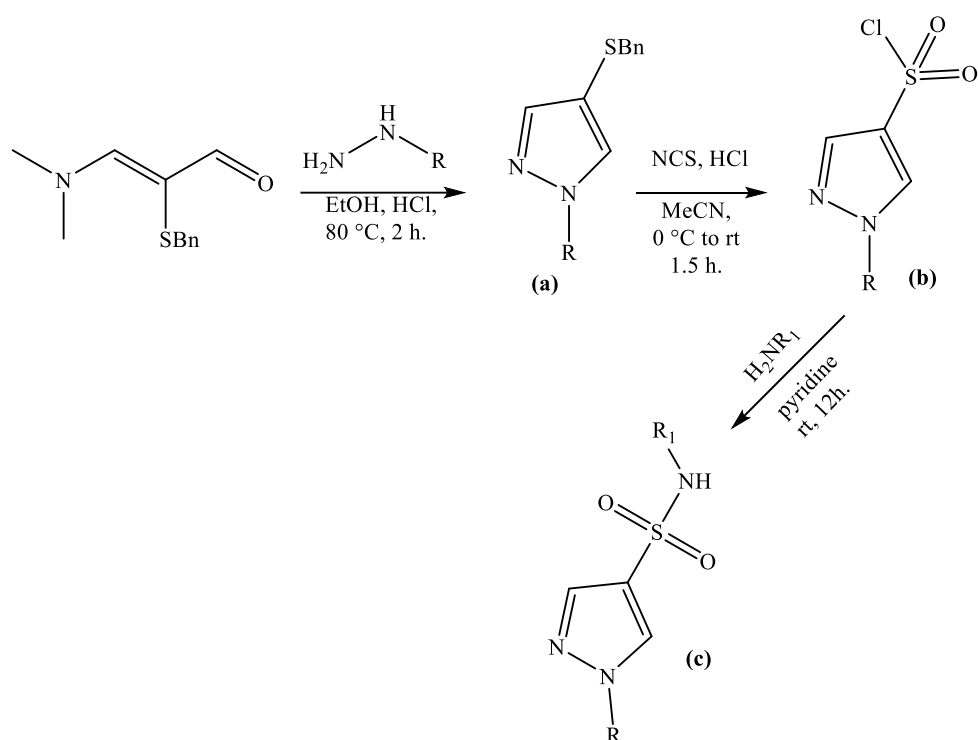


Synthèse 23. de sulfonamide basée sur la combinaison d'un intermédiaire sulfinaté généré in situ et d'une amine activée électrophiliquement.

⁶⁹ H. Woolven. ; C. González-Rodríguez. ; I. Marco. *Org. Lett.* 13 (2011) 4876-4878.

⁷⁰ A.S. Deeming. ; C.J. Russell. ; M.C. Willis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 1168–1171.

En 2015, **Tucker et coll.** ont démontré l'utilité du thioéther en tant que synthon précieux dans la conception d'une élégante famille de Sulfamides hétérocycliques à potentialité médicamenteuse⁷¹. La condensation des amines en présence des sels de chlorhydrate avec le thioéther dans l'éthanol à reflux a fourni en douceur les pyrazoles fonctionnalisés (a) (**Synthèse 24.**) qui, lors de l'oxydation avec une solution de N-chlorosuccinimide et de l'HCl dans le MeCN ont donné les dérivés du chlorure de pyrazole-4-sulfonyl (b). Le traitement de ces derniers avec des amines polyvalentes dans la pyridine a fourni proprement les dérivés de pyrazole-4-Sulfonamide (c) avec des rendements globaux allant jusqu'à 74%.



Synthèse 24. sélective des sulfamides hétérocycliques .

Récemment, **Fokin et coll.** ont également rapporté la synthèse des 4-sulfonamidotriazoles à partir de 4-fluorosulfonyl 1,2,3-triazoles par traitement avec diverses amines (telles que la léelamine optiquement active, l'ester tert-butylique de L-tyrosine et la funtamine aminostéroïde)⁷² ou des dérivés des indole⁷³.

⁷¹ J.W. Tucker. ; L. Chenard. ; J.M. Young. ACS Comb. Sci. 17 (2015) 653–657.

⁷² J. Thomas. ; V.V. Fokin, Org. Lett. 20 (2018) 3749–3752

⁷³ S Debnath. ; S. Malakar. ; S. Mondal, ChemistrySelect.2 (2017) 3147–3151.

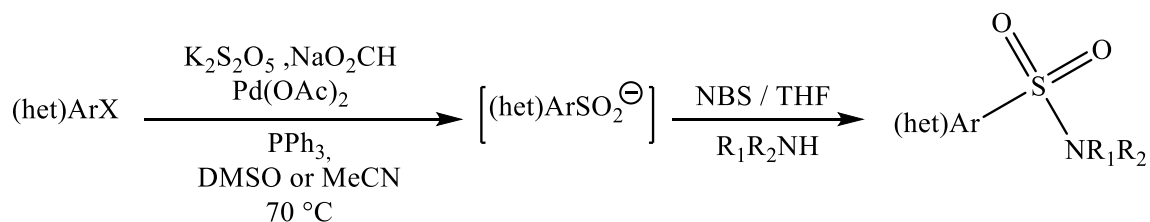
Bien que les chimistes se sont investis à développer de nouveaux Sulfamides par des synthèses non catalytiques (sans métal), privilégiant les réactions impliquant des composés aminés avec des chlorures de sulfonyle, ou des sels de sulfinate, ces méthodes de synthèse souffrent généralement de conditions de réaction difficiles (nécessitent des agents chlorants ou oxydants dangereux et polluants). Récemment, dans le but de surmonter les limitations étendues des méthodes conventionnelles, un certain nombre de réactions ont vu le jour, catalysées par des métaux de transition comme le Rh, Ru, Cu, Ni, Fe. En principe, une réaction de couplage croisée et catalysée par un métal de transition peut être utilisée pour l'introduction directe d'une fraction $-SO_2-$ dans des substrats convenablement fonctionnalisés, tels que l'halogénure d'aryle. Les synthèses de Sulfamide les plus répandues (catalysées par les métaux de transition) seront décrites dans la section suivante.

II-3-2 Synthèse de Sulfamide catalysée par des métaux de transition :

Les complexes de palladium sont fréquemment utilisés comme catalyseurs en raison de leur grande stabilité chimique pour les oxydations.

❖ Synthèse catalysée par le Pd :

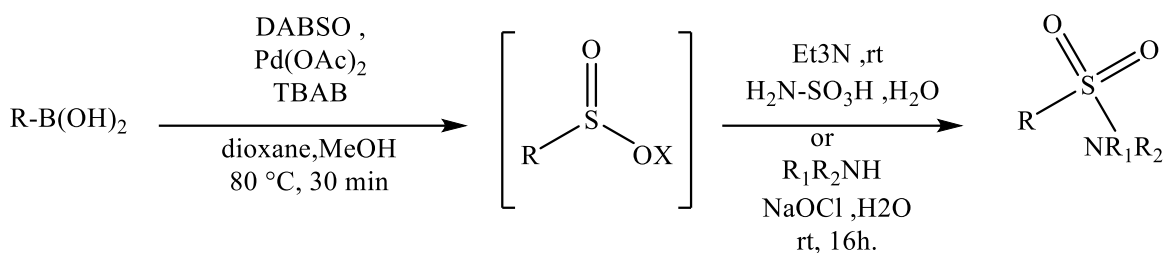
Shavnya et coll. ont utilisé du sel de sulfinate d'aryle et d'hétéroaryle [(het)Ar] pour la synthèse one pot du pharmacophore : Sildénafil (Viagra)⁷⁴. La réaction de l'halogénure d'aryle ou de l'hétéro-aryle catalysée par Pd(II) en présence de Pyrosulfite de potassium ($K_2S_2O_5$), de Formiate de Sodium (NaO_2CH), de Triphénylphosphine (en tant qu'additif) a donné le sulfinate intermédiaire qui a ensuite été converti en Sulfonamide N-substitué par l'ajout de l'amine suivie de la N-Bromosuccinimide dans du THF.



Synthèse 25. Des sulfinate d'aryle et d'hétéro aryle catalysée au palladium d'halogénure.

⁷⁴ A. Shavnya. ; S.B. Coffey. ; A.C. Smith. Org. Lett. 15 (2013) 6226-6229.

En 2016, A.S. **Deeming et ses collègues**⁷⁵ ont également développé une conversion catalysée par le Pd (II) des acides boroniques en sulfinates, une combinaison avec du DABSO et TBAB dans du 1,4-dioxane/MeOH. Afin d'obtenir les composés Sulfamides correspondants, les sulfinates préalablement formés in situ ont été traités à l'acide O-hydroxylaminesulfonique (ou N-chloramines).

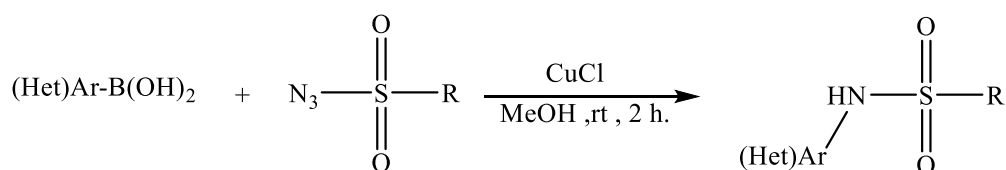


Synthèse 26. catalysée au palladium(II) de sulfinates à partir d'acides boroniques et de DABSO.

❖ Synthèse catalysée par le Cu :

Les sels de cuivre sont parmi les métaux de transition les plus utilisés, ils se distinguent par leur disponibilité, leur faible coût ainsi que leur non-toxicité. De plus, leurs réactions d'activation des C-H médiées ne nécessitent généralement pas d'additifs supplémentaires, de ligands ou de co-catalyseur.

En 2013, **Kim et coll.** ont décrit une synthèse plutôt douce de dérivés de N-aryl Sulfonamide catalysée par du CuCl dans du méthanol, en utilisant divers azides sulfonyles et acides boroniques⁷⁶.



Synthèse 27. Des dérivés des sulfamides par couplage Chan-Lam catalysé au cuivre entre les azotures de sulfonyle et les acides boroniques dans des conditions réactionnelles douce⁷⁴.

⁷⁵ Alex S. Deeming, Claire J. Russell. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 747–750.

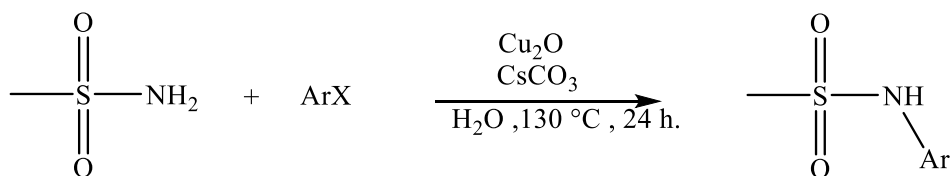
⁷⁶ S.Y. Moon. ; J. Nam. ; K. Rathwell. *Org. Lett.* 16 (2014) 338-341.

Jiang a également pu réaliser un couplage oxydatif catalysé par le cuivre entre les sulfonates de sodium et les amines, le tout dans du DMSO à température moyennement élevée⁷⁷.



Synthèse 28. de sulfamides catalysés par le cuivre à partir de sulfonates de sodium et d'amines⁷⁷.

Teo et ses collègues⁷⁸ ont rapporté que le traitement des halogénures d'aryle avec du méthane Sulfonamide en présence de Cu₂O, de Cs₂CO₃ et d'H₂O à 130 °C, durant 24 h, génère à des excellents rendements des complexes méthaneSulfonamide N-arylés.



Synthèse 29. N-arylation du méthanesulfamides sous oxyde de cuivre (I).

En outre, la sulfonamidation C-H catalysée ou médiée par le Cu est la meilleure alternative pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés contenant des dérivés de Sulfamides naturels ou synthétiques⁷⁹ au ⁸⁰.

⁷⁷ X. Tang ; L. Huang ; C. Qi. Chem. Commun. 49 (2013) 6102-6104.

⁷⁸ B.Y.H. Tan. ; Y.C. Teo. ; A.H. Seow. Eur. J. Org. Chem. 2014 (2014) 1541- 1546.

⁷⁹ W. Liu, Y. Zhao, F. Yi, J. Chen, Tetrahedron 72 (2016) 8382-8386.

J. Roane. ; O. Daugulis. J. Am. Chem. Soc. 138 (2016) 4601-4607.

M. Shang. ; S.Z. Sun. ; H.X. Dai. J. Am. Chem. Soc. 136 (2014) 3354-3357.

W.C.C. Lee. ; Y. Shen. ; D.A. Gutierrez. Org. Lett. 18 (2016) 2660-2663.

F. Zhang. ; D. Zheng. ; L. Lai. Org. Lett. 20 (2018) 1167-1170.

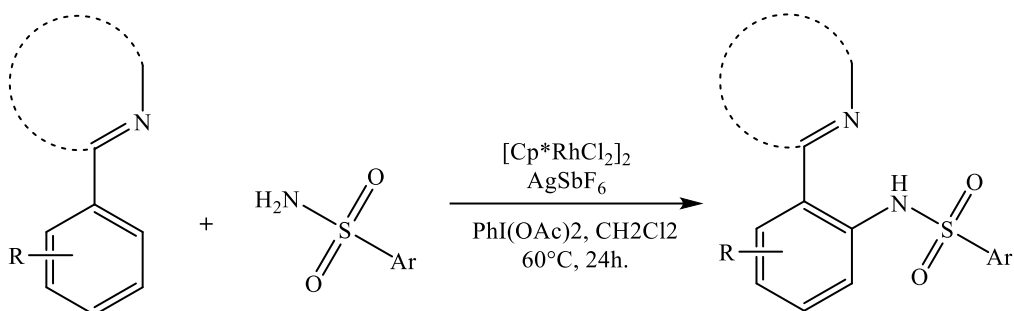
X. Wang, L. Xue, Z. Wang, Org. Lett. 16 (2014) 4056-4058.

⁷⁸ Y. Chen. P.R.D. Murray. ; A.T. Davies. ; M.C. Willis. J. Am. Chem. Soc. 140 (2018) 8781-8787.

⁷⁹ H. Zhao. ; Y. Shang. ; W. Su. Org. Lett. 15 (2013) 5106-5109.

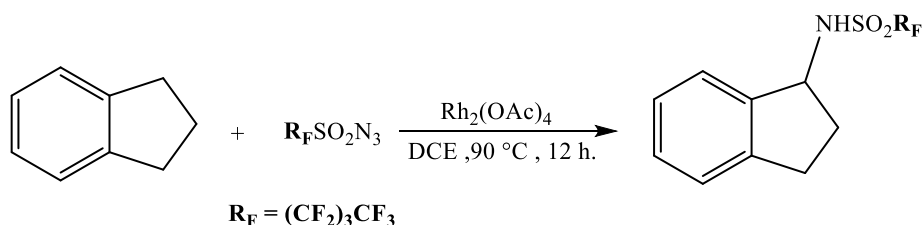
❖ La synthèse catalysée par Rh :

La fonctionnalisation C-H par le biais d'un catalyseur Rh a également fait l'objet de plusieurs travaux, par conséquent, les catalyseurs Rh sont réputés pour leurs fortes activités catalytiques ainsi que leurs excellentes tolérances aux différents groupes fonctionnels. En 2013, **Su et coll.** ont mis au point une nouvelle méthode d'une série de Sulfamides, catalysée par Rh (III). Il s'agissait d'une amidation de la liaison C-H d'un arène N-chélateur.



Synthèse 30. d'hétérocycles par amidation C-H aromatique par un N-chélateur catalysé par Rh⁸¹.

Dans la même perspective, **Harrity et coll.** ont étendu la méthodologie de **Su** en considérant les 2-aryloxazolines comme groupe directeur pour la synthèse des complexes de Sulfamides.



Synthèse 31. Sulfmidation intermoléculaire catalysée par Rh.

De plus, **Suárez et Chiara** ont mis au point une nouvelle méthodologie pour l'amination C(sp³)-H intermoléculaire directe d'hydrocarbures simples à l'aide d'azide de nonafluorobutanesulfonyle en présence d'un catalyseur tétracarboxylate de dirhodium(II) pour la synthèse de Sulfamide avec des rendements à 83%. Il convient de mentionner que, l'utilisation des azotures est particulièrement attrayante dans ce contexte, car la réaction n'est pas nocive à l'environnement du moment qu'elle ne dégage que de l'azote gazeux comme sous-produit et ne nécessite pas d'ajout d'un oxydant. Il existe également d'autres

catalyseurs utilisés dans la synthèse des Sulfamides en plus des Pd, Cu- et Rh, des références récentes proposent le Fe et Ru^{81,82,83}

III- La perspective combinatoire pour le multi-ciblage :

Aujourd'hui il est clair que la résistance à un antibiotique demeure une question de temps plus qu'une question d'activité initiale, de spectre d'activité ou de cible biologique. La possibilité de mettre au point un antibiotique ne générant aucune résistance est de ce point de vue illusoire puisque la résistance est un processus évolutif accéléré par la pression sélective des antibiothérapies.

De ce fait, imaginons un médicament dit puzzle, une molécule qui comporte des fragments préalablement sélectionnés et qui sont biologiquement actifs ? Imaginez une molécule qui peut atteindre différentes cibles biologiques en même temps ? Pour voir plus claire !

L'acide acétylsalicylique, mieux connu sous le nom d'aspirine ? N'est-elle pas un antidouleur ? Un anticoagulant, ne freine-t-elle pas la fièvre ? Ou encore à sens inverse, l'infection traitée par une pile de différents antibiotiques ? Les traitements à cibles multiples se sont avérés prometteurs dans la guérison d'affections complexes qui, jusqu'à présent, ne peuvent pas être traitées par des médicaments à cible unique.

De ces faits vient notre approche, où notre équipe s'est intéressée particulièrement à la conception de petites molécules à base d'assemblage de motifs biologiquement actifs : la pharmaco-modulation des Sulfamides et des hétérocycles dont les Oxazolidin-2-ones.

⁸¹ Y. Ozawa. ; K. Kusano. ; T. Owa. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69 (2012) 1353-1362. 87.

⁸² C. Pan, ; A. Abdukader. ; J. Han. *Chem. Eur. J.* 20 (2014) 3606-3609. 88.

⁸³ Q.Z. Zheng. ; Y.F. Liang. ; C. Qin. *Chem. Commun.* 49 (2013) 5654-5656.

IV-Vers la chimie combinatoire
Les N-Aryl, N'-sulfamoyl Oxazolidinones

IV- Les N-aryl, N'-Sulfamoyl Oxazolidinones :

Le choix du motif Oxazolidinone relativement récent s'avère discutable, compte tenu du spectre d'activité antibactérien. Comme nous l'avons évoqué plus haut, les Oxazolidinones, dont le représentant principal est le Linézolide, sont actifs exclusivement sur **les pathogènes Gram-positifs**. La cible de cet antibiotique est pourtant la même chez les deux types de bactéries : **le ribosome**. Le différentiel d'activité n'est pas dû à une différence de structure ou de fonctionnalité de la cible biologique mais plutôt à la difficulté d'acclimatation des Oxazolidinones dans les bactéries Gram-négatives.

De ce fait nous avons pensé en premier lieu à altérer l'activité en visant une seconde cible biologique en plus du ribosome, et cela en rajoutant un Sulfamoyl (motif Sulfamide) qui agit simultanément en freinant la biosynthèse de l'acide folique. Nous avons également tenté d'améliorer la biodisponibilité en mettant à profit la vectorisation.

IV-1 Etat de l'art sur la synthèse des N-aryl, N'-Sulfamoyl Oxazolidinones :

Un protocole de synthèse, datant de 1996, a suscité un intérêt accru dans le développement de nouvelles séries d'Oxazolidinone-2-one, contenant des fractions de Sulfamide. La méthode générale de la conception décrite par **Abdaoui et coll.**⁸⁴ est réalisée en deux étapes.

La première étape se résume à la formation des carbamates de N-carboxylSulfamides via une addition sélective de l'alcool et des amines (ou acides aminées) au **Chlorosulfonyl Isocyanate**⁸⁵, suivie par l'étape de cyclisation interne de ces intermédiaires en Sulfamoyl-Oxazolidinones dans un milieu anhydre et à basse température⁸⁶.

La mise en œuvre de cette voie est basée sur la forte réactivité de l'ICS⁸⁷ et par conséquent la réactivité de ses deux sites électrophiles, le carbone du groupement carbonyle et le soufre du chlorure de sulfonyle.

⁸⁴ Abdaoui, M. ; Dewynter, G. ; Toupet, L. ; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 2427.

⁸⁵ E.J. Moriconi. ; W.C.Meyer. *J. Org. Chim.* **1971**, 36, 19, 2841–2849.

⁸⁶ Abdaoui, M. ; Dewynter, G. ; Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5695

⁸⁷ J. K. Rasmussen. ;A. Hassner. *Chem. Rév.* **1976**, 76, 3, 389–408.

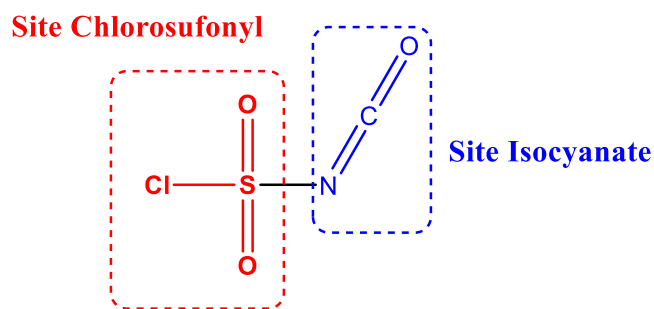
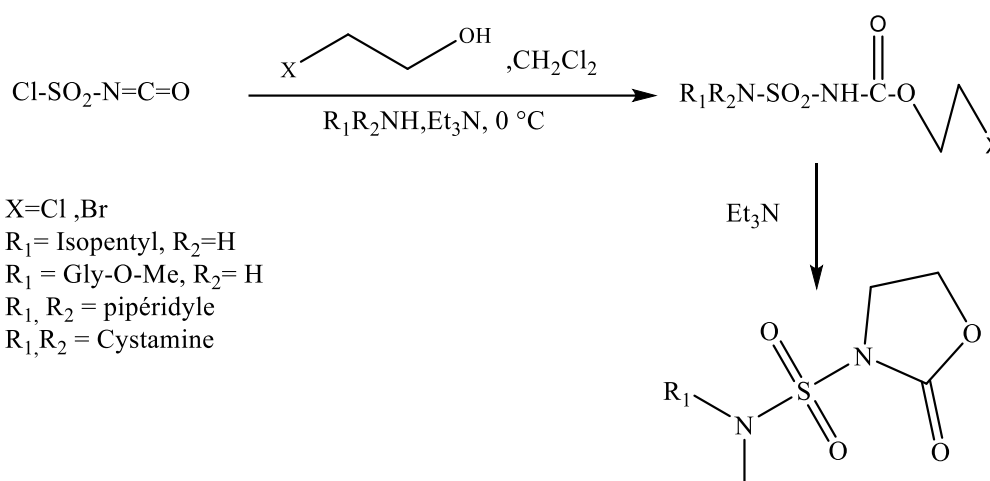


Figure 11. Fonctionnalisation et site d'attaque des ICSs.

D'un point de vue mécanistique, l'ICS réagit d'abord par une réaction d'addition sur son site isocyanate puis par une substitution sur son site Chlorosulfonyl. L'originalité de cette stratégie s'est distinguée par la simplicité des réactions et même des techniques de purification pour s'offrir facilement des composés hétérocycliques combinés.



Synthèse 32. Synthèse des N-Sulfamoyl-oxazolidinones⁹⁰.

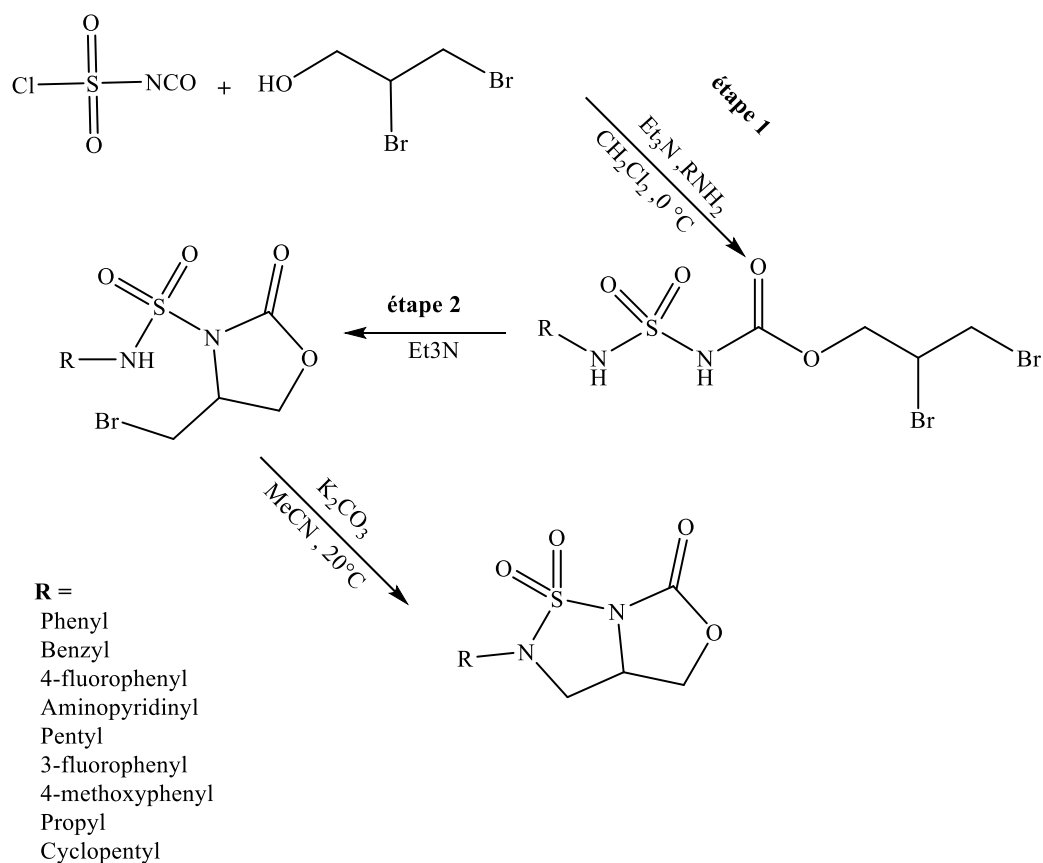
Depuis des travaux similaires ont vu le jour, soit en variant les amines soit en variant les alcools ou encore en ciblant la chiralité des produits finis.

Hamdi Rmedi⁸⁸, s'est basé sur l'intérêt pharmacologique de l'hybridation fusionnée des hétérocycles : Sulfamide cyclique et oxazolidin-2-one afin de restructurer les Sulfamoyl-Oxazolidinones. La voie empruntée est inspirée des travaux de **Bouasla et coll**⁸⁹.

⁸⁸ Hamdi, R. *Tetrahedron*. **2019**, 75, 1337.

⁸⁹ R. Bouasla. ; H. Berredjem. ; M. Berredjem. *J. Heterocycl. Chem.* **2013** ; 50 :1328.

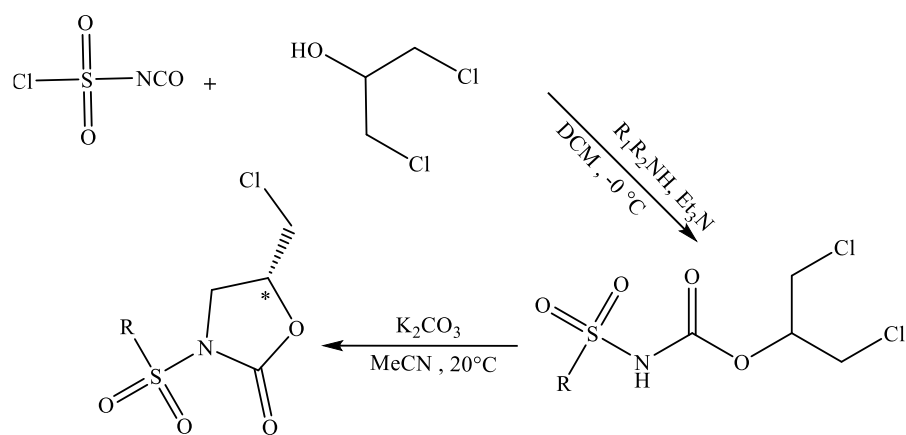
La méthode consiste à former les Carboxyl Sulfamides par addition séquentielle d'un alcool dibromo (Carbamoylation) et d'une série d'amines primaires au Chlorosulfonyl isocyanate à -5°C , et sous atmosphère inerte (Sulfamoylation).



Synthèse 33. des sulfamoyles oxazolidin-2-ones bicycliques⁸⁸.

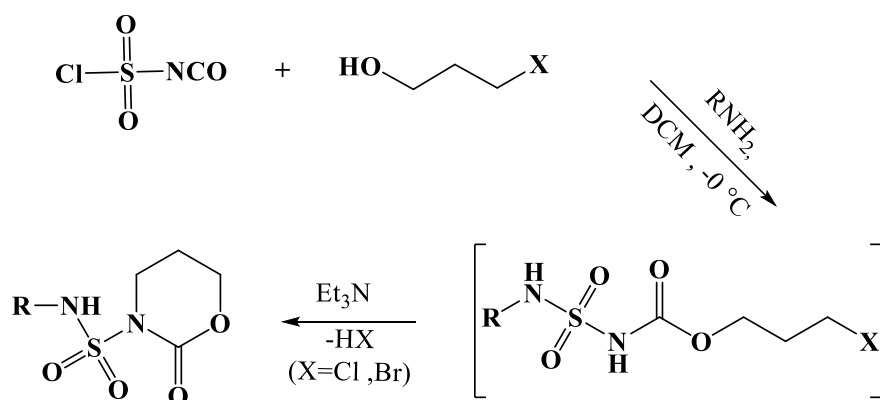
Toujours dans l'optique de contribuer dans l'amélioration de l'efficacité des antibiotiques et d'élargir leurs élans d'activité, **Nessaib** et **Abdaoui**⁹⁰ ont pensé à augmenter l'encombrement stérique en agrandissant la taille des hétérocycles oxazolidin-2-ones. En outre, notre équipe a combiné les N-phényl Sulfamides aux 1,3-perhydro-oxazine-2-ones, ensuite a tenté d'accroître la biodisponibilité en impliquant des agents vecteurs (Cavités, métaux de transition, pro Drug...etc.).

⁹⁰ Nessaib, M. ; Djahoudi, A. ; Seridi, A. Heterocycles **2011** ; 83 :1041–1056.



Synthèse 34. de Sulfamoyl-Oxazolidinones chiraux par **Bouasla et coll**⁸⁹.

A titre comparatif de l'efficacité, tous les analogues oxazolidin-2-ones et/ou oxazine-2-ones obtenues dans le cadre de ce projet ont été soumis à une série de tests biologiques.



Synthèse 35. Préparation de Perhydro-1,3-oxazine-2-ones et ses analogues⁹⁰.

Les résultats antibactériens de **Nessaib et coll.**⁹⁰ ont révélé que :

- ❖ L'effet de l'inhibition est lié principalement à la position et la nature du substituant sur le cycle benzénique (la position *Para* est la plus recommandée)
- ❖ Les para-substituants les plus actifs biologiquement sont : l'hydrogène, le fluor, le chlore, le méthyl, et le méthoxy.
- ❖ Certain N-phénylsulfamide 1,3-oxazine-2-ones ont une meilleure activité que celle des oxazolidin-2-ones ou Sulfa Drug de références.

Pour conclure, les tests biologiques ont révélé une potentialité antibactérienne prometteuse comparant aux témoins, à cet effet la simplicité de la synthèse et ces résultats encouragent nous ont motivé à tenter de concevoir de nouvelles biomolécules en apportant des modifications structurelles clés basées sur la relation structure-activité.

V- Vers de nouveaux analogues :

Conscient du privilège des composés hétérocycliques (N, O) dans la chimie thérapeutique, notamment les oxazolidin-2-ones ainsi que la présence dominante des cycles aromatiques dans la composition des molécules médicamenteuses, nous nous sommes intéressés aux petites molécules à potentialité prometteuse, décrites précédemment, dans l'optique de tester en complément et d'apporter des modifications stratégiques favorisant une réponse thérapeutique meilleure.

En effet, et en se basant sur les propriétés structures-activités (SAR) nous nous sommes focalisées sur une des cibles thérapeutiques les plus présente dans la littérature : la DHPS⁹¹.

Cependant, nous avons supposé qu'une occupation quasi-totale du site actif par un ligand (pharmacophore) pouvait améliorer l'inhibition compétitive de la biosynthèse de l'acide folique. C'est pourquoi, nous avons opté pour un éventuel encombrement stérique et par conséquent une augmentation de la taille des futures structures (masse molaire). Toutefois, l'ajout d'une ramification (augmentation de la flexibilité ou du degré de liberté au sein du site actif) ou idéalement, une augmentation du nombre de cycles (aromatique et /ou hétérocyclique) influence directement le potentiel hydrophobique du système [ligand@site actif].

⁹¹ Hevener, K.E. ; Yun, M., ; Qi, J. J. Med. Chim. **2010**, 53, 1, 166–177.

Nous avons à cet effet effectué des synthèses substituées de type : N-aryl para tert-butyle, et polycyclique (Naphtalène).

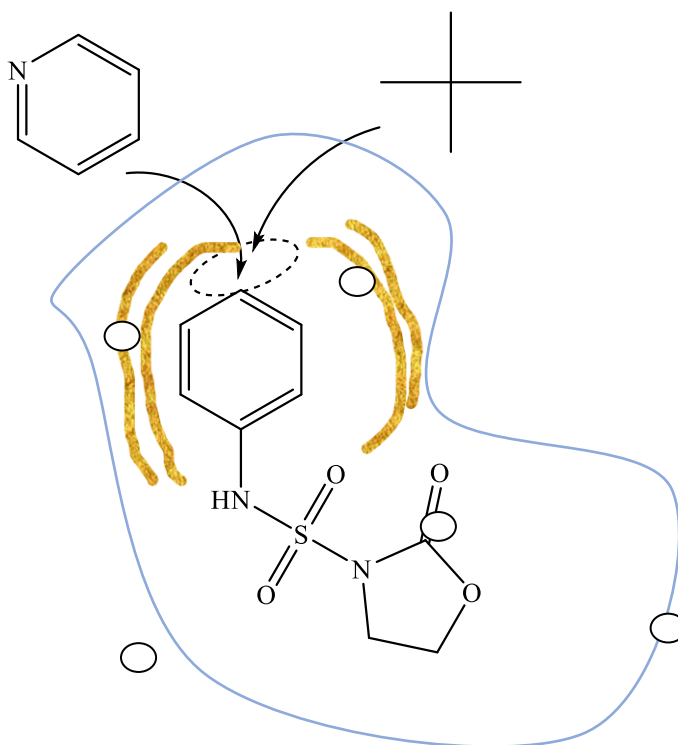


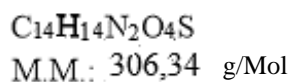
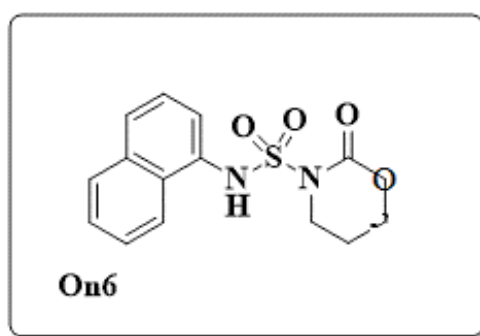
Figure 12. Schéma récapitulatif des perspectives de synthèse Optant pour l'augmentation du potentiel hydrophobique.

V-1 Préparation d'Oxazolidinones contenant le motif sulfonyle substitué :

La préparation de la N-[(N-aryl) -sulfamoyl] perhydro1,3-oxazine-2-ones **Oter5** et **Oter6** a été réalisée à partir de la voie de synthèse répertoriée dans la section état de l'art.

En résumé on a besoin de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS), d'un halogéno-alcool (bromo-éthanol ou le 3-chloro-1-propanol), des amines N-aromatiques présélectionnées et de la triéthylamine (TEA). Nous illustrons ci-dessous les structures synthétisées.

N-(naphthalen-1-yl) -2-oxo-1,3-oxazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 1-naphtylamine, 1.2 eq de 3-chloro-1-propanol et 1.1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /n-pentane) (75/25).

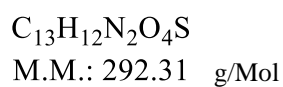
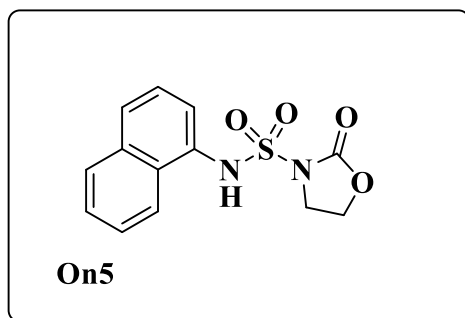
Le dérivé 1,3-oxazolidin-2-one (On6) a été isolé sous forme de solide blanc.

Rendement % : 89%

Pf 180-183 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.8 (m, 2H), 3.34 (t, 2H, CH_2N), 4.2 (t, 2H, CH_2O), 7.48 (d, 1H, Ar-H), 7.55 (t, 1H, Ar-H), 7.8 (t, J 15.6 Hz, 3H, Ar-H), 7.77 (d, J 15.6 Hz, 2H, Ar-H), 10.7 (bs, 1H, NH).

N-(naphthalen-1-yl) -2-oxooxazolidine-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 1-naphtylamine, 1.2 eq de Bromo-éthanol et 1.1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2/n -pentane) (75/25).

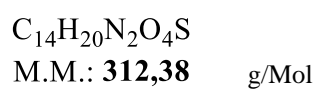
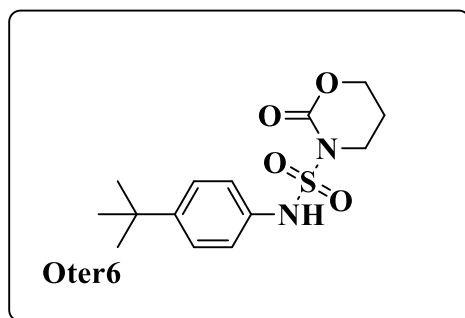
Le dérivé 1,3-oxazolidin-2-one (On5) a été isolé sous forme de solide blanc.

Rendement % : 82%

Pf 181-183 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.8 (t, 2H, CH_2N), 4.25 (t, 2H, CH_2O), 7.52 (d, 1H, Ar-H), 7.6 (m, 3H, Ar-H), 7.95 (m, 1H, Ar-H), 8.25 (m, 2H, Ar-H), 11 (bs, 1H, NH).

N-(4-(tert-butyl) phenyl) -2-oxo-1,3-oxazinane-3-Sulfonamide



Données expérimentales :

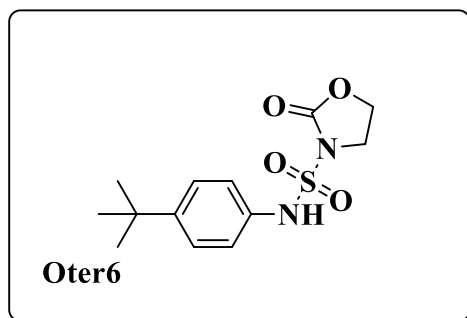
1eq Aniline 4-(*tert*-butyle), 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-oxazolidin-2-one (Oter6) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement % : 75%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1.89 (m, 2H), 3.23 (t, J 2.7Hz, 2H, CH_2N), 4.32 (t, 2H, CH_2O), 6.65 (d, 2H, Ar-H), 7.2 (d, 2H, Ar-H), 10.97(bs, 1H, NH) .

N-(4-(tert-butyl) phenyl) -2-oxooxazolidine-3-Sulfonamide



$C_{13}H_{18}N_2O_4S$
M.M.: **298.10** g/Mol

Données expérimentales :

1eq Aniline 4-(*tert*-butyle), 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-oxazolidin-2-one (Oter5) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement % : 75%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 3.38 (t, 2H, CH_2N), 4.32 (t, 2H, CH_2O), 7.15 (d, 2H, Ar-H), 7.39 (d, 2H, Ar-H), 10.9 (bs, 1H, NH).

VI- REACTIVITE CHIMIQUE :

VI-1 Notion des orbitales moléculaires frontières⁹² :

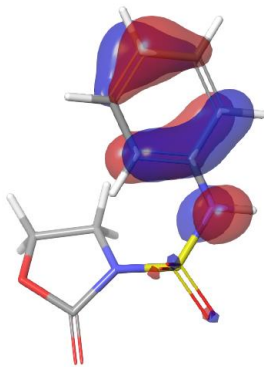
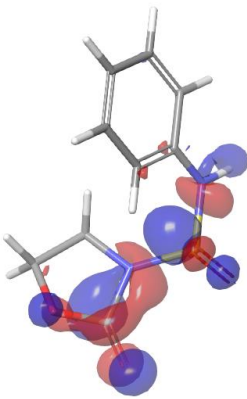
Dans cette section, nous avons tenté de démontrer de façon préliminaire les changements chimiques des extensions apportées, ayant l'objectif d'approfondir en études théorique (ab-initio), nous nous sommes intéressés à un des descripteurs du rapport : structure /stabilité et /ou excitabilité, à savoir les orbitales moléculaires frontières : HOMO et LUMO.

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule quelconque permet en premier lieu de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie sinon, elle facilite également de la compréhension sa réactivité chimique.

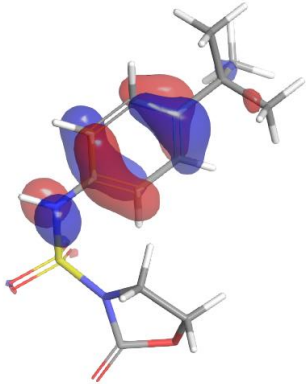
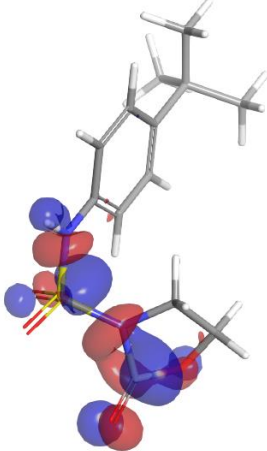
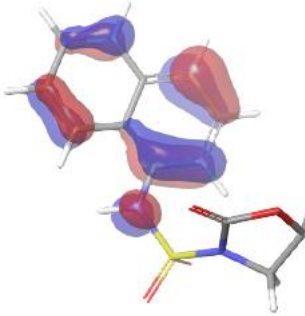
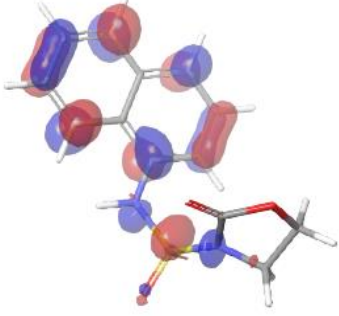
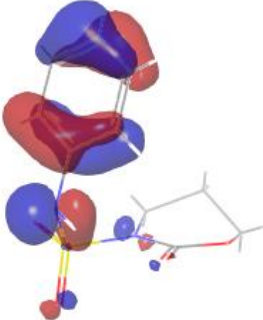
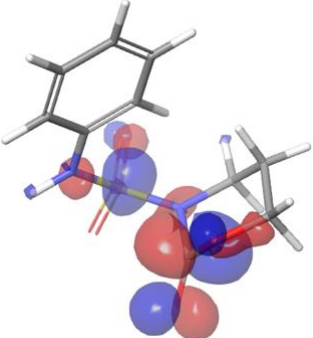
Il existe deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières :

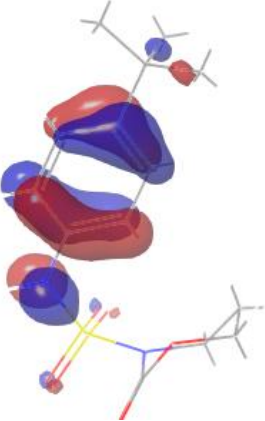
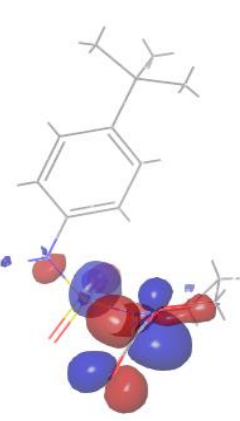
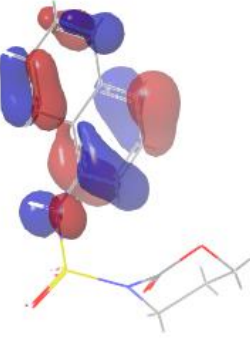
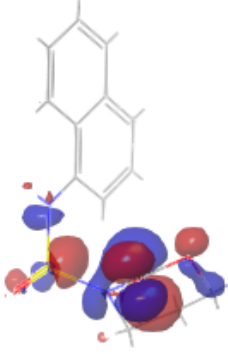
- **HOMO** (Highest Occupied Molecular Orbital) : Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.
- **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) : Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. Les orbitales OMF des dérivés de l'ONPOS sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO des dérivés ONPOS.

	HOMO	LUMO	$ \Delta E $
Hétérocycle à Cinq chaînons			
ONPOS (Phényle amine)	 -0.00863175ev	 -0.00253721ev	0.0060945ev

⁹² <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-7598-0195-4.c002/html>

<p>Oter5 (<i>p</i>-tertio-butyle phényle amine)</p>	 <p>-0.00865296 ev</p>	 <p>-0.00210007ev</p>	<p>0.0065528ev</p>
<p>On5 (Naphthylamine)</p>	 <p>-0.00956254 ev</p>	 <p>-0.00224417 ev</p>	<p>0.0073183ev</p>
Hétérocycle à Six chaîons			
<p>ONPOS-2 (Phényle amine)</p>	 <p>-0.00921217 ev</p>	 <p>-0.00247941 ev</p>	<p>0.0067327ev</p>

<p>Oter6 (<i>p</i>-tertio-butyle phényle amine)</p>	 <p>-0.00961054 ev</p>	 <p>-0.0025435 ev</p>	<p>0.0070670ev</p>
<p>On6 (Naphthyl amine)</p>	 <p>-0.00998143 ev</p>	 <p>-0.0023367 ev</p>	<p>0.0076447ev</p>

A première vue, nous remarquons que l'HOMO est localisée principalement sur les cycles N-aromatiques, la LUMO quand a elle est visiblement localisée sur les hétérocycles et le motif Sulfamoyle.

D'après l'analyse orbitale, l'HOMO des dérivés ONPOS est bien accentuée sur les bi ou mono hétérocycles que sur leurs substituants (Oter5 et Oter6), Contrairement au surfaces LUMO, son élan se différencie, elle peut être relativement concentré sur les motifs hétérocycliques et le groupement sulfonamide, comme pour les ONPOSs, les Oter5 et 6, mais pour ce qui est On5, LUMO s'étend plutôt sur la partie aromatique ! comparé à son analogue On6.

Néanmoins, sur les six composés étudiés, le dérivé On6 représente le plus faible gap HOMO-LUMO (0.0076447 ev) par conséquent, il est le plus réactif chimiquement.

Dans les dérivés à cinq chaînons, le composé On5 issu de la 1-naphtylamine ayant le plus faible gap HOMO-LUMO (0.0073183 ev), et se décrit comme le plus actif chimiquement dans sa catégorie. La même constatation pour les hétérocycles à six chaînons.

En effet, quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive et donc stable, en revanche quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base).

Ceci-dit nous prouvent désormais classer les six composés synthétisés selon leurs la réactivité chimique comme suit :



En se basant sur les résultats de la réactivité chimique, les calculs préliminaires ont bien conforté notre hypothèse sur l'implication importante des cycles aromatiques et du nombre de chaînons relatifs aux motifs Oxazolidin-2-ones essentielle aux activités thérapeutiques.

CHAPITRE II

Les *S*-hétérocycles au service de la médecine

I- Introduction aux hétérocycles soufrés :

Depuis plus d'un siècle, les hétérocycles constituent l'un des plus grands domaines de recherche en chimie organique. Ils ont contribué au développement de la société d'un point de vue biologique et industriel ainsi qu'à la compréhension des processus de la vie et aux efforts visant à améliorer la qualité de la vie.

Les S-hétérocycles sont l'une des plus précieuses classes médicinales, d'autant plus il continue de maintenir l'intérêt des chercheurs à travers des décennies de développement historique de la synthèse organique⁹³, non seulement pour leurs propriétés structurales uniques⁹⁴, mais surtout pour leurs polyvalences et leurs faibles profils toxiques⁹⁵, comparées à d'autres composés hétérocycliques.

Dans la littérature, les S-Hétérocycles à cinq, six voire à sept chaînons sont les anneaux les plus fréquentés, notamment, les thiazoles, les thiadiazoles, les thiazolidinediones, les thiophènes, les thiopyranes, les benzothiazoles, les benzothiophènes, les thiénoypyrimidines et les phénothiazines simples et modifiées et les thiazépines (**figure.13**).

Cependant, en pratique la conception par voie conventionnelle de ces séduisants motifs semble capricieuse et assez difficile. La présence des hétéroatomes entraîne des changements significatifs dans la structure moléculaire cyclique et par conséquent exige soit de nombreuses étapes de synthèses sinon des réactifs spécifiques.

Ces limitations rendent la piste des S-hétérocycles plus intéressante, d'un côté pour les précieuses propriétés qui demeurent inexploitées, de l'autre côté pour les voies de synthèse qui demandent à être explorées.

⁹³ R. Dua. ; S. Shrivastava. ; S. Sonwane. A review, Adv. Biol. Res. 5 (2011) 120-144.

⁹⁴ M.B. Colovic. ; V.M. Vasic. ; D.M. Djuric. Curr. Med. Chem. 25 (2018) 324-335.

⁹⁵ M. Feng, B. Tang, S. H Liang, X. Jiang, Curr. Top. Med. Chem. 16 (2016) 1200-1216.

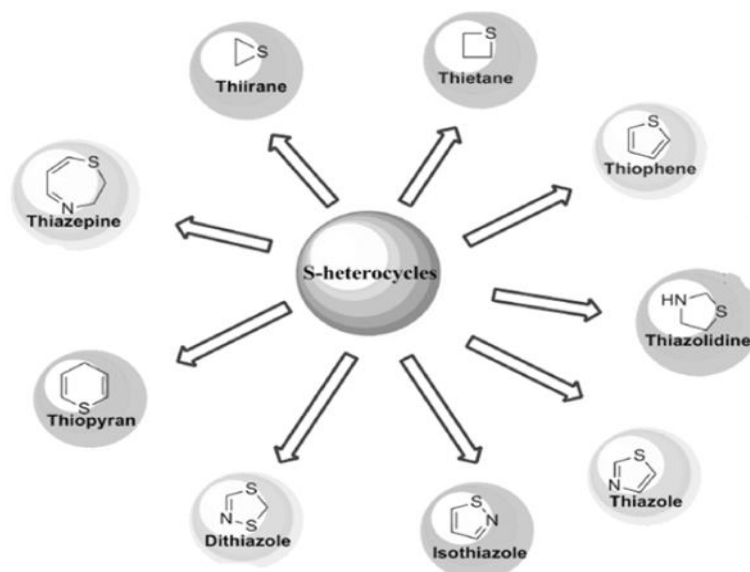


Figure 13. Différents motifs S-hétérocycliques⁹⁶.

Dans le cadre de notre projet nous nous sommes intéressés aux fragments S-hétérocycliques et plus particulièrement ceux à cinq et à six chaînons, contenant en plus les hétéroatomes oxygène et azote.

Dans cette première partie, nous avons tenté de schématiser un aperçu général sur le panel de la portée thérapeutique de ces composés ainsi que leurs principales voies de synthèse.

Par ailleurs, nous nous sommes concentrés lors de la conception de notre nouvelle série sur la portée possible de poly-pharmacologie issue des chevauchements (dite combinaison.) avec d'autres motifs biologiquement actifs (morphine, Indole, acide aminée, quinoléine...etc).

Les objectifs de ce chapitre consistent principalement à promouvoir notre efficiente voie de synthèse en fusionnant les Thiazinanones aux Sulfonamides avec des fragments biologiquement actifs.

⁹⁶ S.Pathania. ; R. K. Narang. ; R. K. Rawal, Eur. J. Med. Chem. **2019**, 180, 486-508.

II- Activité biologique des S-hétérocycles :

Les activités thérapeutiques d'une gamme de pharmacophores comportant des cycles soufrés, sont regroupées dans l'organigramme suivant :

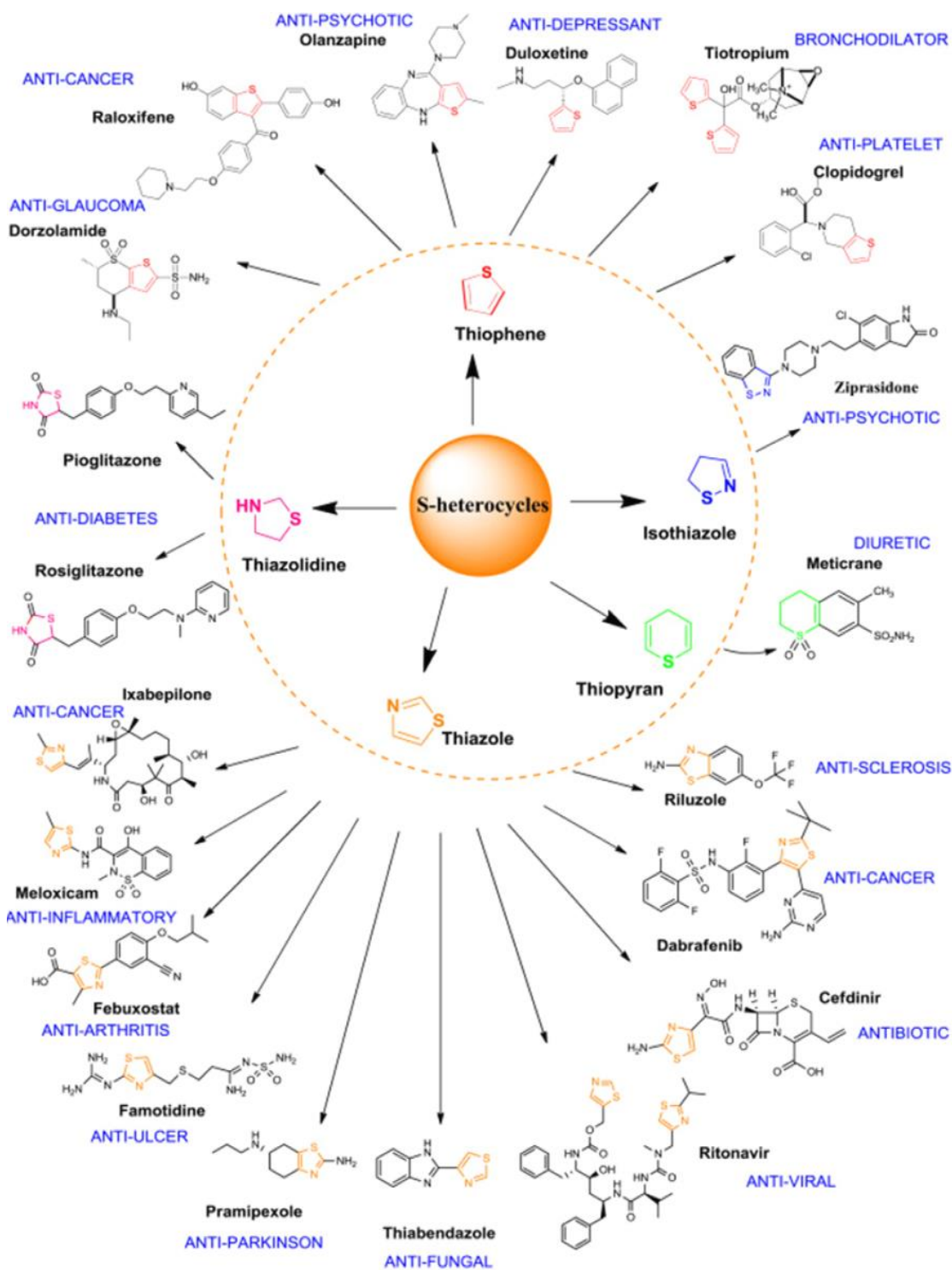


Figure 14. La liste des médicaments comportant un cycle soufré validée par la FDA.

III- Intromission des Thiazinanone et des Thiazolidinones :

III-1 Des Thiazinanes aux Thiazinanones :

Les Thiazinanes et ses formes isomères sont les composés S-hétérocycliques les plus importants, Ils sont d'ailleurs les squelettes à six branches qui représentent le pivot de notre thématique.

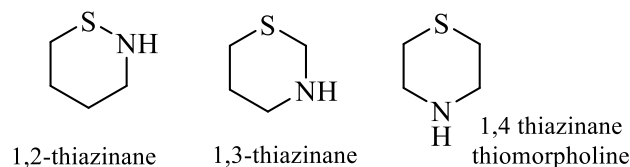


Figure 15. Les différents isomères des Thiazinanes.

Le motif 1,3-thiazine potentiellement actif, est une ossature contenant du soufre et de l'azote seulement, préalablement présent dans certains produits d'origine naturelle, tel que les Bretschneiderazines A et B⁹⁷.

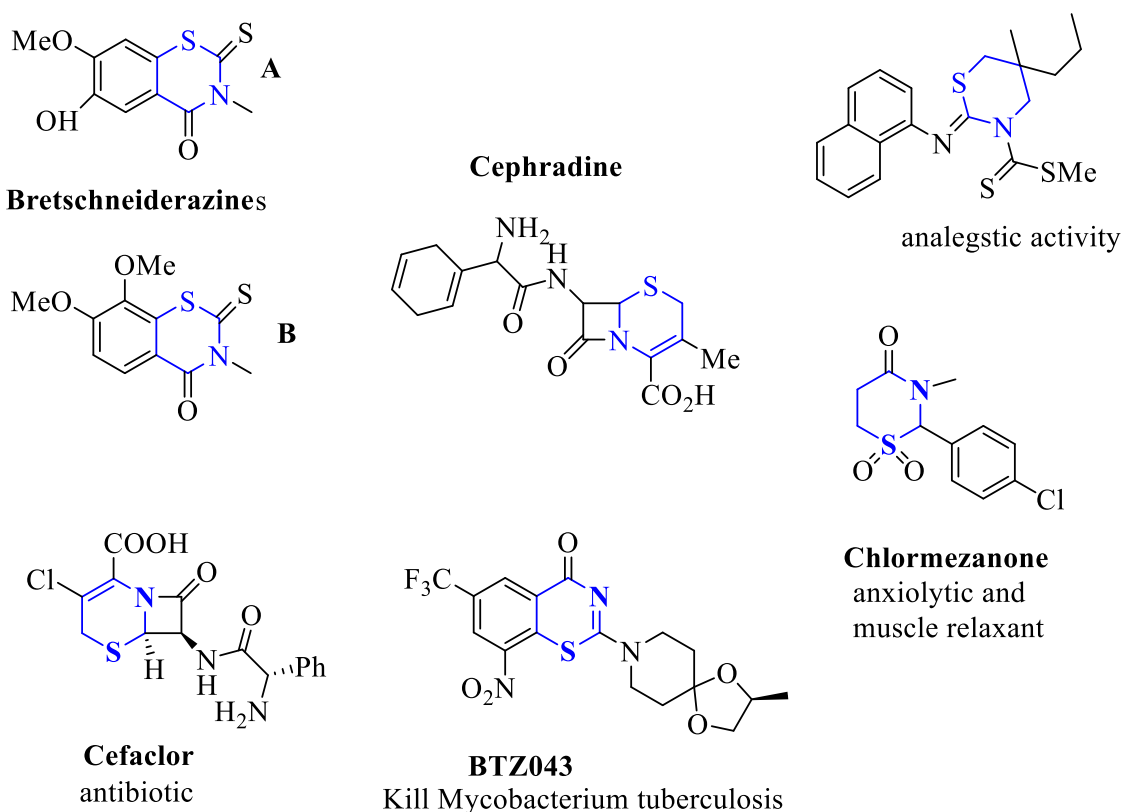
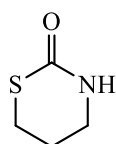


Figure 16. Produits d'origine naturelle et molécules bioactives contenant le motif 1,3-thiazine.

⁹⁷ Liu, C.M. ; Li, B. ; Shen, Y.H. J. Nat. Prod. **2010**, 73, 1582–1585.

Mais pas seulement, Il existe déjà sur le marché pas mal d'antibiotiques comprenant ce motif, par exemple la Céphamycine et la Céphradine.

Les résultats de diverses études montrent que le cadre hétérocyclique du soufre est une structure fondamentale dans divers analogues synthétiques représentant une myriade d'activités thérapeutiques, on peut citer les remarquables propriétés antimicrobiennes^{98,99}, anticoagulantes et analgésiques : le Chloromézanone, et anti-inflammatoires¹⁰⁰...etc.



1,3-thiazinan-2-one

Figure 17. Exemple d'un isomère en expansion : **le Thiazinanone.**

En revanche, il a été souvent rapporté que les Thiazinanones sont des composés très intéressants, en raison de leur structure avantageuse pour la chimie thérapeutique¹⁰¹. En effet, les composés incluant ce chaînon présentent dans une très large mesure, des activités antitumorales¹⁰², antifongiques et antipaludiques¹⁰³ ainsi qu'une activité antioxydante.

Il est à noter que beaucoup de chercheurs s'intéressaient à la chimie des Thiazinanone, mais très peu qui ont traité la synthèse du motif isolé,

Concernant l'isomère qui nous intéresse, le 1,3-thiazinan-2-one, on ne peut qu'en citer trois références, ceci nous a encouragés à exploiter notre méthode One pot dans la conception de ces petits S-hétérocycles prometteurs.

⁹⁸ El-Sayed, O.A. ; Aboul-Enein, H.Y. Arch. Pharma. **2001**, 334, 117–120.

⁹⁹ Salama, M.A. ; Indian J. Chem. **2001**, 40B, 678–681.

¹⁰⁰ Fauber, B.P. ; René, O. ; Deng, Y. ; DeVoss, J. J. Med. Chem. **2015**, 58, 5308–5322.

¹⁰¹ Verma, A. J. Med. Chem. **2008**, 43, 897–905.

¹⁰² Amel, M.M. ; Ali, H.I. ; Anwar, M.M. Eur. J. Med. Chem. **2010**, 45, 572–580.

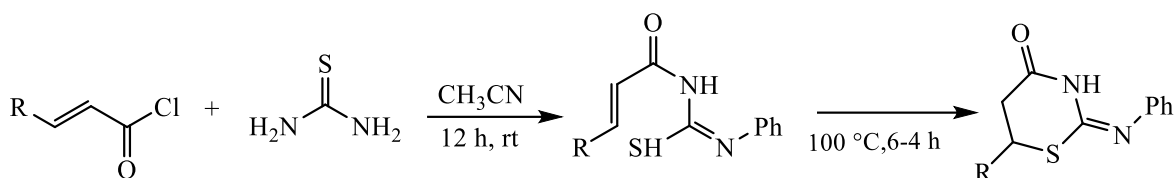
¹⁰³ Kumawat. M.K. ; Singh. U.P. ; Singh.B. Arabian J. Chem. **2016**, 9, S643–S647.

III-2 Bibliographie sur les principales méthodes de synthèse des hétérocycles soufrés contenant un autre hétéroatome :

Dans cette partie, seront décrites les différentes méthodes de synthèse d'hétérocycles mixtes soufrés/azotés/oxygène (S, N, O) qui représentent les catégories les plus développées.

III-2-1 Synthèse des dérivés 1,3-Thiazinane-4-one :

Une méthode à deux étapes a été élaborée par **Sineokov et coll.**¹⁰⁴ afin de synthétiser le 2-Imino-1,3-Thiazinane-4-one substitué. La procédure est basée sur la cyclisation des thio-urées d'acyle (substitué) contenant un fragment acide α , β -insaturé à 100 °C.



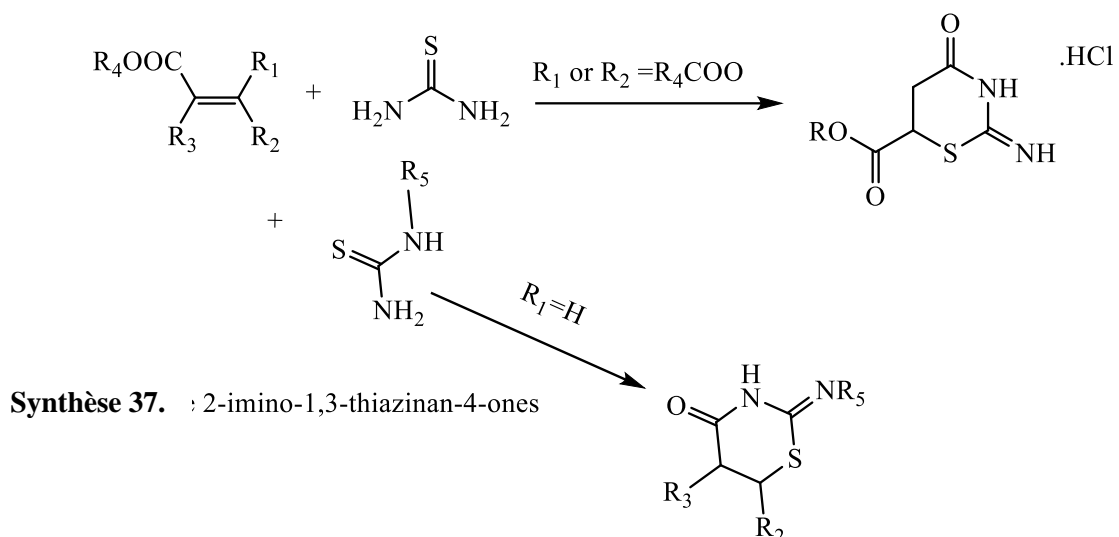
Synthèse 36. Synthèse de 1,3-thiazinanz-4-one substitué¹⁰³.

Toujours en présence des thio-urées, **Taborsky** et **Zimmermann** ont décrit deux synthèses de 3-imino-1,3-thiazinane-4-ones non substituées basées sur la cyclisation avec de l'ester carboxylique α , β -insaturé. Notamment en présence d'ammoniac aqueux ou d'acétate de sodium¹⁰⁵ ou des acides maléiques ou fumariques des chlorhydrates.¹⁰⁶

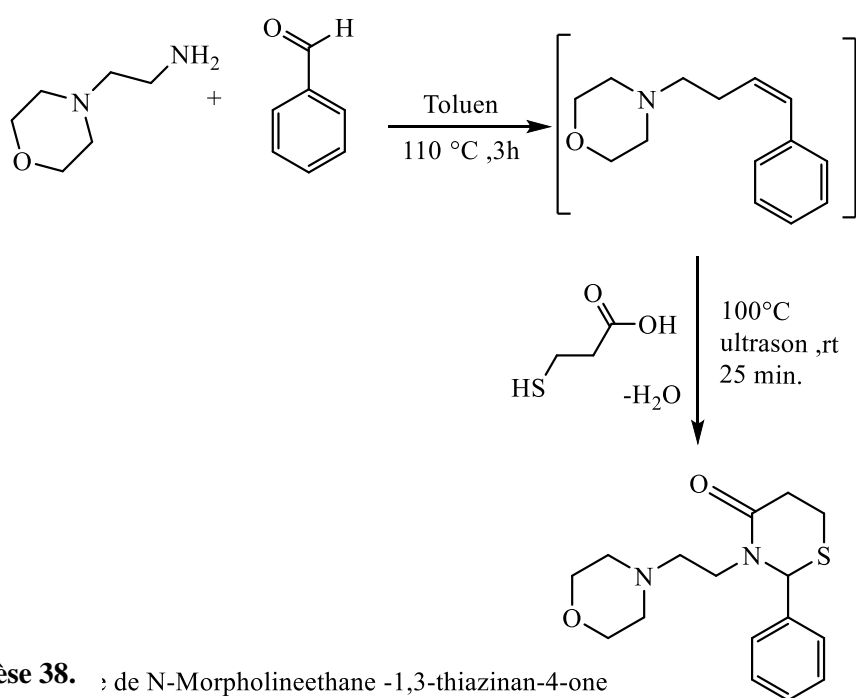
¹⁰⁴ AP. Sineokov, ; ME. Sergeeva, Zh. Organe. Khim., 3, 1468 (1967).

¹⁰⁵ Aborsky. R. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1779-1780.

¹⁰⁶ Zimmermann, R. *Angew. Chem. Int. Éd.* **1962**, 1, 663.

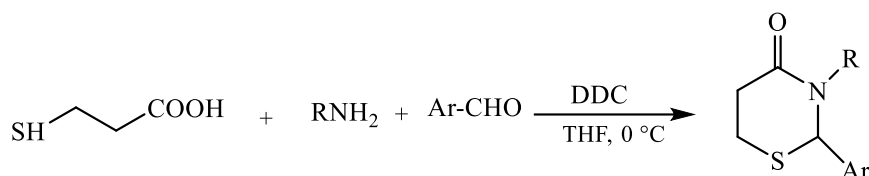


En 2016, **Gouvê** a publié une série des thiazinan-4-ones polycycliques, synthétisés à partir de trois réactifs : les aldéhydes, la 2-morpholinoéthanolamine et l'**acide 3-mercaptopropionique** dans des conditions thermiques et ultrasoniques.¹⁰⁷



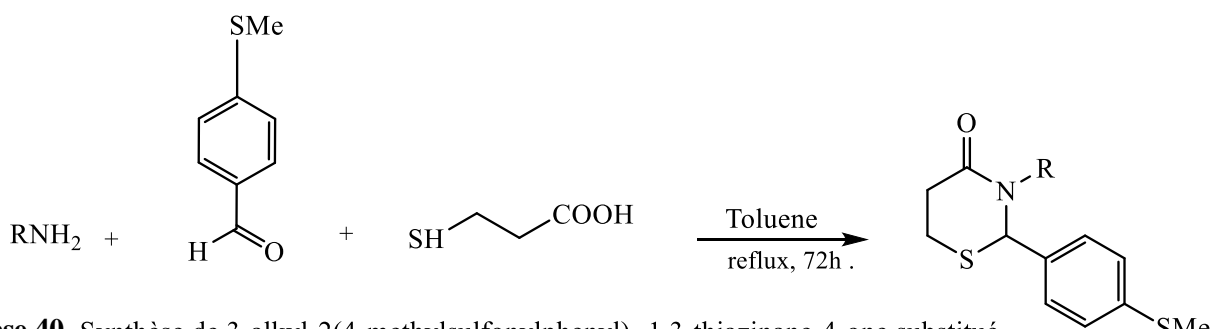
¹⁰⁷ Gouvêa, DP. ; Berwaldt, G. ; Neuenfeldt, PD. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 1109-1115.

L'équipe de **Srivastava**¹⁰⁸ et bien d'autres après¹⁰⁹ avaient affilé la synthèse des thiazinan-4-ones¹¹⁰ en utilisant de **l'acide 3-mercaptopropionique** avec seulement des amines (ou acide aminés) et des aldéhydes.



Synthèse 39. Synthèse de 1,3-thiazinane-4-one substitué

Toujours dans la même perspective. Le traitement des amines avec du 4-methylthiobenz-aldéhyde et de l'acide thioglycolique, dans du toluène et en présence de p-TsOH, a également permis la formation du dérivé : 3-alkyl-2-(4-methylthiophenyl)-1,3-thiazinan-4-one¹¹¹.



Synthèse 40. Synthèse de 3-alkyl-2(4-methylsulfonylphenyl)- 1,3-thiazinane-4-one substitué

En 2019, **Qi, B** et ses collègues¹¹², ont démontré la potentialité thérapeutique efficace contre certains cancers résistants. La synthèse de leurs poly-hétérocycles consiste à faire réagir l'hydrazinecarboxamide en présence de SiCl₄ avec de l'acide 3-mercaptopropionique, qui semble être primordiale dans la formulation du 1,3-thiazinan-4-one.

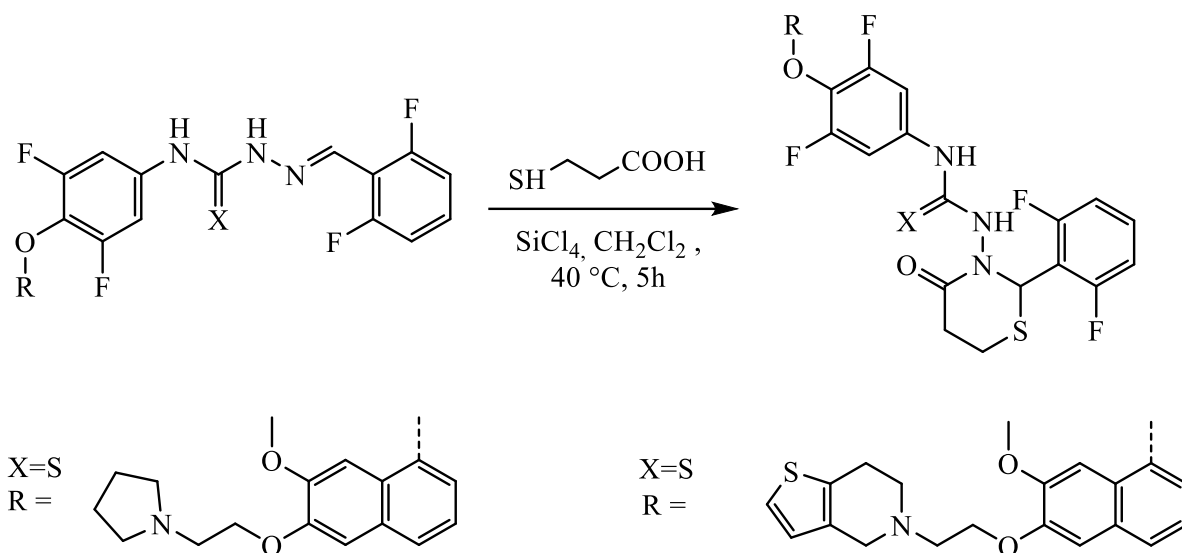
¹⁰⁸ Srivastava, T. ; Haq, W. ; Katti, SB. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 7619-7624.

¹⁰⁹ Ramani, AV ; Monika, A. ; Indira, VL. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2764-2767.

¹¹⁰ Lie Ken Jie, MSF. *Programme. Lipides Res.* **1993**, 32, 151-194.

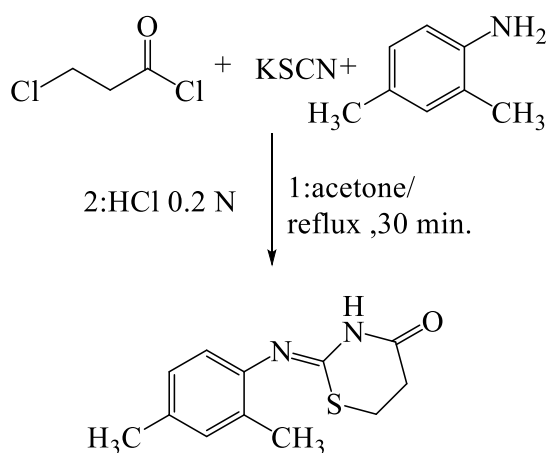
¹¹¹ Zebardast, T. ; Zarghi, A. ; Daraie, B. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3162-3165.

¹¹² Qi, B. ; Yang, Y. ; Gong, G. *EUR. Med. Chem.* **2018**, 163, 10-27.



Synthèse 41. Des dérivés urées de 1,3-thiazinane-4-one.

Le (Z)-2-[(2,4-diméthylphényl) imino] -1,3-thiazinane-4-one a été synthétisé selon le Protocole rapporté par **Mansuroğlu et coll**¹¹³. Le chlorure de 3-chloropropionyle a réagi simultanément avec du thiocyanate de potassium et du 2,4-diméthylaniline, dans un milieu acide.



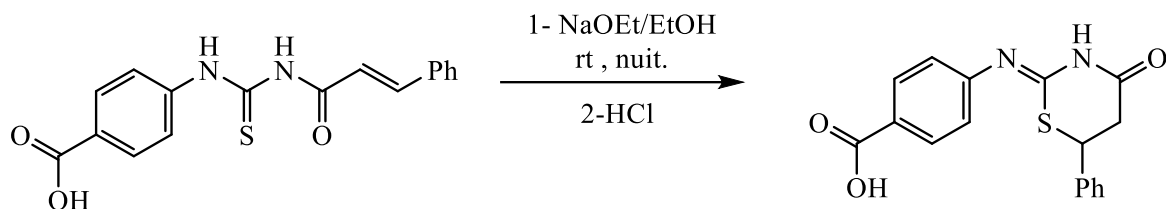
Synthèse 42. du (Z)-2-[(2,4-diméthylphényl) imino]-1,3-thiazinane-4-one.

Haggam et coll¹¹⁴. ont Synthétisé l'acide (Z)-4-(4-Oxo-6-phényl-1,3-thiazinane-2-ylidèneamino) benzoïque, similaire à la structure décrite précédemment. Le produit a été

¹¹³ Mansuroğlu. DS. ; Arslan. H. ; Van Derveer. D. Phosphore Soufre Silicium **2009**, 184, 3221–3230.

¹¹⁴ Haggam, R. A. ; Assy, M. G ; Sherif, M. H.; Galahom, M. M. Res. Chem. Intermed. 2017, 43, 6299-6315.

obtenu lors de l'agitation de l'acide benzoïque (E)-4-(3-cinnamoylthioureido) avec de l'éthoxyde de sodium à température ambiante, puis neutralisé avec de l'HCl.



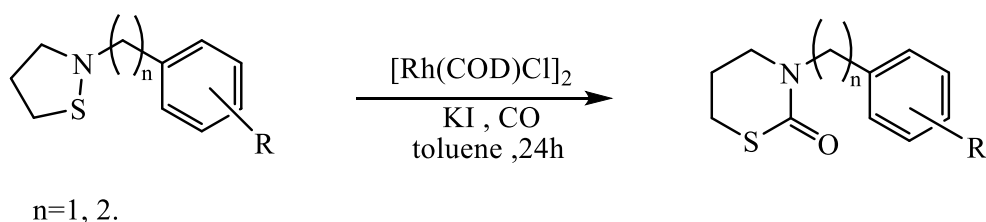
Synthèse 43. Synthèse de l'acide benzoïque 4-(4-oxo-6-phényl-1,3-thiazinan-2-ylidèneamino

L'équipe d'**Alaa Hassan**¹¹⁵ a consigné l'historique des travaux abordant la synthèse des dérivés des 1,3-thiazines.

III-2-2 Synthèse des dérivés 1,3-thiazinane-2-one :

Contrairement au Thiazin-4-one, les isomères Thiazin-2-ones se sont fait désirés. Très peu de publications ont été répertoriées, chose qui nous a interpellés puis motivés à nous intéresser à cette structure aussi orgueilleuse qu'intéressante.

En 2004, **Chune Dong et Howard Alper**¹¹⁶ ont procédé à une synthèse de carboxylation catalysée par $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et par le KI pour la N-alkylisothiazolidines fonctionnalisées pour générer le tétrahydro-2H -1,3-thiazine-2-ones correspondantes avec un bon rendement.

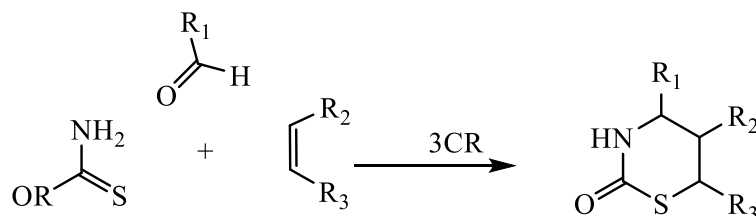


Synthèse 44. Carbonylation de N-benzyl isothiazolidine au 1,3-Thiazin-2-one¹¹⁵.

¹¹⁵ A.A.Hassan .Molecules. **2020**,25(23) ,5610.

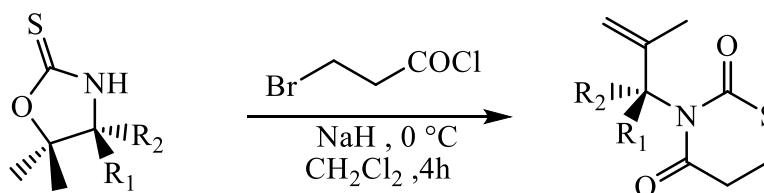
¹¹⁶ Chune, D. ; Haward, A. Org. Lett. **2004**,20 ,3492

Par ailleurs, **Peudru Flavie** et son équipe¹¹⁷, ont formé le motif 1,3-Thiazin-2-one par assemblage (MCRs)¹¹⁸ dit procédé Domino. A savoir une réaction hétéro-Diels-Alder est mise en jeu impliquant des aldéhydes, des alcènes et des thiocarbamates.



Synthèse 45. Proposition de synthèse asymétrique de 1,3-Thiazin-2-one¹¹⁶.

Un peu avant, une réaction d'oxazolidinethione avec le 3-bromo-propionyle chlorure dans du méthylène chlorure décrite par **Sabala, R et coll.**¹¹⁹ avait également généré un dérivé : 1,3-Thiazinane-2,4-dione.



Synthèse 46. Synthèse de 1,3-Thiazin-2,4-one¹¹⁸ avec l'Oxazolidinethione.

On retrouve ce motif comportant deux fonctions carbonyles (2,4-dione) dans les travaux de **Haning**¹²⁰ où il soumet le 4-(3-isopropyl-4-methoxyphenoxy) -3,5-dimethyl-benz-aldehyde avec le thiazolidine-2,4-dione à une condensation dans des condition normales.

¹¹⁷ Peudru, F. ; Le Cavelier, F.; Lohier, J-F. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 22, 5710-5713

¹¹⁸ Ramon, D J. ; Yus, M. *Angew. Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.

¹¹⁹ Sabala, R. ; Hernández, J. ; Carranza, V. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 111-120.

¹²⁰ Haning, H. ; Mueller, U. ; Schmidt, G. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3992-3996.

III-3 les Thiazolidinones :

La Thiazolidine est un analogue soufré de l'Oxazolidine, constituée d'un cycle à cinq branches contenant le Soufre et l'azote positionnés respectivement au 1 et 3. La Thiazolidine-4-one et la Thiazolidine-2,4-dione, sont des noyaux qui ont reçu une attention considérable ces dernières années, et cela pour leur myriade poly-pharmacologiques (**Figure 18**). Ils comportent respectivement une fonction carbonyle, aux positions 2 seulement ou 2 et 4.

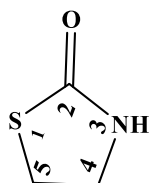


Figure 18. La structure du Thiazolidin-2-one.

La synthèse de la Thiazolidinone et ses dérivés a été largement exploitée, un grand nombre de méthodes de préparation est généreusement disponible dans la littérature.

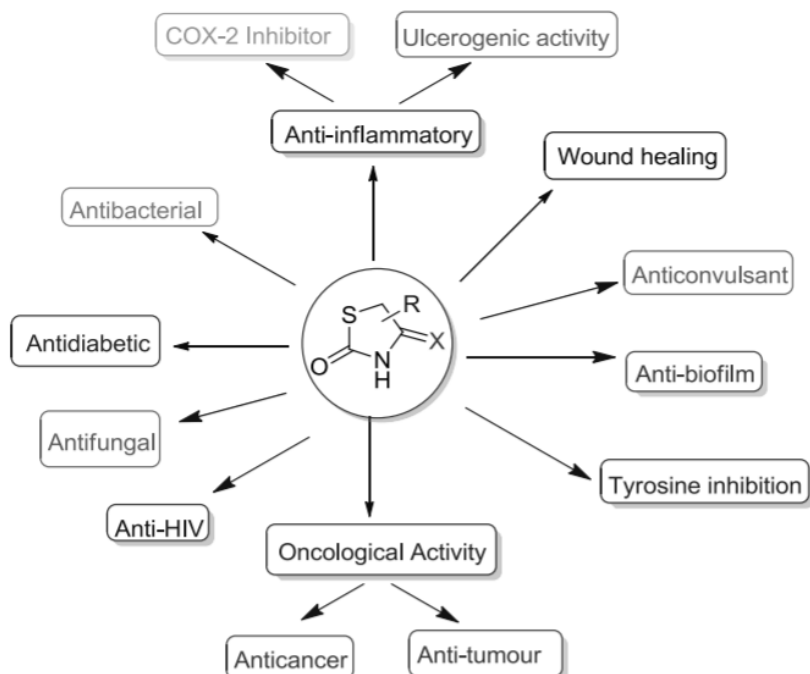


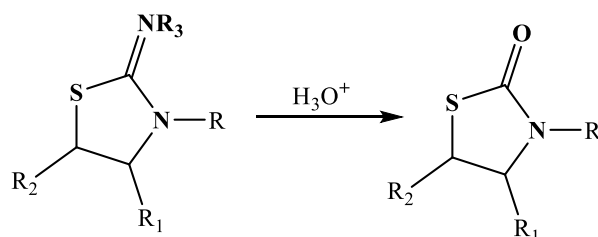
Figure 19. La poly-activité biologique du motif Thiazolidin-2-one.

Avant d'aller plus loin, il est important de mentionner qu'en plus de l'importance des motifs biologiquement actifs, le chaînon de base « la Thiazolidine » est utilisé en tant que prodrogue naturel issu de la cystéine¹²¹, une vertu qui lui octroie une attention supplémentaire dans la recherche pharmaceutique.

III-3-1 La synthèse des 2-Thiazolidinones :

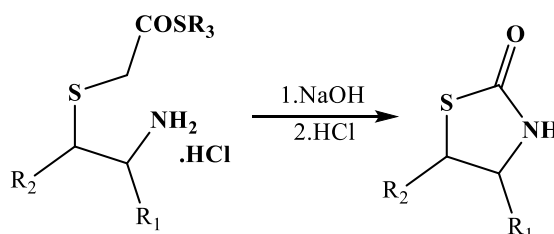
Contrairement au reste, la synthèse de ce noyau n'a pas été beaucoup explorée, mais des rapports récents sont apparus suscitant l'intérêt des chimistes à s'y mettre. Les auteurs ont démontré l'importance biologique des 2-Thiazolidinones. Nous rapportons ici quelques approches de synthèse.

Nous commençons avec une méthode ainée, qui a été décrite en 1941, expliquant que l'hydrolyse acide des 2-iminothiazolidines donna des 2-Thiazolidinones avec un bon rendement¹²².



Synthèse 47. Synthèse des Thiazolidin-2-ones par hydrolyse des 2-iminothiazolidines¹²¹.

Une approche, où le traitement du chlorhydrate de 2-aminoéthylbenzyle dithiocarbamate avec une solution de NaOH à 1N, suivie d'une neutralisation à l'HCl, menait à la formation du 2-Thiazolidinone¹²³.



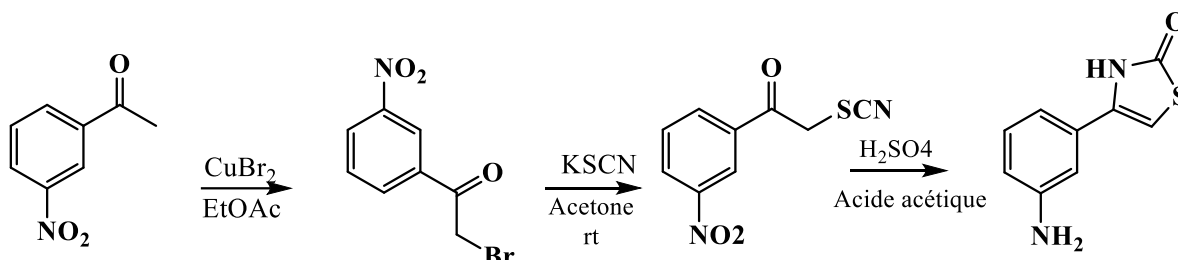
Synthèse 48. Synthèse du 2-Thiazolidinone substitué¹²².

¹²¹ R. G. Kallen, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6236-6248.

¹²² Raizis, G. W. ; Clemen, L. W. J Am Chem Soc .1941, 63, 3124.

¹²³ Crawhall, J. C. ; Elliott, D. F. J Chem Soc (Resumed) .1952, 593, 3094.

Dans l'enchaînement de l'exploration de l'intérêt biologique des fractions 2-Thiazolidinones, **Zhao, L et coll.** ont utilisé une approche basée sur la conception des médicaments par fragments^{124, 125} et par conséquent, ils ont produit des 2-Thiazolidinones N-substituées. Pour la démarquer encore plus, cette méthode nous a beaucoup inspirés.

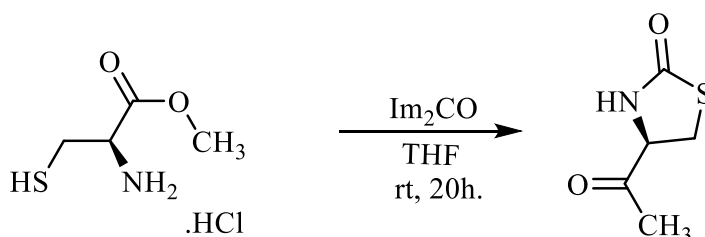


Synthèse 49. Etapes de synthèse des 2-Thiazolidinones N-substituées¹²⁴.

Lors de la recherche bibliographique, nous avons eu l'occasion de traiter plusieurs travaux, où certains nous correspondaient plus que d'autres.

A titre d'exemples, l'introduction de la chiralité ou l'usage des acides aminés a clairement suscité notre intérêt, d'autant plus que certains rapports répondaient parfaitement à notre thématique. A des fins thérapeutiques, nous étions intéressés à l'idée d'utiliser des acides aminés à savoir : la cystéine, la cystéamine et la Thioproline.

En premier lieu, La cyclisation de la L-cystéine suivant la méthode de **T. Kömives**¹²⁶ où il utilisa le carbonyl-diimidazole comme source carbonyle, la méthode est facile à réaliser et ne nécessite pas forcément une purification.



Synthèse 50. Formation du noyaux Thiazolidinone grâce à la cystéine et le carbonyl diimidazole

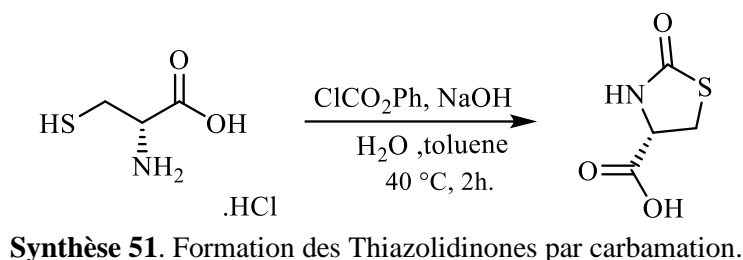
125.

¹²⁴ Zhao, L. ; Cao, D. ; Chen, T. J Med Chem .2013, 56, 3833.

¹²⁵ Zhao, L. ; Wang, Y. ; Cao, D. J Med Chem .2015, 58, 1281.

¹²⁶ T. Kömives, Org. Prep. Proced. Int. **1989** ,21, 251.

La seconde méthode consiste à utiliser des carbamates comme source CO, nous illustrons à titre d'exemple la synthèse reprise par **Masahiko Seki**¹²⁷ où il se sert de Chloroformate de phényle.

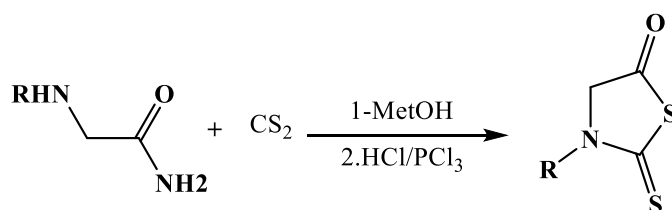


III-3-2 Les 4-Thiazolidinones :

Tout comme pour les Thiazinanones et d'après la littérature, la méthode conventionnelle de la synthèse des 4-Thiazolidinones fait appel à la condensation d'aldéhydes, d'anilines et d'acide mercaptoacétique et parfois de catalyseur.

Cependant, un faible rendement obtenu malgré les conditions opérationnelles drastiques, impliquant l'usage immodéré de solvants et à des températures élevées, présente un inconvénient considérable. Il est donc nécessaire de déployer des méthodes plus éco-responsables, capables de réduire ces déficiences.

Voilà pourquoi **Harale et coll.** se sont impliqués dans l'élaboration d'une méthode plus écologique en accréditant l'utilisation des nanoparticules de palladium comme catalyseur¹²⁸.



Toujours dans la même résolution et dans le but de réduire les solvants en valorisant les synthèses vertes¹³⁰, des travaux se sont succédé. Des bis-Thiazolidinones ont pu voir le

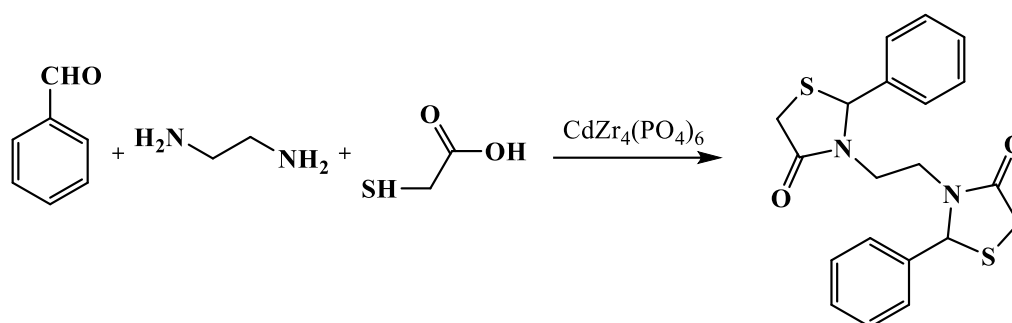
¹²⁷ M. Seki. ; M. Hatsuda. ; Y. Mori. Chem. Eur. J., 10 (2004), 6102-6110.

¹²⁸ Harale, R. R. ; Shitre, P. V. ; Sathe, B. R. Res Chem Intermed **2016**, 42, 6695.

¹²⁹ S.Nirwan. ;V.Chahal. ; R.Kakkar.J.Heterocyclic.Chem.,00,00(2019)

¹³⁰ Fraga-Dubreuil, J. ; Bazureau, J. P. Tetrahedron **2003**, 59, 6121.

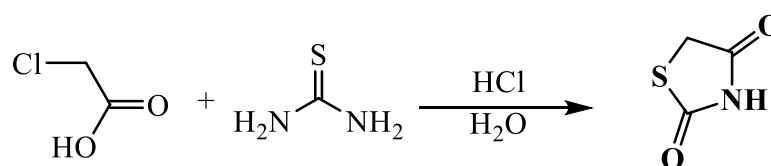
jour et à d'excellents rendements, grâce à l'équipe de **Safaei-Ghomi**, et cela en utilisant des nanoparticules « $\text{CdZr}_4(\text{PO}_4)_6$ » comme catalyseurs¹³¹.



Synthèse 53. Standard des 4-thiazolidinones.

III-3-3 Les Thiazolidine-2,4-dione :

La thiazolidine-2,4-dione (TZD) est un autre dérivé très sollicité de la Thiazolidinone, connu pour son indétournable Poly-pharmacologie. Anciennement, différents protocoles utilisant distincts réactifs de départ ont été décrits : thiocarbamates¹³², thiourées¹³³, thiosemicarbazones¹³⁴. Néanmoins, le protocole le plus amorti utilise le reflux des thiourées (simple ou N substitué par de l'acide α -chloroacétique ou des esters ou amides chloroacétiques)¹³⁵.



Synthèse 54. de dérivés de thiazolidine-2,4-dione .

Etant donné l'acidité élevée du proton amide des TZD due au voisinage du bi-carbonyle, la fraction est par conséquent très réactive et donc moins sélective. Cela dit qu'une synthèse de Thiazolidine-2,4-dione N-substitués a été testée.

¹³¹ Safaei-Ghomi, J. ; Nazemzadeh, S. H. ; Shahbazi-Alavi, H. J Sulfur Chem **2017**, 38, 195.

¹³² S. Kallenberg. ; Ber. Deut. Chem. Ges. **1923**, 56, 316-331.

¹³³ Bozdag. O. ; Ayhan-Kilcigil, G. ; Tuncbilek, M. Turk J Chem **1999**, 23, 163.

¹³⁴ Taylor, J. J Chem Soc Trans **1920**, 117, 4.

¹³⁵ Asati, V. ; Bharti, S. K. J Mol Struct .**2018**, 1154, 406.

Maharashtra, M. K et coll.¹³⁶ ont répondu à cette perspective et ont réussi grâce à une thiazolidine-2,4-dione fusionnée au thiophène démontrant ainsi l'efficacité de la substitution. En revanche, ils ont mis l'accent sur l'intéressant déclin des effets secondaires.

III- Conclusion et perspectives :

Pour conclure, nous avons pu concevoir les fragments soufrés comme étant un outil puissant dans la structure des molécules à portée médicamenteuse, puisqu'ils constituent l'unité centrale d'un certain nombre de composés ayant de remarquables propriétés pharmacologiques.

- Le témoignage de la littérature incite à creuser encore dans l'amélioration de la biodisponibilité, et par conséquent la toxicité, prenant en compte des ajustements fondés et préalablement évoqués, par exemple « *Les 4-Thiazolidinones n'ayant pas de substituants aryles ou alkyles sont plutôt solubles dans l'eau, tandis que l'introduction de substituants diminue la solubilité dans l'eau à un point tel que l'utilité des composés en milieu aqueux est limitée* »
- L'hybridation moléculaire basée sur la structure-activité, en d'autres termes l'échafaudage prédit entre les motifs biologiquement actifs.
- Exploitation des motifs clés dans le cas du multi-ciblage thérapeutiques.
- Prévoir l'éventuelle utilisation des cystéines cyclisées en Thiazolidinones substitués en tant que prodrogues.

Par conséquent, nous avons décidé de mettre au point un nouvel assemblage réfléchi de petites molécules efficaces comprenant des hétérocycles soufrés, ceci en utilisant pour la première fois la méthode One pot de **Abdaoui et coll.**

En conclusion, l'objectif final, est de combiner deux, voire trois fragments biologiquement actifs en plus des noyaux soufrés, en misant sur le poly ciblage biologique et la biodisponibilité.

Des tests d'activités biologiques et d'autres applications in silico sont également envisagés.

¹³⁶ Mahapatra, M. K. ; Kumar, R. ; Kumar, M. Med Chem Res 2017, 26, 1176.

CHAPITRE 3

**Stratégie de synthèse éco-innovante de nouveaux hétérocycles
Fonctionnels type 2H-1,3-thiazin-2-ones**

I- Note générale :

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres et une atmosphère inerte ont été effectuées sous atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidies sous flux d'argon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés, sauf indication contraire

II- Produits :

Tous les produits chimiques et solvants sont des réactifs de qualité et utilisés sans purification préalable et proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company. L'EtOH anhydre a été fourni du laboratoire Merck et toutes les amines utilisées étaient disponibles dans le commerce. Les différents thiols ont été fournis par Merck ou Fluorochem.

III- Outils et appareillages :

III-1 Chromatographie :

- Les produits bruts ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck silica Gel « Si 60 de Merck (70–230 ou 230–400 mailles) ».
- La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques d'aluminium Silica Gel 60 F254.
- Les taches CCM ont été principalement examinées sous la lumière UV ou révélées avec de l'acide phosphomolybdique dans l'EtOH ou du permanganate de potassium ...etc.

III-2 Caractérisations :

- **Les points de fusion** ont été déterminés sur un appareil Büchi 530 et ne sont pas corrigés.
- **RMN**

-Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 400 MHz en utilisant CDCl_3 ou DMSO-d_6 comme solvant et le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne.

-Les spectres ^{13}C RMN et Dept 135 ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 100 MHz en utilisant le DMSO-d_6 comme solvant et le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne.

-Les constantes de couplage (valeurs J) sont données en Hertz (Hz).

-Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été attribués principalement sur la base d'expériences DEPT et 2D-NMR (COSY, HMBC, HMQC).

-L'analyse spectrale de masse à haute résolution (HRMS) a été réalisée à l'aide d'un QTOF de Bruker Maxis

- **DRX**

-La diffraction des rayons X monocristallins de **4o** a été sélectionnée avec les diffractomètres SuperNova, Dual et AtlasS2, en utilisant le rayonnement $\text{CuK}\alpha$.

-Le cristal a été maintenu à 295 K lors de la collecte des données.

-En utilisant Olex2, la structure a été résolue avec le programme de solution de structure ShelXT et affinée avec le package de raffinement. Les données cristallographiques pour l'analyse structurale du composé **4o** ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Center.

IV- Procédure expérimentale de synthèse :

Les procédures générales décrivant la préparation des composés synthétisés dans la présente thèse sont décrites ci-après. La caractérisation réalisée sur les nouveaux composés y figure aussi. La première section rassemble la synthèse des composés décrits dans le chapitre 2.

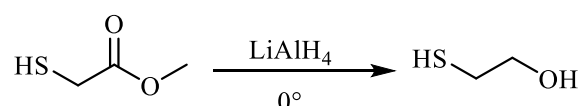
IV-1 Préparation des produits de départ :

Dans le développement des méthodologies de synthèse, il est important d'utiliser des substrats simples, rapides d'accès, avec les meilleurs rendements possibles.

A cet effet nous avons tenté de produire nos propres thiols afin de contrer des difficultés d'approvisionnement.

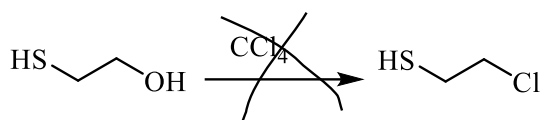
IV-1-1 Synthèse du 3-chloro-1-propanethiol et du 2-chloroethane-1-thiol :

A- Réduction du methyl 2-mercaptoacetate:



Schémas de synthèse 54 de la réduction du methyl 2-mercaptoacetate avec du LiAlH_4 .

Dans un bain de glace, on introduit dans un ballon monocolé bien séché de 100 ml et sous argon, l'hydrure de lithium et d'aluminium (LiAlH_4) et 200 ml de THF anhydre. On ajoute lentement à l'aide d'une ampoule à addition 1 eq d'ester anhydre préalablement dissout dans du THF. Une fois l'addition est finie, on retire le bain de glace en laissant le mélange remonter à température ambiante. 24 heures après, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 50% eau et 50% NaOH (15%) ajouté successivement. La phase organique est ensuite filtrée et le résidu est lavé avec du Dichlorométhane. Après séchage sur MgSO_4 , filtration puis évaporation à basse température le produit réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice.

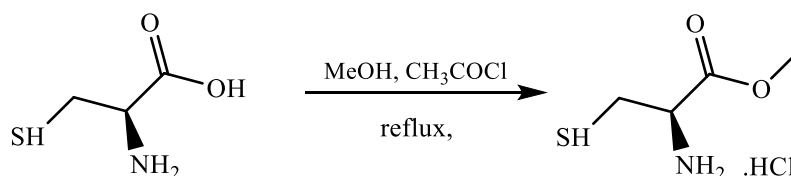


Schémas de synthèse 55 de la Chloration des thiols avec CCl_4 .

Nous avons tenté à maintes reprises d'améliorer le rendement du 2-mercaptoethan-1-ol, mais la perte au lavage était trop importante, le rendement par conséquent été médiocre et ne suffisait pas pour être purifié, pour ensuite être halogéné. Nous nous sommes donc orientés vers les thiols commercialisés à savoir les plus disponibles sur le marché : le **3-chloro-oropane thiol**.

B- Estérification de la L-cystéine :

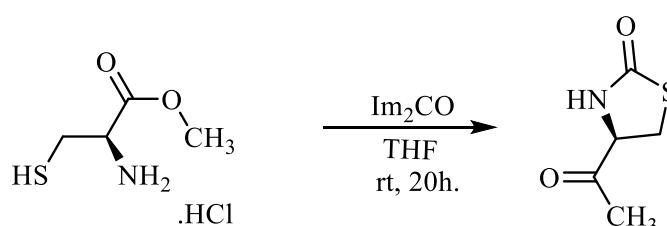
Dans du méthanol refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$, on ajoute 1.1eq de chlorure d'acétyle toujours dans un bain de glace. Après 5 minutes d'agitation, on saupoudre 1eq de L-Cystéine, le mélange est ensuite mis sous reflux pour 3 heures puis remis à température ambiante. Une fois la réaction finie, le mélange est concentré. On rajoute du méthanol qu'on évapore ensuite et on refait l'opération plusieurs fois. On obtient une huile blanche qui durcie à l'air libre.



Schémas de synthèse 56 de l'estérification de la L-cystéine.

MetOH a été ajouté à une fiole à fond rond de 250 mL séchée à la flamme et refroidi à 0 °C. Le chlorure d'acétyle a été ajouté lentement à la solution agitée, puis agité 20 minutes supplémentaires à 0 °C pour générer du HCl méthanolique. La cystéine est saupoudrée en une portion, le mélange est mis d'abord sous reflux pour 2 heures puis laissé environ 14 heures à température ambiante. Le solvant a été éliminé sous pression réduite pour donner du chlorhydrate d'ester méthylique de cystéine sous forme de solide blanc sans purification (89%).

C- Cyclisation de la méthyl L-cystéine :

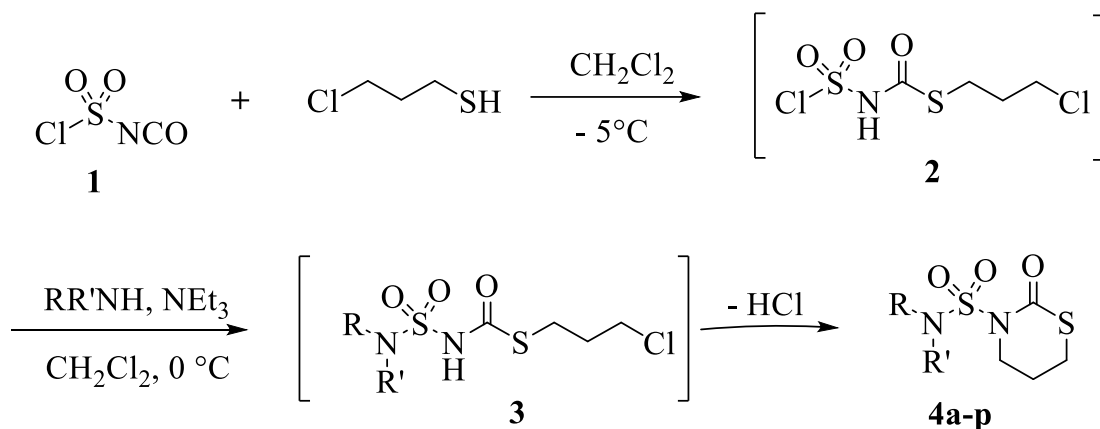


Schémas de synthèse 57 de cyclisation de la cystéine avec le Im₂CO.

Dans un ballon, du Im₂CO est ajoutée à un mélange de L-cystéine méthylique qu'on dissout à température ambiante dans 20 ml de THF. Sous reflux le mélange est agité pour environ 20h. Une fois la réaction finie, le mélange est filtré grâce à un verre fritté contenant du gel de silice et le solide récupéré est lavé au THF. Le rendement obtenu est assez bon.

V- Voie générale de synthèse des 2H-1,3-thiazin-2-ones :

Le Chlorosulfonylisocyanate (CSI) **1** a été utilisé comme matière première pour la synthèse de certains 2H-1,3-thiazin-2-ones N-substitués. En effet, le CSI est un réactif polyvalent en synthèse organique avec un grand intérêt pour la chimie hétérocyclique.²² Dans des travaux antérieurs, il a été établi que l'ICS est un réactif clé permettant l'introduction d'une fraction Sulfamide dans les biomolécules.²³ CSI est également le réactif de choix pour la préparation de 1,3-thiazin-2-ones contenant la fraction Sulfamide. Dans ce cas, ICS contient le groupe sulfonyle requis et l'azote, nécessaire à la formation de thiazin-2-ones.



Schémas de synthèse 58 des dérivés 2H-1,3-thiazin-2-one.

La synthèse a été réalisée en One Pot, par addition séquentielle du 3-chloro-1-propanethiol au chlorosulfonylisocyanate (ICS) et d'une série sélectionnée d'amines primaires et/ou secondaires **1**. L'addition est soumise à des conditions anhydres sous atmosphère d'argon et à une température basse de -5°C . D'abord une addition d'une quantité équimolaire de 3-chloro-1-propanethiol dissous dans du dichlorométhane anhydre à une solution contenant 1 eq d'ICS. En effet, la réaction est spontanée et donne facilement des produits intermédiaires tels que les N-chlorosulfonylcarbamates correspondants **2**. Ces derniers, sous agitation et à 0°C sont soumis à l'action de 2.2 de triéthylamine et 1eq d'amine primaire ou secondaire pour donner les intermédiaires linéaires N-sulfamoylcarbamates correspondants **3** qui dans un excès de TEA se cyclisent *in situ* en fournissant le N, S-hétérocycle ciblé **4** (schéma 58).

VI- Optimisation des conditions réactionnelles :

Nous avons d'abord choisi l'aniline comme amine primaire. Le produit a été isolé avec un rendement de 56% et a été caractérisé à partir de ses données spectrales comme 3-[N-phényl) sulfamoyl]2H-1,3-thiazin-2-one **4a**.

Les conditions de réaction ont ensuite été optimisées dans le but d'atteindre les meilleurs rendements et afin de valider une méthode générale de synthèse des 2H-1,3-thiazin-2-ones.

VI-1 Effet de la base :

Une brève étude sur l'effet de la base a été menée et elle a montré que la nature de celle-ci n'a pas d'effet sur la sélectivité et a une très faible influence sur la réactivité.

VI-2 Étude du solvant et de la température :

La température joue généralement un rôle important dans les processus stéréosélectifs. Alors, on s'est intéressé à étudier son effet sur la réaction d'amination visée.

Tableau 2. Résumé des conditions opératoires et leurs impacts sur la réaction.

Entrée	Base	Equiv de base	Solvant	Temps (h)	Rendement (%)
1	NEt ₃	2	CH ₂ Cl ₂	4	56
2	NEt ₃	2	CH ₂ Cl ₂	6	54
3	NEt ₃	3	CH ₂ Cl ₂	4	73
4	NEt ₃	3	CH ₂ Cl ₂	6	66
5 ^b	NEt ₃	4	CH ₂ Cl ₂	4	92
6	NEt ₃	4	CH ₂ Cl ₂	6	75
7	NEt ₃	2	Acétone	4	49
8	NEt ₃	4	Acétone	4	71
9	NEt ₃	4	Acétone	6	67
10	Pyridine	2	CH ₂ Cl ₂	4	50
11	Pyridine	3	CH ₂ Cl ₂	4	62
12	Pyridine	4	CH ₂ Cl ₂	4	67
13	Pyridine	4	CH ₂ Cl ₂	6	60
14	Pyridine	2	Acétone	4	37
15	Pyridine	4	Acétone	4	45
16	Pyridine	4	Acétone	6	42
17	Pyridine	2	DMF	4	47
18	Pyridine	4	DMF	4	56
19	Pyridine	4	DMF	6	53
20	Pyridine	2	CH ₃ CN	4	55
21	Pyridine	4	CH ₃ CN	4	64
22	Pyridine	4	CH ₃ CN	6	61

Ce que nous retenons de l'optimisation des conditions de réaction effectuées :

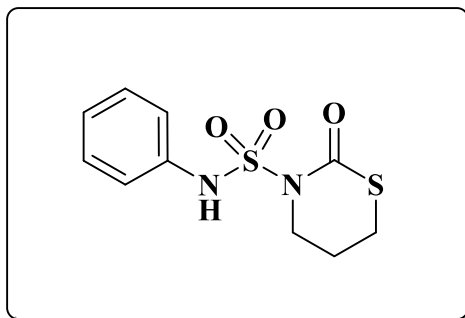
Il était évident qu'en augmentant la quantité de base à 4 eq, le rendement de **4a** augmentait et atteignait jusqu'à 92%. De plus, lorsque le temps de réaction a été réduit à 4 h, le rendement de **4a** a augmenté. Cependant, une nouvelle diminution du temps de réaction a réduit le rendement de **4a**, probablement en raison de la conversion incomplète de la matière première en **4a**. Il convient également de noter que le meilleur rendement de **4a**

a été obtenu avec NEt_3 comme base. Une variété de solvants tels que CH_2Cl_2 , acétone, DMF et CH_3CN ont été testés pour cette réaction. Aucun solvant ne s'est avéré efficace comme le CH_2Cl_2 , qui donnait 92% du produit souhaité **4a**. Ainsi, à partir du tableau ci-dessus, nous observons que 4 eq de NEt_3 dans CH_2Cl_2 à 0 °C pendant 4h ont donné le rendement optimal de **4a**.

VI-3 Synthèse des dérivés des *N*-aryl-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamides :

Notre premier objectif étant la synthèse d'analogues des ***N*-aryl-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamides dont la procédure est précédemment décrite**. En priorité, nous nous sommes intéressés à l'amine primaire aromatique, afin de calibrer la synthèse, nous avons enchainé avec des synthèses avec de l'aniline para et méta substitués, afin de former notre première série des ***N*-phényle-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamides** [Annexe 6.].

2-oxo-N-phenyl-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



4a

$C_{10}H_{12}N_2O_3S_2$
M.M.: 272,34 g/Mol

Données expérimentales :

1eq d'aniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans du n- pentane.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4a) a été isolé sous forme de solide blanc.

Rendement : 92%

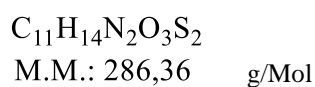
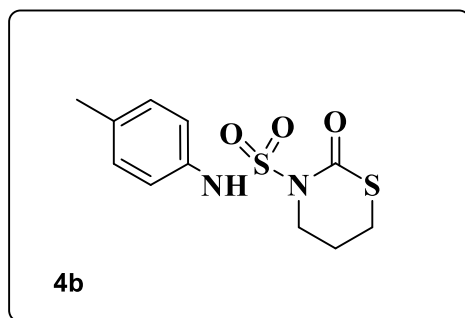
Pf : 157-158 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.06 (m, 2H), 3.08 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.55 (t, J 6.9 Hz, 2H, CH_2N), 7.28 (m, 5H, Ar-H), 10.9 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.5, 25.2, 43.9, 119.9, 126.9, 129.5, 138.8, 168.8.

HRMS (EI) du $C_{10}H_{12}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 272.3 **trouvé** 272.0296.

2-oxo-N-(p-tolyl) -1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq *p*-toluidine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans de l'éther (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4b) a été isolé sous forme de poudre beige.

Rendement : 86%

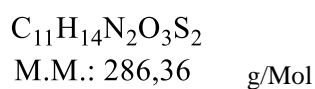
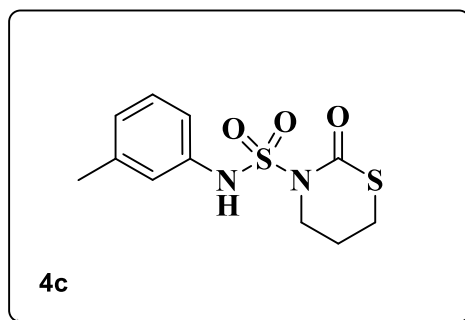
Pf 131-132 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.10 (m, 2H) ,2.34 (s, 3H, CH_3), 3.08 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.58 (t, J 6.3 Hz, 2H, CH_2N), 7.10 (d, J 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (d, J 8.2 Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 20.8,26.6, 32.6, 44.1, 121.1, 129.9, 134.1, 134.9, 169.9.

HRMS (EI) du $C_{11}H_{14}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 286.36, **trouvé** 272.0450.

2-oxo-N-(*m*-tolyl) -1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq *m*-toluidine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4c) a été isolé sous forme de poudre blanche.

Rendement : 83%

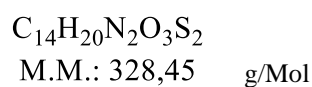
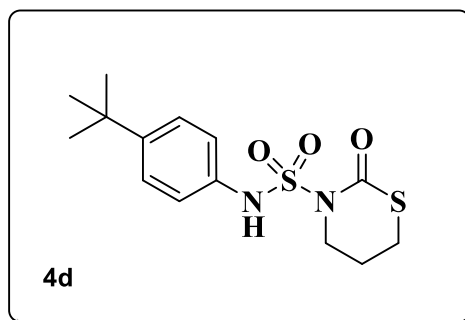
Pf 131-132 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.50 (m, 2H), 3.08 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.38 (m, 2H, CH_2N), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 6.53 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.64 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (m, 1H, Ar-H), 10.5 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.2, 24.6, 24.9, 44.9, 116.8, 120.1, 126.9, 130.2, 137.9, 139.1, 169.6.

HRMS (EI) du $C_{11}H_{14}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 286.3604, **trouvé** 272.0452.

***N*-(4-(*tert*-butyle) phényle) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq Aniline 4-(*tert*-butyle), 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol ,1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4d) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre.

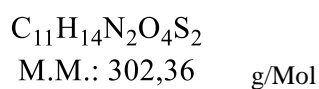
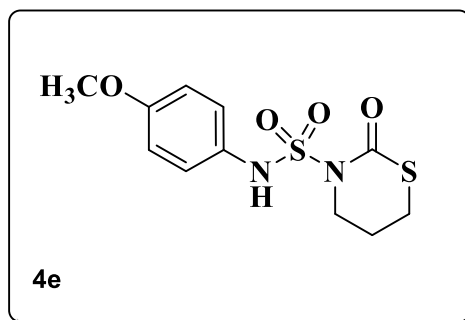
Rendement : 75%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 2.11 (m, 2H), 2.82 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.51 (m, 2H, CH_2N), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 10.9 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.5, 24.8, 31.5, 34.3, 44.8, 124.8, 127.1, 134.1, 150.6, 169.8.

HRMS (EI) du $C_{14}H_{20}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 328.4555, **trouvé** 328.0921.

***N*-(4-méthoxyphényl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1 eq de *p*-Anisidine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4e) a été isolé sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 79%

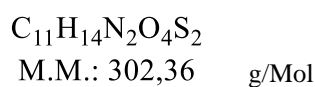
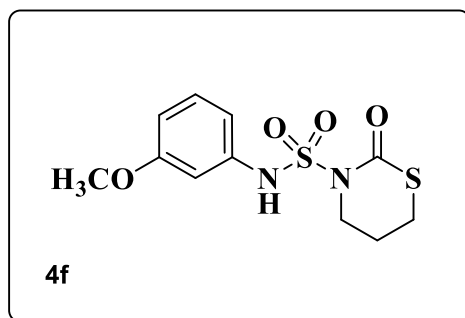
Pf : 83-84 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.47 (m, 2H), 3.16 (m, 2H, CH_2S), 3.42 (m, 2H, CH_2N), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (d, J 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.14 (d, J 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 10.60 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 27.5, 33.2, 43.7, 55.5, 114.0, 125.8, 132.2, 157.4, 172.0.

HRMS (EI) du $C_{11}H_{14}N_2O_4S_2$ [M^+] calculé 302.3505, trouvé 302.0402.

***N*-(3-méthoxyphényl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de *m*-Anisidine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4f) a été isolé sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 74%

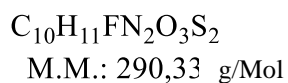
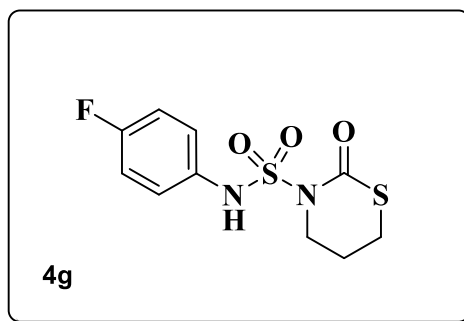
Pf : 115-116 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.12 (m, 2H), 2.96 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.43 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2N), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (m, 3H, Ar-H), 7.13 (t, J 10.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26.7, 32.6, 44.1, 55.6, 106.2, 109.7, 112.4, 130.4, 138.8, 160.1, 166.0.

HRMS (EI) du $C_{11}H_{14}N_2O_4S_2$ [M^+] calculé 302.3505, trouvé 302.0403.

***N*-(4-fluorophényl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de *4-fluoroaniline*, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4g) a été isolé sous forme d'une huile.

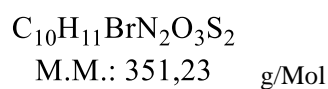
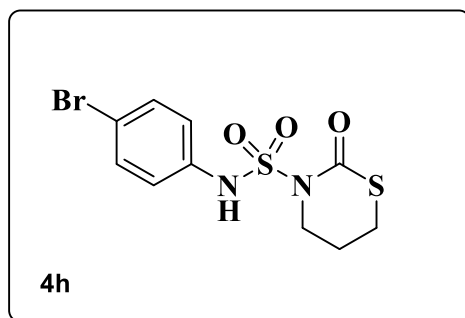
Rendement : 72%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.15 (m, 2H), 3.16 (m, 4H, CH_2N and CH_2S), 6.88 (d, J 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.01 (d, J 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.8, 164.1, 132.8, 120.7, 118.6, 44.9, 31.8, 24.5.

HRMS (EI) du $C_{10}H_{11}FN_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 290.3295, **trouvé** 290.0198.

N-(4-bromophényl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 4-bromoaniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, purification avec un éluant composé de ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MetOH}$) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4h) a été isolé sous forme d'huile incolore.

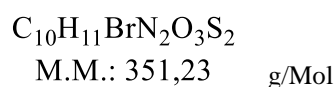
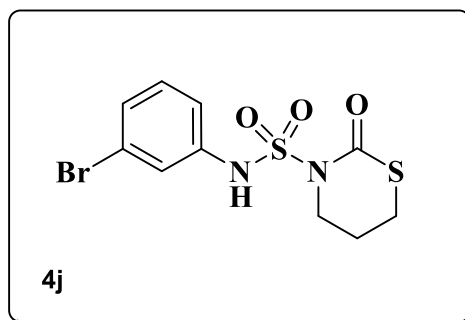
Rendement : 77%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.38 (m, 2H), 3.07 (m, 2H, CH_2S), 3.36 (m, 2H, CH_2N), 6.96 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.43 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 9.2 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26.1, 32.2, 45.3, 119.6, 122.1, 133.5, 137.4, 169.7.

HRMS (EI) du $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ [M^+] **calculé** 351.2294, **trouvé** 349.9399.

N-(4-nitrophenyl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 3-bromoaniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH₂Cl₂ anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH₂Cl₂/EE) (2/98).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4j) a été isolé sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 74%

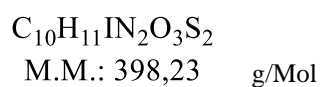
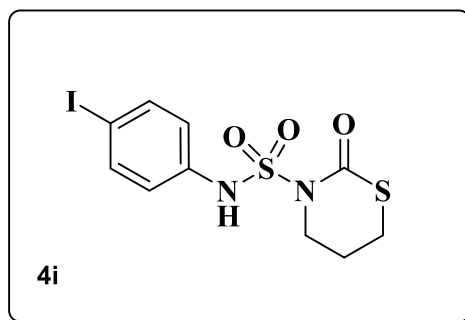
Pf : 85-86 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.86 (m, 2H), 2.63 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂S), 3.58 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 7.05 (m, 3H, Ar-H), 6.29 (s, 1H, Ar-H), 8.48 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 27.4, 33.7, 44.7, 117.1, 120.3, 121.7, 123.2, 130.6, 143.7, 169.8.

HRMS (EI) du C₁₀H₁₁BrN₂O₃S₂ [M⁺] **calculé** 351.2294, **trouvé** 349.9401.

***N*-(4-iodophényl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de 4-Iodoaniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2/EE) (2/98).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4i) a été isolé sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 82%

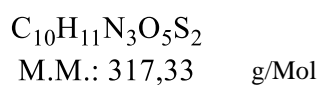
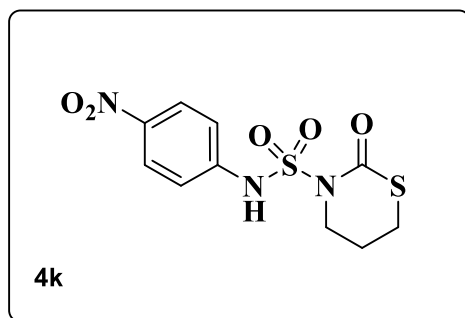
Pf : 85-86 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.86 (m, 2H), 2.64 (m, 2H, CH_2S), 3.58 (m, 2H, CH_2N), 6.94 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 8.57 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 27.4, 33.7, 44.7, 83.6, 120.7, 137.2, 141.9, 169.7.

HRMS (EI) du $C_{10}H_{11}IN_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 398.2356, **trouvé** 397.9262.

N-(4-nitrophényle) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 4-nitroaniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4k) a été isolé sous forme de poudre jaune.

Rendement : 79%

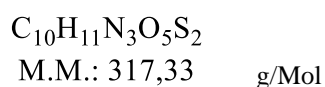
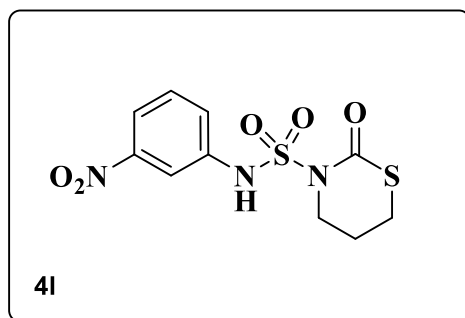
Pf : 152-153 °C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.92 (m, 2H), 2.61 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.52 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2N), 7.22 (d, J 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.96 (d, J 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 8.3 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 26.4, 28.8, 45.1, 123.3, 127.6, 143.2, 145.0, 169.7.

HRMS (EI) du $C_{10}H_{11}N_3O_5S_2$ [M^+] calculé 317.3340, trouvé 317.0146.

N-(3-nitrophényle) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 4-nitroaniline, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2 /MetOH) (98/2).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (41) a été isolé sous forme de poudre blanche.

Rendement : 78%

Pf : 241-242 °C.

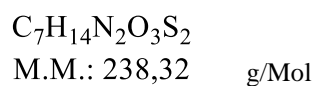
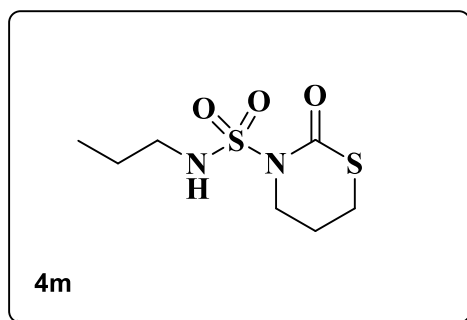
1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.08 (m, 2H), 2.66 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.62 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2N), 6.92 (bs, 1H, NH), 7.18 (m, 3H, Ar-H), 7.84 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 27.1, 29.4, 45.8, 119.1, 120.3, 127.5, 129.3, 143.1, 150.7, 168.9.

HRMS (EI) du $C_{10}H_{11}N_3O_5S_2$ [M^+] **calculé** 317.3340, **trouvé** 317.0142.

- Dans la série des amines **primaires**, nous avons testé la réactivité des **amines li- néaires** en visant des dérivés Sulfonamides a un degré de liberté plus élevé, nous citons deux exemples dans les deux pages suivantes.

2-oxo -N-propyl -1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de propan-1-amine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH₂Cl₂ anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4m) a été isolé sous forme d'huile incolore.

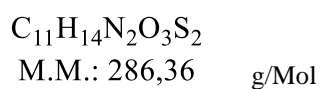
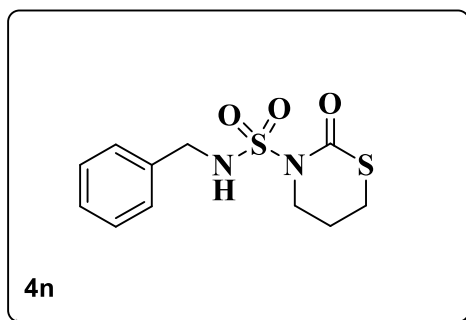
Rendement : 80%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (t, *J* 6.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.83 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.46 (m, 2H), 2.92 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 3.48 (m, 4H, CH₂N), 7.92 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.2, 22.3, 25.1, 29.9, 45.3, 46.2, 168.4.

HRMS (EI) du C₇H₁₄N₂O₃S [M⁺] **calculé** 238.3246, **trouvé** 238.0452.

N-benzyl-2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 4-benzylamine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH_2Cl_2/EE) (2/98).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4n) a été isolé sous forme de solide cristallin blanc.

Rendement : 68%

Pf : 147-148 °C.

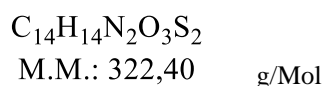
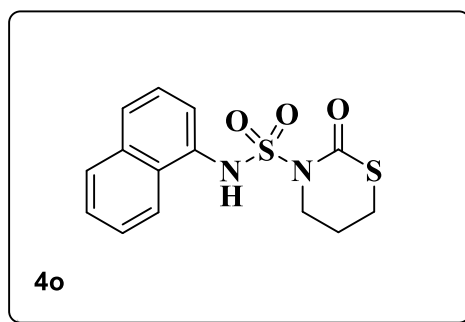
1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.85 (m, 2H), 2.94 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.55 (t, J 6.5 Hz, 2H, CH_2N), 4.14 (s, 2H, CH_2-Ar), 7.34 (m, 5H, Ar-H), 8.52 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.9, 25.7, 45.2, 48.5, 124.1, 126.3, 129.1, 139.4, 168.2.

HRMS (EI) du $C_{11}H_{14}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 286.3646, **trouvé** 286.0449.

- Pour augmenter la portée thérapeutique, nous avons opté pour **l'augmentation du nombre des cycles aromatique et/ou homocyclique**. Nous rapportant quelques molécules ci-dessous.

***N*-(naphthalen-1-yl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de 1-naphtylamine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH₂Cl₂ anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH₂Cl₂/MetOH) (75/25).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4o) a été isolé sous forme de cristal blanc.

Rendement : 83%

Pf : 185-186 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.78 (m, 2H), 2.98 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 3.51 (m, 2H, CH₂N), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.58 (m, 3H, Ar-H), 8.92 (m, 2H, Ar-H), 8.24 (m, 1H, Ar-H), 10.54 (bs, 1H, NH).

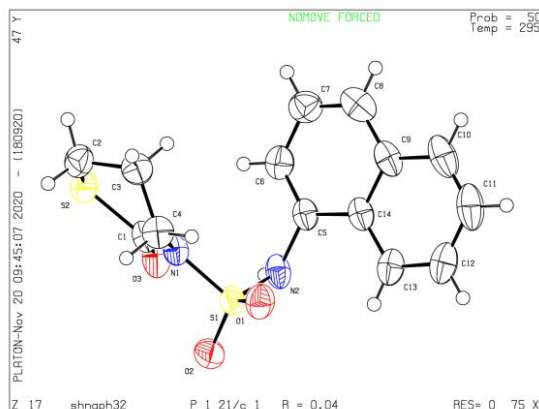
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 23.1, 28.4, 42.4, 122.1, 126.2, 127.2, 127.4, 128.9, 134.2, 165.0.

HRMS (EI) du C₁₃H₁₂N₂O₃S₂ [M⁺] **calculé** 322.4089, **trouvé** 322.0292.

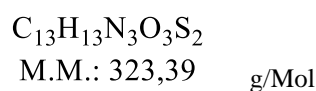
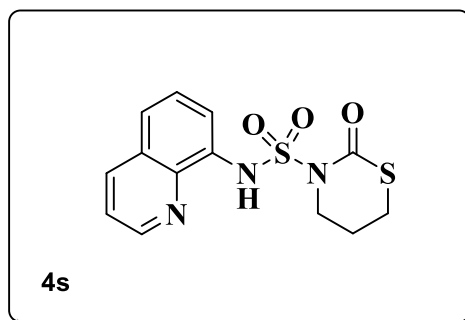
Coordonnées DRX :

Table 1 Crystal data and structure refinement for **Product 4p**.

Parameters	value
CCDC deposition number	2046152
Empirical formula	$C_{14}H_{14}N_2O_3S_2$
Formula weight	322.39
Temperature/K	295
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
Cell dimensions	$a = 13.6610(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.07110(10) \text{ \AA}$ $\beta = 107.003(2)^\circ$ $c = 13.8629(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume/ \AA^3	1461.70(5)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.465
μ/mm^{-1}	3.411
F(000)	672.0
Crystal size/ mm^3	$0.4 \times 0.11 \times 0.09$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
Theta range for data collection/ $^\circ$	12.842 to 145.01
Index ranges	$-16 \leq h \leq 16$, $-9 \leq k \leq 9$, $-17 \leq l \leq 15$
Reflections collected	11972
Independent reflections	2866 [$R_{\text{int}} = 0.0288$, $R_{\text{sigma}} = 0.0182$]
Data/restraints/parameters	2866/0/193
Goodness-of-fit on F^2	1.023
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0445$, $wR_2 = 0.1219$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0470$, $wR_2 = 0.1256$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.43/-0.31



N-(quinolin-8-yl) -2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de 8-quinolinamine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH₂Cl₂ anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument, recristallisation dans un mélange (CH₂Cl₂/MetOH) (75/25).

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4s) a été isolé sous forme de solide foncé.

Rendement : 78%

Pf : 165-166 °C.

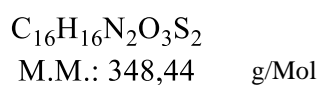
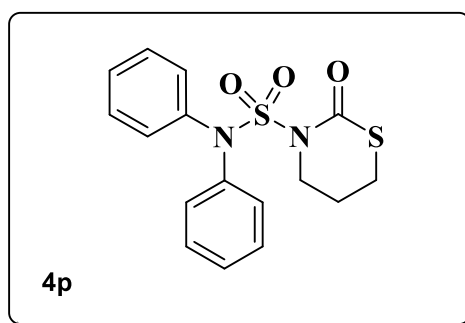
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.34 (m, 2H), 2.88 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 3.47 (m, 2H, CH₂N), 6.99 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 7.64 (m, 3H, Ar-H), 8.42 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, Ar-H), 8.83 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 10.56 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 23.7, 28.6, 46.4, 115.3, 121.1, 125.7, 128.2, 131.2, 134.6, 135.8, 148.9, 152.3, 166.1.

HRMS (EI) du C₁₃H₁₃N₃O₃S₂ [M⁺] **calculé** 323.3900, **trouvé** 323.0402.

- Nous avons ensuite utilisé des amines secondaires, de géométrie différente ; linéaire, cycliques et hétérocyclique et polycliniques, toujours en modifiant la nature de l'amine pour une meilleure exploration.
- Les dernières structures n'ont pas eu le temps de se recristalliser par faute de manque temps.

***N, N*-dipheny-2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de diphenylamine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4p) a été isolé sous forme d'huile.

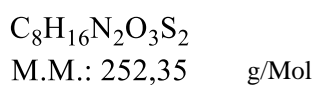
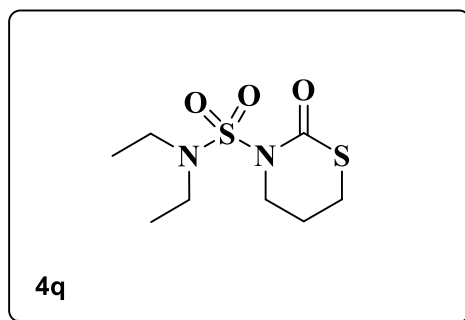
Rendement : 89%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.86 (m, 2H), 2.94 (m, 2H, CH_2S), 3.46 (m, 2H, CH_2N), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.39 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.5, 28.9, 43.4, 126.2, 129.1, 129.6, 139.3, 165.9.

HRMS (EI) du $C_{13}H_{12}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 348.4460, **trouvé** 348.0452.

***N, N*- diethyl-2-oxo-1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :**



Données expérimentales :

1eq de di-éthylamine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4q) a été isolé sous forme d'huile.

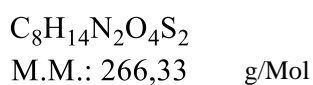
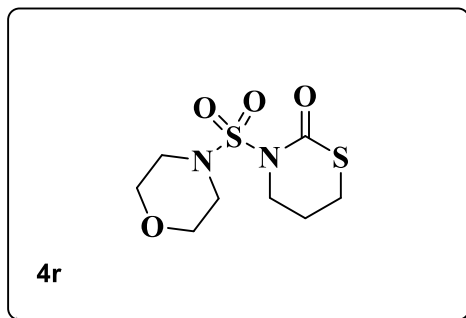
Rendement : 92%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.29 (t, J 6.4 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.48 (m, 2H), 2.93 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.28 (q, J 6.4 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.46 (m, 2H, CH_2N).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.4, 26.1, 26.9, 41.3, 45.2, 166.4.

HRMS (EI) du $C_8H_{16}N_2O_3S_2$ [M^+] **calculé** 252.3502, **trouvé** 252.0609.

3-(morpholinosulfonyl) -1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq de morpholine, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH₂Cl₂ anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4r) a été isolé sous forme d'huile.

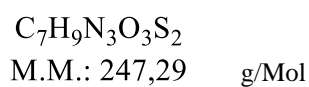
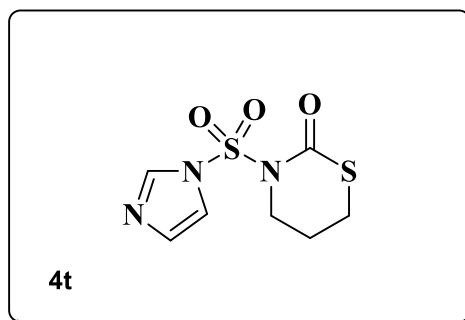
Rendement : 85%

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.51 (m, 2H), 3.02 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 3.49 (m, 2H, CH₂N), 3.62 (t, J 6.4 Hz, 4H, CH₂N), 3.83 (t, J 6.4 Hz, 4H, CH₂O),

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 24.2, 26.9, 46.3, 54.2, 68.2, 166.9.

HRMS (EI) du C₈H₁₆N₂O₃S₂ [M⁺] calculé 266.33095, trouvé 266.0401.

3-((1H-imidazol-1-yl) sulfonyl) -1,3-Thiazinane-3-Sulfonamide :



Données expérimentales :

1eq d'imidazole, 1.2 eq de 3-chloropropane-1-thiol et 1.1 eq d'ICS, CH_2Cl_2 anhydre, HCl 1.5N, réaction exothermique à refroidir absolument.

Le dérivé 1,3-thiazin-2-ones (4t) a été isolé sous forme d'huile pâteuse.

Rendement : 84%

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.46 (m, 2H), 2.75 (t, J 6.4 Hz, 2H, CH_2S), 3.39 (m, 2H, CH_2N), 6.95 (d, 1H, J 8.6 Hz, Ar-H), 7.04 (d, 1H, J 8.6 Hz, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 23.9, 27.5, 46.1, 124.3, 129.2, 135.2, 166.4.

HRMS (EI) du $C_7H_9N_3O_3S_2$ [M^+] **calculé** 247.2905, **trouvé** 247.0090.

Partie II :
DE LA PHARMACOCINÉTIQUE A
LA PHARMACODYNAMIQUE
Investigation In silico

CHAPITRE 4

Introduction aux méthodes in silico de prédiction.

I- Pourquoi l'*in silico* ?

Il est connu que le développement des médicaments est une tâche coûteuse et laborieuse, nécessitant un budget colossal. En temps normal, un médicament doit faire l'objet d'une optimisation préclinique approfondie suivie de minutieux essais cliniques afin d'établir son efficacité et de minimiser au maximum la toxicité et les événements indésirables. Ce processus peut frôler les 10 à 15 ans de recherches et de validation en commandant de vastes ressources atteignant plus d'1 milliard de dollars.

Un raccourci vers l'augmentation de l'efficacité, suggère sans doute un grand profit pour l'humanité et l'industrie pharmaceutique. Toutefois, le profilage précoce via des méthodes modernes « *in silico* » tenant de réduire les coûts en termes de temps et d'investissement, semble être une belle alternative¹³⁷. L'une des méthodes notables : la modélisation moléculaire¹³⁸ à grande échelle, qui devient aujourd'hui essentielle dans l'identification préclinique des **hits** [Annexe 4].

La modélisation moléculaire implique l'étude de la structure chimique d'un médicament et de la façon dont il interagit avec une cible potentiellement pertinente pour une maladie quelconque, d'autant plus qu'on peut prédire leurs propriétés pharmacocinétiques. La portée de la modélisation moléculaire est très vaste et peut sembler complexe, ici nous discutons exclusivement le Docking moléculaire.

Appelé également l'amarrage moléculaire, il se trouve que c'est un outil couramment utilisé ses dernières dans la prédiction du potentiel thérapeutiques. Il consiste à trouver la conformation favorable d'une molécule par rapport à une autre lorsqu'elles sont réunies, en d'autres termes, il permet l'exploration systématique de la façon dont un ligand ou un médicament interagit dans des sites d'interactions aux protéines et tends par conséquent à reproduire des modèles 3D proches de la réalité. Le Docking permet d'étudier explicitement les interactions « médicament-cible thérapeutique » et de les classer par ordre d'affinité. Ce processus peut être utilisé efficacement pour filtrer virtuellement des bibliothèques contenant une infinité de composés.

Il faut savoir que, l'utilisation du Docking moléculaire peut être soit complémentaire ou précurseur de l'expérience. Dans ce cas de figure, le choix des molécules à

¹³⁷ Fan, J., Fu, A. & Zhang, L. Quant Biol 7, 83–89 (2019).

¹³⁸ F. Biscaye. ; C. Chizallet. ; B. Creton. L'Act. Chim. 353-354, 66 (2011).

synthétiser est fondé sur la relation structures-activités et donc la recherche virtuelle à partir des bases de données. Bien que la précision du Docking Moléculaire soit imparfaite, son profit découle de sa capacité à alimenter les bibliothèques de composés, permettant aux chercheurs d'explorer de nouvelles pistes ou molécules à potentialité intéressante.

I-1 Qu'est-ce que le Docking moléculaire ?

La reconnaissance moléculaire est un événement critique dans les interactions médicament-protéine¹³⁹. Plusieurs théories sur la façon dont une protéine reconnaît l'existence d'un médicament, telles que la serrure et la clé, l'ajustement induit et les modèles de sélection conformationnelle. Généralement, un médicament pénètre dans la poche de liaison aux protéines et interagit avec les chaînes latérales d'acides aminés (résidus) dans le site actif pour former un complexe, un processus généralement régi par des interactions de liaison non covalentes¹⁴⁰. Ces interactions comprennent la liaison hydrogène, les forces de van der Waals, la coordination des métaux, les forces hydrophobes, les interactions pi-pi et les interactions électrostatiques. Thermodynamiquement, cette liaison protéine-ligand peut être quantifiée par l'énergie libre de liaison (ΔG), qui est l'énergie libre du complexe protéine-ligand moins l'énergie libre de la protéine et du ligand dans leurs états non liés. Plus le ΔG est important (plus négatif), plus la stabilité du complexe qui s'ensuit est grande et plus sa formation est probable.

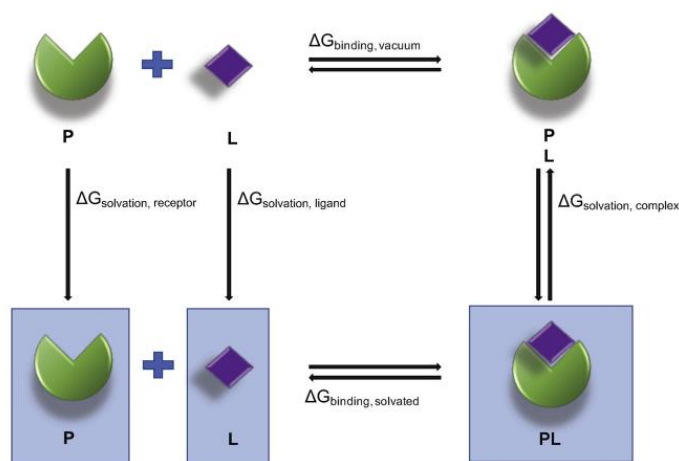


Figure 20. Schéma simplifié du processus de liaison de la protéine (P) et le ligand (L).

¹³⁹ PHM Torres, ACR Sodero, P Jofily. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20(18), 4574

¹⁴⁰ Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. *Nat Rev Drug Discov.* **2004** Nov ;3(11) :935-49.

I-1-1 L'essentiel du Docking moléculaire :

En résumé, Le Docking moléculaire peut se résumer en deux grandes étapes¹⁴¹ :

Premièrement, l'insertion du ligand dans le site actif préalablement identifié et par conséquent l'échantillonnage des positions « orientations et conformations ». Ensuite vient la sélection et le tri des poses générées et cela grâce à une fonction d'arbitrage dite Scoring. Une sorte de consensus qui attribue à la fin une sorte de score et une énergie d'interaction approximative protéine-ligand.

Idéalement, avant toute étude, un sampling de fiabilité des méthodes, reproduisant le mode d'interaction expérimental est recommandé.

Il existe trois catégories d'inclusions qui peuvent être établies selon le mode dont la flexibilité des entités est traitée :

- ❖ ***Le Docking rigide*** : au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides. En d'autres termes, seuls les degrés de liberté rotationnels et translationnels du ligand sont explorés. Cette conciliation se fédère à considérer un mode de compatibilité "serrure-clé" où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels pour l'assurer. Cette méthode généralement utilisée dans des Docking macromoléculaire pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants.
- ❖ ***Le Docking semi-flexible*** : se concrétise quand la seule flexibilité traitée est celle du ligand. A supposer que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand sans bouger.
- ❖ ***Le Docking flexible*** : C'est une méthode qui tient en compte la flexibilité du ligand et du récepteur à la fois. Cette approche permet d'analyser explicitement les mouvements envisageables de tous les composants du système. En revanche, la méthode consomme en ressources et en temps. Heureusement qu'il est possible selon les logiciels, de cadrer le calcul des degrés de liberté mis en jeu, et cela en ne ciblant que les chaînes latérales influentes.

¹⁴¹ Li, J., Fu, A. & Zhang, L. Interdiscip Sci Comput Life Sci 11, 320–328 (2019).

Tout compte fait, l'amarrage flexible représente une approche plus réaliste et efficace par rapport aux autres. Des progrès significatifs ont été réalisés au cours des dernières années et de nombreuses approches intéressantes sont devenues disponibles pour résoudre le problème de flexibilité des protéines et pour fournir des prédictions d'amarrage plus fiables pour les complexes régis par un processus d'amarrage d'adaptation mutuelle, c'est ce qu'on appelle Amarrage à ajustement induit ¹⁴² .

II- Profilage pharmacocinétique¹⁴³ ?

Les chercheurs biopharmaceutiques continuent à développer des stratégies informatiques permettant la prédiction de l'évolution des médicaments dans l'organisme et l'identification des risques de toxicité. Pour ça, ils utilisent des modèles de criblage in silico associés au paramètre de conformité « ADME » dans le but de profiler de façon rapide et précoce les propriétés recherchées.

Le processus d'optimisation d'un candidat médicament bénéficierait d'une étude in silico confronté à plus de 48 descripteurs ADME, avant que des expériences in vitro ne soient réalisées. Par conséquent, les propriétés des nouveaux candidats biologiquement actifs devraient se trouver dans la plage optimale des médicaments reconnus ¹⁴⁴ , en d'autres termes, ils sont soumis aux profils¹⁴⁵ **lead-like** et /ou **Drug-like**.

Le Drug-like ? dite *la règle de cinq et/ou la règle de Lipinski* ¹⁴⁶. Rappelons que cette règle est une technique qui permet d'identifier les composés qui ont des problèmes de perméabilité et d'absorption. Elle a été établie à partir d'une liste de composés qui ont passé avec succès les tests cliniques de la phase II. Cependant, les candidats sont censés avoir un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol, pas plus de 5 donneurs et 10 accepteurs de liaison hydrogène, en plus d'un coefficient de partage entre octanol et eau (QPlog Po/w) inférieur à 5. Le profilage **lead-like** quant à lui, est un peu plus restrictif, et concerne les composés polaires simples avec un Log P plus élevé, dix liaisons rotatives au maximum, et une surface polaire topologique (TPSA) <140 Å² comportant au maximum quatre cycles [**Annexe 5.**].

¹⁴² Tutone, M., Pibiri, I., Lentini, L., Pace, A. ACS Med Chem Lett. **2019** Apr 11 ; 10(4) : 522–527.

¹⁴³ Ligprep M, Macromodel G. QikProp; Schrodinger, LLC; New York, NY, **2011**.

¹⁴⁴ Ntie-Kang F. ; Lifongo LL. ; Mbah JA, Owono LCO. In silico pharmaco. **2013** ;1(1) :12.

¹⁴⁵ Lipinski CA. Drug Discov Today Technol. **2004** Dec ;1(4):337-41.

¹⁴⁶ (a) C. A. Lipinski. ; F. Lombardo. ; B. W. Dominy. Adv. Drug Deliv. Rev., **1997**, 23, 3–25

(b) C. A. Lipinski. ; F. Lombardo. ; B. W. Dominy. Adv. Drug Deliv. Rev., **2001**, 46, 3–26

Le taux d'absorption des médicaments par le corps est influencé par la TPSA. Le pourcentage de l'absorption Humaine est estimé comme ceci : % ABS = [109 - (0,345) TPSA], relevant qu'une bonne disponibilité orale, dépend également d'autres paramètres pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME), qui sont supputable *in silico*. L'investigation *in silico* des descripteurs de la *biodisponibilité* et de la *Druggabilité* de la majorité de nos composés, a été réalisée grâce au module QikProp de Schrödinger et sont énumérées ci-dessous avec les plages d'admissibilité respectives [tableaux 3 et 4].

II- Méthodes et résultats :

II-1 Détermination des propriétés ADME :

A- Propriétés « drug-like » et « lead-like » :

Compound	Molecular Weight (<500)	Donor HB (<5)	Acceptor HB (<10)	QPlogP o/w (<5)	Lipinski ¹⁴⁷ (<4)	Veber & Egan	Ghose	Muegge
a	272.33	1	3	2.97	0	0	0	0
b	286.36	1	3	3.29	0	0	0	0
c	286.36	1	3	3.30	0	0	0	0
d	328.44	1	3	4.20	0	0	0	0
e	302.36	1	4	2.95	0	0	0	0
f	302.36	1	4	3.01	0	0	0	0
g	290.32	1	4	3.20	0	0	0	0
h	351.23	1	3	3.55	0	0	0	0
i	398.23	1	3	3.66	0	0	0	0
j	351.23	1	3	3.55	0	0	0	0
k	317.33	1	5	2.18	0	1	0	0
l	317.33	1	5	2.22	0	1	0	0
m	238.31	1	4	2.43	0	0	0	0
n	286.36	1	4	3.40	0	0	0	0
o	336.50	1	3	2.30	0	0	0	0
p	286.36	0	3	3.79	0	0	0	0
q	348.43	0	4	2.01	0	0	0	0
r	266.33	0	5	0.68	0	0	0	0

¹⁴⁷ Drug Discovery World Spring 2014

s	266.33	1	4	-0.06	0	0	0	0
t	247.28	0	4	0.68	0	0	0	0
SMZ	253.27	2	4	0.47	0	0	0	0

Tableau 3. Valeurs des paramètres physico-chimiques importants pour la bio-viabilité des candidats évalués grâce aux critères des différentes règles.

D'après les premiers profilages, dont la règle de *Lipinski*, les composés de **4a** à **4t** ne présentent aucune violation, y compris la molécule de référence : Sulfaméthoxazole (**SMZ**). Les filtres de la *Drug-likeness*¹⁴⁸ et la *Lead-likeness* sont également vérifiés, excepté la TPSA des composés nitrosés, **4k** et **4l** portant une substitution NO₂.

B- Profilage pharmacocinétique (Qikprop)¹⁴⁹ :

Compound	% Human Absorption	QPPCaco	QPlogBB -3 to 1.2	QPPMDCK <25 poor, >500 great	QPlogKhsa -1.5 to 1.2	QPlogS -6 to 0.5	QPogHERG >-5
a	100	965.49	-0.44	845.76	0.15	-4.22	-4.58
b	100	965.49	-0.48	845.75	0.32	-4.52	-4.53
c	100	990.95	-0.46	869.88	0.32	-4.52	-4.52
d	100	965.33	-0.56	845.78	0.70	-5.41	-4.51
e	100	965.56	-0.52	845.83	0.09	-4.51	-4.40
f	100	1214.02	-0.39	1083.34	0.07	-4.51	-4.17
g	100	965.52	-0.34	1512.97	0.19	-4.60	-4.47
h	100	965.53	-0.29	2228.54	0.30	-5.89	-4.56
i	100	965.54	-0.28	2452.32	0.34	-6.89	-4.63
j	100	965.50	-0.29	2228.546	0.30	-5.89	4.56
k	76.95	119.78	-1.41	88.63	0.03	-4.71	-4.51
l	78.11	135.07	-1.34	100.92	0.03	-4.71	-4.48
m	93.59	846.46	-0.56	733.55	-0.1	-3.14	-3.66
n	100	952.37	-0.54	815.40	0.30	-4.52	-4.73
o	93.98	981.60	-0.47	812.38	-0.09	-4.49	-2.29
p	100	2069.84	-0.24	1450.10	0.29	-5.73	-4.95
q	95.98	1575.68	-0.25	1326.31	-0.32	-2.97	-2.91
r	78.54	798.58	-0.32	666.83	-1.26	-1.65	-2.49
t	77.22	386.10	-0.65	300.61	-0.77	-2.47	-2.29
SMZ	70.27	194.860	-1.28	78.91	-0.65	-2.42	-4.66

Tableau 4. Valeurs des descripteurs pharmacocinétiques calculées par le module Qikprop [Annexe5].

¹⁴⁸ Protti ÍF. ; Rodrigues DR. ; Fonseca SK. ChemMedChem. **2021** May 6 ;16(9) :1446-1456.

¹⁴⁹ QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.

Partant du principe que l'absorption orale humaine est un paramètre pharmacocinétique déterminant. L'HAO mesure la quantité de médicament circule réellement dans le ceps après ingestion. Un taux d'absorption orale élevée peut réduire la quantité d'administration nécessaire pour obtenir l'effet pharmacologique attendu, tout en limitant les effets secondaires et les risques de toxicité. D'autre part, une faible biodisponibilité orale peut entraîner l'inefficacité du médicament et engendrer des complications imprévisibles en cas de suppléments ou surdoses.

De ce fait, nous avons évalué à titre préventif, la qualité de l'absorption orale humaine de nos prototypes. Les candidats s'avèrent oralement absorbable, en atteignant le score maximal d'absorption, qui est de 3 avec des pourcentages respectifs très élevée, meilleurs que celui du SMZ (%HOA > %HOAS_{SMZ} 70.27 %).

Étant donné que la disponibilité orale d'un médicament est affectée par divers facteurs biologiques, physiques et chimiques, tels que la solubilité des produits chimiques dans le tractus gastro-intestinal, la perméabilité de la membrane intestinale et le métabolisme de premier passage de l'intestin et du foie. Il est essentiel d'en savoir plus sur les autres paramètres dominants. Par exemples, les cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK), utilisées souvent comme éclaircisseurs de perméabilité, parce que même à faible niveaux d'expression, elles peuvent révéler la présence des protéines.

L'évaluation de la perméabilité des cellules MDCK est un critère complémentaire pour analyser la pénétration de la BBB (barrière hémato-encéphalique). Les valeurs prédites des deux descripteurs sont éminentes.

Le paramètre de solubilité aqueuse (QPlogS) indique que tous les composés sont admissibles hormis la molécule Iodo-substituée, avec une solubilité moindre.

L'évaluation de la toxicité cardiaque est également nécessaire pour une substance à potentialité médicamenteuse. Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG) est responsable du maintien de l'activité cardiaque systolique et diastolique en maintenant le canal ionique de potassium libre. De ce fait, la valeur IC₅₀ du blocage du canal HERG K⁺ (QPlogHERG) a été prédite et les résultats prétendent une non-inhibition du canal hERG (logHERG >-5).

Le coefficient de partage cerveau/sang (QPlogBB), la perméabilité des cellules Caco-2 (QPPCaco) révèlent aussi des résultats positifs. Pareillement, la prédiction pour la

liaison à l'albumine sérique humaine (QPlogKhsa) respecte le concept qualitatif par rapport au sulfaméthoxazole.

III-2 Le Docking moléculaire par ajustement induit (IFD) :

Dans le but de réaliser un Docking le plus réaliste possible, Nous avons opté pour un protocole d'amarrage à ajustement induit (IFD), Schrödinger-Maestro v11.1, configuré pour permettre des changements conformationnels des résidus¹⁵⁰.

Les coordonnées des cibles thérapeutiques ont été obtenues à partir de la Protein Data Bank (PDB). Les protéines sont préparées, les états de protonation des résidus ionisables à pH 7 ont été déterminés à l'aide de l'assistant de préparation de protéines de Schrödinger Suites^{151,152,153}. Les ligands synthétisés ont été géométriquement affinés et optimisés avec le champ de force OPLS-3¹⁵⁴ à l'aide du module Ligprep¹⁵⁵.

Dans la méthode IFD, les simulations d'amarrage ont été réalisées en trois étapes : L'amarrage initial, le raffinement du récepteur et le re-Docking. Lors de l'étape d'amarrage initiale. Le premier Docking a été effectué à l'aide du mode de précision standard (SP) de Glide¹⁵⁶ et 20 poses ont été générées pour chaque ligand.

Dans la seconde étape de raffinement du récepteur, les résidus mutés lors de l'étape d'amarrage initiale ont été restaurés et les structures des résidus à moins de 5,0 Å du ligand amarré ont été affinées avec le champ de force OPLS-3 en utilisant le module Prime. Dans l'étape finale de ré-amarrage, les ligands ont été amarrés à nouveau à la structure protéique raffinée après élimination du ligand du complexe de l'étape précédente en utilisant le mode de précision supplémentaire (XP)¹⁵⁷ de Glide.

Enfin, les poses générées ont été classées à l'aide du score IFD.

¹⁵⁰ Madhavi Sastry, G., Adzhigirey, M., Day, T. J Comput Aided Mol Des 27, 221–234 (2013).

¹⁵¹ Jorgensen WL. ; Maxwell DS.; Tirado-Rives J. J. Am. Chem. Soc. 118, 11225–11236 (1996).

¹⁵² Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019

¹⁵³ Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019

¹⁵⁴ E Harder. ; W Damm, J Maple, C Wu, M Reboul. J. Chem. Theory Comput. 2016, 12, 1, 281–296

¹⁵⁵ LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019

¹⁵⁶ Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019

¹⁵⁷ Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P. J. Med. Chem. 2006, 49(21), 6177–6196.

A- Docking de prédiction de l'activité antibactérienne :

Il est connu que la DHPS et la DHPR sont des cibles thérapeutiques de rang un pour les inhibiteurs foliques : Sulfamides.

Etant données que nos Sulfamoyles ont une similarité structurale avec les Sulfa Drug et s'appuyant sur les travaux de **Nessaib et coll.** Dans ce présent travail nous avons tenté d'identifier le mode d'action anti-folique en sélectionnant comme cible antibactérienne la dihydrofolate synthase (ID PDB¹⁵⁸ : 3TYE). Les énergies d'amarrage respectives et les interactions d'acides aminés ont été résumées dans Tableau 3. La représentation 2D et 3D des meilleurs complexes ancrés a été rapporté plus loin.

nom	Glide evdw	Xp Gscore	IFD score	Nbr H Bond	Ligand atoms involved in Hydrogen Bonds	Residues involved in Hydrogen Bonds	Others Bond	Hydrophobic interactions
A	-37.60	-3.91	-541	2	NH, SO	Gly188, Ser221	-	Pro193, Phe222, Phe189
B	-45.95	-3.31	-541.52	3	SO, NH, CO	Gly188, Phe222, Ser221	-	Phe222, Phe183, Lys220
C	-39.35	-3.09	-539.42	3	SO, NH, CO	Gly188, Phe222, Ser221	-	Thr67, Phe189, Lys220, Phe222, Pro193
D	-36.18	-3.72	-540.19	3	SO, NH, CO	Arg234, Ser221, Arg219	-	Arg219, Val231, Lys220
E	-45.31	-3.73	-540.39	2	CO, NH	Lys220, Asp61	-	Met145, Ile122, Phe189, Ash101, Thr67, Ile25, Asp61
F	-45.62	-4.29	-543.47	4	SO, NH, CO	Ser66, Arg245x3	-	Ser66, Ile25
G	-39.18	-3.90	-540.66	3	CO, NH, SO	Lys220, Ash101, Arg254	-	Val28, Phe189, Met145, Ile122
H	-48.27	-3.31	-540.66	1	CO	Arg254	pi-cat Lys220	Ile25, Ash101, Phe189, Lys220, Arg254
I	-40.48	-3	-541.26	1	CO	Asn27	-	Glu65, Asn27, Ile25, Arg254, Ile122, Met145, Phe189
J	-35.99	-3.77	-542.77	2	CO	Arg254 x2	Br-Arg254	Thr67, Ile25, Ash101, Val28, Phe189
K	-39.43	-3.57	-541.21	2	CO	Arg254, Lys220	Pi-pi Phe189, pi-cat Arg254, salt bridge	Val28, Ile122, Asn27, Ile25,

¹⁵⁸ HM Berman, J. Westbrook, Z. Feng. (2000) *Nucleic Acids Research*, **28** : 235-242.

							Lys220	Arg254, Thr67, Phe189
L	-51.76	-4.48	-541.41	4	CO, NH, NO	Arg254 x2, Lys220, Thr67	Pi-pi Phe189, pi-cat Arg254, salt bridge Lys220 Arg245 x2	Val28, Ile122, Asn27, Ile25, Arg254, Thr67, Phe189
M	-38.10	-3.06	-538.94	3	CO, NH, SO	Phe222, Gly118, Ser221	-	Phe189, Pro193, Phe222
N	-49.502	-5.12	-542.77	3	CO, SO	Arg254 x2, Asn27	Pi-pi Phe189, Pi-cat Arg254	Phe189, Asn27, Ile122
O	-46.92	-3.81	-541.07	1	CO	Lys220	-	Phe189, Ile122, Met145, Ash101, Val28, Ile25
P	-42.92	-4.53	-539.78	3	SO, CO	Ser221 x3	Pi-pi Phe189	Lys220, Pro193, Phe22, Phe189
Q	-28.63	-2.42	-536.93	1	CO	Lys220	-	Ile25, Thr67, Lys220, Phe189, Arg254
R	-39.11	-2.89	-538.17	2	CO, CO	Arg254, Lys220	-	Met145, Ile122, Phe189
S	-46.53	-3.97	-539.53	1	CO	Asn256	Pi-pi x2 His256	Ile25, Thr67, Lys220, His256
t	-31.41	-3.26	-538.62	3	CO, SO	Ser221 x2, Arg234	-	Lys220, Phe189
SMZ	-49.83	-5.23	-546.66	3	NH, SO	Asn27, Gly64, Arg254	Pi-pi Phe189, Pi-cat Arg254	Phe189, Thr67, Met145, Asn27, Arg254, Ile122

Tableau 5. Valeurs des énergies estimées de l'insertion dans le site actif de la DHPS ainsi que les liaisons et les acides aminés impliqués.

Les études d'amarrage au sein de la DHPS ont montré que le complexe le plus stable au médicament standard présentant une énergie de -5.23 KJ/mol comme indiqué dans le tableau.

Les composés criblés des molécules de **a** à **t** se sont amarrés à l'enzyme cible par diverses interactions intermoléculaires comme la liaison hydrogène et l'empilement π . Les molécules qui se sont rapproché le plus au meilleur score sont **4n** et **4l**.

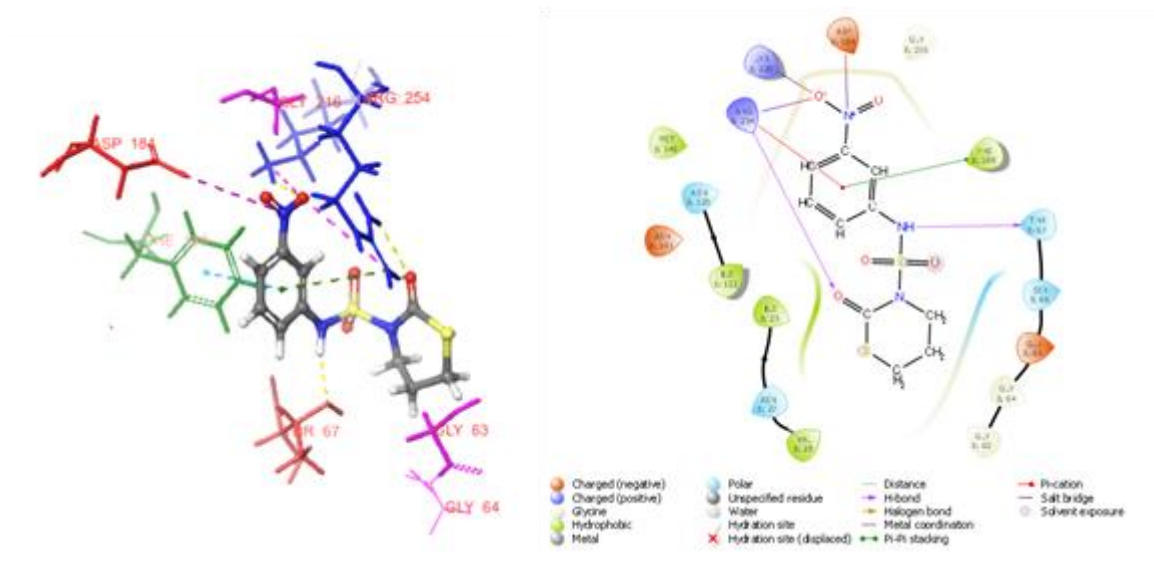


Figure 21. Le mode de liaison du composé **4l** (-4.48 énergie minimale) dans la cavité active de *E. coli* (PBD : 3TYE). Une ligne pointillée Jaune montre les liaisons hydrogène, une ligne pointillée verte, bleue et violette, représentent respectivement les interactions hydrophobes et aromatiques.

Ces dernières ont formé respectivement **3** et **4** interactions de liaison hydrogènes. Pour le **4l**, la première liaison hydrogène présente s'est établie entre l'oxygène du substituant NO₂ et les atomes d'hydrogène localisés sur la chaîne latérale des acides aminés Arg254 (1.97 Å), une liaison hydrogène entre l'atome de Thiiazolidinone O des deux NH de la partie acide aminé Lys220 (2,62 et 1.97Å) puis une quatrième entre le NH et l'oxygène de la fonction acide de la Thr67(2.10 Å). La structure s'est stabilisée davantage à l'aide d'une importante contribution d'interactions de nature hydrophobes.

Le **4n** quant à lui [Figure 22.], malgré son petit format, il a pu pénétrer puis s'ancrer dans le site actif grâce à sa flexibilité (rotation) et les interactions intermoléculaires, soit des liaisons hydrogènes, potentiel hydrophobique de la poche qui s'est traduit par deux autres interactions stabilisantes de type « pi ».

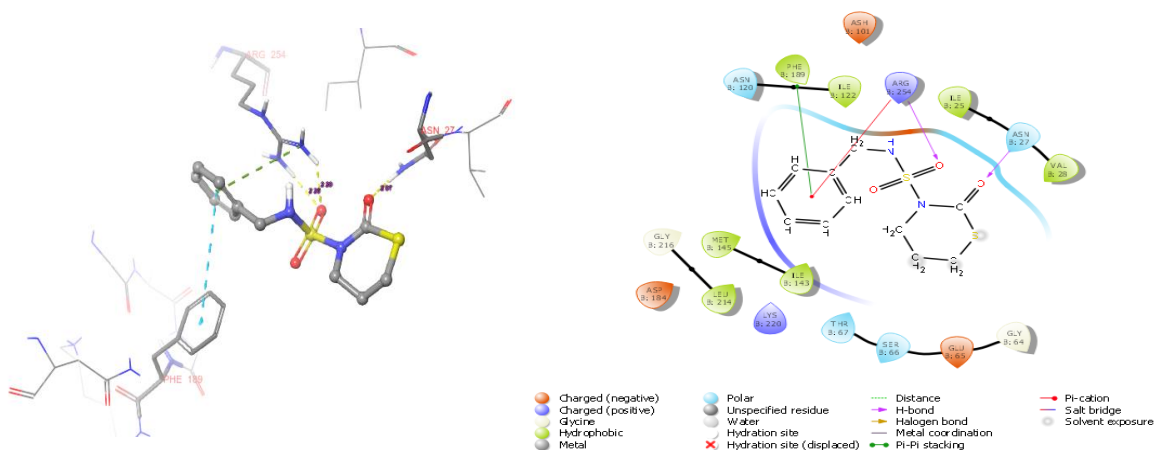


Figure 22. Le mode de liaison du composé **4n** (-5.12) dans la cavité active de *E. coli* (PBD : 3TYE). Une ligne pointillée Jaune montre les liaisons hydrogène, une ligne pointillée verte et bleu, violet représentent respectivement les interactions hydrophobes et aromatiques.

D’après les résultats obtenus, nous constatons que les liaisons hydrogènes en étroite combinaison avec les interactions hydrophobes et pi-pi, stabilisent la formation du complexe [Figure 23]. Il convient de souligner que toutes les molécules ont pu former des liaisons hydrogènes avec les acides aminés latéraux, et possèdent des énergies d’affinité différentes.

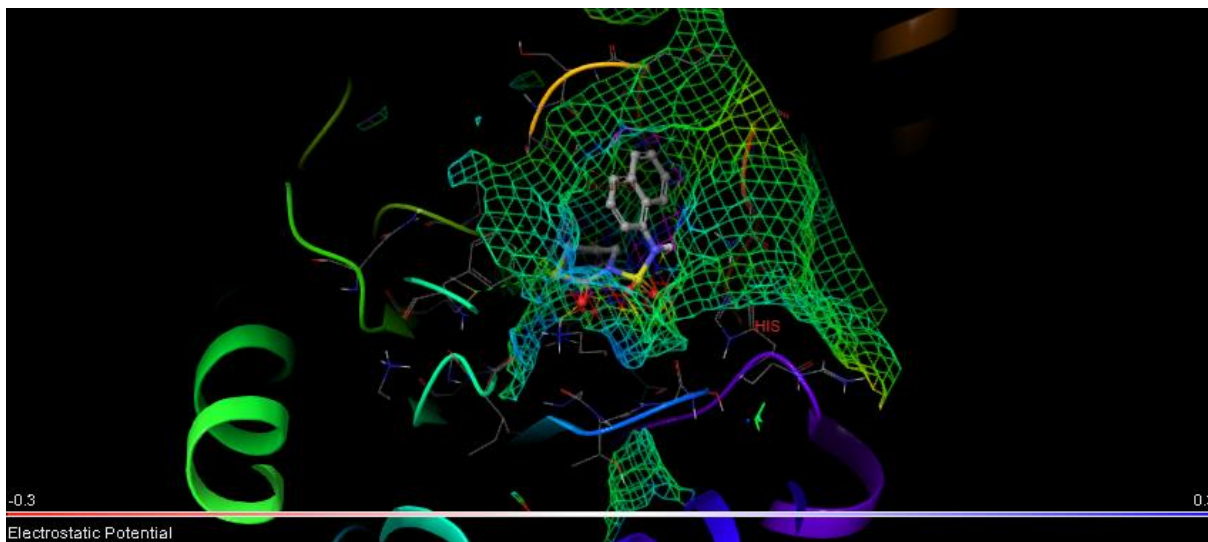


Figure 23. Le composé **4o** au sein de la cavité d’interaction de la DHPS.

B- Docking de prediction de l'activité antifongique:

Une des cibles médicamenteuses antifongiques communes est l'enzyme CYP51 14 α -lanostérol déméthylase qui d'après la documentation s'avère être inhibée par des dérivés Thiazolidinone¹⁵⁹. C'est pourquoi nous l'avons choisi pour définir à titre prédictif le potentiel antifongique des composés. Le PDB ID de la structure 3D de l'enzyme CYP51 est le **5V5Z**. Comme première étape des études d'amarrage, l'inhibiteur initial 2-[(2R)-butan-2-yl]-4-{4-[4-(4-(4-[(2R,4S)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy)phényl)pipérazine-1-yl]phényl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one a été retiré puis amarré à l'enzyme préparée pour vérifier la fiabilité de la méthode avec une valeur RMSD de 0,858Å. A première vue, le principe serrure-clés est mieux démontré avec cette cible. Les scores d'amarrage ont révélé que le CYP51 est une cible plus adéquate pour nos prototypes (**tableau 6**).

No	Glide Evdw	Xp Gscore	IFD score	Nbr H Bond	Ligand atoms involved in Hydrogen Bonds	Residues involved in Hydrogen Bonds	others Bond	Hydrophobic Interactions
a	-60.22	-7.88	-976.20	3	NH, SO, CO	Met508, Tyr118, Ser378	-	Met508, Phe228, Ser378, Phe380, Tyr118, Tyr64
b	-64.63	-8.38	-978.31	3	NH, CO	Hie377x3	Pi-pi x2 Tyr118, Phe380	Val510, Met508, Hie377, Phe380, Tyr118, Leu121, Pro230
c	-62.71	-8.04	-977.5	3	NH, CO	Ser378 x3	-	Val510, Met508, Phe380, Tyr118, Leu121, Leu376, Ser378
d	-76.71	-9.34	-978.34	3	NH, CO	Ser378, Hie377 x2	-	Val510, Met508, Phe380, Tyr118, Leu376, Leu376, Thr122
e	-75.41	-8.28	-978.05	3	CO, NH	Hie377 x2, Ser378	-	Pro230, Phe233, Tyr118, Phe380, Tyr505
f	-59.29	-8.42	-978.66	2	SO, NH	Ala117, Leu121	Pi-pi Phe233	Ala117, Phe233, Leu376, Met508, Leu121, Leu87, Met92, Phe380
g	-65.26	-9.85	-978.57	3	CO, NH	Ser378 x2, Hie377	-	Leu121, Pro230, Tyr118, Met508, Val510, Hie377, Phe380

¹⁵⁹ Tratat C. Comb Chem High Throughput Screen. **2020** ;23(2) :126-140.

h	-65.26	-8.24	-977.99	3	CO, NH	Ser378 x2, Hie377	-	Leu121, Pro230, Tyr118, Leu376, Val510, Ser378, Phe380
i	-66.96	-8.43	-978.5	2	CO	Hie377, Ser378	-	Leu87, Leu88, Tyr64, Leu375, Phe380, Ile379, Phe233, Tyr198
J	-60.10	-7.19	-976.02	2	NH, CO	Ser237 x2	-	Phe380, Leu376, Ile379, Met508, Tyr118, Thr122, Phe228
k	-71.37	-8.02	-977.82	3	CO, NH	Hie377, Ser378	Pi-pi Tyr118, pi-cat Tyr118	Val510, Pro230, Leu121, Tyr118, Phe380, Leu376, Phe233
l	-80.16	-9.69	-978.24	4	SO, CO, NH	Lyr64, Ser378, Hie377 x2	-	Pro230, Leu121, Tyr118, Phe380, Leu376, Hie377
m	-47.70	-6.20	-974.04	4	CO, SO, NH	Hie377 x3, Ser378	-	Pro230, Leu376, Tyr118, Phe380, Met508, Phe233
n	-63.45	-9.07	-978.11	3	CO, SO, NH	Hie377 x 2, Ser378	Pi-pi Tyr118,	Pro230, Leu121, Tyr118, Phe380, Thr122, Tyr132
o	-75.05	-9.67	-977.56	2	CO, NH	Tyr64, Ser378	Pi-pi Phe380, Tyr118 x2, Phe233	Leu87, Tyr118, Leu121, Phe233, Thr122, Pro230
p	-67.82	-8.76	-976.50	2	SO, CO	Hie377, Tyr118	Pi-pi Phe233	Leu376, Phe228, Leu121, Met508, Phe233, Phe380, Pro230
q	-39.80	-5.68	-973.04	2	CO	Ser378, Hie377	-	Leu376, Met508, Phe233, Pro230, Tyr64
r	-57.162	-6.75	-974.41	1	CO	Phe380	-	Phe233, Phe280, Pro230, Met508, Leu376
s	-77.29	-10.34	-978.20	5	SO, CO, NH	Hie377 x2, Ser378, Tyr118, Met508	-	Phe233, Phe380, Pro230, Met508, Leu121, Phe228, Leu378, Leu376
t	-54	-7.67	-974.67	1	CO	Tyr118	-	Leu121, Phe233, Phe380

Tableau 6. Valeurs des énergies de complexation des ligands avec les résidus latéraux de la CYP51 à inhibition antifongique (PDB ID :5V5Z).

L'évaluation du Docking a mis en évidence les preuves que tous les dérivés préparés peuvent se lier au CYP51 dans un mode analogue à celui du médicament antifongique standard (kétoconazole).

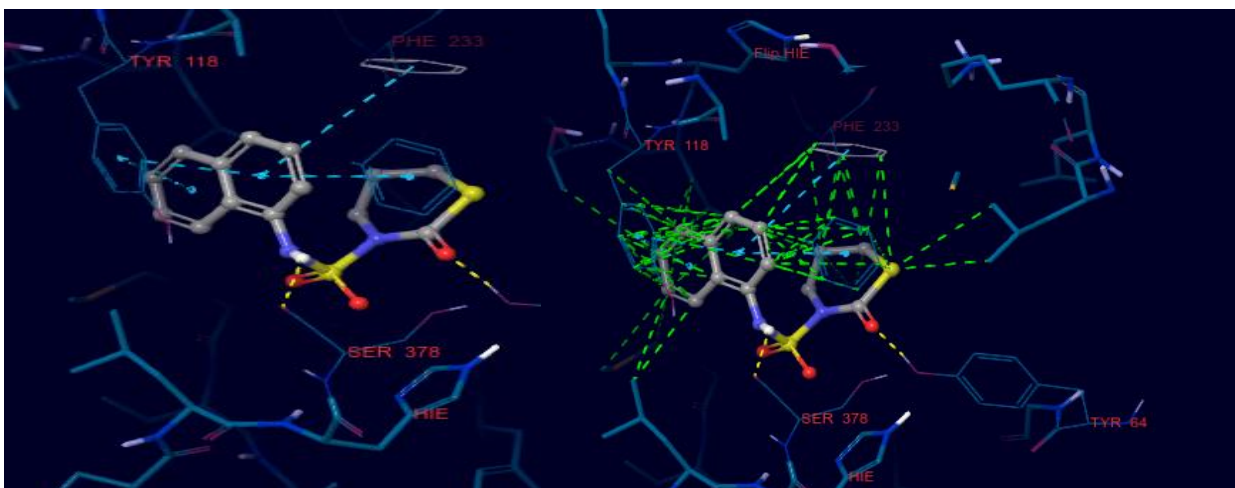


Figure 24. Diagramme des interactions et le mode de liaison du composé **4s** (-10.34) dans la cavité active de *la CYP51*.

Le dérivé quinoléine **4s**, s’est démarqué avec le meilleur score d’affinité de **-10.34** et le plus grand nombre de liaison hydrogène établie avec la cavité du CYP5. De plus, le composé s’est stabilisé grâce à la nature hydrophobique des acides aminés latéraux et son fragment bi-hétérocycliques. D’ailleurs 8 acides aminés ont contribué par des interactions hydrophobiques (représenté par des points verts) [**Figure 24.**]

De même pour le composé **4g** et **4l**, avec des énergies -9.85 et -9.69, suivi de -9.68 kcal/mol attribué au composé naphthalène **4o**, avec respectivement 3, 4 et 2 liaisons hydrogènes.

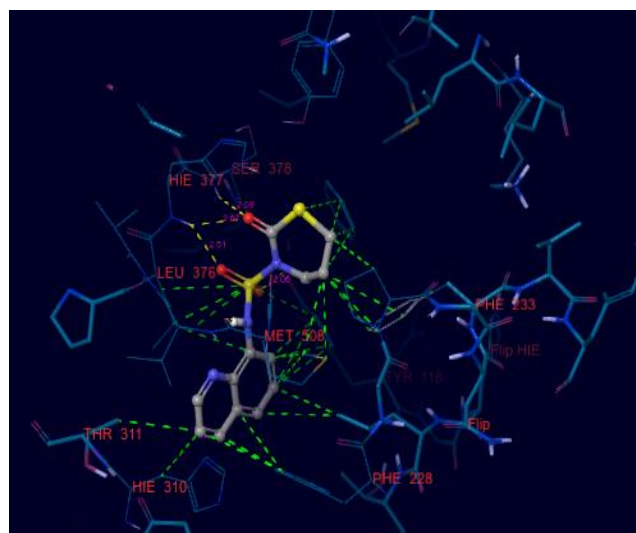
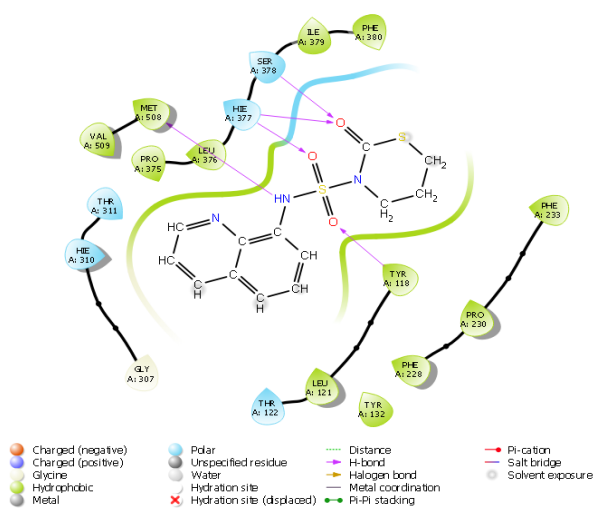


Figure 25. A gauche ; la contribution hydrophobique de type pi-pi entre les cycles aromatiques (**4n@5V5Z**, à droite, mise en évidence des interactions hydrophobiques (potentiel) impliquées dans la stabilisation du complexe.

En s'appuyant sur la contribution mutuelle du potentiel hydrophobique, les ligands se sont également situés à l'intérieur de l'enzyme. C'est probablement la raison de l'augmentation de l'activité antifongique. D'ailleurs on expose ci-dessous une image avant-après pour démontrer l'ampleur de leurs participations.

Les liaisons hydrogènes formées ainsi que les résidus impliqués sont rapportées sur le **tableau 6**, le diagramme d'interaction du type site actif @ligand des 3 meilleurs scores d'affinité sont rapportés dans les images suivantes.

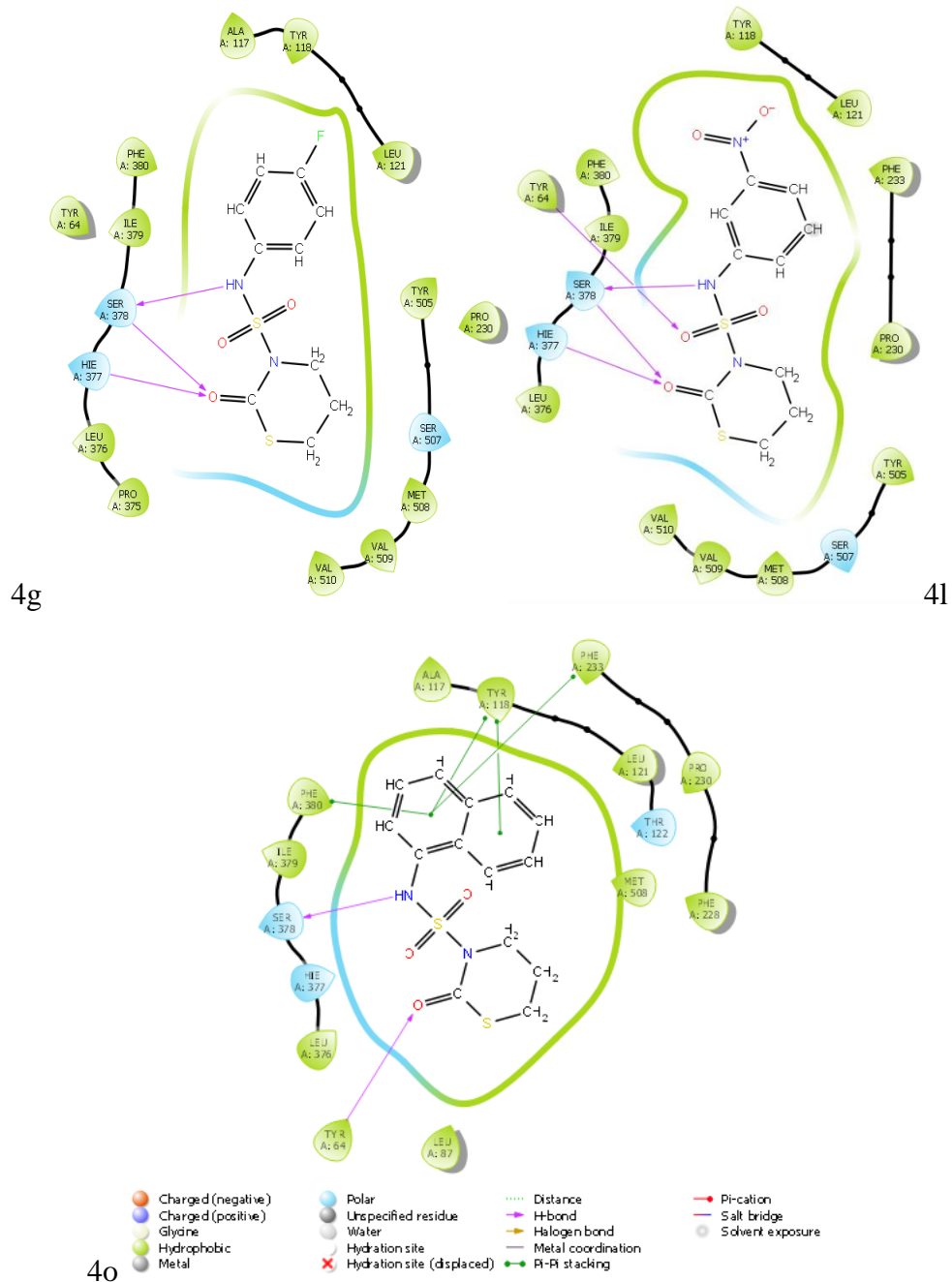


Figure 26. Diagrammes des interactions des complexes CYP51@4g,4l et 4o.

Conclusion générale :

Nous avons décrit une nouvelle classe de 2H-1,3-thiazin-2-yl-substitués par un sulfamoyl à partir de réactifs simples et disponibles dans le commerce. Une caractéristique clé de la présente méthode est que les produits sont synthétisés en une seule étape et sont stables, facilement isolables et caractérisés. Les autres avantages de ce protocole sont : sa simplicité opérationnelle, ses réactions à court terme et ses rendements bons à excellents.

En ce qui concerne les descripteurs de Drugabilité, ils répondent parfaitement aux exigences de l'ADME, les évaluations ont montré une bonne synergie entre les structures et l'activité antifongique. Les modifications structurales basées sur l'encombrement stérique et le potentiel hydrophobique des N-Aryl -sulfamoyl-oxazolidin-2-ones ont montré leurs stabilités. De même, dans des travaux actuels, le rallongement d'élan de l'activité antibactérienne a été bien vérifié.

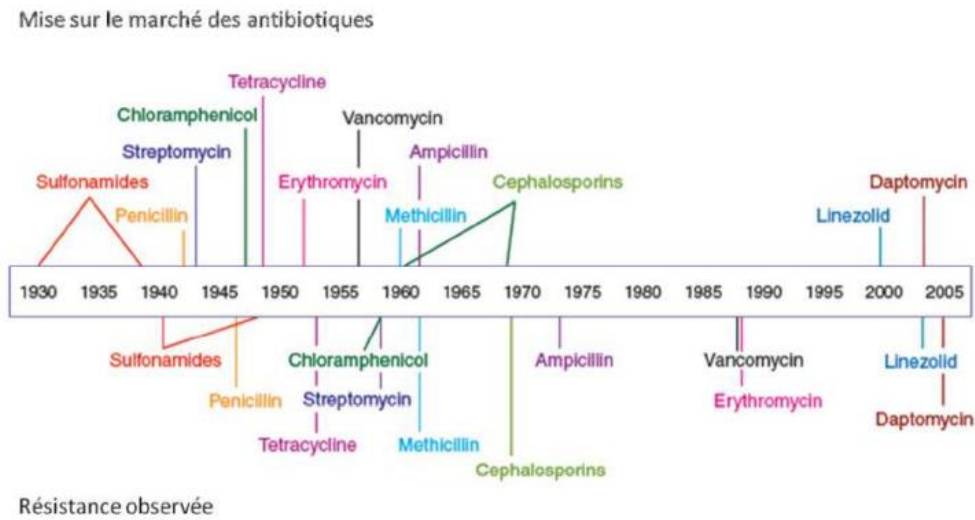
Dans l'ensemble, les échafaudages nouvellement synthétisés ont une activité antifongique et antibactérienne potentielle et pourraient être optimisés pour être utilisés comme composés principaux puissants comme agents antifongique et antibactériens.

Travaux en cours et perspectives :

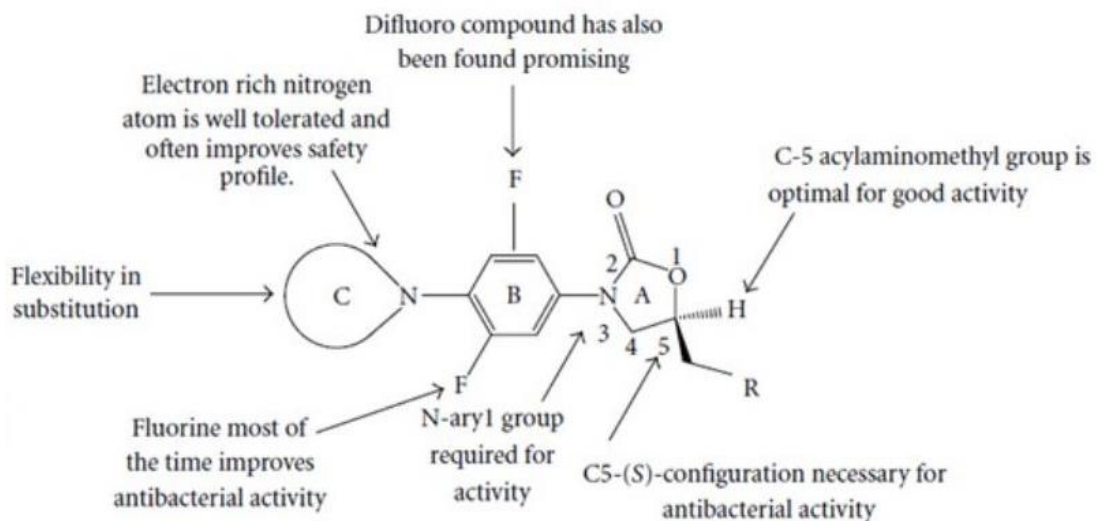
D'autres recherches visant à : évaluer l'application de ce protocole expérimental à un large éventail de substrats chiraux, à synthétiser des produits plus complexes et à tester leur activité biologique tout en identifiant leurs modes d'action sont en cours d'investigation (collaboration avec Aix Marseille Université et la faculté de chimie de l'USTHB). Des études poussées sur la réactivité chimique de nos séries utilisant les méthodes théoriques *ab initio* sont également en cours de réalisation.

Annexes :

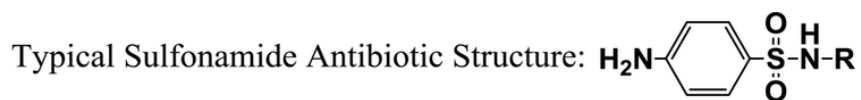
Annexe 1 : Frise chronologique représentant l'entrée sur le marché des antibiotiques et l'apparition des premières résistances.

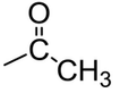
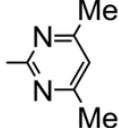

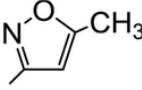
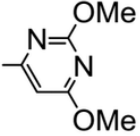

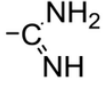

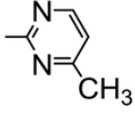


Annexe 2 : schéma démonstratif de la relation entre la structure et l'activité biologique des LINEZOLIDES

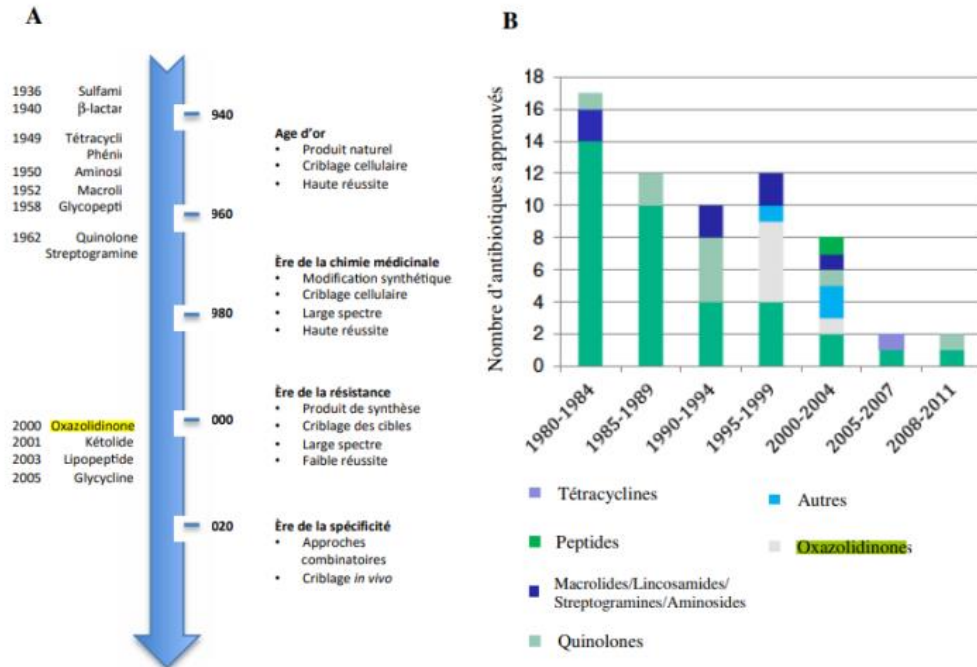


Annexe 3 : Structure chimique des antibiotiques de la famille des SulfaDrug commercialisés.



<u>Compound</u>	<u>R</u> ≡	<u>Compound</u>	<u>R</u> ≡
Sulfacetamide (SA)		Sulfamethazine (SM)	
Sulfadiazine (SD)		Sulfamethoxazole (SMZ)	
Sulfadimethoxine (SDM)		Sulfapyridine (SP)	
Sulfaguanidine (SG)		Sulfathiazole (ST)	
Sulfamerazine (SAM)			

Annexe 4. A) Chronologie de l'apparition des différentes classes d'antibiotiques et la frise des ères du développement des méthodes avec **B)** l'estimation des nouveaux antibiotiques apparue entre 1980 et 2011.



Annexe 5.

List S1. Details of all types QuickProp descriptors calculated in this study (recommended range of value for each property is mentioned in brackets).

- **#stars** Number of property or descriptor values that fall outside the 95% range of similar values for known drugs. The following properties and descriptors are included in the determination of #stars: MW, dipole, IP, EA, SASA, FOSA, FISA, PISA, WPSA, PSA, volume, #rotor, donorHB, acptHB, glob, QPpolrz, QPlogPC16, QPlogPoct, QPlogPw, QPlogPo/w, logS, QPLogKhsa, QPlogBB, #metabol (0 – 5)
- **#rotor** Number of non-trivial (not CX3), non-hindered (not alkene, amide, small ring) rotatable bonds. (0 – 15)
- **mol_MW** Molecular weight of the molecule. (130.0 – 725.0)
- **SASA** Total solvent accessible surface area (SASA) in square angstroms using a probe with a 1.4 Å radius. (300.0 – 1000.0)
- **FOSA** Hydrophobic component of the SASA (saturated carbon and attached hydrogen). (0.0 – 750.0)
- **FISA** Hydrophilic component of the SASA (SASA on N, O, and H on heteroatoms). (7.0 – 330.0)
- **PISA** (carbon and attached hydrogen) component of the SASA. (0.0 – 450.0)
- **WPSA** Weakly polar component of the SASA (halogens, P, and S). (0.0 – 175.0)
- **volume** Total solvent-accessible volume in cubic angstroms using a probe with a 1.4 Å radius. (500.0 – 2000.0)
- **donorHB** Estimated number of hydrogen bonds that would be donated by the solute to water molecules in an aqueous solution. Values are averages taken over a number of configurations, so they can be non-integer. (0.0 – 6.0)
- **acptHB** Estimated number of hydrogen bonds that would be accepted by the solute from water molecules in an aqueous solution. Values are averages taken over a number of configurations, so they can be non-integer. (2.0 – 20.0)
- **glob** Globularity descriptor. (0.75 – 0.95)
- **QPpolrz** Predicted polarizability in cubic angstroms. (13.0 – 70.0)
- **QPlogPC16** Predicted hexadecane/gas partition coefficient. (4.0 – 18.0)
- **QPlogPoct** Predicted octanol/gas partition coefficient. (8.0 – 35.0)
- **QPlogPw** Predicted water/gas partition coefficient. (4.0 – 45.0)
- **QPlogPo/w** Predicted octanol/water partition coefficient. (–2.0 – 6.5)
- **QPlogS** Predicted aqueous solubility, log S. S in mol dm⁻³ is the concentration of the solute in a saturated solution that is in equilibrium with the crystalline solid. (–6.5 – 0.5)
- **CIQPlogS** Conformation-independent predicted aqueous solubility, log S. S in mol dm⁻³ is the concentration of the solute in a saturated solution that is in equilibrium with the crystalline solid. (–6.5 – 0.5)
- **QPlogHERG** Predicted IC₅₀ value for blockage of HERG K⁺ channels. (concern below –5)
- **QPcaco** Predicted apparent Caco-2 cell permeability in nm/sec. Caco-2 cells are a model for the gut-blood barrier. QikProp predictions are for non-active transport. (<25 poor, >500 great)
- **QPlogBB** Predicted brain/blood partition coefficient. (–3.0 – 1.2)
- **QPPMDCK** Predicted apparent MDCK cell permeability in nm/sec. MDCK cells are considered to be a good mimic for the bloodbrain barrier. QikProp predictions are for non-active transport. (<25 poor, >500 great)
- **QPlogKp** Predicted skin permeability, log K_p. (–8.0 – –1.0)
- **QPlogKhsa** Prediction of binding to human serum albumin. (–1.5 – 1.5)
- **HumanOralAbsorption** Predicted qualitative human oral absorption: 1, 2, or 3 for low, medium, or high.
- **PercentHuman-OralAbsorption** Predicted human oral absorption on 0 to 100% scale. The prediction is based on a quantitative multiple linear regression model. This property usually correlates well with HumanOralAbsorption, as both measure the same property. (>80% is high, <25% is poor)
- **PSA** Van der Waals surface area of polar nitrogen and oxygen atoms. (7.0 – 200.0)
- **RuleOfFive** Number of violations of Lipinski's rule of five. The rules are: mol_MW < 500, QPlogPo/w < 5, donorHB ≤ acptHB ≤ 10. Compounds that satisfy these rules are considered druglike. (maximum is 4)

Efficient synthesis of N-substituted 1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide

Besma Bendif,^{a,b} Nadjia Bensouilah,^c Frédéric Dumur,^d and Malika Ibrahim-Ouali^{a,*}

^aAix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, iSm2, F-13397 Marseille, France

^bLaboratoire de Chimie Appliquée, Faculté des Sciences, Université du 08 mai 1945 Guelma

^cUniversity of Sciences and Technology Houari Boumediene, PB 32, El-Alia, 16111 Bab-Ezzouar, Algiers, Algeria

^dAix Marseille Univ, CNRS, ICR, UMR 7273, F-13397 Marseille, France

Email: malika.ibrahim@univ-amu.fr

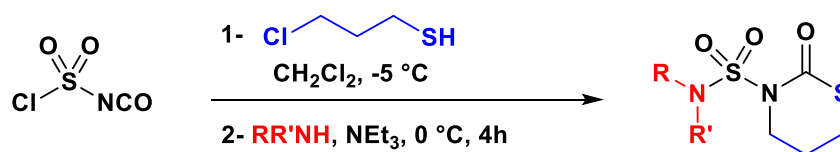
Received 04-06-2021

Accepted 05-14-2021

Published on line 06-13-2021

Abstract

Thiazinones containing sulfonamides are experiencing increased interest due to their importance in the design and development of new molecules of potential pharmaceutical interest. The synthesis of a series of new N-substituted 2H-1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide is described. The compounds were synthesized in good yields in a one-pot reaction starting from commercially available chlorosulfonyl isocyanate (CSI), 3-chloro-1-propanethiol, and various primary and secondary aliphatic, aromatic or heteroaromatic amines. The structure of one of these compounds was established by X-ray crystallography. The compounds are being evaluated for their biological activity.



20 examples: rapid, efficient, inexpensive

Keywords: chlorosulfonyl isocyanate; sulfonamide; thiazin-2-one.

Introduction

The synthesis of thiazinones and sulfonamides have attracted increased interest due to their wide use in the design and preparation of novel synthetic antibiotics. Sulfur is a ubiquitous element for life with a broad presence in natural products and medicines.¹⁻⁷ One class of such sulfur-containing molecules contains 1,3-thiazines and the related thiazinones, heterocycles containing four carbons, one nitrogen, and one sulfur atom (Scheme 1). The synthesis of thiazin-2-ones has not been explored much, probably due to the lack of a good general method to synthesize them. To the best of our knowledge, only three methods for the preparation of 1,3-thiazin-2-ones have been reported so far.⁸⁻¹⁰ But the versatility of the thiazine skeleton, in addition to its relative chemical simplicity, makes these chemicals amongst the most promising sources of bioactive compounds. For example, the thiazine-fused β -lactam Cefaclor belongs to the class of β -lactam antibiotics used for the treatment of bacterial infections.¹¹ The BTZ043 is used to kill *Mycobacterium tuberculosis*.¹² The thiazin-4-one-containing chlormezanone is a commercial drug used as an anxiolytic and a muscle relaxant.¹³

The sulfonamide group, moreover, is considered as a pharmacophore (that part of a molecular structure responsible for recognition and interaction with biological receptors), which is present in many biologically active molecules, particularly antimicrobial agents.¹⁴ It was shown that sulfonamide moieties can enhance largely the activity of antibacterial agents, especially against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.¹⁵ In addition, the sulfonamide derivatives constitute an important class of drugs, with several types of pharmacological agents possessing antibacterial,¹⁶ antitumor,¹⁷ anticonvulsant¹⁹ or protease inhibitory activity²⁰, among others. Some representative examples of bioactive molecules containing 1,3-thiazine cores or sulfonamide motif, and their various pharmacological properties, are shown in Figure 1.

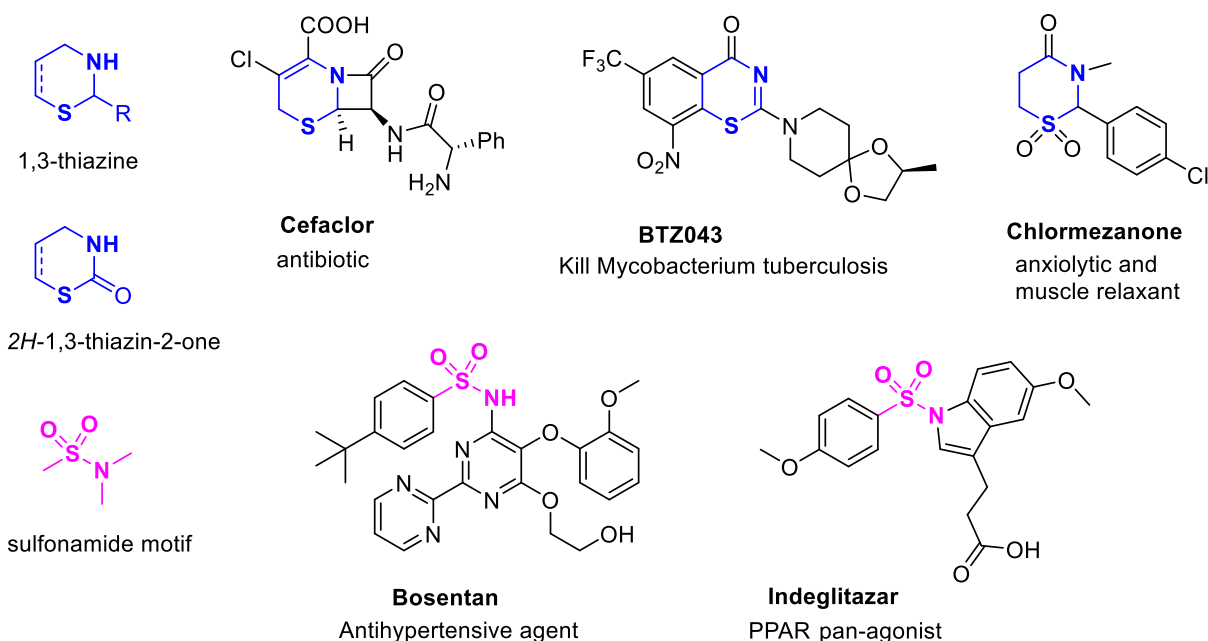


Figure 1. Some examples of bioactive molecules containing 1,3-thiazine cores or the sulfonamide moiety.

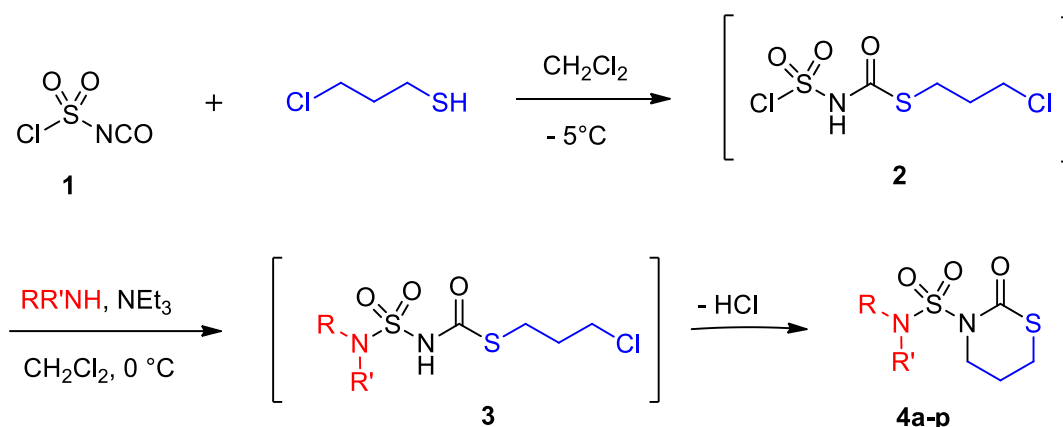
Results and Discussion

Modifications of the thiazine moiety displayed valuable biological activities, and these modifications can be utilized to develop potentially active agents in the future. It would be interesting to combine both thiazine and sulfonamide to obtain a new class of heterocycles containing two heteroatoms.

The synthesis of *N*-substituted perhydro-1,3-oxazin-2-ones containing *N*-phenylsulfonamides has been previously reported.²¹ In connection with our ongoing interest in the synthesis of sulfonamides and heterocyclic derivatives, we wish to report the extension of the method for the preparation of a series of new *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide. To the best of our knowledge, there is no synthesis of such compounds previously reported in the literature.

Chlorosulfonylisocyanate (CSI) **1** was used as a starting material for the synthesis of some *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones **4** (Scheme 1). Indeed, CSI is a versatile reagent in organic synthesis with great interest in heterocyclic chemistry.²² It has been established in previous literature that CSI is a suitable reagent for allowing the introduction of a sulfonamide moiety in biomolecules.²³ CSI is also the reagent of choice for the preparation of 1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide. In this case, CSI contains the required sulfonyl group and the nitrogen, which is necessary for the formation of thiazin-2-ones.

The synthesis was carried out in a one-pot reaction by sequential addition of 3-chloro-1-propanethiol and a series of primary or secondary amines to chlorosulfonylisocyanate **1** (Scheme 1). Our procedure consists of addition of an equimolar amount of 3-chloro-1-propanethiol dissolved in anhydrous dichloromethane to CSI at -5 °C under nitrogen atmosphere. In fact, the reaction was spontaneous, and gave readily the corresponding *N*-chlorosulfonylcarbamate intermediates **2**. The latter were further subjected to the action of a primary or secondary amine in the presence of two equivalent amounts of triethylamine at 0 °C to produce the corresponding linear *N*-sulfamoylcarbamate intermediates **3**, which cyclized *in situ*, providing the target *N*-heterocyclic 6-membered ring as shown in **4(a-p)**. This intramolecular cyclization was reported in the case of 1,3-oxazin-2-ones by Dewinter et al.²⁴ These compounds were formed by spontaneous cyclization related to the excellent leaving-group character of Cl. No cyclization is observed related to the sulfamide moiety. This is probably linked to the rotational barrier level around the sulfamido group.^{25,26}



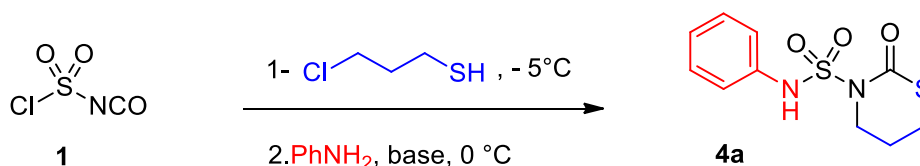
Scheme 1. Synthesis of *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones **4a-p**.

Optimization of the reaction conditions

We first chose aniline as a primary amine. The product was isolated in a 56% yield and was characterized as 3-[*N*-phenyl)sulfamoyl]2*H*-1,3-thiazin-2-one **4a** from its spectral data. The reaction conditions were then

optimized to obtain a better yield of the desired product (Table 1) and to develop a general method for the synthesis of 2H-1,3-thiazin-2-ones, which are important building blocks for the synthesis of some natural and biologically active compounds.

Table 1. Optimization of the reaction conditions



Entry	Base	Equiv of base	Solvent	Time (in hour)	yield (%) ^a
1	NEt ₃	2	CH ₂ Cl ₂	4	56
2	NEt ₃	2	CH ₂ Cl ₂	6	54
3	NEt ₃	3	CH ₂ Cl ₂	4	73
4	NEt ₃	3	CH ₂ Cl ₂	6	66
5 ^b	NEt ₃	4	CH ₂ Cl ₂	4	92
6	NEt ₃	4	CH ₂ Cl ₂	6	75
7	NEt ₃	2	acetone	4	49
8	NEt ₃	4	acetone	4	71
9	NEt ₃	4	acetone	6	67
10	pyridine	2	CH ₂ Cl ₂	4	50
11	pyridine	3	CH ₂ Cl ₂	4	62
12	pyridine	4	CH ₂ Cl ₂	4	67
13	pyridine	4	CH ₂ Cl ₂	6	60
14	pyridine	2	acetone	4	37
15	pyridine	4	acetone	4	45
16	pyridine	4	acetone	6	42
17	pyridine	2	DMF	4	47
18	pyridine	4	DMF	4	56
19	pyridine	4	DMF	6	53
20	pyridine	2	CH ₃ CN	4	55
21	pyridine	4	CH ₃ CN	4	64
22	pyridine	4	CH ₃ CN	6	61

^a Isolated yield of **4a**

^b Optimized reaction conditions

From the optimization of the reaction conditions, it was evident that by increasing the base amount to 4 equiv, the yield of **4a** increased and reached 92% (entry 5). Furthermore, when the reaction time was reduced to 4 h, the yield of **4a** increased in all cases, however, further decreases in the reaction time lowered the yield of **4a**, probably due to the incomplete conversion of the starting material. We should also note that the best yield of **4a** was obtained with NEt₃ as the base. A variety of solvents such as CH₂Cl₂, acetone, DMF, and CH₃CN have been tested for this reaction. No solvents were found to be as effective as CH₂Cl₂, which gave 92% of the

desired product and, generally speaking, higher yields for all of the compounds. So, from the above table, we observe that 4 equiv of NEt_3 in CH_2Cl_2 at 0°C for 4 h afforded the optimum yield of **4a**.

Synthesis of a series of new *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones

Having the optimized conditions in hand, and encouraged by the results, different primary and secondary aliphatic, aromatic and heteroaromatic amines were investigated to give the desired *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones **4a-t** in good-to-excellent yields (68-92%), as reported in Table 2.

Table 2. Synthesized products **4a-t**

1- $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2, -5^\circ\text{C}$
 2- $\text{RR}'\text{NH}, \text{NEt}_3$ (4 equiv)
 $0^\circ\text{C}, 4\text{h}$

Entry	Amines $\text{RR}'\text{NH}$	Products	Yield*
1			92%
2			86%
3			83%
4			75%
5			79%
6			74%

Table 2. Continued

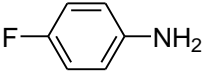
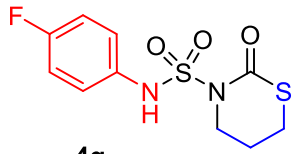
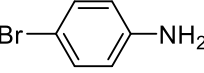
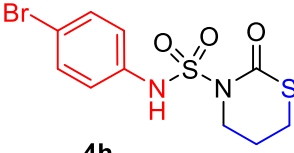
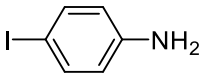
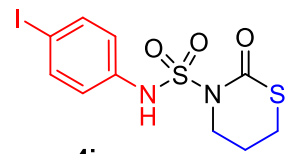
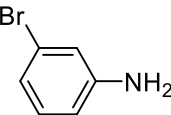
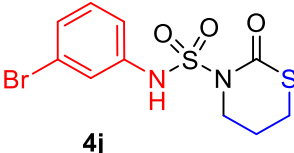
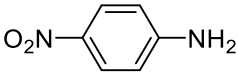
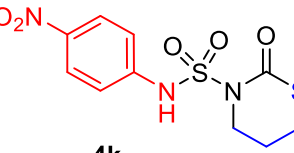
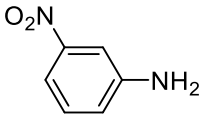
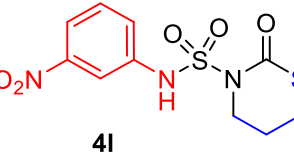
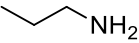
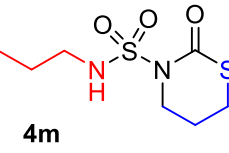
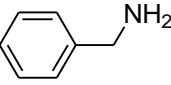
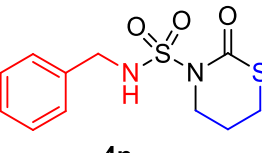
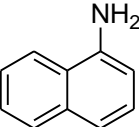
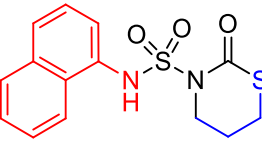
Entry	Amines RR'NH	Products	Yield*
7		 4g	72%
8		 4h	77%
9		 4i	82%
10		 4j	74%
11		 4k	79%
12		 4l	78%
13		 4m	80%
14		 4n	68%
15		 4o	83%

Table 2. Continued

Entry	Amines RR'NH	Products	Yield*
16			89%
17			92%
18			85%
19			78%
20			84%

* Yields are given for isolated products.

Both electron-withdrawing and electron-donating substituents on the m- or p-position of the phenyl group were well tolerated. Replacing the phenyl group of the amine with a naphthyl group (Entry 15, **4o**) or an alkyl group (Entries 13 and 17) had little effect on the reaction outcome. The use of benzylamine (Entry 14) led to the corresponding product with a moderate yield of 68%. It is noteworthy to mention that halo substituents such as F (**4g**), Br (**4h** and **4j**), and I (**4i**) remained intact after the reaction, and, therefore, available for further functionalization. Moreover, heteroaromatic amines (Entries 19-20) can also be used, leading to the corresponding thiazine derivatives in good yields.

Identification of all isolated products **4a-t** was accomplished by usual spectroscopic methods. Interesting to note is that all new 2H-1,3-thiazin-2-ones **4** are thermally stable compounds, and most of them are crystalline (see Experimental). Compound **4o** was submitted for X-ray crystallographic analysis, which gave the structure shown in Fig. 2.

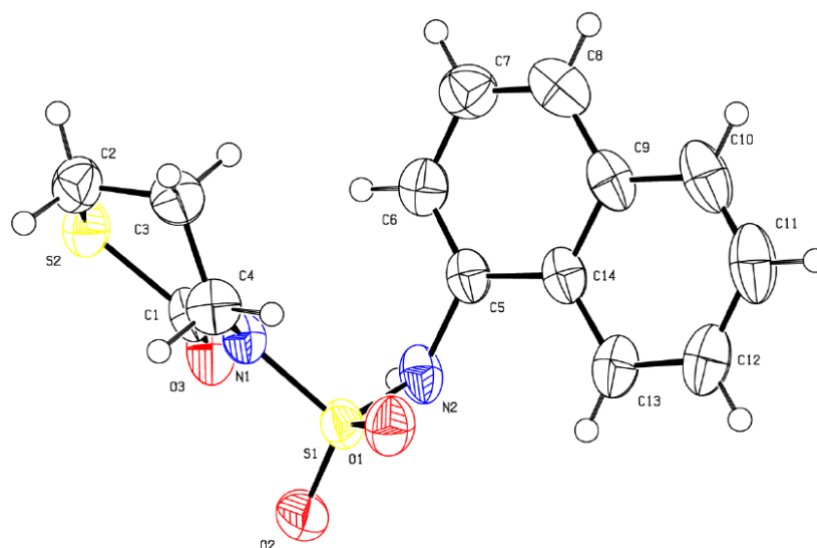


Figure 2. Structure of 2*H*-1,3-thiazin-2-one **4o** from X-ray crystallographic analysis (CDCC: 2046152).

Conclusions

We have described a new class of *N*-substituted 2*H*-1,3-thiazin-2-ones containing sulfonamide from simple and commercially-available reagents. A key feature of the present method is that the products are synthesized in a single step and are stable, easily isolable and characterized. Other advantages of this protocol are its operational simplicity, short-time reactions, and good-to-excellent yields. Further investigations to evaluate the applicability of this process to a broad range of chiral substrates, synthesizing more complex products, and testing their biological activity are currently in progress in our laboratories and will be reported in due course.

Experimental section

General. All chemicals and solvents were reagent grade and used without purification. Dry EtOH was purchased from Merck and all the amines used were commercially available. Chromatographic purification of products was accomplished using Merck Silica Gel 60 (70–230 or 230–400 mesh). Thin layer chromatography (TLC) was performed on Silica Gel 60 F254 aluminum plates. TLC spots were visualized with UV light or phosphomolybdic acid in EtOH. Melting points were determined on a Büchi 530 apparatus. The ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker 400 MHz spectrometer using CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ as a solvent and tetramethylsilane (TMS) as internal reference. ^{13}C NMR and Dept 135 spectra were recorded on a Bruker 100 MHz spectrometer using $\text{DMSO}-d_6$ as a solvent and tetramethylsilane (TMS) as internal reference. Coupling constants (*J* values) are given in Hertz (Hz). HRMS spectra were recorded on a Bruker Maxis Impact QTOF Spectrometer. Single-crystal X-ray diffraction of **4o** was selected with SuperNova, Dual, and AtlasS2 diffractometer, using $\text{CuK}\alpha$ radiation. The crystal was kept at 295 K during data collection. Using Olex2, the structure was solved with the ShelXT structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the ShelXL refinement package using Least Squares minimisation.

General procedure of the reaction (Table 2)

To a stirring solution of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) (1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) at -5 °C and under a nitrogen atmosphere, 3-chloro-1-propanethiol (1 mmol, 1 eq) was slowly added over 5 min. Stirring of the reaction mixture was continued at the same temperature for a minimum of 20 min. The product following the carbamoylation reaction and 4 eq of triethylamine (TEA) were slowly added at 0 °C into a solution containing the amine (1 mmol, 1 eq) in dry CH₂Cl₂ (20 mL). The reaction was followed by TLC and, upon completion (4 hours), the reaction mixture was diluted with aqueous HCl (0.1 N, 40 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2x20 mL), and the combined organic layers were washed with brine (25 mL) and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the product was isolated and appropriately purified.

1,3-Thiazin-2-ones (4a). White solid (250.2 mg, 92%). Mp 157-158 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.28 (m, 5H, Ar-H), 3.55 (t, *J* 6.9 Hz, 2H, CH₂N), 3.08 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.06 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.8, 138.8, 129.5, 126.9, 119.9, 43.9, 25.2, 24.5; HRMS (EI) for C₁₀H₁₂N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 272.0289; found: 272.0286.

1,3-Thiazin-2-ones (4b). White solid (245.9 mg, 86%). Mp 131-132 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.16 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.10 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 3.58 (t, *J* 6.3 Hz, 2H, CH₂N), 3.08 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.10 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.9, 134.9, 134.1, 129.9, 121.1, 44.1, 32.6, 26.6, 20.8; HRMS (EI) for C₁₁H₁₄N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 286.0446; found: 286.0450.

1,3-Thiazin-2-ones (4c). Oil (237.4 mg, 83%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.03 (m, 1H, Ar-H), 6.64 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 3.38 (m, 2H, CH₂N), 3.08 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.50 (m, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.6, 139.1, 137.9, 130.2, 126.9, 120.1, 116.8, 44.9, 24.9, 24.6, 21.2; HRMS (EI) for C₁₁H₁₄N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 286.0446; found: 286.0452.

1,3-Thiazin-2-ones (4d). Yellow oil (246.0 mg, 75%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.20 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.02 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.39 (s, 1H, NH), 3.51 (m, 2H, CH₂N), 2.82 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.11 (m, 2H, CH₂), 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.8, 150.6, 134.1, 127.1, 124.8, 44.8, 34.3, 31.5, 24.8, 24.5; HRMS (EI) for C₁₁H₂₀N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 328.0915; found: 328.0921.

1,3-Thiazin-2-ones (4e). White solid (238.6 mg, 79%). Mp 83-84 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H, NH), 7.14 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d, *J* 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (m, 2H, CH₂N), 3.16 (m, 2H, CH₂S), 2.47 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 172.0, 157.4, 132.2, 125.8, 114.0, 55.5, 43.7, 33.2, 27.5; HRMS (EI) for C₁₁H₁₄N₂O₄S₂ [M⁺] calcd: 302.0395; found: 302.0402.

1,3-Thiazin-2-ones (4f). White solid (223.5 mg, 74%). Mp 115-116 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.01 (bs, 1H, NH), 7.13 (t, *J* 10.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (m, 3H, Ar-H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 2.96 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.12 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.0, 160.1, 138.8, 130.4, 112.4, 109.7, 106.2, 55.6, 44.1, 32.6, 26.7; HRMS (EI) for C₁₁H₁₄N₂O₄S₂ [M⁺] calcd: 302.0395; found: 302.0403.

1,3-Thiazin-2-ones (4g). Colourless oil (208.8 mg, 72%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.20 (bs, 1H, NH), 7.01 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 3.16 (m, 4H, CH₂N and CH₂S), 2.15 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.8, 164.1, 132.8, 120.7, 118.6, 44.9, 31.8, 24.5; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁FN₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 290.0195; found: 290.0198.

1,3-Thiazin-2-ones (4h). Colourless oil (269.5 mg, 77%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.96 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 3.36 (m, 2H, CH₂N), 3.07 (m, 2H, CH₂S), 2.38 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.7, 137.4, 133.5, 122.1, 119.6, 45.3, 32.2, 26.1; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁BrN₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 349.9394; found: 349.9399.

1,3-Thiazin-2-ones (4i). White solid (326.4 mg, 82%). Mp 97-98 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.57 (bs, 1H, NH), 7.46 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d, *J* 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 3.58 (m, 2H, CH₂N), 2.64 (m, 2H, CH₂S), 1.86 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.7, 141.9, 137.2, 120.7, 83.6, 44.7, 33.7, 27.4; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁IN₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 397.9256; found: 397.9262.

1,3-Thiazin-2-ones (4j). White solid (259.0 mg, 74%). Mp 85-86 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.48 (bs, 1H, NH), 6.29 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (m, 3H, Ar-H), 3.58 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 2.63 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂S), 1.86 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.8, 143.7, 130.6, 123.2, 121.7, 120.3, 117.1, 44.7, 33.7, 27.4; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁BrN₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 349.9394; found: 349.9401.

1,3-Thiazin-2-ones (4k). White solid (250.0 mg, 79%). Mp 152-153 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 3.52 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 2.61 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 1.92 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 169.7, 145.0, 143.2, 127.6, 123.3, 45.1, 28.8, 26.4; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁N₃O₅S₂ [M⁺] calcd: 317.0140; found: 317.0146.

1,3-Thiazin-2-ones (4l). White solid (247.3 mg, 78%). Mp 241-242 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.84 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (m, 3H, Ar-H), 6.92 (bs, 1H, NH), 3.62 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂N), 2.66 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.08 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.9, 150.7, 143.1, 129.3, 127.5, 120.3, 119.1, 45.8, 29.4, 27.1; HRMS (EI) for C₁₀H₁₁N₃O₅S₂ [M⁺] calcd: 317.0140; found: 317.0142.

1,3-Thiazin-2-ones (4m). Colourless oil (190.4 mg, 80%); δ ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.92 (bs, 1H, NH), 3.48 (m, 4H, CH₂N), 2.92 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.46 (m, 2H, CH₂), 1.83 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.26 ((t, *J* 6.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.4, 46.2, 45.3, 29.9, 25.1, 22.3, 14.2; HRMS (EI) for C₇H₁₄N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 238.0446; found: 238.0452.

1,3-Thiazin-2-ones (4n). White solid (194.5 mg, 68%). Mp 147-148 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.52 (bs, 1H, NH), 7.34 (m, 5H, Ar-H), 4.14 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.55 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 2.94 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 1.85 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 168.2, 139.4, 129.1, 126.3, 124.1, 48.5, 45.2, 25.7, 24.9; HRMS (EI) for C₁₁H₁₄N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 286.0446; found: 286.0449.

1,3-Thiazin-2-ones (4o). White solid (255.6 mg, 83%). Mp 185-186 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.54 (bs, 1H, NH), 8.24 (m, 1H, Ar-H),), 8.92 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (m, 3H, Ar-H),), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 3.51 (m, 2H, CH₂N), 2.98 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 1.78 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 165.0, 134.2, 128.9, 128.8, 127.4, 127.2, 127.1, 126.2, 126.3, 122.2, 122.1, 42.4, 28.4, 23.1; HRMS (EI) for C₁₃H₁₂N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 308.0289; found: 308.0292.

1,3-Thiazin-2-ones (4p). Colourless oil (286.6 mg, 89%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (m, 4H, Ar-H),), 7.16 (m, 2H, Ar-H),), 3.46 (m, 2H, CH₂N), 2.94 (m, 2H, CH₂S), 1.86 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 165.9, 139.3, 129.6, 129.1, 126.2, 43.4, 28.9, 24.5; HRMS (EI) for C₁₃H₁₂N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 322.0446; found: 322.0452.

1,3-Thiazin-2-ones (4q). Colourless oil (231.8 mg, 92%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.46 (m, 2H, CH₂N), 3.28 (q, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.93 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.48 (m, 2H, CH₂), 1.29 (t, *J* 6.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.4, 45.2, 41.3, 26.9, 26.1, 14.4; HRMS (EI) for C₈H₁₆N₂O₃S₂ [M⁺] calcd: 252.0602; found: 252.0609.

1,3-Thiazin-2-ones (4r). Colourless oil (226.1 mg, 85%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.83 (t, *J* 6.4 Hz, 4H, CH₂O), 3.62 (t, *J* 6.4 Hz, 4H, CH₂N), 3.49 (m, 2H, CH₂N), 3.02 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.51 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.9, 68.2, 54.2, 46.3, 26.9, 24.2; HRMS (EI) for C₈H₁₄N₂O₄S₂ [M⁺] calcd: 266.0395; found: 266.0401.

1,3-Thiazin-2-ones (4s). Colourless oil (252.0 mg, 78%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.56 (bs, 1H, NH), 8.83 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 8.42 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, Ar-H), 7.64 (m, 3H, Ar-H),), 6.99 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 3.47 (m, 2H, CH₂N), 2.88 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.34 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.1, 152.3, 148.9, 135.8, 134.6, 131.2, 128.2, 125.7, 121.1, 115.3, 46.4, 28.6, 23.7; HRMS (EI) for C₁₃H₁₃N₃O₃S₂ [M⁺] calcd: 323.0398; found: 323.0402.

1,3-Thiazin-2-ones (4t). Colourless oil (207.5 mg, 84%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.04 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 6.95 (d, 1H, *J* 8.6 Hz, Ar-H), 3.39 (m, 2H, CH₂N), 2.75 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, CH₂S), 2.46 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 166.4, 135.2, 129.2, 124.3, 46.1, 27.5, 23.9; HRMS (EI) for C₇H₉N₃O₃S₂ [M⁺] calcd: 247.0085; found: 247.0090.

Acknowledgements

This work has been financially supported by the CNRS, the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche and the Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) at MESRS (Ministry of Scientific Research, Algeria). We thank Dr. M. Giorgi for providing X-ray analysis of **4o**.

References

1. Bentley, R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 609-624.
<https://doi.org/10.1039/B418284G>
2. Jalilehvand, F. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1256-1268.
<https://doi.org/10.1039/B417595F>
3. Ramachary, D. B.; Kishor, M., Reddy, V. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 975-993.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200701014>
4. Cloonan, S. M.; Keating, J. J.; Butler, S. G.; Knox, A. J. S.; Jørgensen, G. A. M.; Peters, H.; Meegan M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4862-4888.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.027>
5. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807-8864.
<https://doi.org/10.1021/cr500235v>
6. Dunbar, K. L.; Scharf, D. H.; Litomska, A.; Hertweck C. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5521-5577.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00697>
7. Wang, W.; Zeng, F.; Bie, Q.; Dai, C.; Chen, C.; Tong, Q.; Liu, J.; Wang, J.; Zhou, Y.; Zhu, H.; Zhang Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6817-6821.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02942>
8. Sonada, N.; Yamamoto, G.; Natsukawa, K.; Kondo, K.; Murai S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1969-1972.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)72336-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)72336-7)
9. Dong, C.; Alper H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3489-3492.
<https://doi.org/10.1021/ol048706b>
10. Peudru, F.; Le Cavalier, F.; Lohier, J.-F.; Gulea, M.; Reboul V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5710-5713.
<https://doi.org/10.1021/ol4027446>
11. Ball, A. P., Brookes, G. R.; Farrell, I. D.; Geddes, A. M.; Gould I. *Chemotherapy* **1979**, *25*, 214-221.
<https://doi.org/10.1159/000237842>
12. Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Mollmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Cole S. T. *Science* **2009**, *324*, 801-804.
<https://doi.org/10.1126/science.1171583>
13. Wollina, U.; Hipler, U. C.; Seeling, A.; Oelschlager H. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2005**, *18*, 132-138. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2005**, *18*, 132-138.
<https://doi.org/10.1159/000084910>
14. Joshi, S.; Khosla N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3747-3751.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.08.017>
15. Jeon, H.; Jo, N. H.; Yoo, K. H.; Choi, J.-H.; Cho, H.; Cho, J. H.; Oh C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 358-364.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.10.006>

16. Kamal, A.; Reddy, K. S.; Ahmed, S. K.; Khan, N. A.; Sinha, R. K.; Yadav, J. S.; Arora S. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 650-658.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.10.006>
17. 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. Y.; Huang, Z.; Reilly, J. E.; Dinn S. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *15*, 617-620.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.11.041>
18. Supuran, C. T.; Maresca, A.; Gregan, F.; Remko M. J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 289-293.
<https://doi.org/10.3109/14756366.2011.649269>
19. Wasowski, C.; Gavernet, L.; Barrios, I. A.; Villalba, M. L.; Pastore, V.; Samaja, G.; Enrique, A.; Bruno Blanch, L. E.; Marder M. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *83*, 253-259.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.10.015>
20. Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 535-558.
<https://doi.org/10.1002/med.10047>
21. Nessaib, M.; Djahoudi, A.; Seridi, A.; Akkari, H.; Aouf, N. E.; Daran, J. C.; Abdaoui M. *Heterocycles* **2011**,
<https://doi.org/10.3987/COM-11-12145>
22. McDonald, R. I.; Stahl S. S. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5661-5664.
<https://doi.org/10.1002/ange.200906342>
23. Abdaoui, M.; Dewynter, G.; Montero J. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5695-5698.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01195-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01195-1)
24. Dewynter, G.; Abdaoui, M.; Regainia, Z.; Montero J. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14217-14224.
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00860-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00860-5)
25. Montero, J. L.; Dewynter, G.; Agoh, B.; Dclaunay, B.; Imbach, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3091-3094.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)88103-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)88103-4)
26. Agoh, B.; Dewynter, G.; Montero, J. L.; Leydet, A.; Imbach J. L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *5*, 867-872.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01195-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01195-1)

This paper is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

